

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

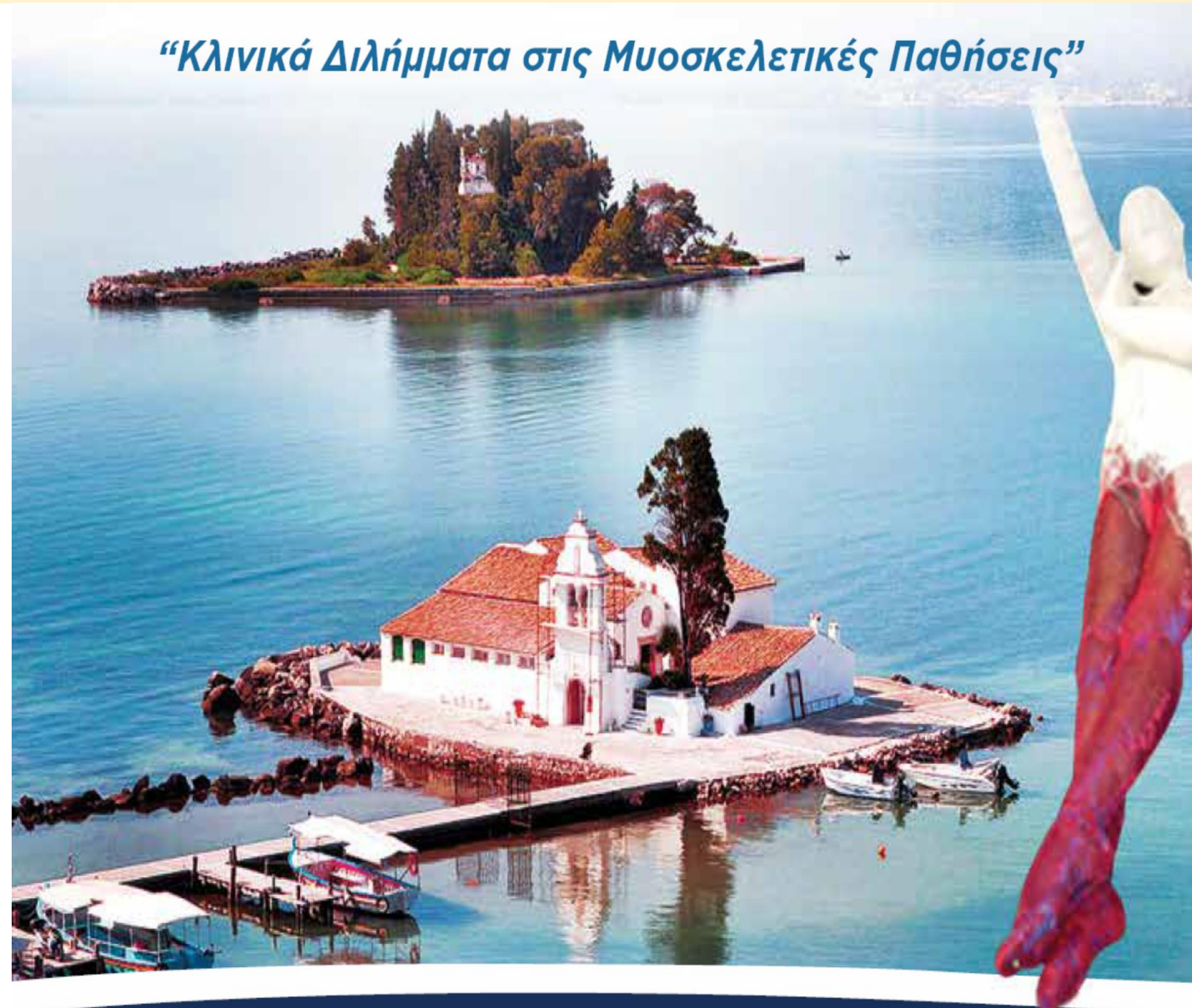
Meet the expert

Γιώργος Τροβάς
Ενδοκρινολόγος

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του
Μυοσκελετικού Συστήματος

“Θ.Γαροφαλίδης”

Πανεπιστήμιο Αθηνών

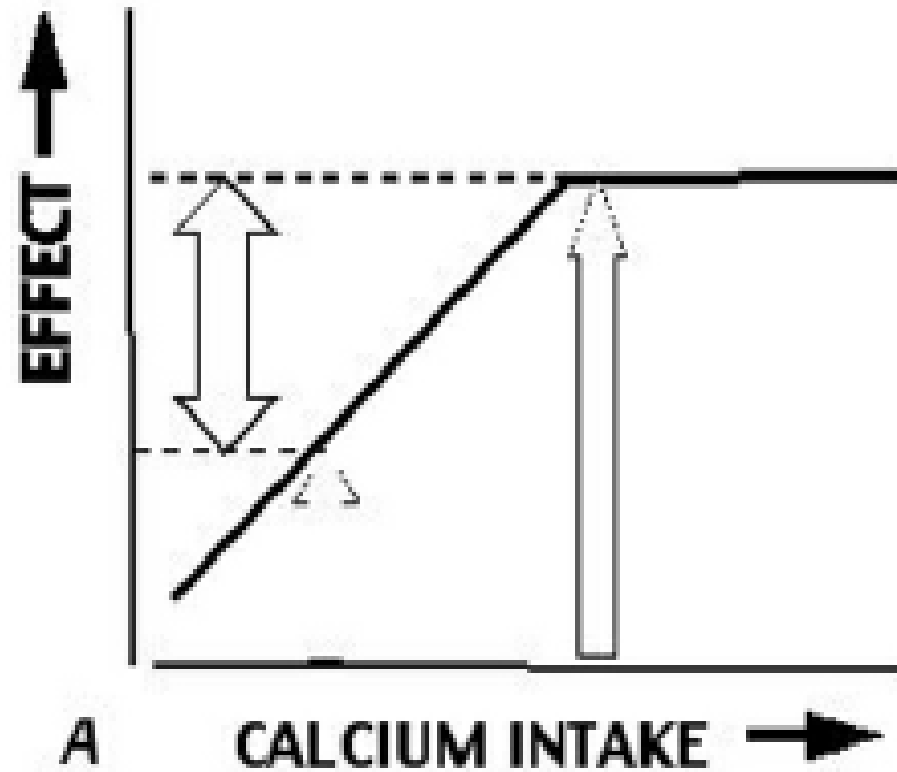


ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

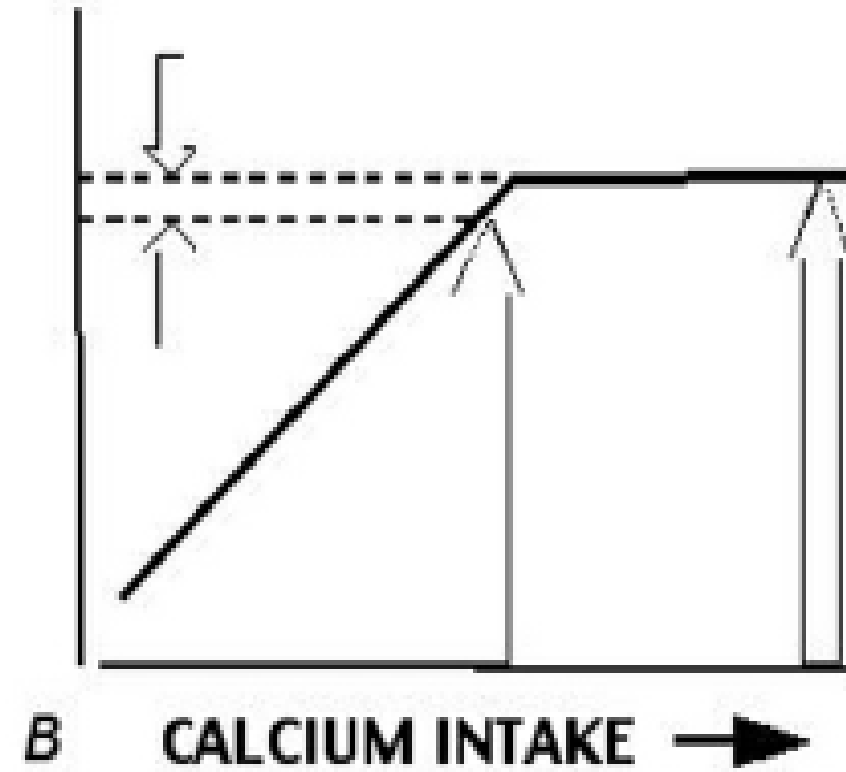
□ Αμοιβή για διαλέξεις:

- Φαρμασέρβ – Λίλλυ
- Amgen Hellas
- Servier
- Vianex
- ITF Hellas
- Merck Hellas
- AstraZeneca





VITAMIN D INTAKE



VITAMIN D INTAKE

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Ε. ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ¹ *, Γ. ΤΡΟΒΑΣ², Σ. ΤΟΥΡΝΗΣ², Κ. ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ², Α. ΓΑΛΑΝΟΣ², Γ. ΔΕΔΟΥΣΗΣ¹, Ν. ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ²

1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ

2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ “Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ”, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

- **10.216 άτομα 18-97 ετών**
- **Το 50% περίπου των ερωτηθέντων** είχαν ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου μικρότερη των 800mg δηλαδή δεν καλύπτουν την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη.
- **Υψηλό ποσοστό γυναικών <40 ετών** έχουν πολύ χαμηλή πρόσληψη: 24,7% προσλαμβάνει <400mg/ημέρα.
- Αντίστοιχα στις γυναίκες **> 80 ετών** το 36,2% καλύπτει τις ανάγκες σε ασβέστιο (πρόσληψη >1200mg/ημέρα).

Serum 25-hydroxyvitamin D status, quantitative ultrasound parameters, and their determinants in Greek population

Effimia V. Grigoriou¹ • George Trovas² • Nikolaos Papaioannou² • Polyzois Makras^{3,4} • Panagiotis Kokkoris^{3,4} • Ismene Dontas² • Konstantinos Makris⁵ • Symeon Tournis² • George V. Dedoussis¹

□ 970 άτομα ,18-86 ετών , γυναίκες (830) και άνδρες (133) από όλη την Ελλάδα :

- Αττική, Πελοπόννησος, Βοιωτία, Φωκίδα, Εύβοια, Χαλκίδα, Γαλαξίδι, Κάρυστος, Κύμη, Άμφισσα, Φθιώτιδα, Θεσσαλία, Μαγνησία, Μακεδονία, Σαλαμίνα, Λήμνος Πάτμος.
- Από αστικές και αγροτικές περιοχές.
- 50% των ατόμων **είχαν επίπεδα** βιταμίνης D κάτω από 20 ng/ml
- 8% είχαν **πολύ χαμηλά** κάτω από 10ng/ml

ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

>75nmol/l-30ng/ml Επάρκεια

50-75nmol/l-20-30ng/ml Ανεπάρκεια

25-50nmol/l-10-20ng/ml Έλλειψη

<25nmol/l-10ng/ml Σοβαρή έλλειψη

Table 1 Definitions of vitamin D deficiency and sufficiency according to different advisory bodies.

Serum 25(OH)D concentration (nmol/L)	Institute of Medicine (2)	Endocrine Society (1)	EFSA (29)	SACN (27)	ECTS (this paper)
<25/30 10-12ng/ml	Deficient	Deficient	Deficient	Deficient	Severely deficient
25-50 10-20ng/ml	Uncertain*	Deficient	Deficient		Deficient
50-75 20-30ng/ml	Sufficient	Insufficient	Sufficient		Sufficient
>75 >30ng/ml		Sufficient			

*According to the IOM serum 25(OH)D 30-50 nmol/L can be adequate or inadequate.

Scientific Advisory Committee on Nutrition [SACN] UK
European Food Safety Authority [EFSA] Europe



MEET THE EXPERT FOR VITAMIN D

Παρασκευή Αλεξ. Τζώρτζη, MSc
Ορθοπαιδικός χειρουργός

11ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ 2019



Σύγκρουση συμφερόντων



Πρέπει να μετράμε βιταμίνη D σε όλους τους ασθενείς;



LeBlanc ES et al. Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 ;162:109-122.

Lin KW1. Vitamin D Screening and Supplementation in Primary Care: Time to Curb Our Enthusiasm: *Am Fam Physician.* 2018 Feb 15;97(4):226-227.

Ferrari R, Prosser C. Testing Vitamin D Levels and Choosing Wisely. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):1019-1020.

Choosing Wisely. American Society for Clinical Pathology: don't perform population based screening for 25-OH-vitamin D deficiency.

<http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-clinical-pathology-population-based-screening-for-vitamin-d-deficiency/>. Published February 21, 2013.

**Όλες οι επιστημονικές εταιρείες στον κόσμο
δεν συνιστούν τη μέτρηση ρουτίνας των
επιπέδων 25(OH)D αλλά μόνο σε άτομα
υψηλού κινδύνου**



Ποιοί είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγηση της;



1. Παθήσεις των οστών
2. Γεροντική ηλικία
3. Σκούρο χρώμα δέρματος
4. Παχυσαρκία σε ενήλικες και παιδιά
5. Κύηση ή γαλουχία
6. Αθλητές
7. Χρόνια νεφρική νόσος
8. Ηπατική Ανεπάρκεια
9. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
10. Φαρμακευτική αγωγή
11. Κοκκιωματώδεις νόσοι

LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)

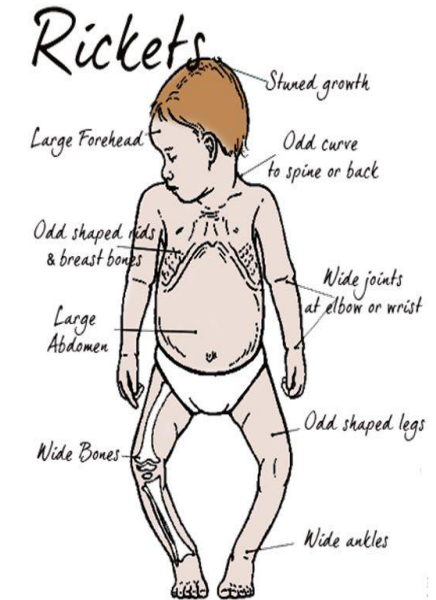
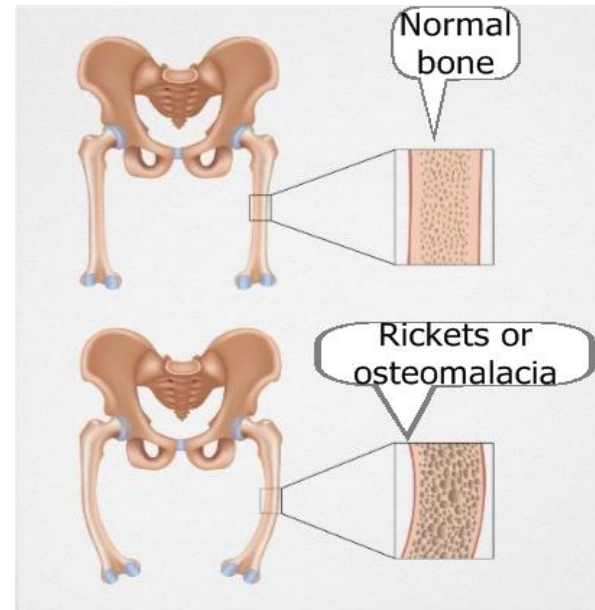


Ποιοι είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγησή της;

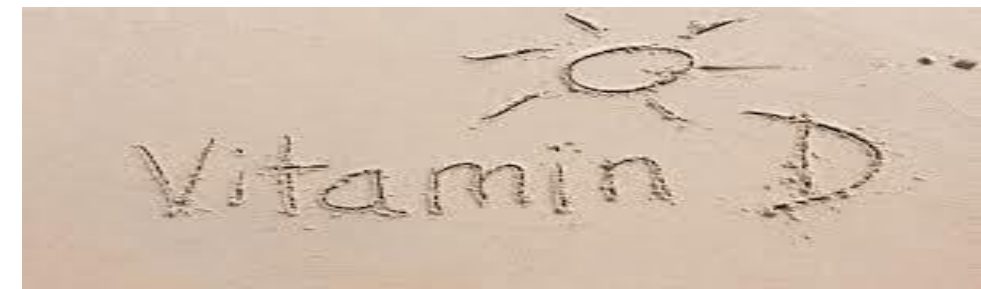


Παθήσεις των οστών

- Ραχίτιδα
- Οστεομαλακία
- Οστεοπόρωση
- Κάταγμα υψηλής ενέργειας
- Υπερπαραθυρεοειδισμός



LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)



Ποιοί είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγηση της;



1. Γεροντική ηλικία

- Ιστορικό πτώσεων
- Κάταγμα χαμηλής ενέργειας

2. Σκούρο χρώμα δέρματος

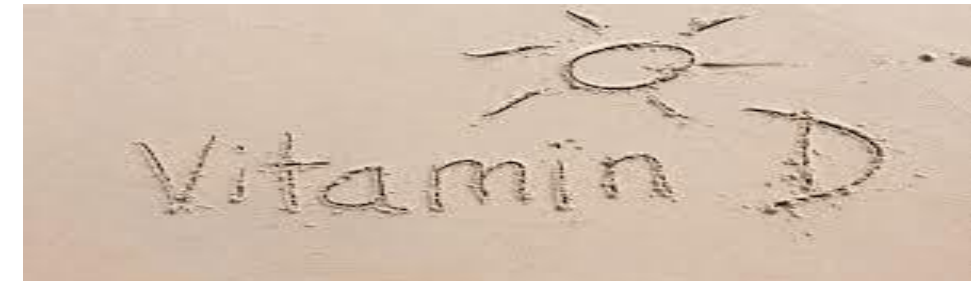
- Αφροαμερικανοί
- Αφρικανοί
- Ισπανική καταγωγή
- Ασιάτες

3. Κύηση ή γαλουχία (με παράγοντες κινδύνου)

- Σκούρο δέρμα
- Υπέρβαρες
- Διαβήτη κύησης
- Πολύ χαμηλή έκθεση στον ήλιο



LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)

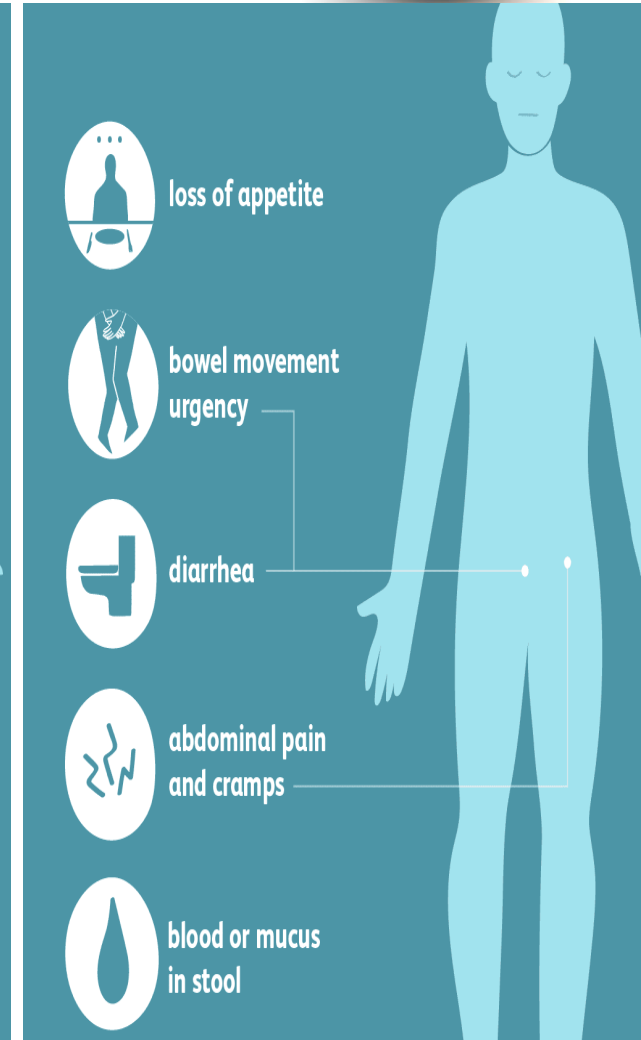
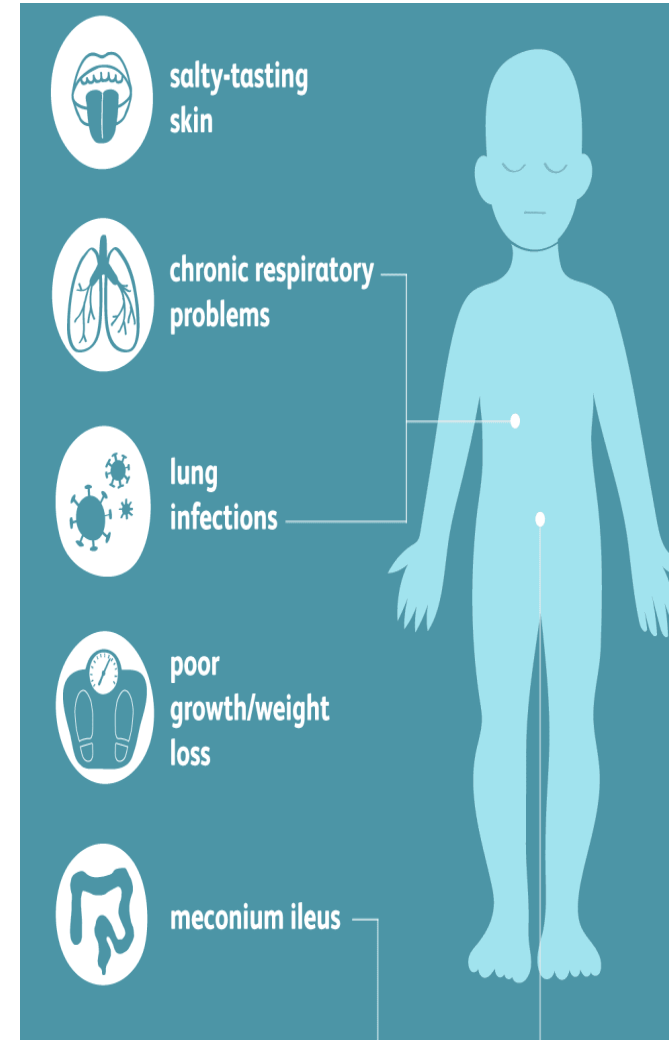


Ποιοί είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγηση της;



Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

- Κυστική ίνωση
- Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
- Βαριατρικές επεμβάσεις
- Ακτινική εντερίτιδα
- Κοιλιοκάκη
- Γαστρεκτομή



*LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)*

Ποιοί είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγηση της;



Φαρμακευτική αγωγή

- Αντιεπιληπτικά φάρμακα
- Γλυκοκορτικοειδή
- Αντιρετροικά φάρμακα
- Αντιμυκητιασικά φάρμακα
- Χολεστυραμίνη



*LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)*

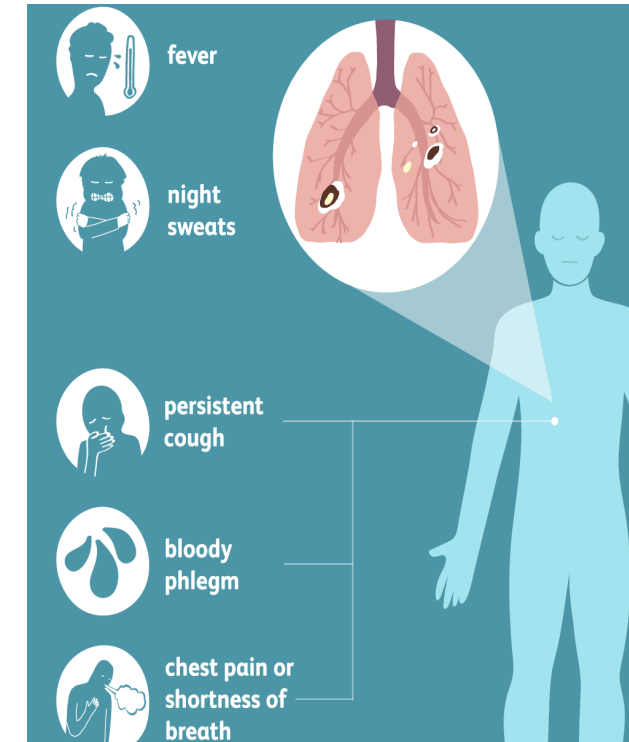
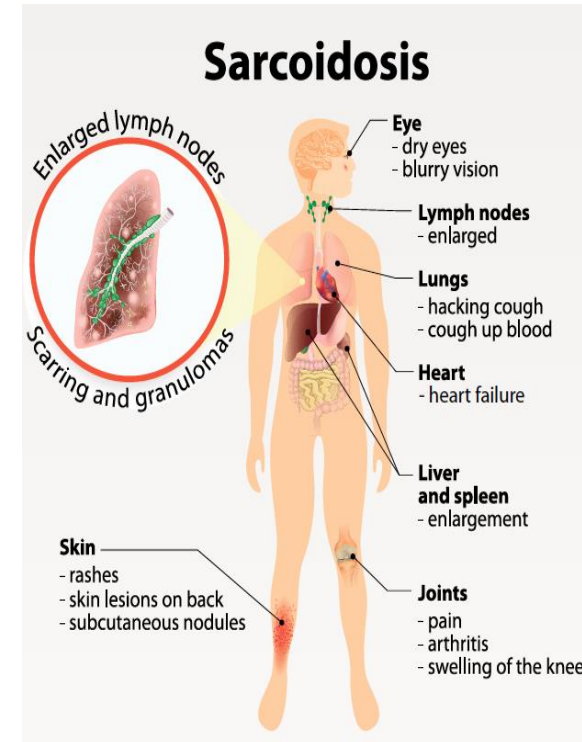


Ποιοί είναι οι υποψήφιοι ασθενείς για τη χορήγηση της;

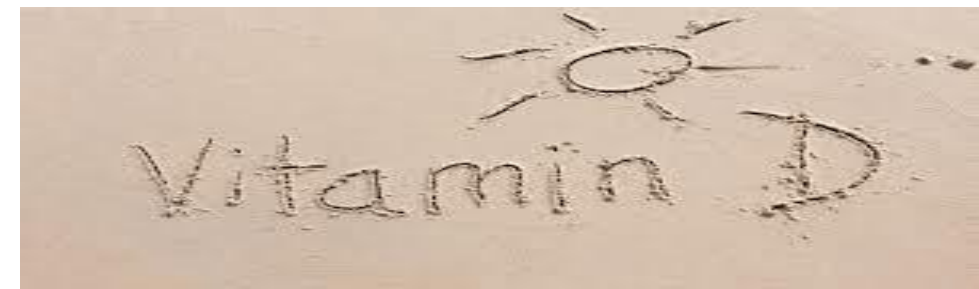


Κοκκιωματώδεις νόσοι

- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση
- Ιστοπλάσμωση
- Κοκκιδιομύκωση
- Βηρυλλίωση



LeFevre ML1, LeFevre NM2 .Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018 Feb 15;97(4):254-260
Elios (2019)



D3 ή D2;



Laura Tripkovic et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis, The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 95, Issue 6, 1 June 2012, Pages 1357–1364

Olibery B et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. European Journal of Clinical Nutrition(2015) volume 69, pages 697–702

Shieh, Albert et al. “Effects of High-Dose Vitamin D2 Versus D3 on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance” Journal of clinical endocrinology and metabolism vol. 101,8 (2016): 3070-8.

D3

1. Φαίνεται ότι η D3 είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό
2. Επιτρέπει τη διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων της 25(OH)D για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα



Από το στόμα ή ενδομυϊκά;



1. Και οι δύο οδοί χορήγησης είναι αποτελεσματικοί
2. Η χοληκαλσιφερόλη είναι 2 φορές πιο ισχυρή από την εργοκαλσιφερόλη στην αύξηση της 25(OH)D του ορού, αν χορηγείται από το στόμα σε bolus δόση.

Gupta, Nitin et al. "Effect of oral versus intramuscular Vitamin D replacement in apparently healthy adults with Vitamin D deficiency" Indian journal of endocrinology and metabolism vol. 21,1 (2017): 131-136.

Gorman S1 Et al. "High-Dose Intramuscular Vitamin D Provides Long-Lasting Moderate Increases in Serum 25-Hydroxvitamin D Levels and Shorter-Term Changes in Plasma Calcium." J AOAC Int. 2017 Sep 1;100(5):1337-1344

Romagnoli E et al (2008): "Short and long term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of Vit D2 or Vit D3 in the elderly." J Clin Endocrinol Metab, 93(8): 3015-3020



Υψηλές ή χαμηλές δόσεις;



1. Η καθημερινή χορήγηση είναι πιο αποτελεσματική στην βελτίωση της μυϊκής ισχύος
2. Μια υψηλή δόση αυξάνει πιο αποτελεσματικά τα επίπεδα της βιτ D
3. Οι υψηλές δόσεις της βιταμίνης D δεν είχαν καλύτερα αποτελέσματα από τις χαμηλές δόσεις βιταμίνης D στην **βελτίωση της λειτουργικότητας των κάτω άκρων**.
4. Αντίθετα οι υψηλές δόσεις σχετίζονται με **αυξημένο κίνδυνο πτώσεων**.
5. Οι **μέτριες** δόσεις καθημερινής χορήγησης βιταμίνης D **μειώνουν** τις πτώσεις.

Apaydin, Mahmut et al. "The effects of single high-dose or daily low-dosage oral colecalciferol treatment on vitamin D levels and muscle strength in postmenopausal women" *BMC endocrine disorders* vol. 18,1 48.

William Hung. High-Dose Vitamin D Supplementation May Lead to Increased Risk of Falls. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2016 February;23(2)

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175–183.

Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:317-322.



Υψηλές ή χαμηλές δόσεις;



Serum 25OHD nmol/L	Vitamin D threshold and treatment advice
<30 (12ng/ml)	Deficient - Treatment recommended
30-50 (12-20 ng/ml)	Inadequate in some people - Treatment is advised in patients with the following: fragility fracture, documented osteoporosis or high fracture risk, treatment with antiresorptive medication for bone disease, symptoms suggestive of vitamin D deficiency, increased risk of developing vitamin D deficiency in the future because of reduced exposure to sunlight, religious/cultural dress code, dark skin, etc., raised parathyroid hormone (PTH), medication with antiepileptic drugs or oral glucocorticoids, conditions associated with malabsorption.
>50 (>20ng/ml)	Sufficient for almost the whole population - Provide reassurance and give advice on maintaining adequate vitamin D levels through safe sunlight exposure and diet.

NHS (2017): What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency?



Υψηλές ή χαμηλές δόσεις;



Indication	Adult	Child
Vitamin D deficiency	Orally: loading dose up to a total of 300,000 IU given as weekly or daily split doses (e.g. 50,000 IU once a week for 6 weeks; 20,000 IU twice a week for 6 weeks; 4,000 IU daily for 10 weeks). Followed by maintenance doses of 800 IU a day	Treatment (orally): • Age 1-6 months: 3,000 IU daily for 8-12 weeks • Age 6 months-12 years: 6,000 IU daily for 8-12 weeks • Age 12-18 years: 10,000 IU daily for 8-12 weeks Prevention (orally): • Premature babies: 400 units daily • All other ages: 600 units daily

NHS (2017): What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency?



Υψηλές ή χαμηλές δόσεις;



Maintenance Therapy:

1. For those with documented vitamin D deficiency and where the underlying cause for this cannot be rectified, on-going maintenance therapy is advisable.
2. For patients that are at high risk of vitamin D deficiency, lifestyle advice should be given. If this cannot be adhered to, an on-going maintenance dose should be considered.

NHS (2017): What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency?



Το σωματικό βάρος επηρεάζει τη δόση και τον τρόπο χορήγησης;



Walsh, J.S. et al. (Vitamin D in obesity. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity(2017), 24(6),pp. 389-394.

Ekwaru Jp, et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS One. 2014;9(11)

Carrelli A, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. J Bone Miner Res. 2016;32(2):237-242.

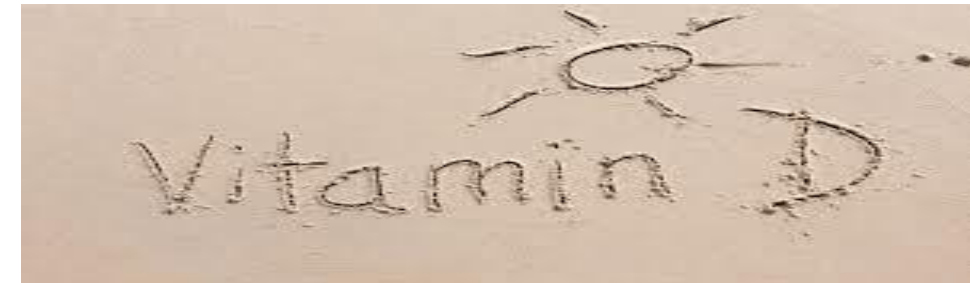
Chrysostomou S, Saranti E. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Treatment of Overweight and Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. (2017) J Obes Ther 1:2.

Cristiana Cipriani et al. Vitamin D and Its Relationship with Obesity and Muscle (2014) International Journal of Endocrinology

- Η παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D.
- Οι παχύσαρκοι χρειάζονται **υψηλότερες δόσεις** φόρτισης και μετέπειτα διατήρησης της βιταμίνης D.
- **BMI>25 => ανάγκη αυξημένης δόσης**
- **Ημερήσια αναγκαία δόση *1,5 (για τους υπέρβαρους) έως *2-3 (για τους παχύσαρκους)**

* **BMI 25-29,9=υπέρβαροι**

* **BMI>30= παχύσαρκοι**



Ποια είναι η επίδραση της τροφής;



❑ Η τροφή **δεν έχει** σημαντική επίδραση στην αύξηση της βιταμίνη D.

Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D είναι:

- Λιπαρά ψάρια: σολωμός, σαρδέλες, πέστροφα, ρέγγα, χέλι
- Κρόκος αυγού
- Μαργαρίνη, μερικά δημητριακά για πρωινό, βρεφικά γάλακτα και μερικά γιαούρτια «ενισχυμένα» με βιταμίνη D
- Η βιταμίνη D καλό είναι να λαμβάνετε με το μεγαλύτερο γεύμα.

- <https://www.bda.uk.com/foodfacts/VitaminD.pdf>
- Mulligan Guy(2010): “Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher levels of 25(OH)D:JBMR, vol25(4),928-930



Δράσεις της βιταμίνης D στο μυοσκελετικό σύστημα



✓ **Μυϊκή ισχύς**

✓ **Ταλάντευση σώματος**

✓ **Φυσική απόδοση**

A: η σύσταση βασίζεται σε τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ή τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση

B: η σύσταση βασίζεται σε μικρής κλίμακας μελέτες

C: σύσταση ειδικού.

1. Τα ευπαθή ηλικιωμένα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D, ιδιαίτερα εκείνα που ζουν σε ιδρύματα (που υποδηλώνουν μειωμένη έκθεση στον ήλιο και αδυναμία) επωφελούνται από τη συμπλήρωση βιταμίνης D. **A**
2. Συνολικά, υποστηρίζεται μια θετική επίδραση της καθημερινής συμπλήρωσης βιταμίνης D ημερήσια δόση των 1000 IU στη μυϊκή λειτουργία, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα με ανεπάρκεια. **B**



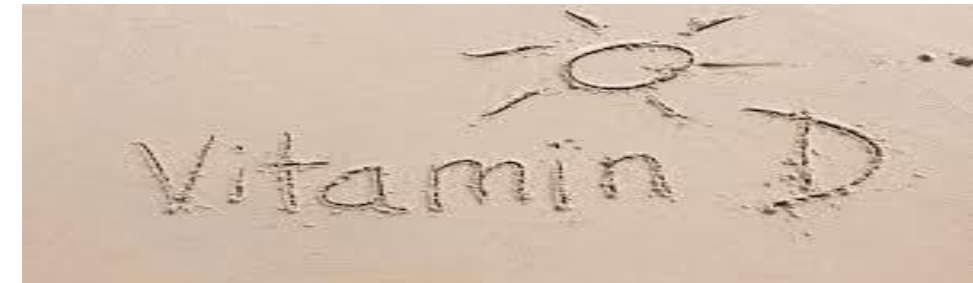
Δράσεις της βιταμίνης D στο μυοσκελετικό σύστημα



3. Σε αυτό το στάδιο (και με λίγες ενδείξεις στον τομέα αυτό), η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε νέους (χωρίς ραχίτιδα) δεν έχει σαφή αποτελέσματα στη σωματική απόδοση. **A**

4. Δεν υπάρχουν προφανείς διαφορές μεταξύ των μελετών που κατέδειξαν και αυτών που δεν κατέδειξαν κάποιο όφελος από την χρήση της βιταμίνης D όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ατόμων που συμπεριέλαβαν και των επιδράσεων της θεραπείας στα επίπεδα πλάσματος της 25(OH)D ή της PTH. **B**

5. Δεν υπάρχει ομοφωνία για την ευεργετική επίδραση της βιταμίνης D, καθώς έχουν δημοσιευθεί περισσότερα άρθρα που υποστηρίζουν την έλλειψη παρά την ύπαρξη επίδρασης. **A**





Παρουσίαση περιστατικού

□ Γυναίκα 87 ετών Υ=150cm, Β=60Kg με ιστορικό **κατάγματος του ισχίου AP** (2016) και δυσκολία βάδισης, σας στέλνει με την κόρη της τις ακόλουθες εργαστηριακές εξετάσεις:

- Ht=38.8%
- TKE=17
- Kr=1.26(0.5-1.12)
- Ca=8.4mG/ml
- P=3.7mg/ml
- **PTH=689pg/ml(10-65)**
- **25OHD3=4ng/ml**
- **ALP=267UI/L(36-104)**
- Mg=1.88 (1.70-2.50).

Ποιά είναι η προσέγγιση σας στην ασθενή ;

- ΜΟΠ: BMD Αυχ ΔΕ=0.582 T=-3.3 Σύνολο =0.594 T=-3.4
- Ατομικό ιστορικό : υπέρταση (ΑΜΕΑ), Γλαύκωμα.



Παρουσίαση περιστατικού

- Πρώτα θα διορθώσουμε τα επίπεδα της βιταμίνης D
- Χρειαζόμαστε τιμή αλβουμίνης για να υπολογίσουμε το αληθινό ασβέστιο
- Είναι πραγματικά τόσο υψηλή η τιμή της PTH?
- Estimated creatinine clearance=29,79 ml/min
- Η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση δείχνει αυξημένη οστική εναλλαγή

□ Θα χορηγήσουμε

- 1000mg ασβεστίου
- 4000IU (20 σταγόνες) καθημερινά για 50 ημέρες
- Καλή ενυδάτωση και συμβουλές διατροφής για τη ΧΝΑ

➤ Μετά τη διόρθωση της βιταμίνης D ($>20\text{ng/ml}$) (νέος αιματολογικός έλεγχος) και χορήγηση denosumab εφόσον η PTH επανέλθει στα φυσιολογικά.



*Γιατί οι Φαιάκοι για σπαθιά δεν νοιάζονται ή δοξάρια,
μον' για κατάρτια και κουπιά κι ισόμετρα καράβια,
που στον αφρό της θάλασσας τα χαίρονται να τρέχουν.
(Ομήρου Οδύσσεια, Ραψωδία ζ', Μετάφραση Ζ. Σιδέρη)*





Σας ευχαριστώ πολύ!





Βιταμίνη D

Ένας μύθος στην κλινική πραγματικότητα

Ελευθεριάδου Φοίβη Αντιγόνη

Ειδικός Ρευματολόγος

Λειβαδιά

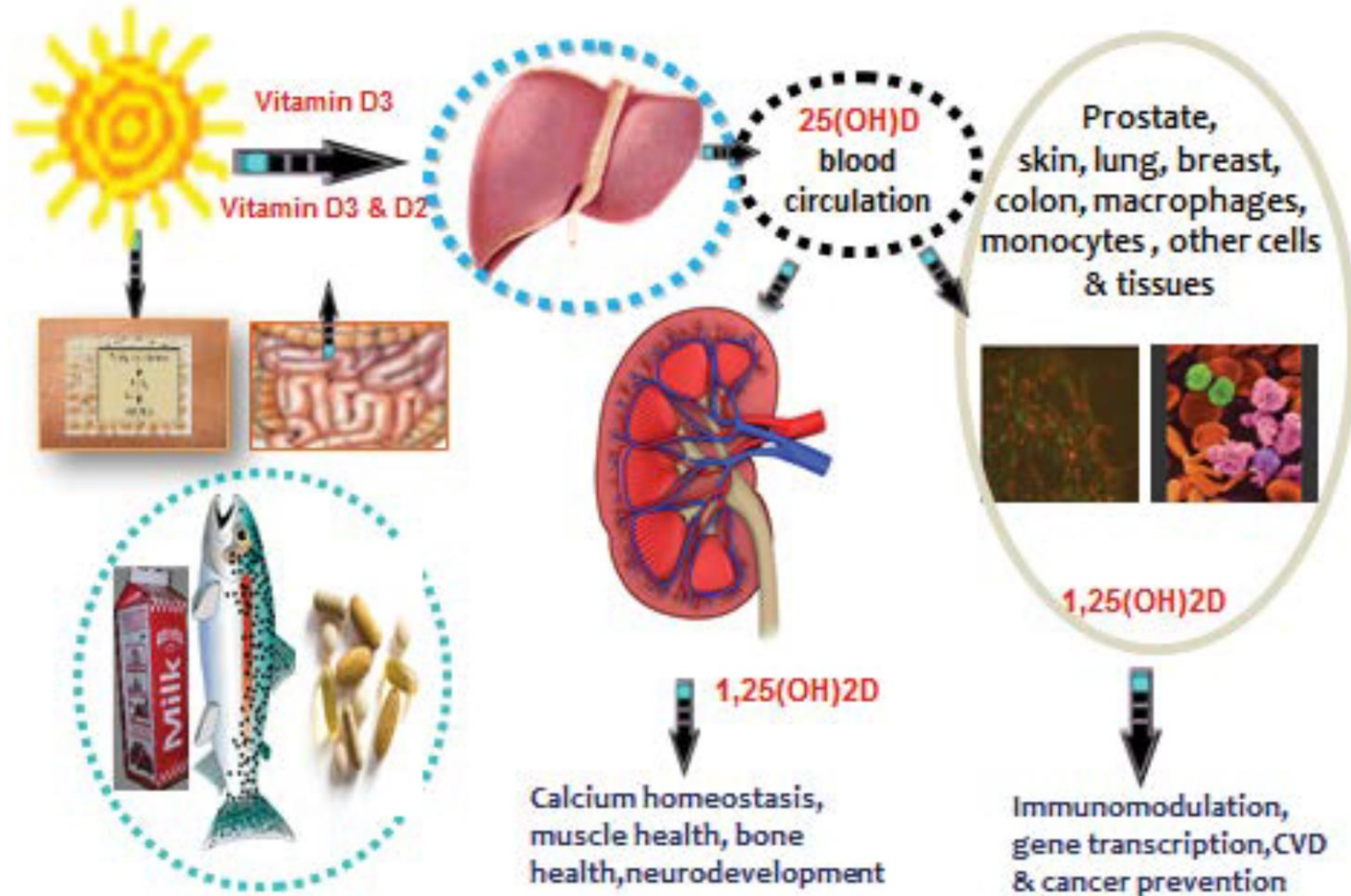
“Κλινικά Διλήμματα στις Μυοσκελετικές Παθήσεις”

Σύγκρουση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή γι' αυτή την παρουσίαση



Ποιός είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στον οργανισμό – Ο ρόλος των VDRs



Haq A et al. (2009) Middle East Laboratory, 12:6-10.



Ποιός είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στον οργανισμό – Ο ρόλος των VDRs

- ❑ Ο κύριος ρόλος : ομοιοστασία του Ca και του P
- ❑ VDR: μεγάλη δεσμευτική ικανότητα της 25(OH)D
- ❑ 1,25(OH)₂D αλληλεπιδρά με τον VDR:
 - Λεπτό έντερο : απορρόφηση Ca και P
 - Ανώριμοι οστεοκλάστες → ώριμοι οστεοκλάστες
 - Νεφρό: επαναρρόφηση Ca



Ποιός είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στον οργανισμό – Ο ρόλος των VDRs

☐ VDRs σε πληθώρα ιστών και κυττάρων

- εγκεφάλου, λείο μυϊκό ιστό των αγγείων, προστάτη, μαστούς , μακροφάγα

☐ Αναστολή κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επαγωγή τελικής διαφοροποίησης

- Αναστολή αγγειογένεσης
- Πρόκληση παραγωγής ινσουλίνης
- Επαγωγή απόπτωσης
- Αναστολή παραγωγής ρενίνης
- Διέγερση παραγωγής καθελσιδίνης από τα μακροφάγα



Ποιά είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της 25OHD3?

- Μέθοδος ανταγωνισμού για τη δεσμευτική πρωτεΐνη (Competitive protein bonding assay, CPBA).
- Ανταγωνιστικές ανοσοχημικές τεχνικές (competitive immunoassays)
- Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High performance liquid chromatography, HPLC)
- Υγρή χρωματογραφία συνδυασμένη με φασματομετρία μάζας LC- MS/MS



Σε ποιές περιπτώσεις μετράμε την 1,25 υδροξυ?

- Υποψία ανεπάρκειας 1α – υδροξυλάσης
- Διαφορική διάγνωση υποσφωταιμικών συνδρόμων
- Διερεύνηση υπερασβεστιαμίας, επιβεβαίωση εξωνεφρικής παραγωγής
- Διερεύνηση μεταλλάξεων VDR
- (Μειωμένη νεφρική λειτουργία)



Τα βασικά επίπεδα της 25OHD3 επηρεάζουν την επιλογή και τη συχνότητα των δόσεων? Διάρκεια θεραπείας και επαναξιολόγηση (κάθε πότε)

☐ **Αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα,**

- Σε vit D < 10 – 12 ng/ml δόση φόρτισης 25.000 - 50000 IU οαω για 2-3 μήνες

☐ **Μεγαλύτερες δόσεις :** παχύσαρκους, λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, σ. δυσαπορρόφησης

- Ca στους 3 και 6 μήνες
- 25(OH)D στους 3 μήνες



Παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στην δόση αναπλήρωσης της VitD

- Επίπεδα 25(OH) D
- Ηλικία
- Φυλή / έθνος
- Σωματότυπος, παχυσαρκία
- Νεφρική λειτουργία
- Γεωγραφική τοποθεσία
- Φύλο
- Ca/P
- Γενετικοί
- Χρήση οιστρογόνων
- Χορήγηση D2 ή D3



Ποιές είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της βιταμίνης D – Τοξικότητα – Αλόγιστη χρήση συμπληρωμάτων

- Τοξικότητα από την παραγωγή vit D από το δέρμα ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ
- ΣΠΑΝΙΑ από συμπληρώματα
- Μη ειδικά συμπτώματα : ναυτία, απώλεια όρεξης, δυσκοιλιότητα, αδυναμία, απώλεια σωματικού βάρους
- Πολύ υψηλά επίπεδα Vit D οδηγεί σε : υπερασβεστιαμία, αρρυθμίες, σύγχυση, ασβεστοποίηση μαλακών μορίων και νεφρών



Vitamin D Toxicity–A Clinical Perspective

Ewa Marcinowska-Suchowierska^{1}, Małgorzata Kupisz-Urbańska¹, Jacek Łukaszewicz², Paweł Płudowski³ and Glenville Jones⁴*

- ❑ **Acute toxicity** would be caused by doses of vitamin D probably in excess of 10,000 IU/day, which result in serum 25(OH)D concentrations >150 ng/ml (>375 nmol/l).
 - That level is clearly more than the IOM-recommended UL of 4,000 IU/day, is characterized by hypercalciuria, hypercalcemia, elevated 25(OH)D >150 ng/ml (>375 nmol/l), and usually normal or slightly increased 1,25(OH)₂D concentration.
- ❑ **Potential chronic toxicity** would result from administration of doses above 4,000 IU/day for extended periods, possibly for years, that cause serum 25(OH)D concentrations in the 50–150 ng/ml (125–375 nmol/l) range

❑ Οξεία τοξικότητα:

- Σε δόσεις > 10000 IU/d → vit d > 150 ng/ml.
- Υπερασβεστιουρία , υπερασβεστιαμία, vit D > 150ng/ml, 1,25(OH)D φυσιολογική ή ελάχιστα αυξημένη

❑ Πιθανή χρόνια τοξικότητα:

- Δόσεις > 4000 IU/D σε καθημερινή βάση για μεγάλο χρονικό διάστημα , χρόνια
- Vit D 50-150 ng/ml



Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

1. ΔΕΡΜΑ

- Διαφοροποίηση και αντιπρολλαπλασιαστική ικανότητα στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα
- Κλινικά: τοπική θεραπεία ή από το στόματος ανάλογα της vit D για την δερματικές παθήσεις όπως ψωρίαση
- ΔΕΝ υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες

2. Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης

- Χαμηλά επίπεδα D έχουν συνδεθεί σε μελέτες παρατήρησης με την παθοφυσιολογία του ΣΔ, της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου



Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

3. Μείωση πτώσεων και βελτίωση της ποιότητας της ζωής

- Η μυοπάθεια της υποβιταμίνωσης D αφορά μυϊκές ίνες τύπου II
 - Vit D < 10 ng/ml : μυϊκή αδυναμία
 - Άτομα σε ιδρύματα : μυϊκή αδυναμία, οστικά άλγη, frailty, κατάγματα
 - Μετα-ανάλυση του Murad et al: στατιστικά σημαντική μείωση των πτώσεων με vit D
- Συμπεράσματα από μελέτες για τον πόνο και την ποιότητα ζωής είναι περιορισμένα λόγω της ετερογένειας του πληθυσμού, το μέγεθος της κοορτής, τον ορισμό του αποτελέσματος



Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

4. Καρκίνος

- Vit D : πρόαγει την κυτταρική διαφοροποίηση, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων , έχει αντιφλεγμονώδη, προαπτωτικές και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες
 - Μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει χαμηλά επίπεδα Vit D με θνητότητα και επίπτωση καρκίνου
- Καμία μεγάλου εύρους μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ Vit D και επίπτωση του καρκίνου



5. Καρδιαγγειακά συμβάματα

- Σε συστηματική ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ vit D και υπέρτασης ή λιπιδίων
- Χαμηλά επίπεδα Vit D συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
- Δεν συνίσταται χορήγηση vit D για πρόληψη

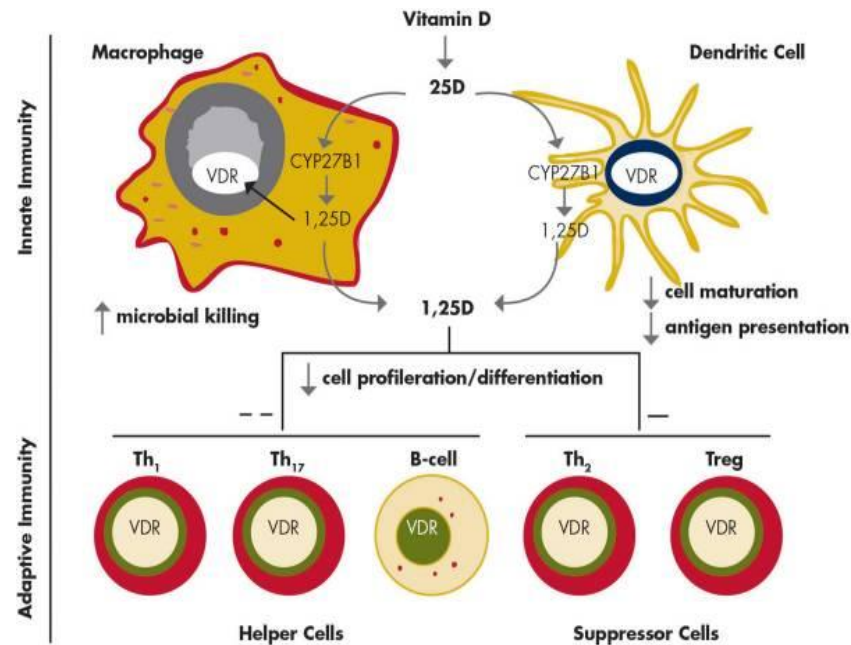


Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

6. Ανοσία

□ *In vitro* :

- Λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα-μακροφάγα εκφράζουν VDR σε παρουσία αντιγόνου
- Περιορισμός του πολλαπλασιασμού τους
- Διεγερμένα μακροφάγα από κοκκιωματώδεις νόσους συνθέτουν 1,25(OH)₂D
- T – cell IFN – γ



□ *In vivo* :

- Χρήση 1 α μεταβολιτών στην ψωρίαση
- Υπερασβεστιαιμία και υπερασβεστιουρία σε κοκκιωματώδεις νόσους
- Τέλη 1800 και αρχές του 1900 θεραπεία της φυματίωσης σε ψηλά υψόμετρα και ηλιοφάνεια
- Συγκέντρωση 25(OH)D-CYP27B1-hydroxylase stimulating Th1 cytokine IFN-γ και παραγωγή 1,25-(OH)₂D σε ενεργά κοκκιωματώδη νοσήματα

Endocr Rev. 2012 Jun; 33(3): 456–492



Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

- ❑ Κλινικές παρατηρήσεις συσχέτισης παθήσεων όπου εμπλέκεται παθογενετικά ο TLR με χαμηλή vit D
 - Αθηροσκλήρυνση
 - Καρκίνος παχέως εντέρου
 - Λοιμώσεις : μυκοβακτήρια, βακτήρια , ιοί
- ❑ Ανεπαρκή στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της χρήσης Vit D για θεραπεία και πρόληψη.
- ❑ Ανάλογα vit D στην θεραπεία της ψωρίασης



Βιταμίνη D και εγκυμοσύνη

- 25(OH) διαπερνά τον πλακούντα ενώ η 1,25(OH)₂D όχι
 - Παρουσία VDR στον πλακούντα, τροφοβλάστες
 - Η προεκλαμψία θεωρείται πάθηση δυσλειτουργικών τροφοβλαστών
 - Μελέτες παρατήρησης δεν επιβεβαίωσαν σχέση μεταξύ χαμηλής vit D και δυσμενών μαιευτικών/νεογνικών εκβάσεων
- Η βιταμίνη D στην εγκυμοσύνη δίδεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες



Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

❑ Συμπεράσματα

- Πλειοτροπική ορμόνη
- Κύριοι στόχοι : έντερο , οστά, νεφροί
- Μεταβολές στην απορρόφηση Ca : καρδιακή και σκελετικοί μύες
 - Πτώσεις σε ηλικιωμένους και σε ιδρύματα
- Κλινικές μελέτες για τον ρόλο στην ανοσία, δερματικό ή άλλες μορφές καρκίνου, καρδιαγγειακό, ΣΔ, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- ❑ Γυναίκα 75 ετών ,Υ=160,Β=65 Kg παραπονείται για διάχυτες μυαλγίες καταβολή και δυσκολία βαδίσματος από 3 μήνου.
- Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Ca=8,5mg/ml, P=2,8mg/ml
- Kp =0,7mg/ml ALP= 170 UI/L,(36-104), PTH =120 pg/ml(10- 65)
- 25OHD3=7ng/ml
- Λοιπός έλεγχος κφ, ήπιος ΣΔ ΙΙ υπό μετφορμίνη 850mg X 2
- ΟΠ αυχ ΔΕ T score =-1.3



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

□ Ετέθη σε αγωγή με one-alpha 1μg ημερησίως

□ 3 μήνες μετά αναφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων και ο νέος έλεγχος είναι ο εξής:

- Ca=9mg/ml, P=3,1mg/ml, PTH=40pg/ml, ALP=90UI/L
- 25OHD3=4ng/ml
- Ca ούρων 24ωρου=260mg/24

□ Πως εξηγείτε τα αποτελέσματα και ποιά η περαιτέρω αντιμετώπιση της ασθενούς?



Το σκεπτικό

- 25(OH)D προβιταμίνη
- 1,25(OH)₂D ενεργός μεταβολίτης με ισχυρή δέσμευση με τον VDR
- Ο καταβολισμός της 1,25(OH)₂D ελέγχεται αυστηρά από ένα πολύπλοκο μηχανισμό στον οποίο συμμετέχουν η PTH, το Ca, ο P , ο FGF – 23 αλλά κ η ίδια 1, 25(OH)₂D
- Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της 1,25(OH)₂D , θα χορηγούσα δόση συντήρησης Vit D και θα μετρούσα στην συνέχεια την 25(OH)D₃



Σας ευχαριστώ πολύ!



Ελευθεριάδου Φοίβη Αντιγόνη

VITAMIN D

Meet the expert: Τα συμπεράσματα

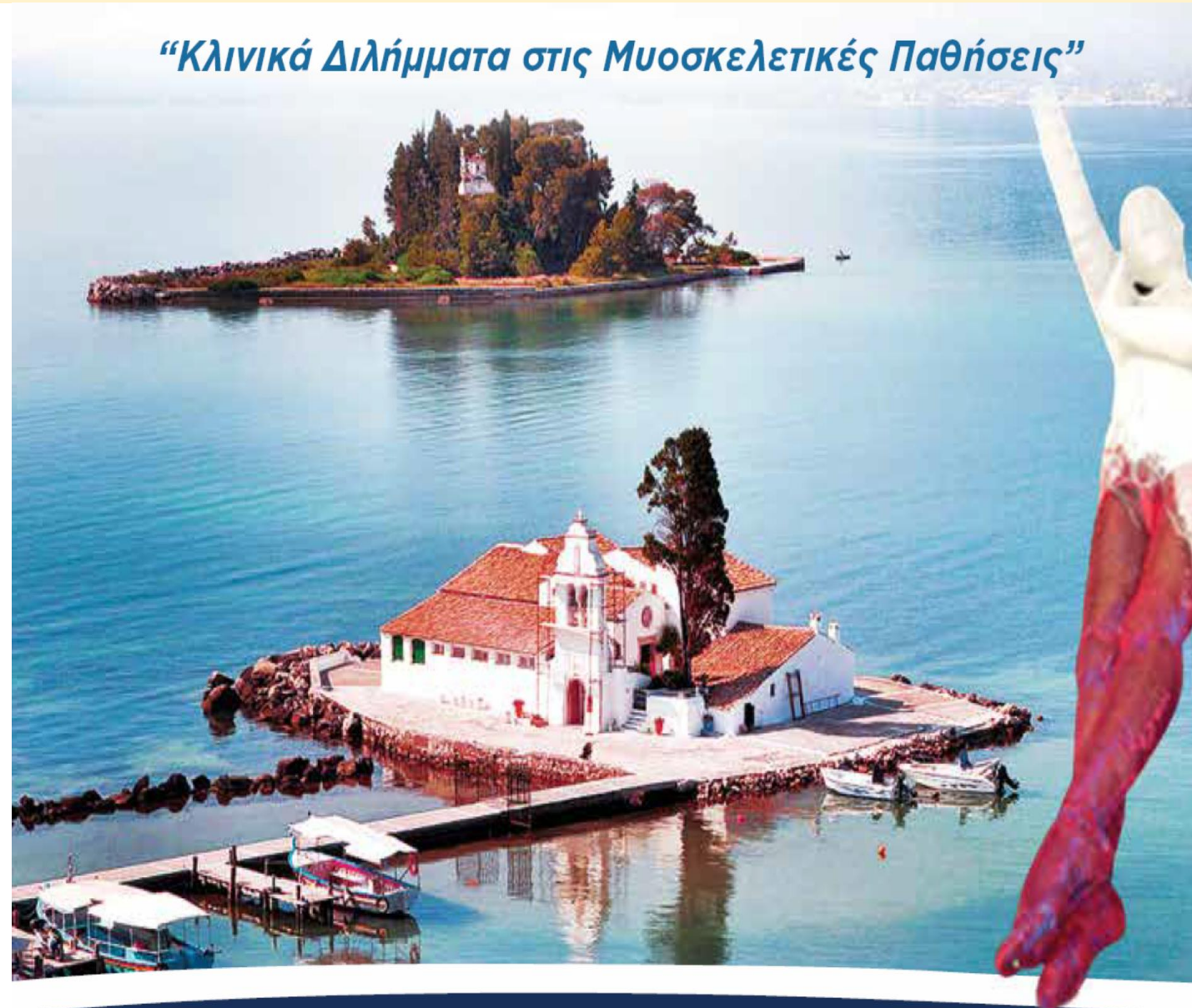
Γιώργος Τροβάς

Ενδοκρινολόγος

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του
Μυοσκελετικού Συστήματος

“Θ.Γαροφαλίδης”

Πανεπιστήμιο Αθηνών



Σύνοψη - Συμπεράσματα

- ✓ Δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ορισμό της έλλειψης της βιταμίνης D.
- ✓ Τα επίπεδα της 25OHD του ορού είναι ο καλύτερος δείκτης του status της βιταμίνης D αλλά η μέτρηση της απαιτεί εργαστήρια που παράγουν ακριβή αποτελέσματα σύμφωνα με τη διεθνή τυποποίηση .
- ✓ Σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης D (25OHD ορού κάτω από 30 nmol/l ή το 12 ng/ml (που οδηγεί σε ραχίτιδα /οστεομαλακία) είναι συχνή σε όλο τον κόσμο και επηρεάζει σχεδόν το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού και της Ελλάδας.
- ✓ Έλλειψη της βιταμίνης που οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξημένο ρυθμό οστικής ανακατασκευής, και οστική απώλεια επηρεάζει περισσότερο από το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού, και το 50% του Ελληνικού πληθυσμού.
- ✓ Ομάδες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν βρέφη, ηλικιωμένα άτομα, άτομα με πολύ χαμηλή έκθεση στο ηλιακό φως, σκούρο δέρμα, παχύσαρκοι, διάφορες παθήσεις.



Σύνοψη - Συμπεράσματα

- ✓ Η θεραπεία με Βιταμίνη D3 οδηγεί σε μεγαλύτερες αυξήσεις της 25OHD του ορού από ότι η D2 .
- ✓ Η στοματική οδός χορήγησης είναι πιο αποτελεσματική με γρήγορη αύξηση της 25OHD με την ενδομυϊκή οδό, να έχει ένα χρόνο καθυστέρησης 2 μήνες.
- ✓ Χαμηλότερα βασικά επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό συνδέονται με μεγαλύτερες αυξήσεις 25-υδροξυβιταμίνης D για μια δεδομένη δόση της βιταμίνης D.
- ✓ Το αυξημένο σωματικό βάρος επηρεάζει την απάντηση της βιταμίνης D τόσο στις δόσεις εφόδου όσο και στις δόσεις συντήρησης απαιτώντας μεγαλύτερες δόσεις.



Σύνοψη - Συμπεράσματα

- Μετά από 3 μήνες, καθημερινές ή ισοδύναμες μηνιαίες δόσεις της βιταμίνης D3 επιτυγχάνουν τις ίδιες συγκεντρώσεις 25OHD ορού.
- Ωστόσο, μεγάλες ετήσιες ή μηνιαίες δόσεις βιταμίνης D συστήνεται να αποφεύγονται στους ηλικιωμένους, στους οποίους έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος πτώσης και καταγμάτων με μεγάλες bolus δόσεις.
- **Σαφή κλινικά δεδομένα για το όφελος της βιταμίνης D υπάρχουν για τη δράση της σε:**
 - Οστεοπόρωση – οστικός μεταβολισμός
 - Έγκυες και παιδιά
 - Ανοσολογικό σύστημα και λοιμώξεις
- Λείπουν τυχαιοποιημένες μελέτες





**Σας ευχαριστούμε
πολύ!**