

Διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου και της βιταμίνης D

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης
Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
Διευθυντής του Ενδοκρινολογικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Πατρών

Συγκεντρώσεις ασβεστίου στα υγρά του σώματος

Ολικό ασβέστιο πλάσματος	8.5 – 10.4 mg/dl (2.1 – 2.6 mmol/L)
Ιονισμένο ασβέστιο	4.4 – 5.2 mg/dl
Συνδεδεμένο με πρωτεΐνες ασβέστιο	4.0 – 4.6 mg/dl
Σύμπλοκα ιόντα ασβεστίου	0.7 mg/dl
Ενδοκυττάριο ελεύθερο ασβέστιο	0.00018 mmol/L

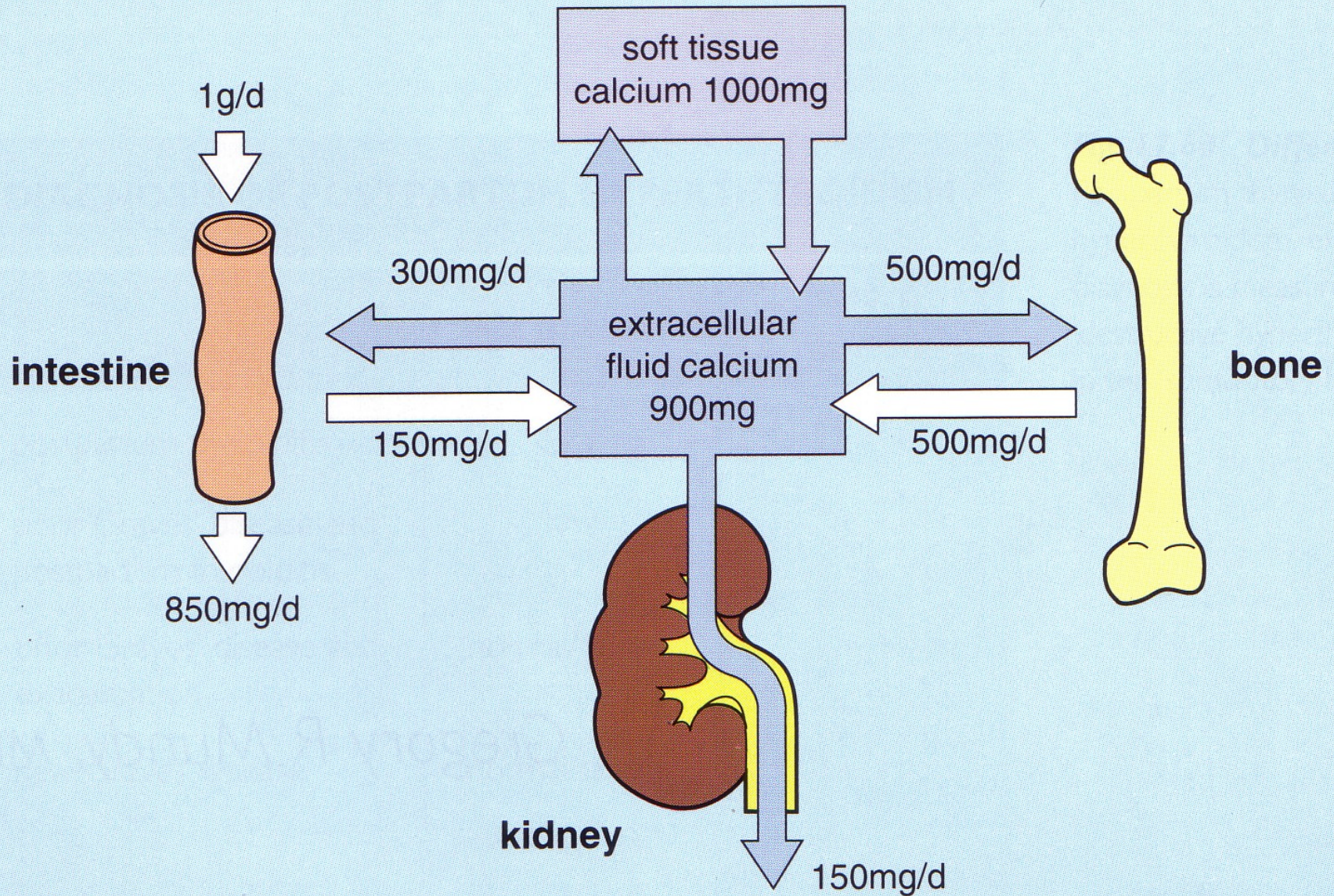
Διορθωμένη συγκέντρωση Ca

- ❖ Η τιμή του ολικού ασβεστίου που μετράμε στο αίμα πρέπει να διορθώνεται κατά 0.8 mg/dl για μεταβολή της συγκέντρωσης της λευκωματίνης κατά 1g/dl

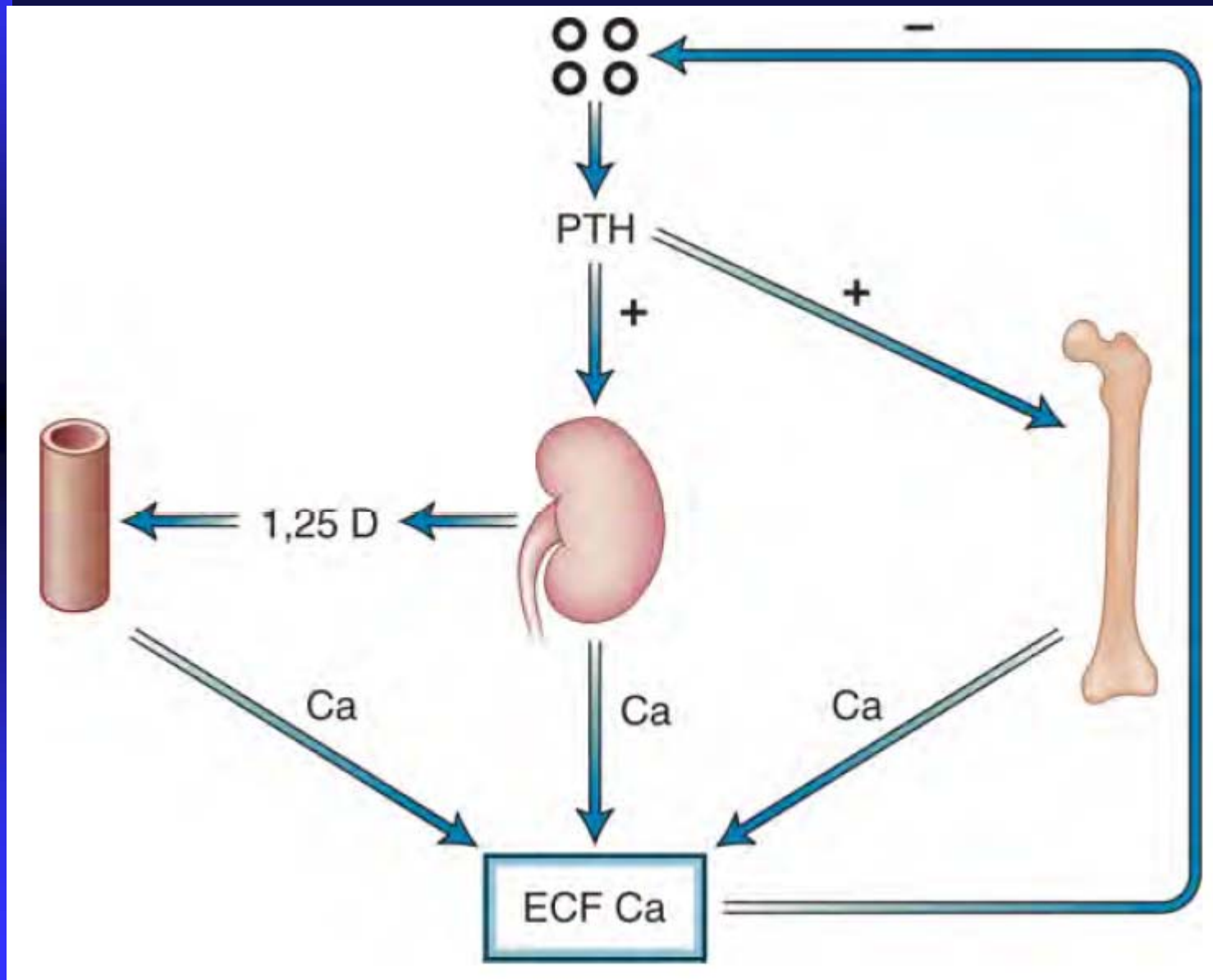
$$\text{Διορθωμένο [Ca]} = [\text{Ca}] - (4.5 - [\text{Λευκωματίνη}]) \times 0.8$$

- ❖ Επίσης διορθώνεται κατά 0.5 mg/dl για μεταβολή της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών κατά 1g/dl
- ❖ Οι διορθώσεις αυτές είναι πολύ χρήσιμες όταν υπάρχει υπολευκωματιναιμία ή παραπρωτεϊναιμία που μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη εκτίμηση των επιπέδων του ασβεστίου.

Ισοζύγιο Ca



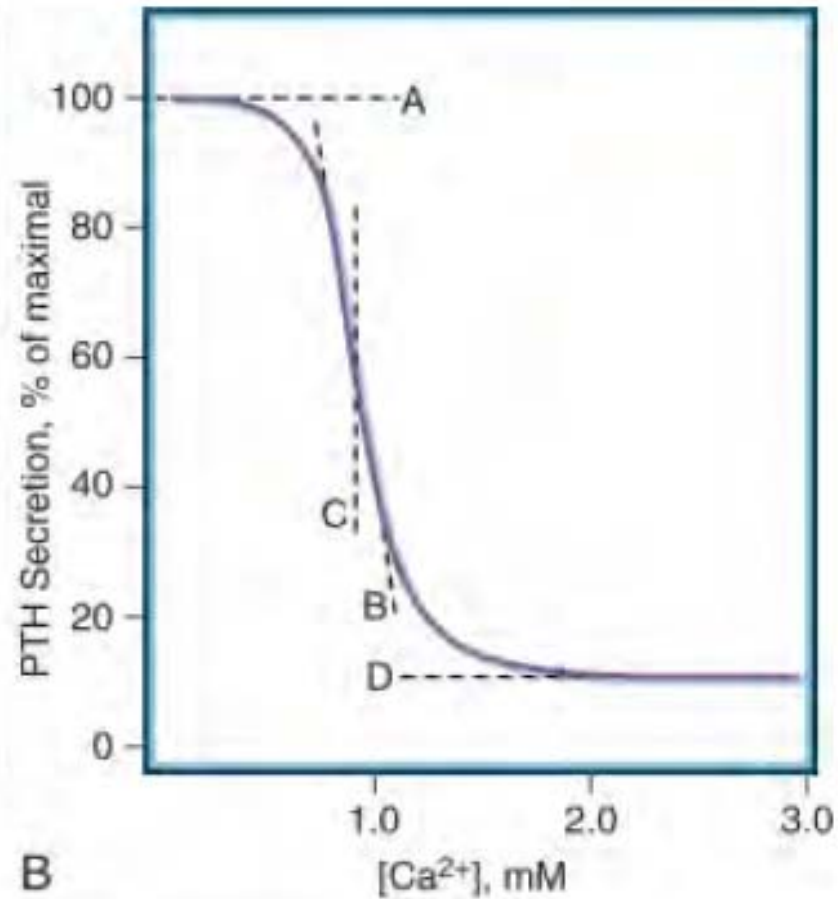
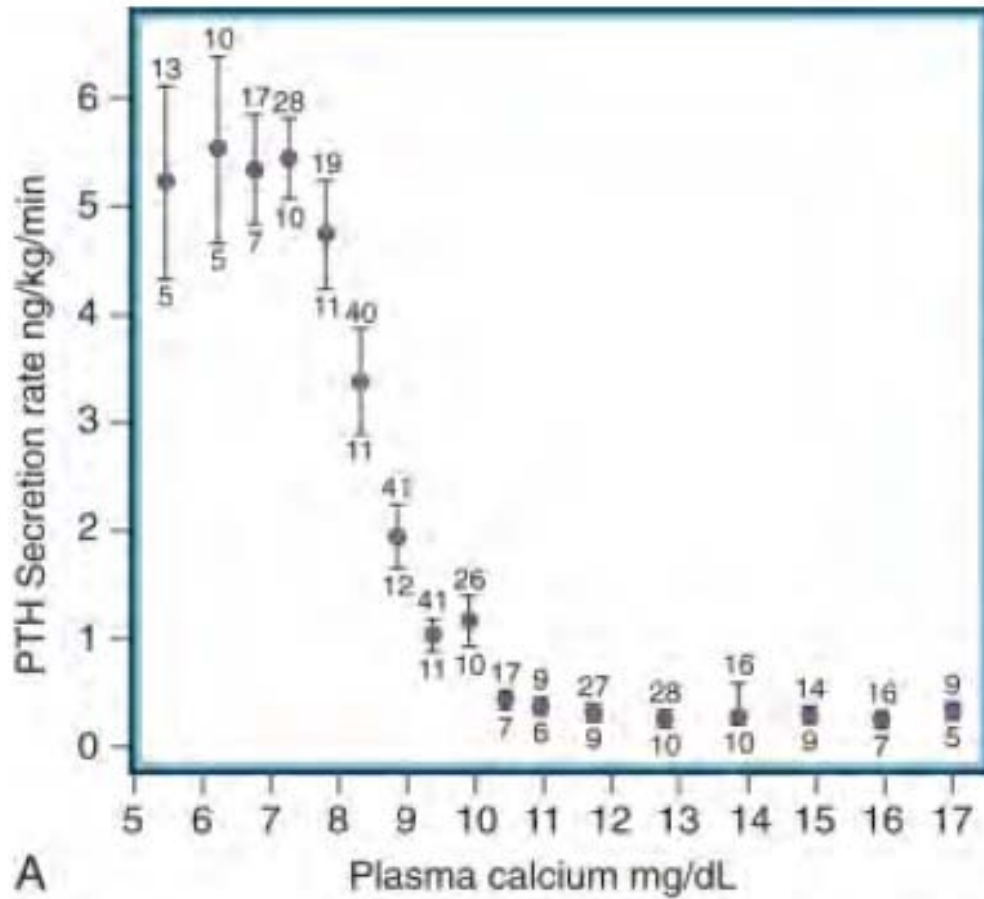
Παραθορμόνη: ρύθμιση ομοιοστασίας Ca



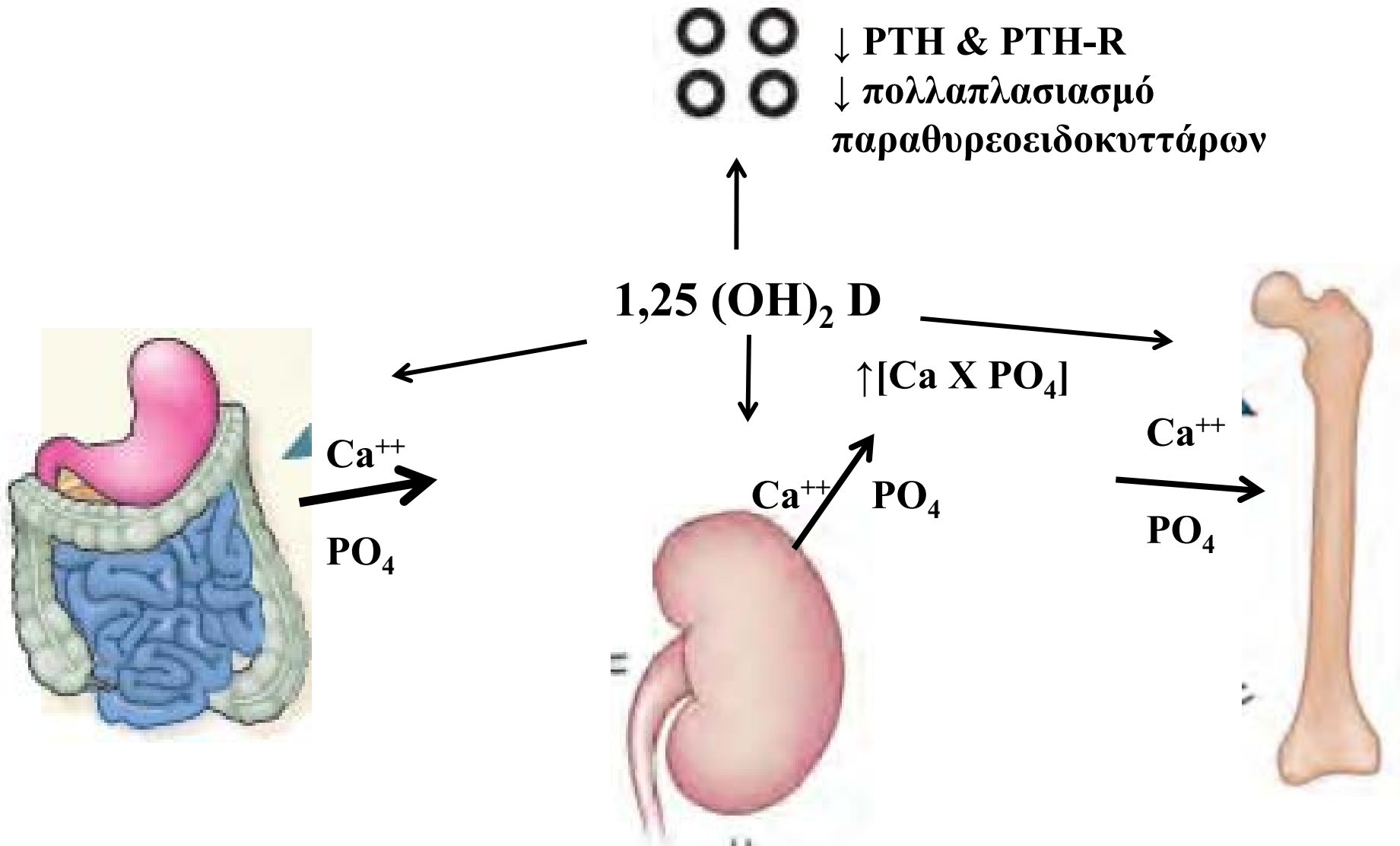
Δράσεις της ΡΤΗ

- Αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca στον νεφρό και μειώνει την αποβολή Ca στα ούρα
- Αυξάνει την οστική ανακατασκευή και την απελευθέρωση Ca από τα οστά
- Αυξάνει την αποβολή P από τον νεφρό
- Αυξάνει την σύνθεση $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στον νεφρό
- Αναστέλλει την επαναρρόφηση Na, H_2O και διττανθρακικών στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (αναστολή του Na^+/H^+ ανταλλάκτη (NHE_3) στην κορυφαία επιφάνεια και της $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ στην πλαγιοβασική μεμβράνη)

Σχέση Ca - PTH



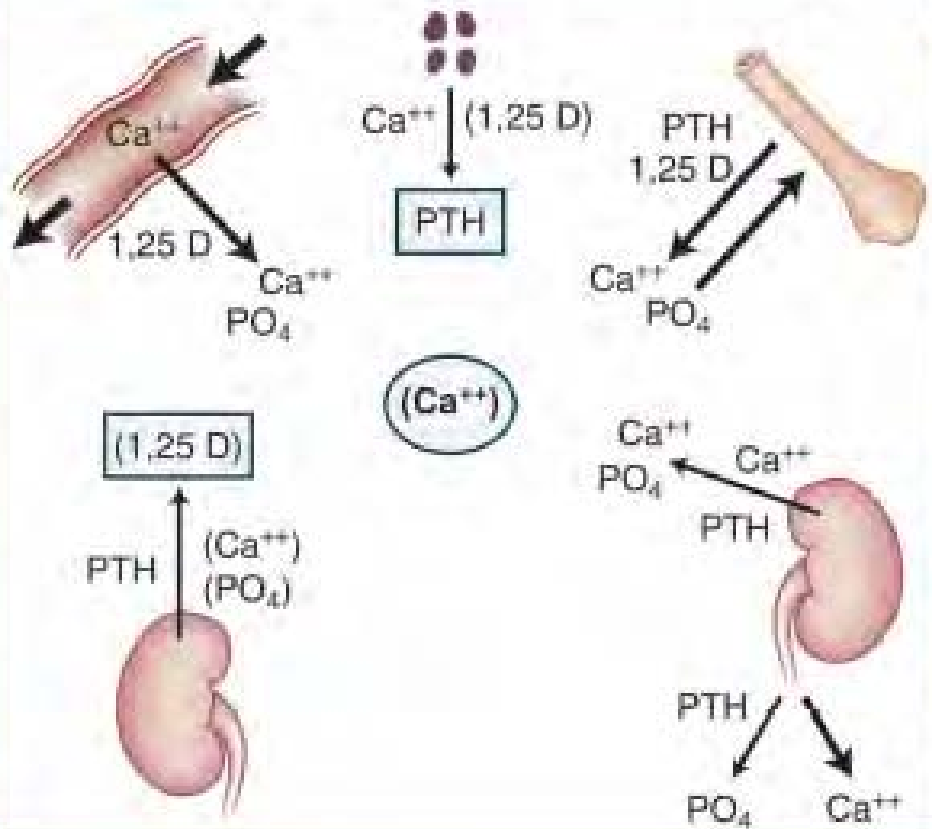
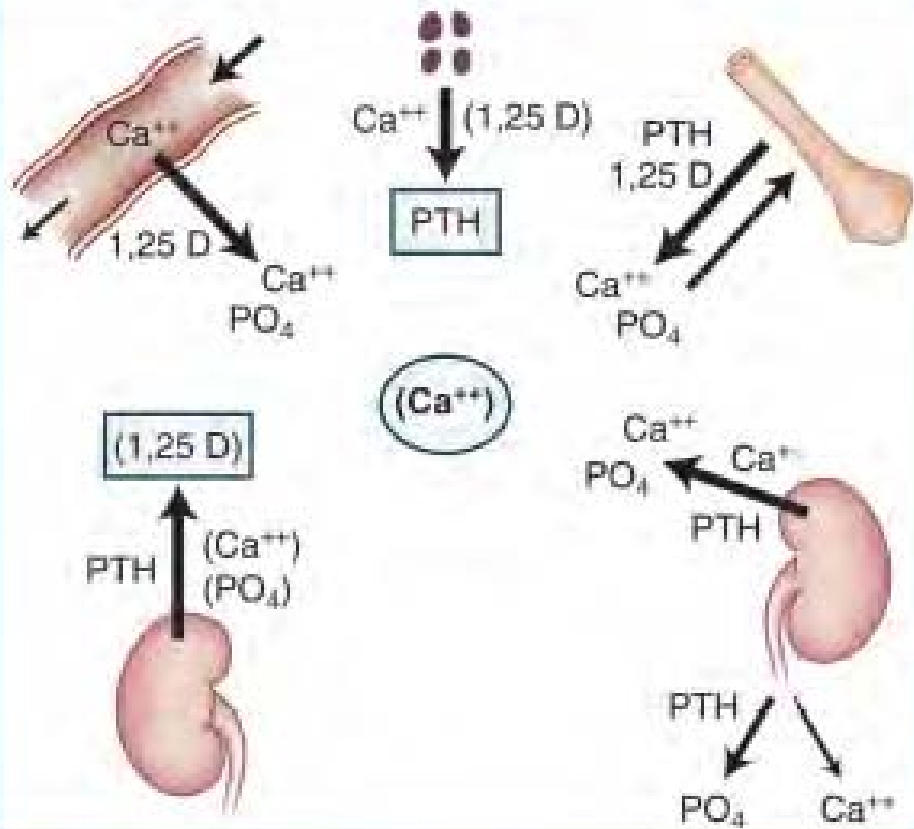
Δράσεις βιταμίνης D



Ομοιοστατικοί μηχανισμοί διατήρησης φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου

Adaptation to dietary calcium deprivation

Adaptation to dietary calcium loading



Εκδηλώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού - υπερασβεστιαμίας

■ Νεφροί (λιθίαση, stones)

- ◆ Πολυουρία
- ◆ Πολυδιψία
- ◆ Νεφρολιθίαση
- ◆ Νεφρασβέστωση
- ◆ Υπερχλωραιμική οξέωση
- ◆ Ουραιμία

■ Κοιλιακά ενοχλήματα (abdominal groans)

- ◆ Δυσκοιλιότητα
- ◆ Δυσπεψία
- ◆ Ναυτία, έμετοι
- ◆ Πεπτικό έλκος
- ◆ Παγκρεατίτιδα

➤ Ψυχικές διαταραχές (psychic moans)

- ❖ Κατάθλιψη
- ❖ Λήθαργος, καταβολή, σύγχυση, κώμα
- ❖ Αταξία
- ❖ Απώλεια μνήμης
- ❖ Ψύχωση – παράνοια
- ❖ Αλλαγή προσωπικότητας

Εκδηλώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού - υπερασβεστιαμίας

■ Νευρομυικό

- ◆ Κεντρομελική αδυναμία
- ◆ Υπέρτονία

■ Καρδιαγγειακό

- ◆ Υπέρταση
- ◆ Βραδυκαρδία (ασυστολία)
- ◆ Βράχυνση QT διαστήματος

■ Οφθαλμοί

- ◆ Κερατίτιδα
- ◆ Επιπεφυκίτιδα

■ Δέρμα – μαλακοί ιστοί

- ◆ Κνησμός
- ◆ Έκτοπες ασβεστώσεις

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών κατά την διάγνωση σήμερα είναι ασυμπτωματική

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Συχνά

Α΄παθής υπερπαραθυρεοειδισμός, το συχνότερο αίτιο σε μη νοσηλευόμενους

Κακοήθειες, το συχνότερο αίτιο σε νοσηλευόμενους

ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Όχι συχνά

- Σαρκοείδωση και άλλες κοκκιωματώδεις νόσοι (1α-υδροξυλάση)
- Δηλητηρίαση από Vit-D και A
- Παραθορμόνη
- Υπερθυρεοειδισμός, N. Addison, φαιοχρωμοκύττωμα)
- Θειαζίδες
- Li
- Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεως
- Ακινητοποίηση
- Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία
- Σε συνδυασμό με νεφρική ανεπάρκεια

Αίτια υπερασβεστιαμίας

↑ Παραθορμόνη

- Α' παθής υπερπαρα/σμός
 - ◆ Σποραδικός, MEN, οικογενής
- Παραλλαγές υπερπαρα
 - ◆ FBHH (οικογενής)
 - ◆ Θεραπεία με λίθιο
 - ◆ Γ' παθής υπερπαρα

■ ↓ Παραθορμόνη

- Κακοήθειες
 - ◆ PTHrP
 - ◆ 1,25(OH)₂D
 - ◆ Οστικές μεταστάσεις
- Σαρκοείδωση – κοκκιωματώσεις
 - ◆ 1,25(OH)₂D

■ Ενδοκρινοπάθειες

- ◆ Θυρεοτοξίκωση
- ◆ Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- ◆ Φαιοχρωμοκύττωμα

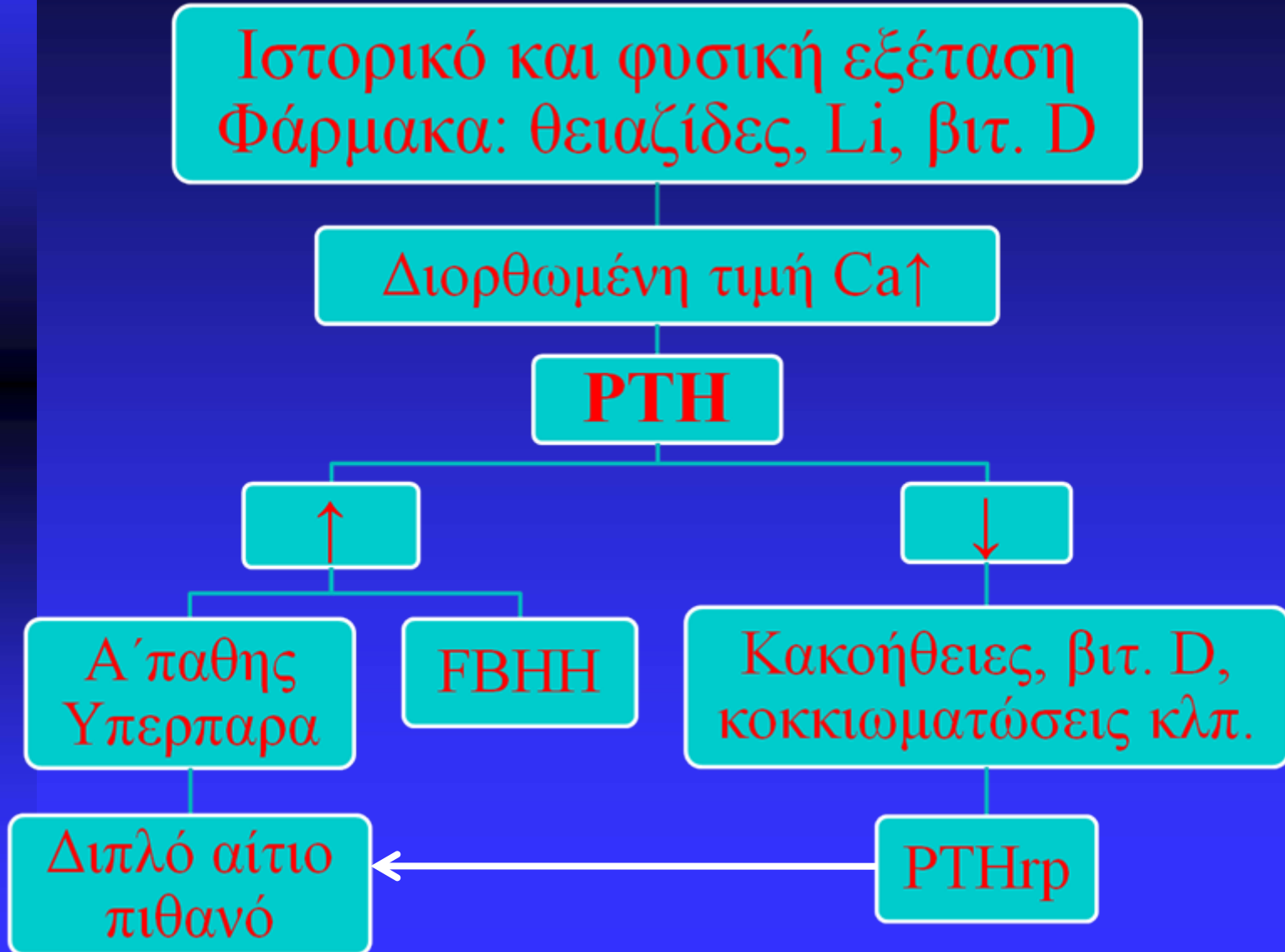
■ Φάρμακα

- ◆ Βιταμίνη A και D
- ◆ Παραθορμόνη
- ◆ Θειαζιδικά διουρητικά
- ◆ Θεοφυλλίνη
- ◆ Σ. γάλακτος-αλκάλεως
- ◆ Οιστρογόνα, ανδρογόνα, ταμοξιφαίνη

■ Ακινητοποίηση

■ Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαγνωστική προσπέλαση υπερασβεστιαμίας



ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Σοβαρού βαθμού

Κακοήθειες

Συνύπαρξη πολλών

αιτίων

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ: (Ca > 13.5 mg/dl)

1. **Ενυδάτωση** με φυσιολογικό ορό 2.5-4.0 L ημερησίως (εάν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς δηλ. η καρδιακή και νεφρική λειτουργία).
2. Μετά την καλή ενυδάτωση του ασθενούς χορήγηση **διουρητικών της αγκύλης** π.χ. Lasix 10-20 mg ΕΦ κάθε 6-12 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες. Δεν πρέπει να χορηγούνται πριν από την ενυδάτωση του ασθενούς γιατί θα επιδεινώσουν την υπερασβεστιαμία.
3. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω αδυναμίας χορήγησης υγρών και διουρητικών μπορεί να χρειαστεί **αιμοκάθαρση**.

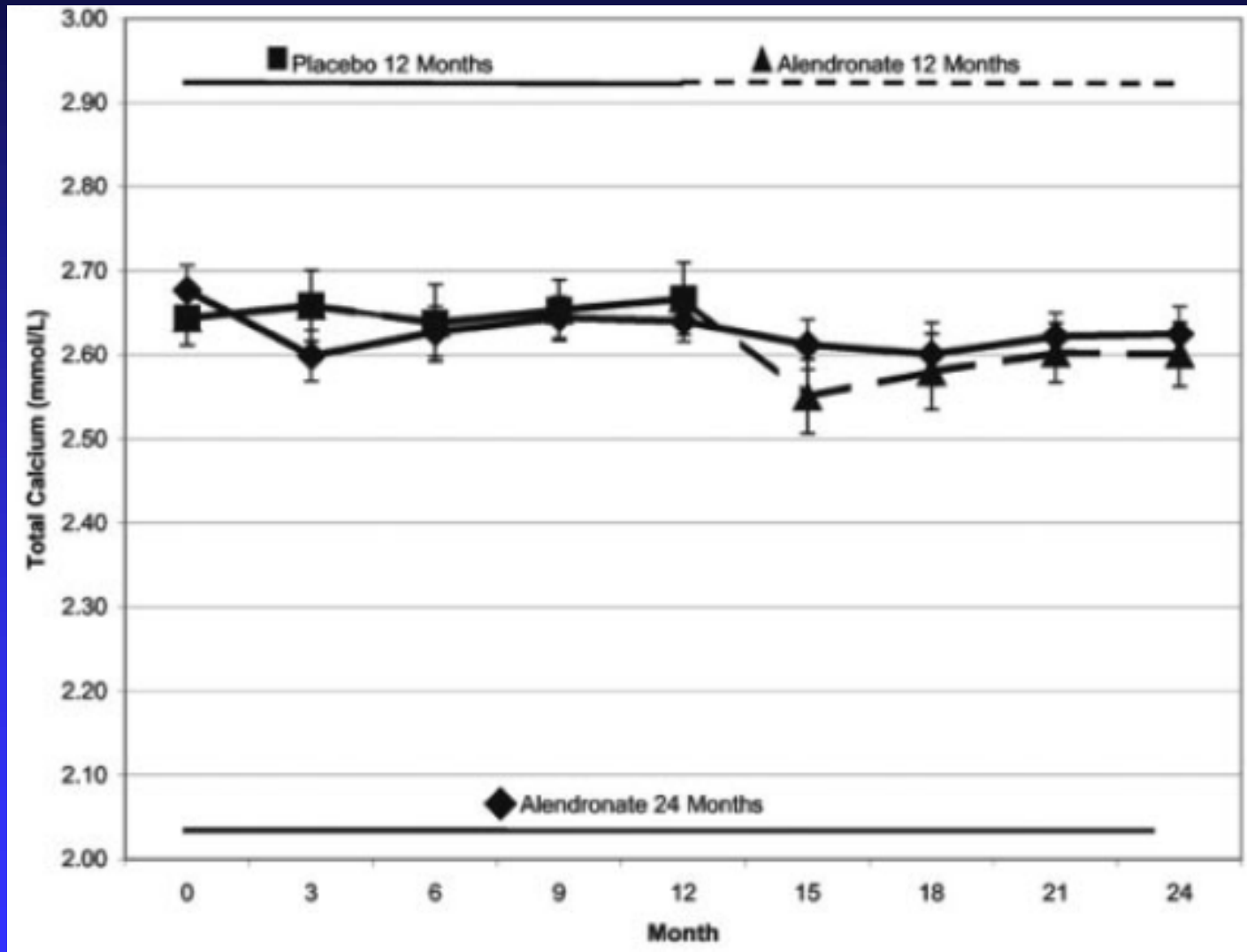
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ: (Ca > 13.5 mg/dl)

- 4. Καλσιτονίνη** 2-4 IU/kg κάθε 12 ώρες, υποδορίως ή ενδομυϊκώς ή σε 4/ωρη ενδοφλέβια στάγδην έγχυση αραιωμένη σε 250 ml φυσιολογικού ορού (δρα άμεσα, μείωση Ca ~15%, δεν δρα πέραν των 30 ωρών).
- 5. Διφωσφονικά** στάγδην ΕΦ π.χ. Aredia (Pamidronate) 30-90mg ή Zoledronate 2-4mg (ανάλογα με το βαθμό της υπερασβεστιαϊκής και της νεφρικής λειτουργίας) σε 250ml φυσιολογικό ορό και διάρκεια έγχυσης όχι μικρότερη των 2 ωρών (pamidronate) ή των 15 min (zoledronate). Έναρξη δράσης το 2^ο 24/ωρο η οποία διαρκεί 2-3 εβδομάδες. Πολύ αποτελεσματικά.
- 6. Κορτικοειδή** όταν υπάρχει αυξημένη παραγωγή καλσιτριόλης (κοκκιωματώσεις, λεμφώματα). Χορηγούνται 40-60mg πρεδνιζόνης για 3-5 ημέρες

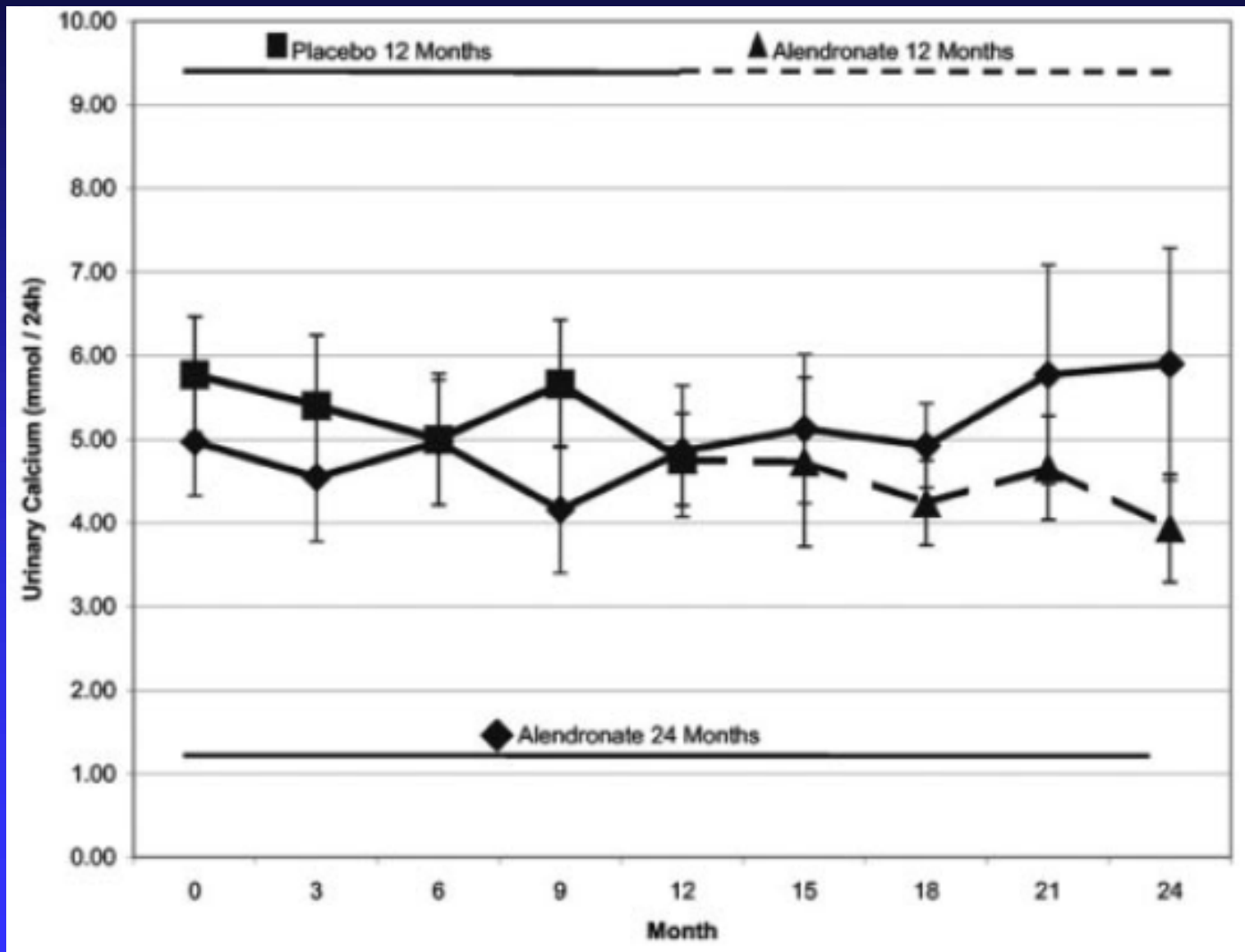
Χρόνια αντιμετώπιση

- Αιτιολογική
- Διφωσφονικά
- Ασβεστομιμητικά
- Ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες - SERMs
- Κορτικοειδή

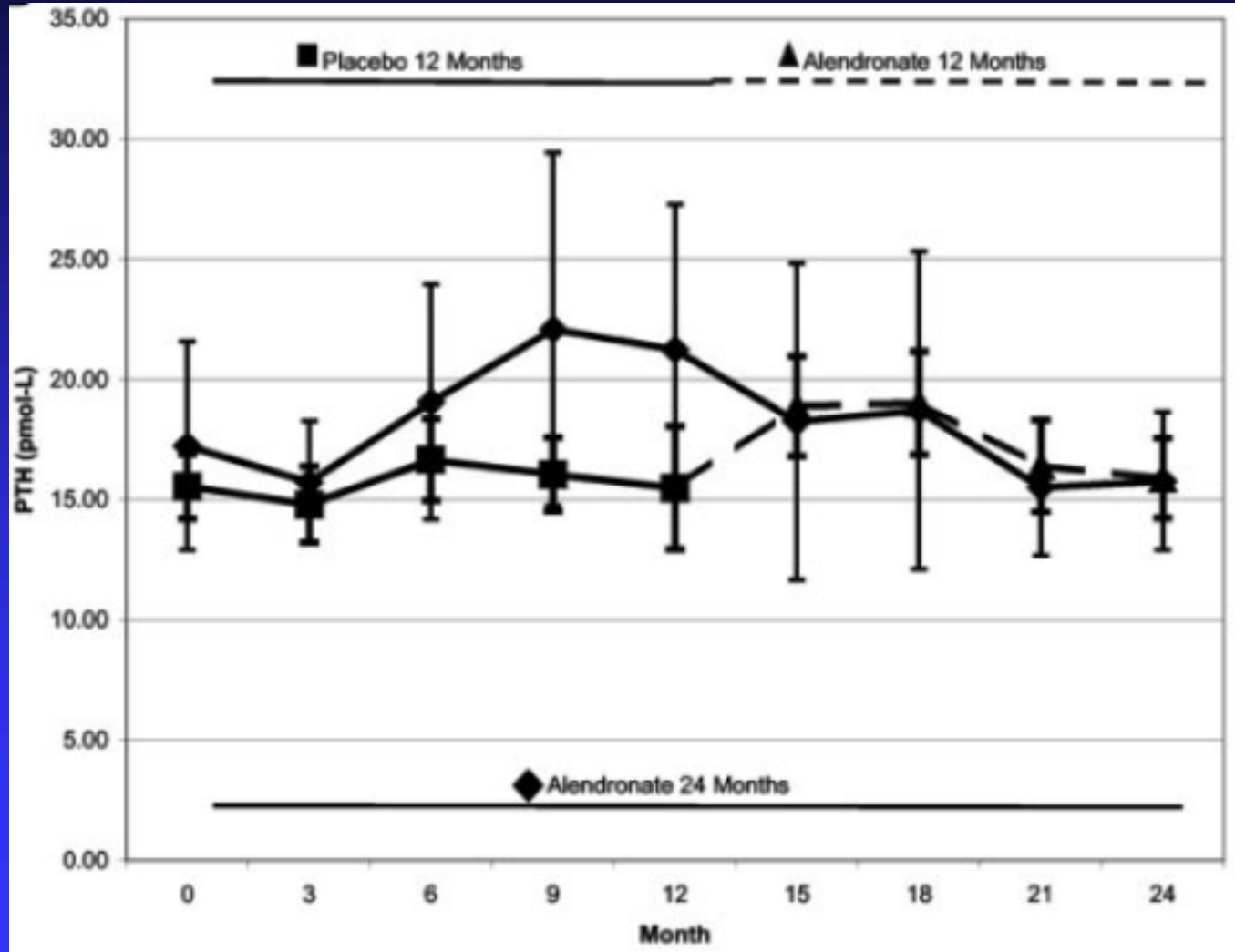
Διφωσφονικά: ολικό Ca



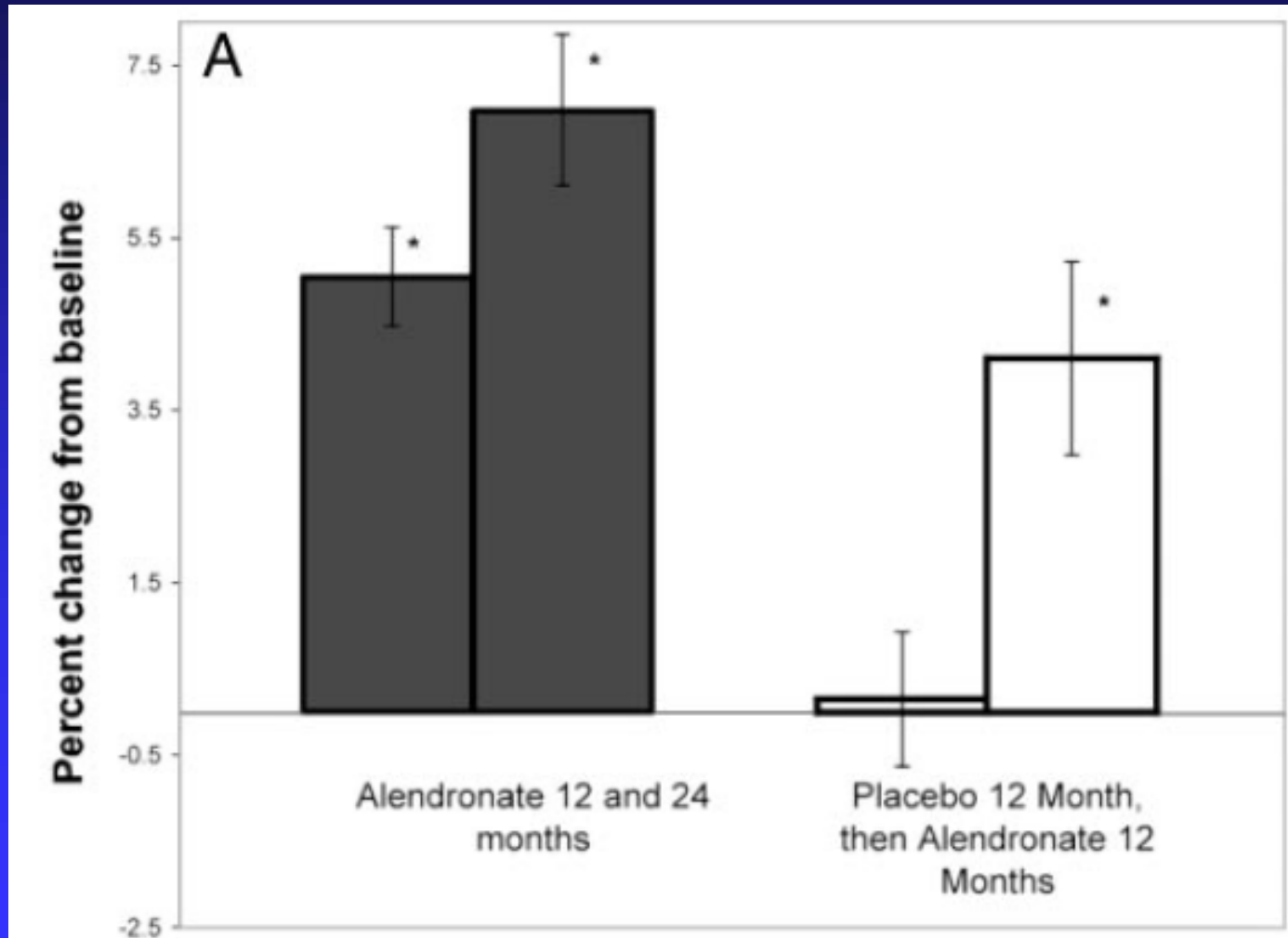
Διφωσφονικά: Ca ούρων



Διφωσφονικά: ΡΤΗ

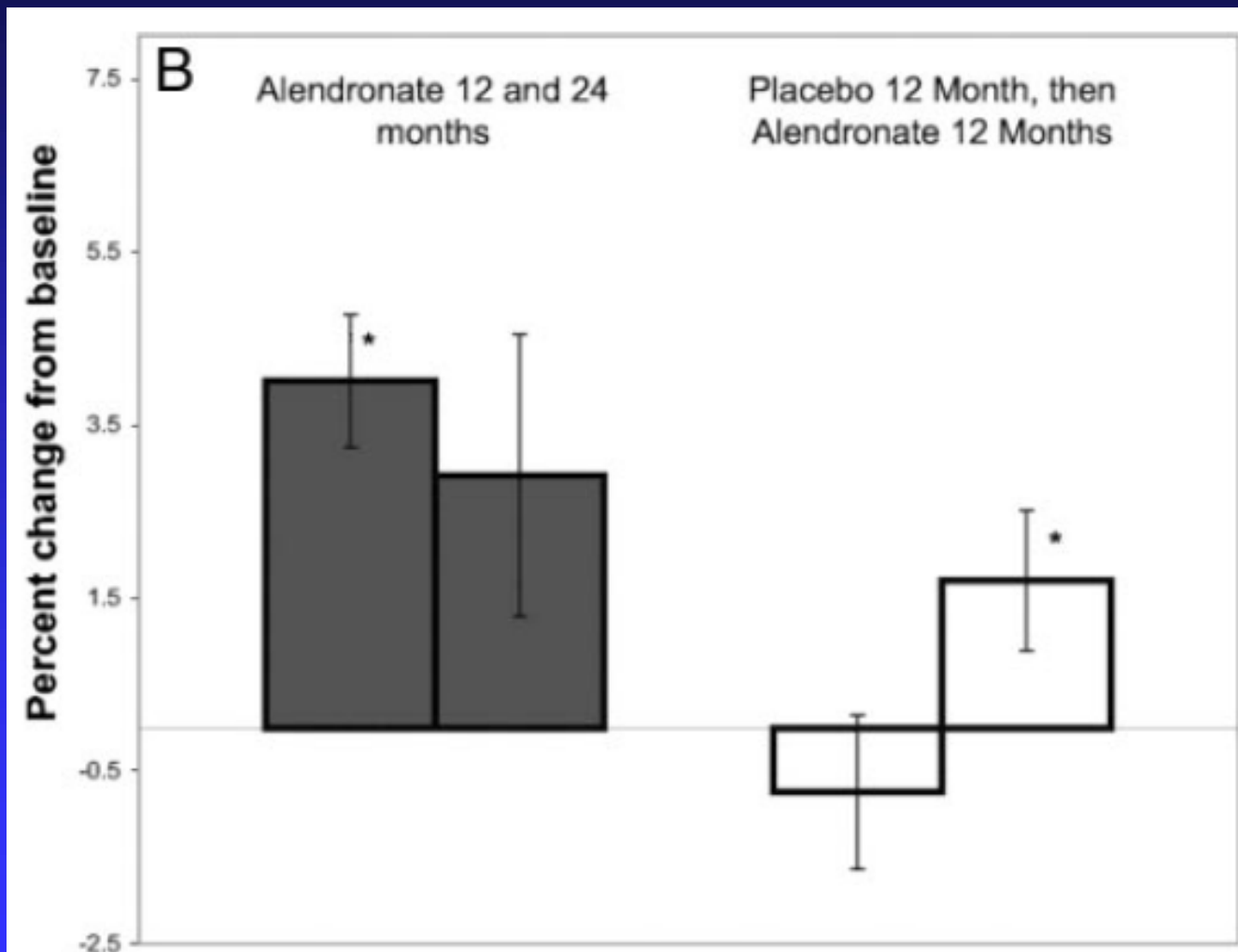


Διφωσφονικά: οστική πυκνότητα (ΟΜΣΣ)

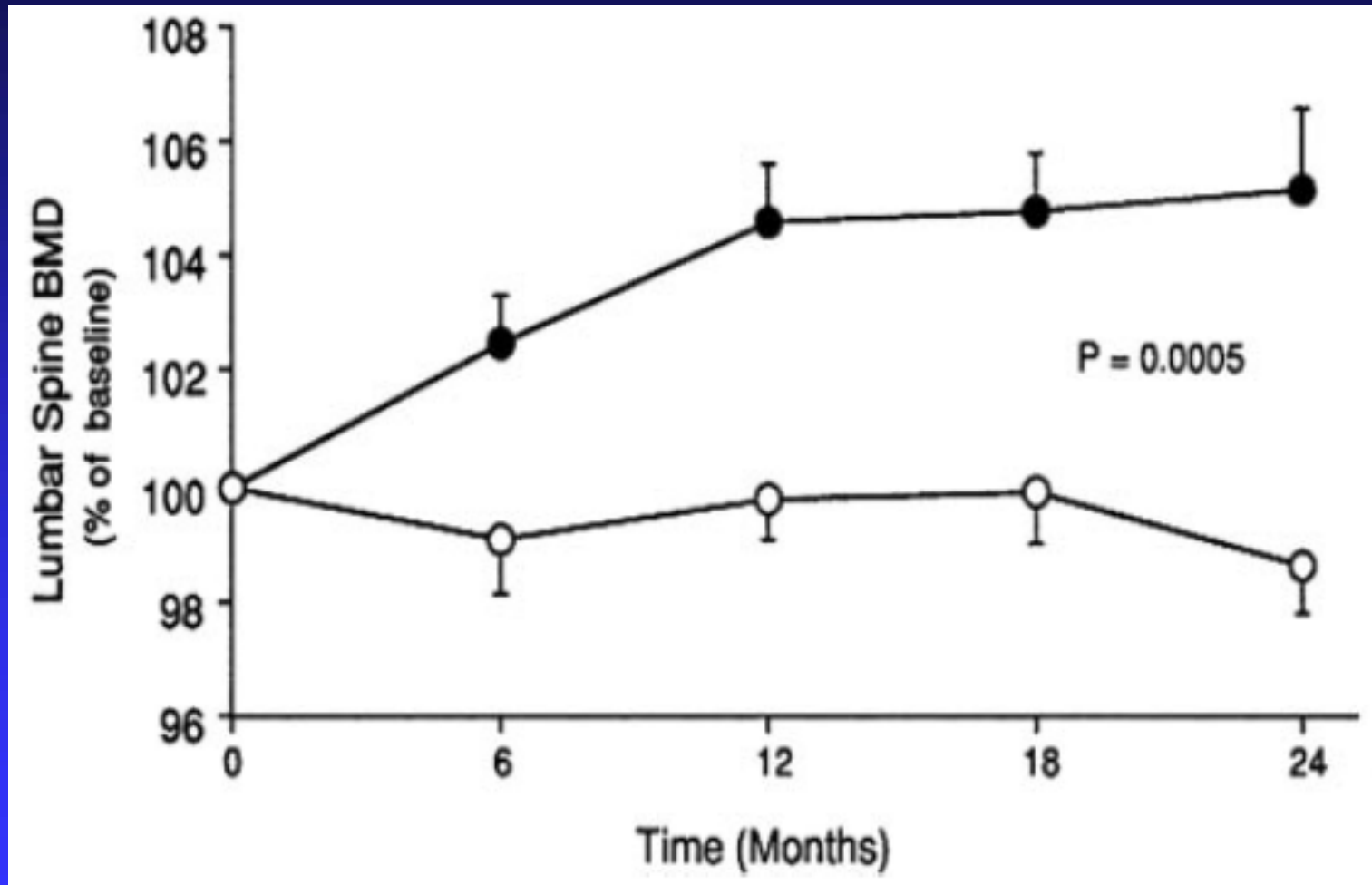


Khan et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 89:3319–3325, 2004

Διφωσφονικά: οστική πυκνότητα (ισχίο)

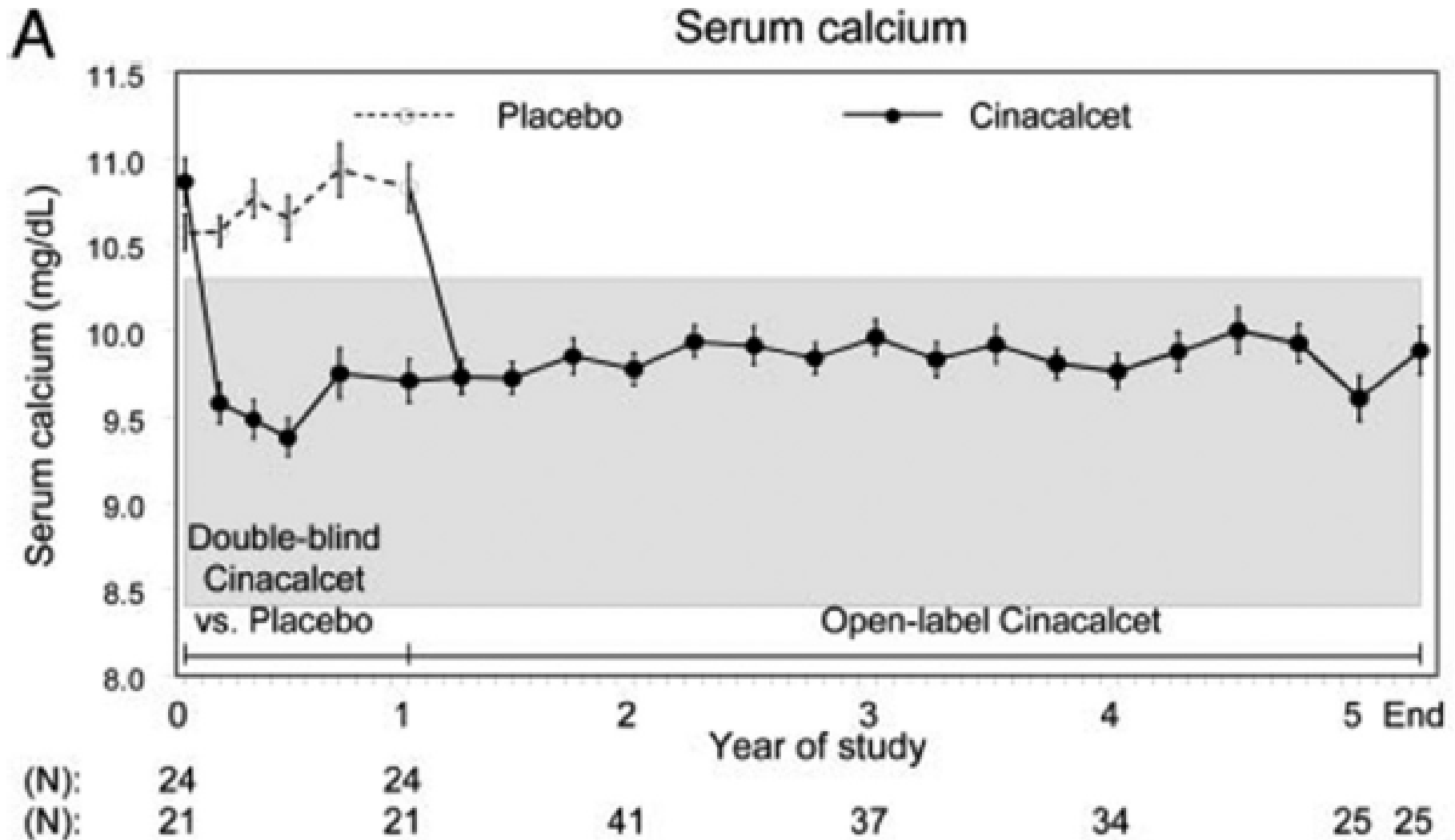


Ορμονική υποκατάσταση: οστική πυκνότητα

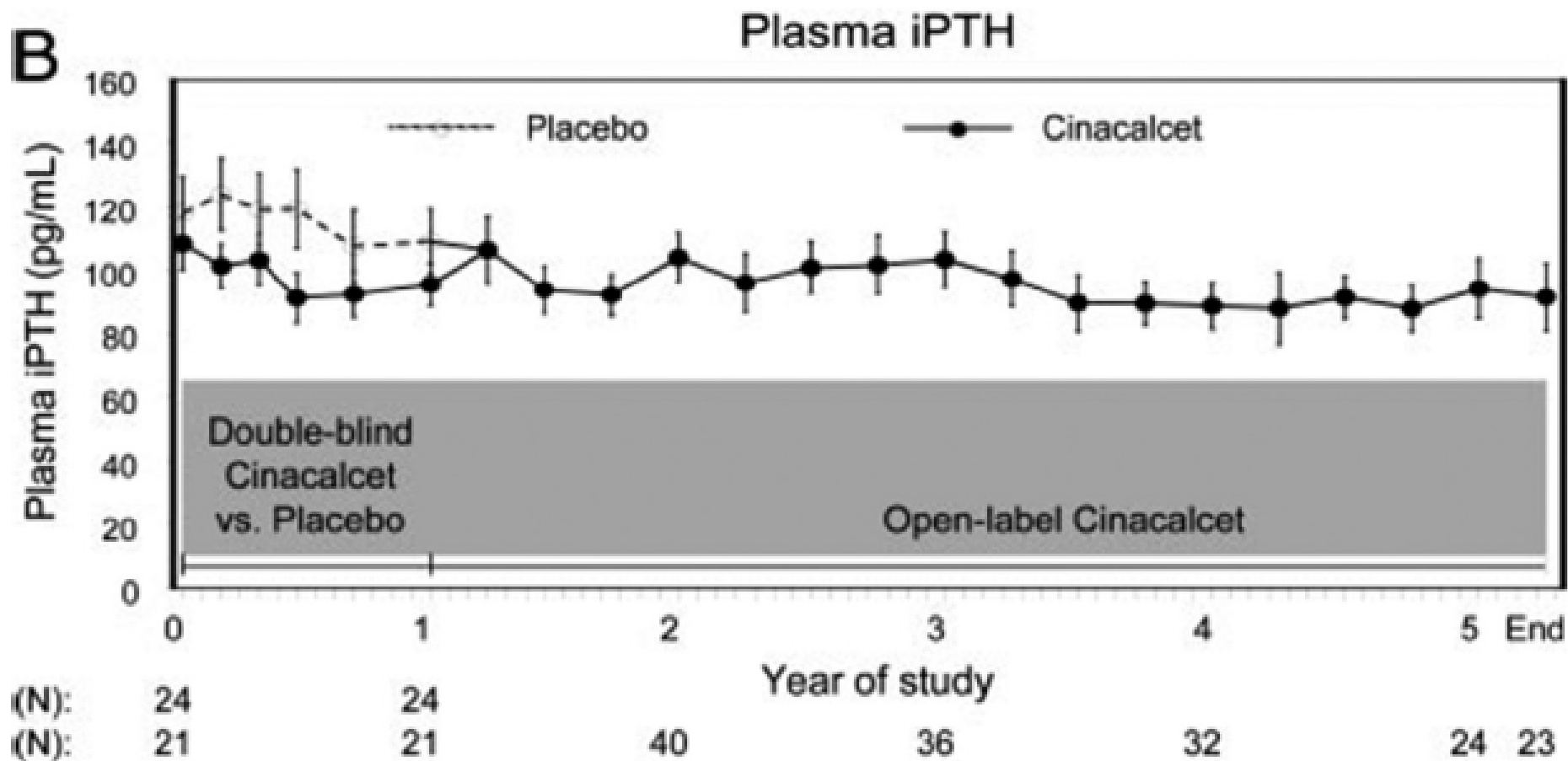


Grey *et al.*: *Ann Intern Med* 125:360–368, 1996

Cinacalcet: Μείωση Ca



Cinacalcet: Μείωση PTH



Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας Α'παθούς ασυμπτωματικού υπερπαραθυρεοειδισμού

	1990	2002	2008	2013
Measurement ^b				
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score <–2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score <–2.5 at any site ^b	BMD by DXA: T-score <–2.5 at any site ^b	A. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius ^b B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	Previous fragility fracture ^c A. eGFR < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium not recommended	A. Creatinine clearance < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis ^d C. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Age, y	<50	<50	<50	<50

ΑΙΤΙΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Υποπαραθυρεοειδισμός (χαμηλή παραθορμόνη)

Μετεγχειρητικός, ιδιοπαθής (μεταλλαγές υποδοχέα Ca), αυτοάνοσος, έλλειψη Mg, αιμοχρωμάτωση, συγγενής κλπ.

Με υψηλή παραθορμόνη

Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, υπομαγνησισαιμία, ΧΝΑ, έλλειψη ή αντίσταση στην βιταμίνη-D.

Δέσμευση και κατακρήμνιση Ca

Οξεία λύση κυττάρων: χημειοθεραπεία, καταπλάκωση.

Έγχυση φωσφόρου, κιτρικά (μεταγγίσεις), οξεία παγκρεατίτιδα.

Οστεοβλαστικές μεταστάσεις, σύνδρομο πεινασμένου οστού (οξεία διόρθωση υπερπαραθυρεοειδισμού).

Χρόνια αναπνευστική Αλκάλωση

Ψευδο-υπασβεστιαίμια

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Άμεση αντιμετώπιση συμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας:

1. Ενδοφλέβια χορήγηση Ca:

Χορήγηση 1-2 amp γλυκονικού Ca (1 amp (10ml, 10%) = 90mg στοιχειακό Ca) ΕΦ, σε αργή έγχυση για 5-10 min. Μπορεί να επαναληφθεί αν χρειαστεί μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα τετανίας.

Ακολουθεί ΕΦ έγχυση γλυκονικού Ca (2mg/kg ΒΣ/ώρα). Παρακολουθήση Ca ορού κάθε 4-6 ώρες και διόρθωση της ταχύτητας έγχυσης.

Στόχος: Ca ορού=8-9 mg/dl.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Άμεση αντιμετώπιση:

2. Διόρθωση υπομαγνησισαίμιας:

ΕΦ χορήγηση $MgSO_4$, 3-5g / ημέρα X 5 ημέρες (μείωση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας). Εάν δεν υπάρχει εμφανές αίτιο υπασβεστιαίμιας χορηγούμε Mg έστω και αν δεν υπάρχει υπομαγνησισαίμια. Η PO_s χορήγηση είναι ανεπαρκής.

3. Αποφυγή χορήγησης διττανθρακικών.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

Χρόνια θεραπεία:

1-2g στοιχειακού Ca από του στόματος / ημέρα

+

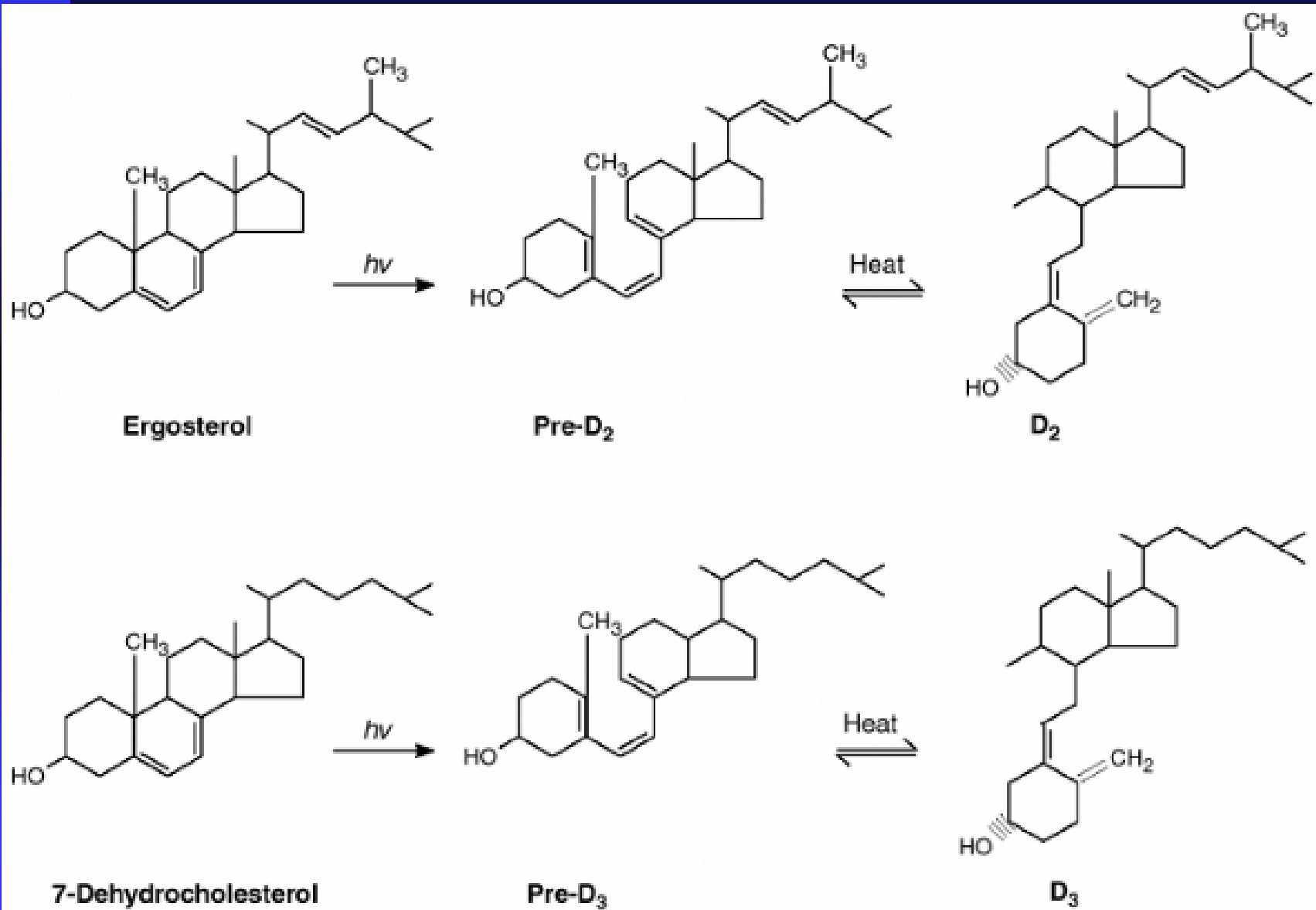
1,25 (OH)₂ βιτ-D: 0,5-2μg / ημέρα

ή 1α (OH) βιτ-D 0,5-2μg / ημέρα

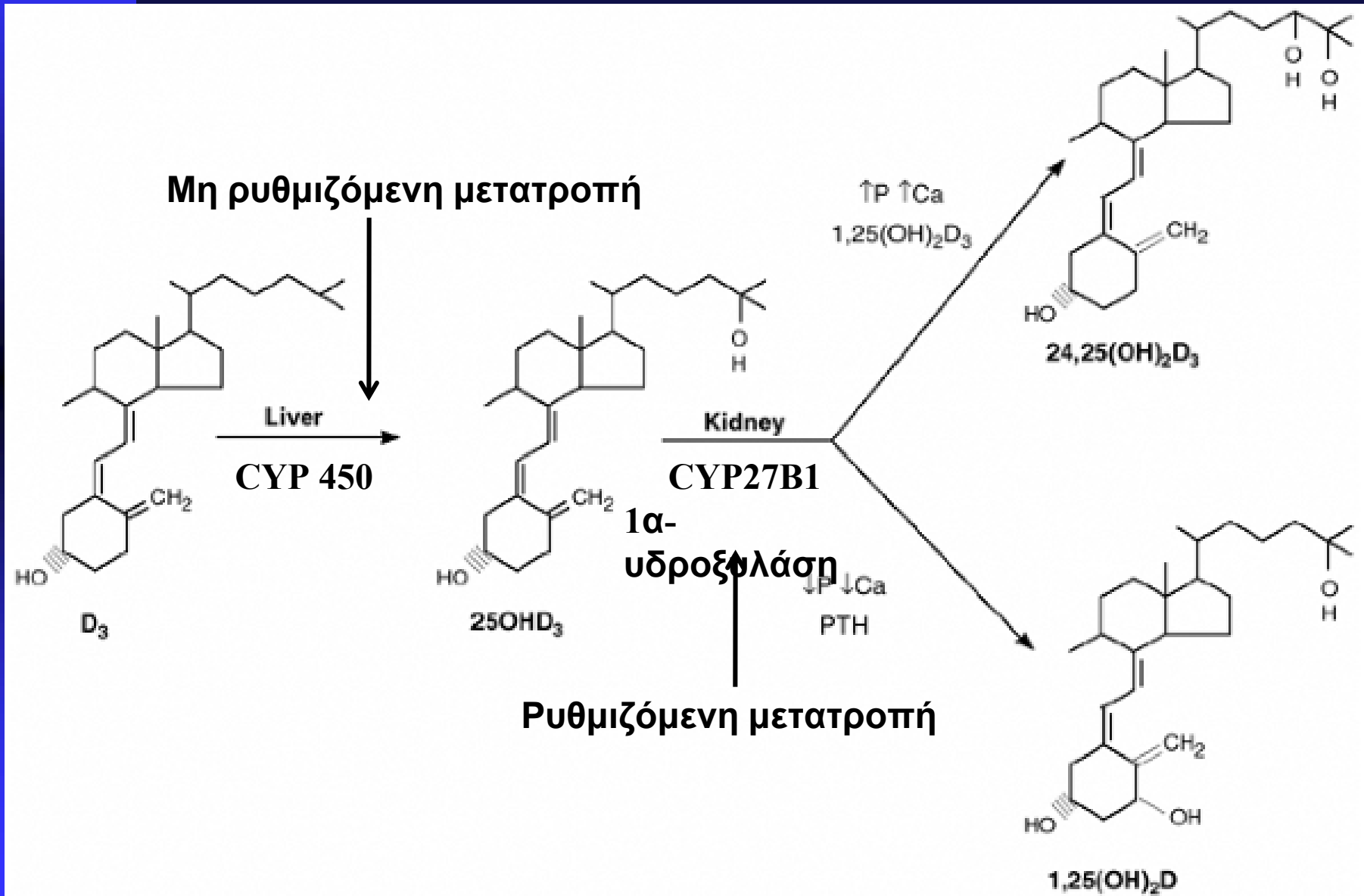
Χορήγηση θειαζίδης για μείωση της αποβολής Ca από τα ούρα

Χορήγηση παραθορμόνης

Βιταμίνες D₂ & D₃



Μεταβολισμός βιταμίνης D



Βιταμίνη D

Όνομα	Σύντομη ονομασία	Κοινή ονομασία	Συγκέντρωση στον ορό
Vitamin D	D	Calciferol	1.6 ± 0.4 ng/mL
Vitamin D ₃	D ₃	Cholecalciferol	
Vitamin D ₂	D ₂	Ergocalciferol	
25-Hydroxy-vitamin D	25(OH)D	Calcifediol	26.5 ± 5.3 ng/mL
1,25-Dihydroxy-vitamin D	1,25(OH) ₂ D	Calcitriol	34.1 ± 0.4 pg/mL

Βιταμίνη D

- Κύρια πηγή για τον άνθρωπο είναι το δέρμα
- Θεωρείται ορμόνη διότι επαρκής έκθεση στον ήλιο καλύπτει τις ανάγκες (Υπεριώδης ακτινοβολία B, UVB)
- Σε περιοχές με μικρή ηλιοφάνεια χρειάζεται η πρόσληψη από τις τροφές. Στην Ελλάδα τους μήνες Νοέμβριο – Φεβρουάριο πολύ λίγη ακτινοβολία UVB φθάνει μέχρι την γη
- Η μειωμένη έκθεση στον ήλιο στις σύγχρονες κοινωνίες απαιτεί την πρόσληψη τροφών εμπλουτισμένων με βιταμίνη D
- Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε 25(OH)D
- Χαμηλά επίπεδα 25(OH)D δείχνουν έλλειψη βιταμίνης D

Βιταμίνη D

- Λίγη βιταμίνη D αποθηκεύεται στο ήπαρ. Η περίσσεια της βιταμίνη D αποθηκεύεται στον λιπώδη και τον μυϊκό ιστό
- Κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη στην δεσμευτική σφαιρίνη της βιταμίνης D (DBP) και σε λευκωματίνη
- Η 25(OH)D είναι δεσμευμένη σε ποσοστό 88% στην DBP και μόνο το 0.03% είναι ελεύθερη
- Ο χρόνος ημιζωής της 25(OH)D είναι 2-3 εβδομάδες και μειώνεται όταν αυξάνουν τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D
- Η 1,25(OH)₂D είναι δεσμευμένη στην DBP σε ποσοστό 85% και 0.4% ελεύθερη
- Ο χρόνος ημιζωής της 1,25(OH)₂D είναι ~4 ώρες
- Η παραγωγή της τελεί υπό στενή ρύθμιση

Κλασσικές δράσεις της βιταμίνης D

■ Έντερο

- ◆ Αυξάνει την απορρόφηση Ca^{++} και φωσφόρου (κύρια δράση)

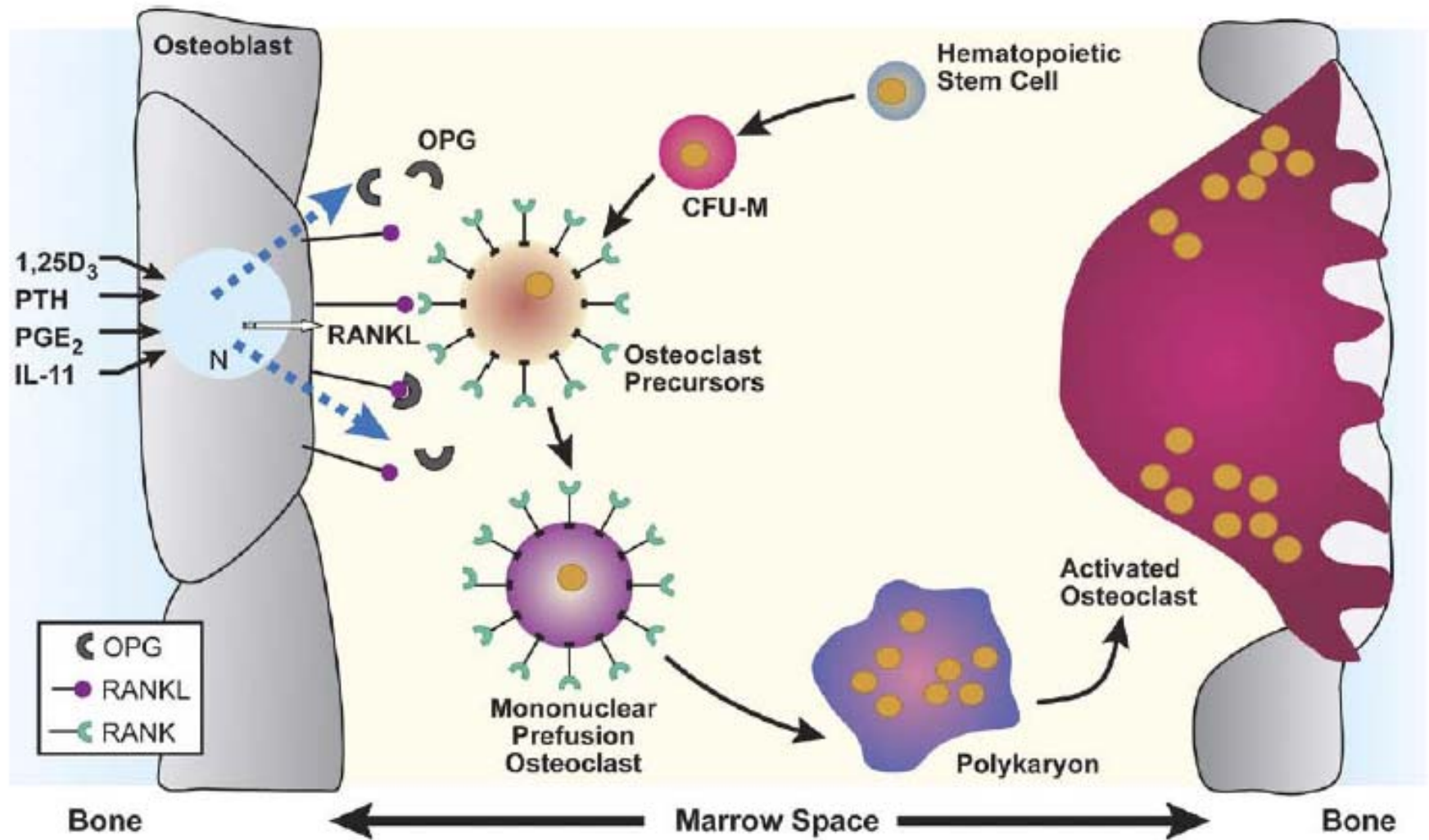
■ Νεφρό

- ◆ Αυξάνει την επαναρρόφηση Ca^{++} και φωσφόρου

■ Οστά

- ◆ Βοηθά την επιμετάλλωση των οστών (PTH)
- ◆ Θετική συσχέτιση BMD με τα επίπεδα της 25(OH)D έως τα 36 ng/ml
- ◆ Επάγει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από πρόδρομες μορφές
- ◆ Σε μεγάλες δόσεις επάγει την οστική απορρόφηση μέσω αύξησης του RANKL

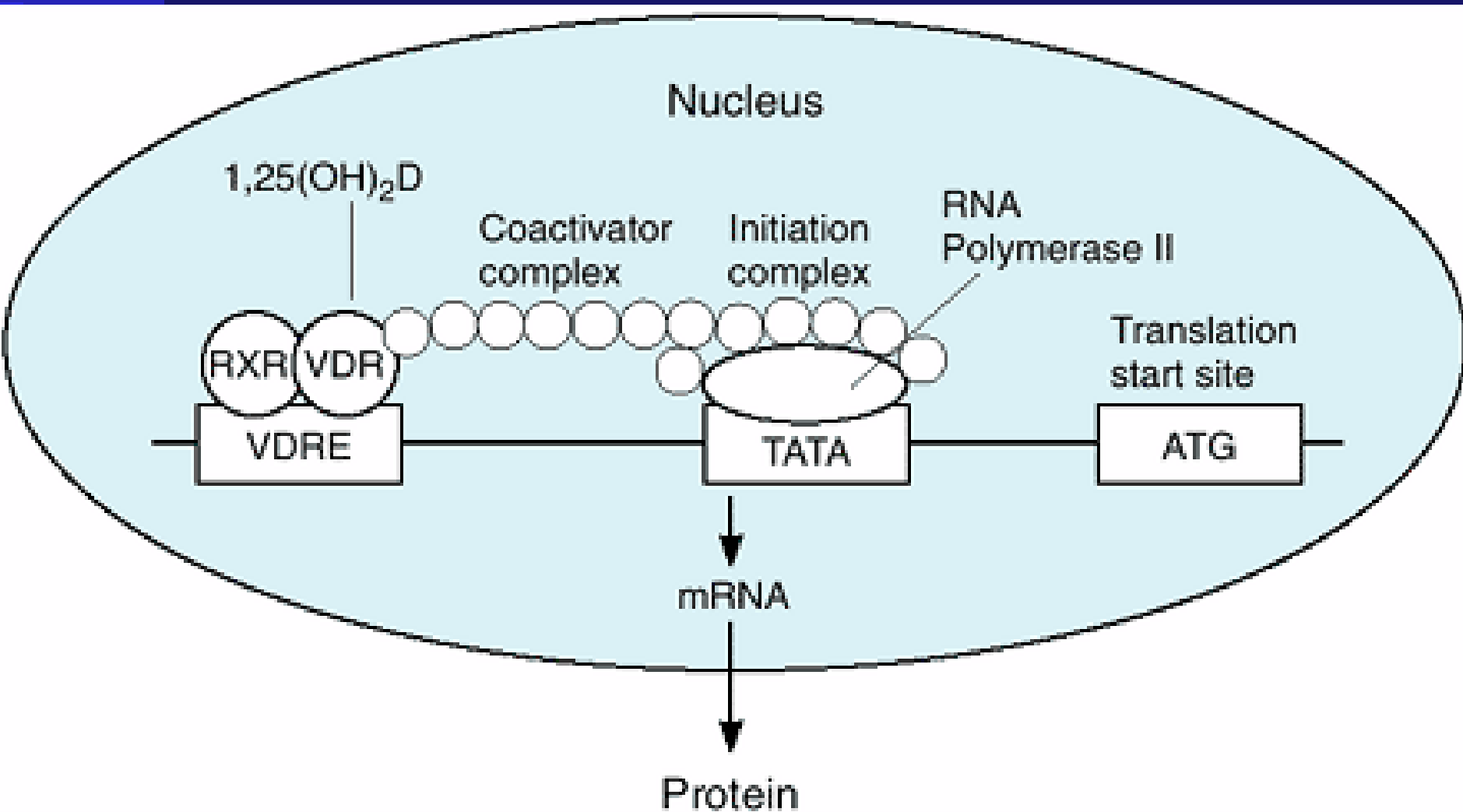
PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ επάγουν την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών



Μη κλασσικές δράσεις της βιταμίνης D

- Επάγει την κυτταρική διαφοροποίηση
- Έχει ανοσοτροποποιητικές δράσεις (↑IL-10, Th1 responses)
- Έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις
- Μειώνει το οξειδωτικό φορτίο
- Βελτιώνει την μυϊκή λειτουργία και ισχύ
- Εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με
 - ◆ Καρδιαγγειακά νοσήματα
 - ◆ Καρκίνο παχέος εντέρου και μαστού
 - ◆ Πολλαπλή σκλήρυνση
 - ◆ Σακχαρώδη διαβήτη
 - ◆ Ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - ◆ Φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου
 - ◆ Τοπική θεραπεία στο δέρμα βελτιώνει την ψωρίαση

Μηχανισμός δράσης της καλσιτριόλης



Υποδοχείς βιταμίνης D

- Κλασικοί ιστοί στόχοι
 - ◆ Έντερο, οστά, νεφρός
- Μη κλασικοί ιστοί στόχοι
 - ◆ Αιμοποιητικό, ανοσοποιητικό
 - ◆ Καρδιά, μυς, λείες μυϊκές ίνες, ενδοθήλιο
 - ◆ Εγκέφαλος, ήπαρ, μαστός, δέρμα
 - ◆ Ενδοκρινείς αδένες
 - ◆ Υπόφυση, παραθυρεοειδείς, β-κύτταρα παγκρέατος, επινεφρίδια, θυρεοειδής, γονάδες

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Μειωμένη έκθεση στον ήλιο
 - ◆ Αποφυγή έκθεσης
 - ◆ Χρήση αντηλιακών
 - ◆ Ηλικιωμένοι
 - ◆ Μελαμψοί
 - ◆ Μειωμένη ηλιοφάνεια
- Ανεπαρκής πρόσληψη με την τροφή
 - ◆ Μικρή περιεκτικότητα των τροφών (πλούσια τα λιπαρά ψάρια, ο κρόκος του αυγού, εμπλουτισμένες τροφές)
 - ◆ Θηλασμός
 - ◆ Δυσαπορρόφηση λίπους
 - ◆ Σύνδρομο βραχέος εντέρου
 - ◆ Χολοπαγκρεατική εκτροπή

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Απώλεια από το έντερο (έχει έντερο-ηπατικό κύκλο)
 - ◆ Νοσήματα εντέρου (κυστική ίνωση, N. Crohn, κοιλιοκάκη)
 - ◆ Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων
- Αυξημένη απώλεια από τον νεφρό
 - ◆ Νεφρωσικό σύνδρομο
- Αυξημένος καταβολισμός (Phenobarbital, primidone, αντιεπιληπτικά, phenytoin, rifampin, κορτικοειδή, αντιρετροϊικά, ορισμένα ανοσοκατασταλτικά)
- Παχυσαρκία (κατακράτηση στον λιπώδη ιστό)
- Μειωμένη 25-υδροξυλίωση (σοβαρή ηπατική νόσος, ισονιαζίδη)

Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ)

Στάδιο ΧΝΝ	Εύρος GFR
1	≥ 90 mL/min/1.73 m ²
2	60-89 mL/min/1.73 m ²
3	30-59 mL/min
4	15-29 mL/min
5	< 15 mL/min ή αιμοδιάλυση

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Μειωμένη 1α-υδροξυλίωση (νεφρική κάθαρση <30 ml/min, κετοκοναζόλη)
 - ◆ Μειωμένη απορρόφηση Ca → ↓[Ca⁺⁺]
 - ◆ Μειωμένη κάθαρση φωσφόρου → ↑[PO₄]
 - ◆ ↑FGF23 → ↓1,25(OH)₂D₃ και ↓[Ca⁺⁺]
 - ◆ ↑PTH → οστική απορρόφηση → ↑[PO₄]
- Οστεομαλάκυνση από όγκους (↑FGF23)
- Γενετικά αίτια ραχίτιδας (1α-υδροξυλάση)

Συνέπειες της ανεπάρκειας βιταμίνης D στη σκελετική υγεία

Μείωση εντερικής απορόφησης ασβεστίου–φωσφόρου =>
υπασβεστιαμία και υποφωσφαταιμία →
δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Μείωση επιμέταλλωσης οστού->μη ασβεστοποιημένο οστεοειδές=> **Ραχίτιδα (παιδιά) Οστεομαλακία(ενήλικες)**

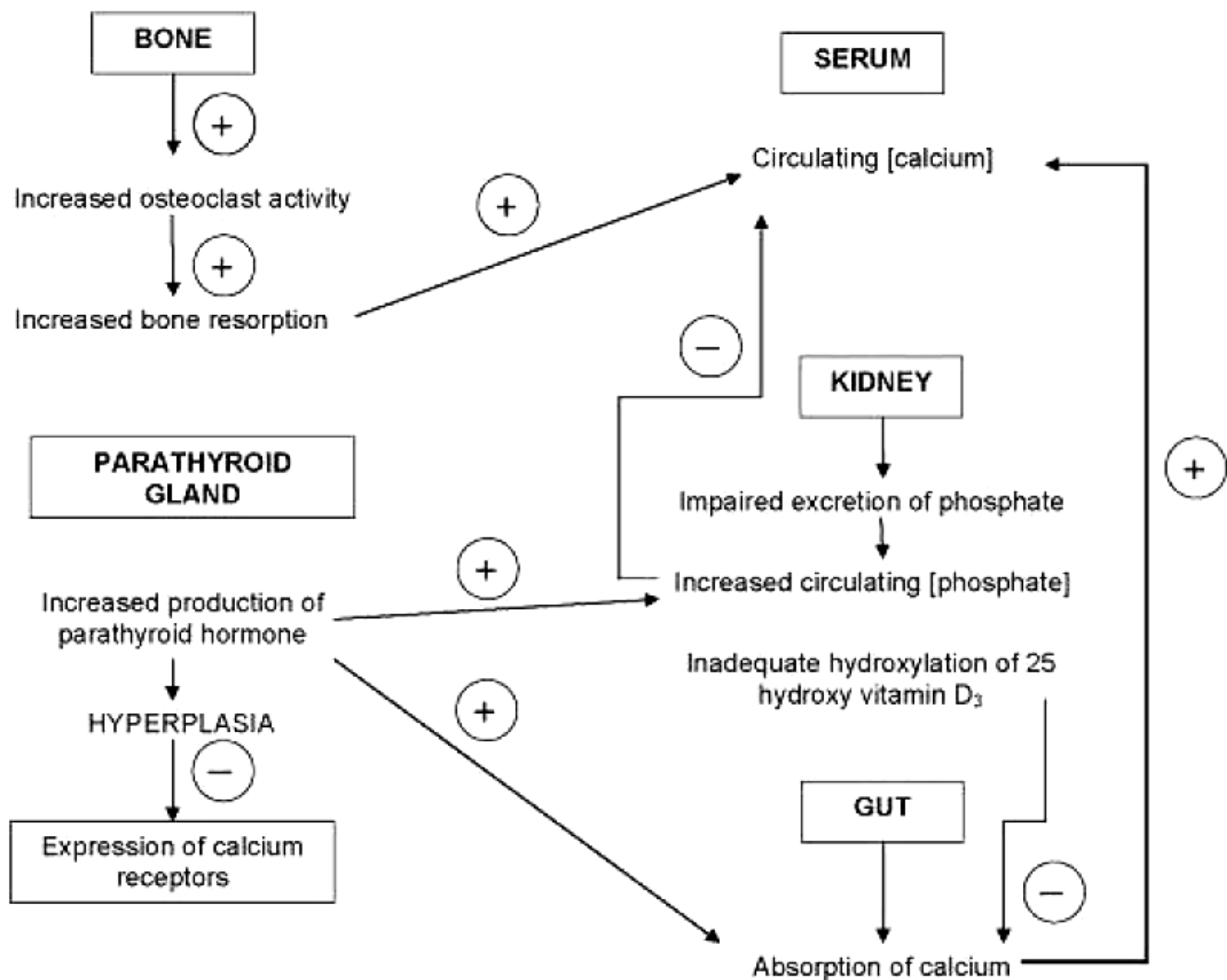
Αύξηση οστικής ανακατασκευής, μείωση οστικής μάζας=>
Οστεοπενία - Οστεοπόρωση

Rizzoli R et al., Osteoporosis Review,2015

Ανεπαρκή επίπεδα βιτD για μέγιστη δράση στον σκελετικό μυ
Σαρκοπενία, μυική αδυναμία, συχνές πτώσεις, κατάγματα

Μετα-ανάλυση 1237 ασθενών: λήψη βιτ. D -> ↓ πτώσεων 22%

Bischoff-Ferrari, Am J Clin Nutr 2006



Κλινική εικόνα

■ Ραχίτιδα στα παιδιά

- ◆ Μεγέθυνση των συζευκτικών χόνδρων (ραχιτικό κομπολόι)
- ◆ Τοξοειδής διαμόρφωση των μακρών οστών (ανεπαρκής επιμετάλλωση)
- ◆ Μυϊκή αδυναμία

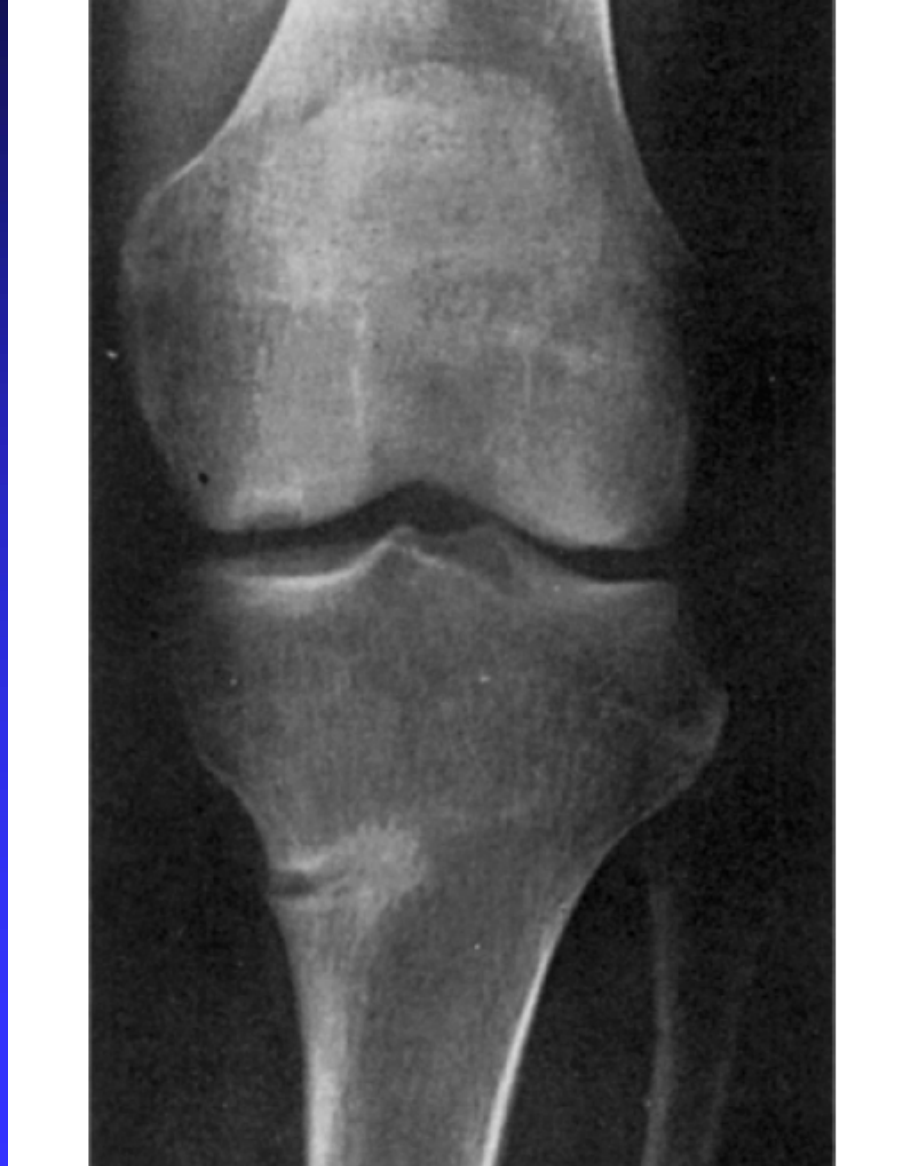
■ Οστεομαλάκυνση στους ενήλικες

- ◆ Τοξοειδής διαμόρφωση των μακρών οστών
- ◆ Οστικά άλγη
- ◆ Μυϊκή αδυναμία

Ραχίτιδα



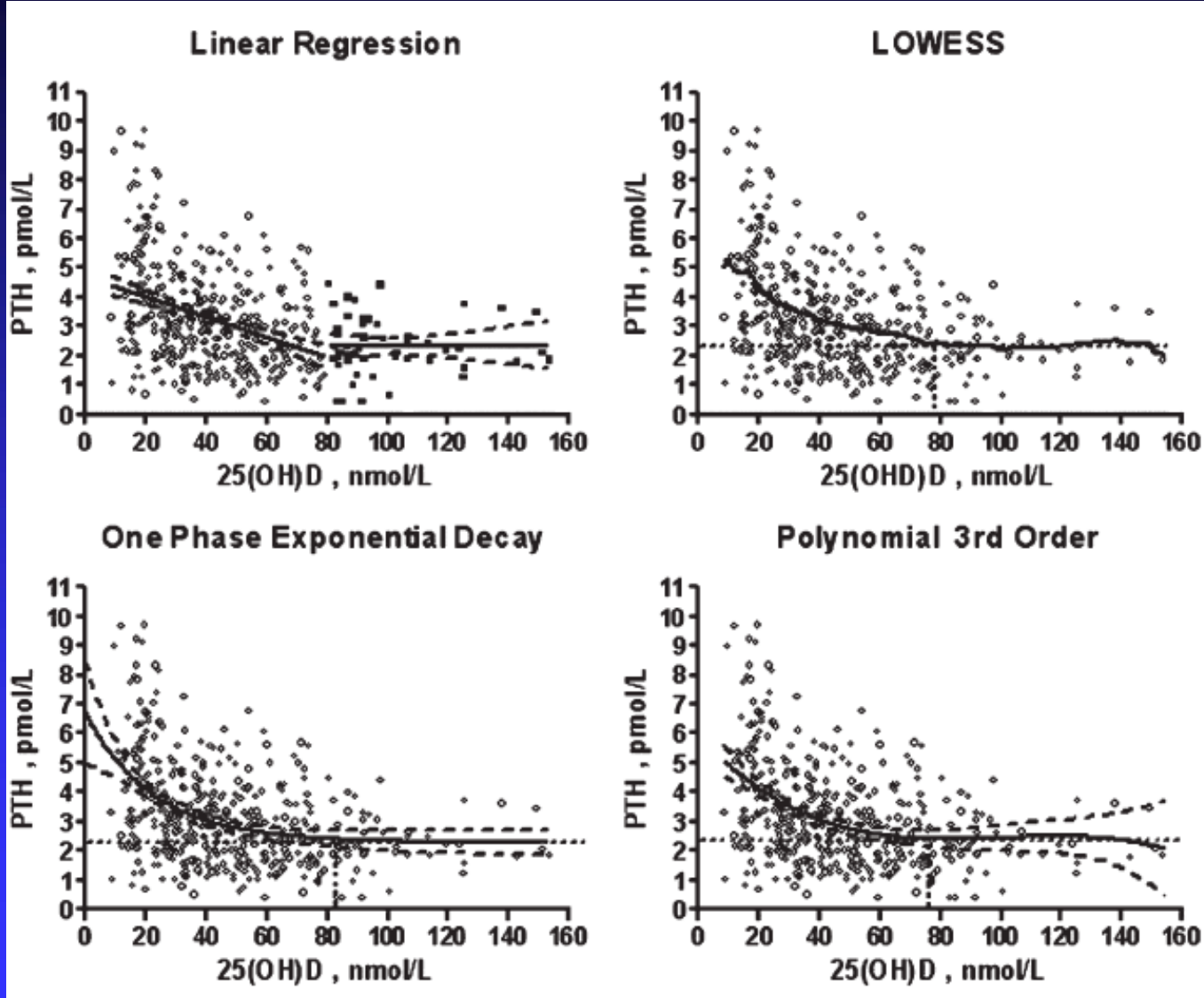
Οστεομαλάκυνση



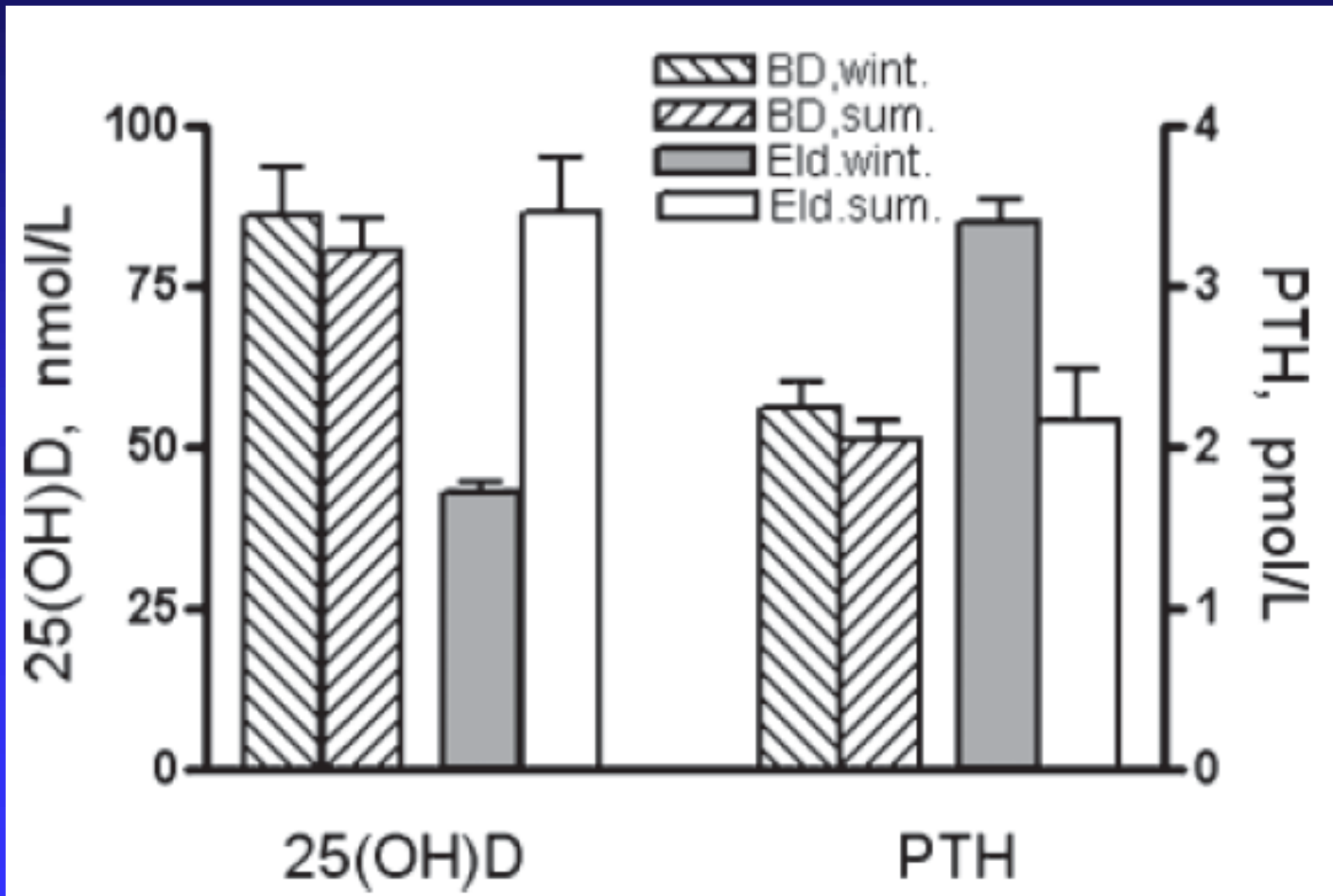
Διάγνωση

- $[Ca^{++}]$ αίματος στα κατώτερα φυσιολογικά
- Χαμηλή αποβολή Ca στα ούρα
- Χαμηλή $[PO_4]$ στο αίμα
- Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
- Αυξημένη PTH
- Χαμηλή 25(OH)D (ανεπάρκεια <20 και σοβαρού βαθμού έλλειψη < 10 ng/mL) (**1 ng/mL 25(OH)D = 2.5 nmol/L**)
- Επίπεδα 25(OH)D <30 ng/mL μπορεί να συνοδεύονται από 2/παθή υπερπαραθυρεοειδισμό
- Τα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$ μπορεί να είναι φυσιολογικά ή αυξημένα

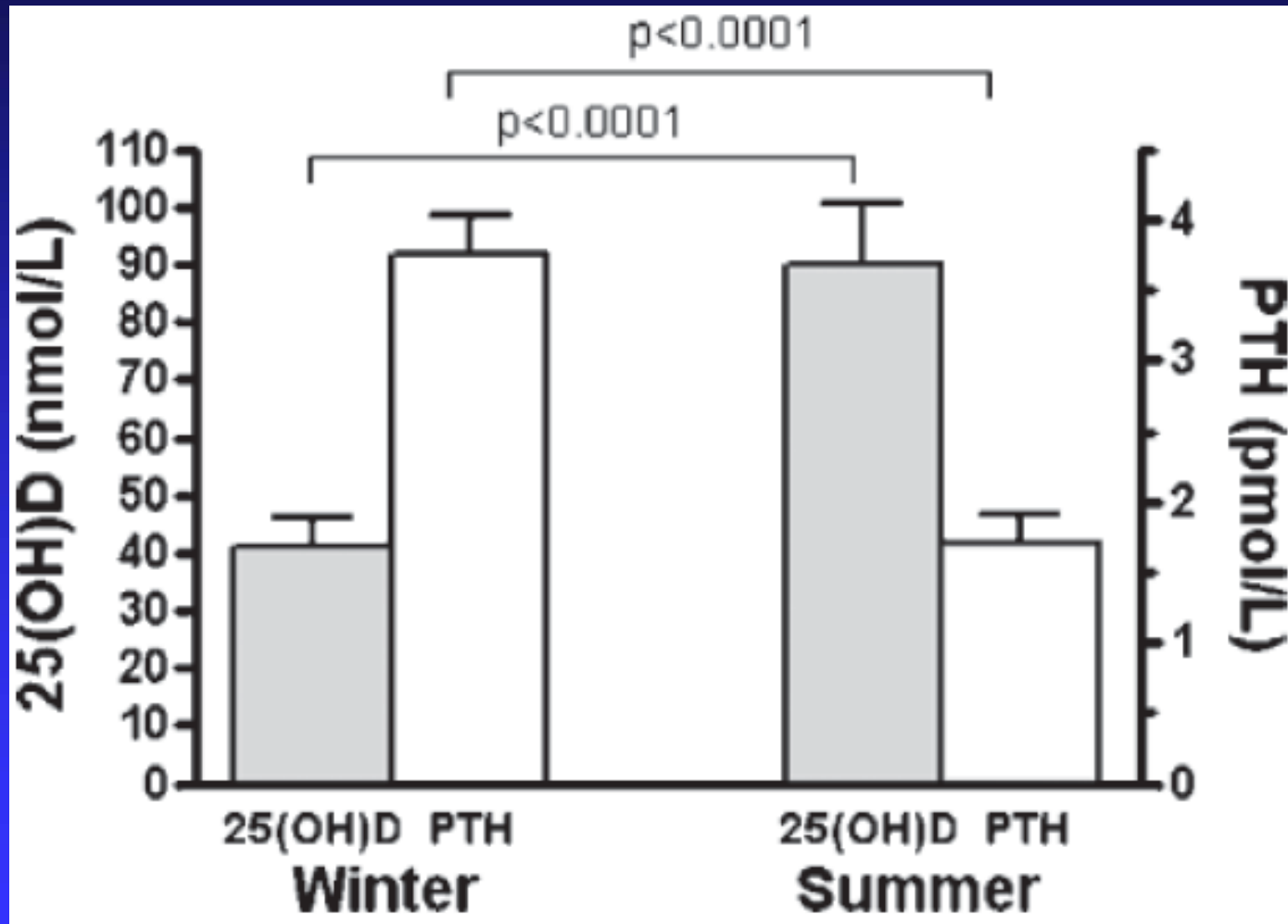
Σχέση 25(OH)D και PTH



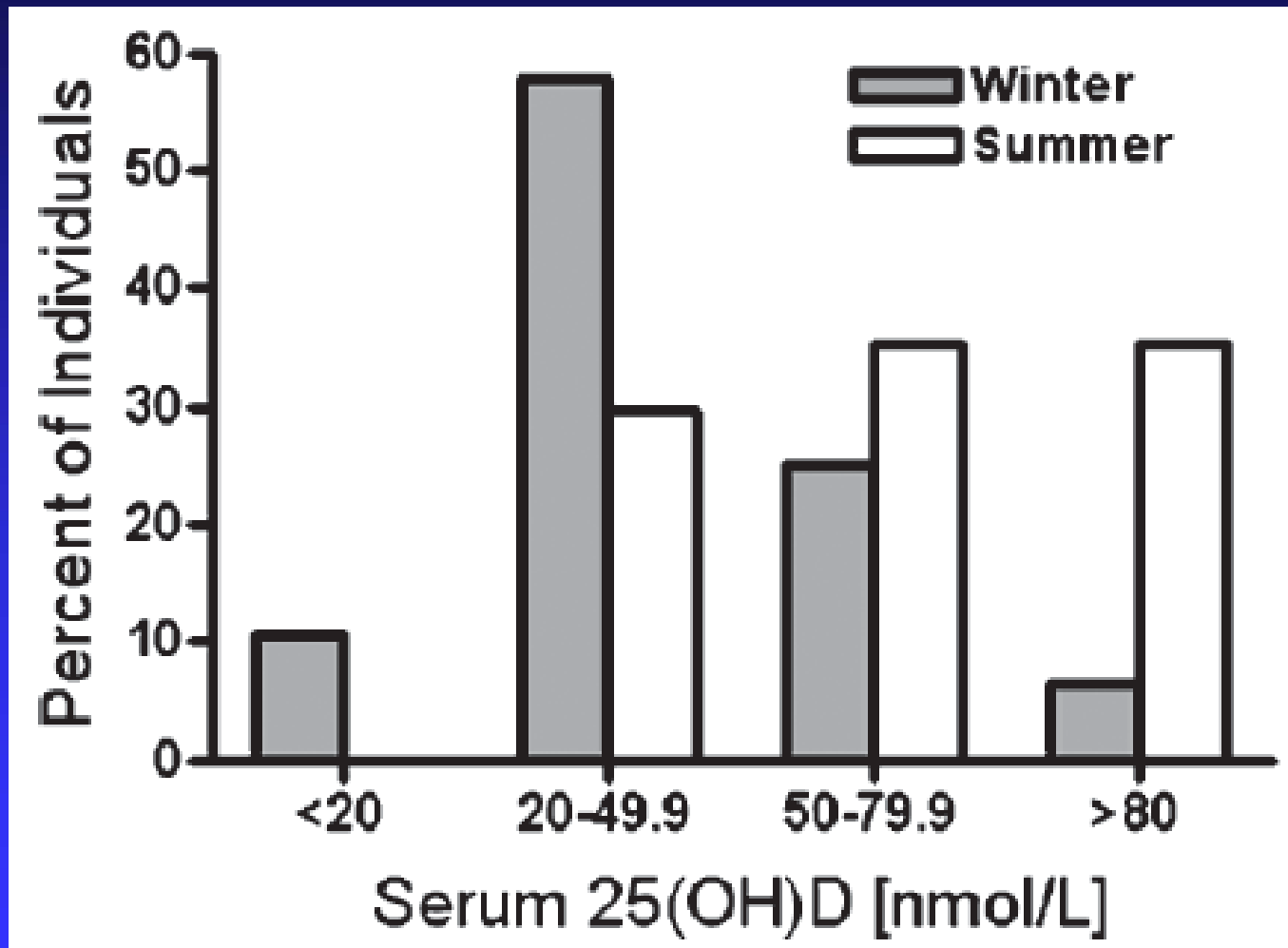
Εποχιακή διακύμανση 25(OH)D και PTH σε αιμοδότες και ηλικιωμένους



Παρακολούθηση των μεταβολών 25(OH)D και PTH στους ηλικιωμένους

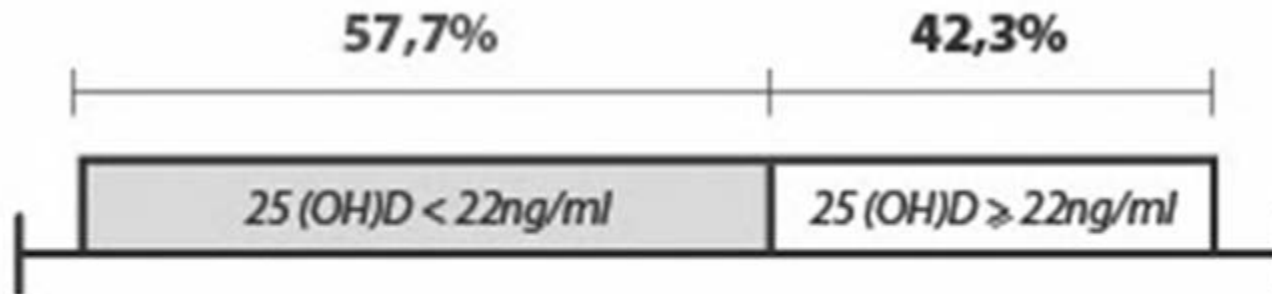


Κατανομή τιμών 25(OH)D στους ηλικιωμένους χειμώνα και καλοκαίρι



Υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D και στην Ελλάδα ⁽³⁾

Μετρήσεις της 25(OH)D σε 625 φαινομενικά υγιή άτομα ηλικίας 18 - 85 ετών έδειξαν χαμηλές τιμές (<22ng/ml) 25(OH)D σε ποσοστό 57,7%.



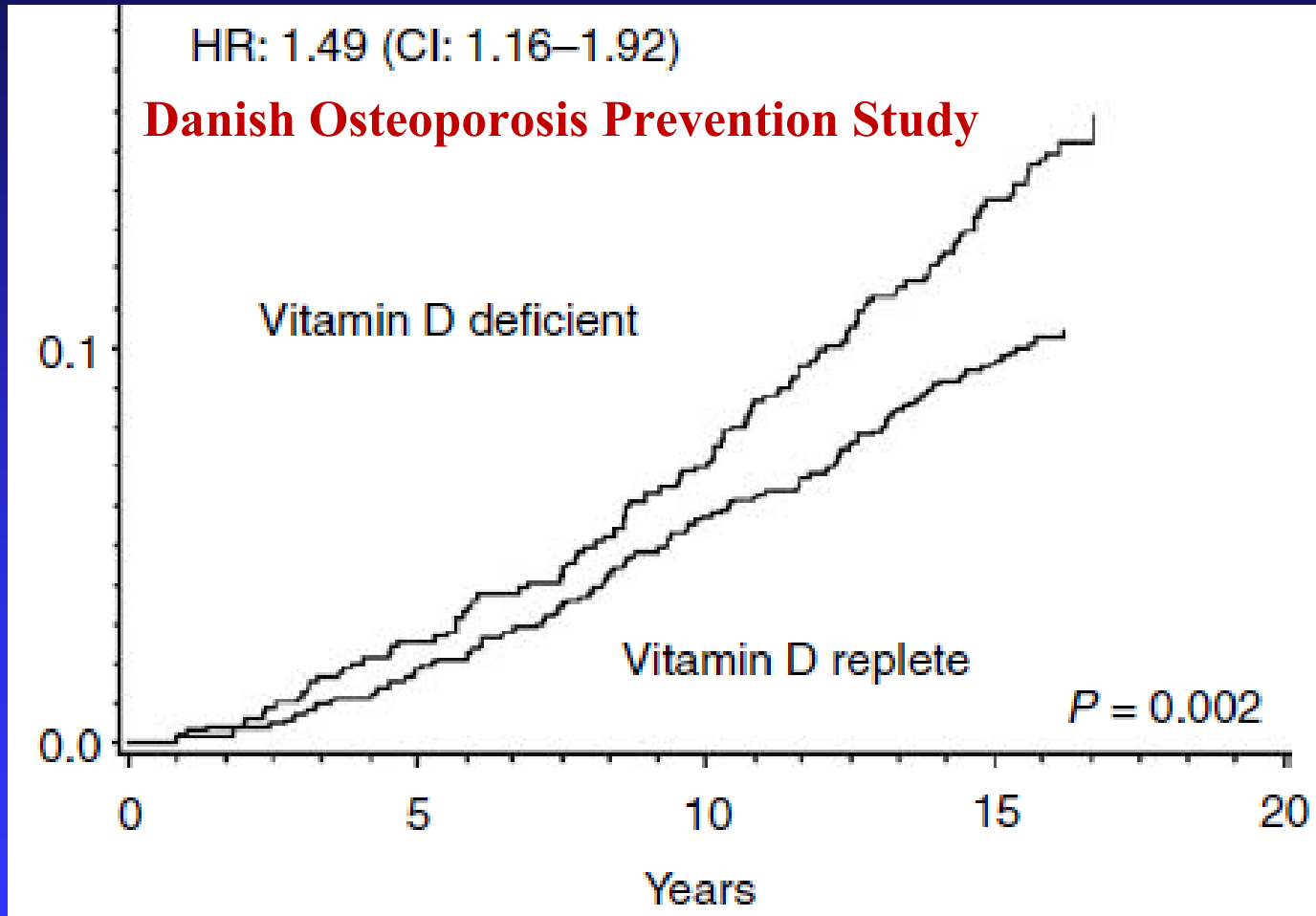
Singhellakis P. et al, Hormones 2011

75% ατόμων ηλικίας >70 ετών είχαν τιμές 25(OH)D < 20 ng/ml

93% Ιδρυματικών ασθενών και ατόμων με κάταγμα ισχίου είχαν τιμές 25(OH)D < 30ng/ml

Γ Π Λυρίτης και συν.

RCT μελέτη σε 2013 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Composite end point HR: (θάνατοι, ΟΕΜ, ΑΕΕ ή νοσηλεία για ΚΑ)
16 χρόνια παρακολούθηση



Συστατικά του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου – Επίδραση καπνίσματος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο

Danish Osteoporosis Prevention Study

	Events (%)		HR (95% CI)		HR (95% CI)	
	Vitamin D deficient	Vitamin D replete	Univariate	P value	Multivariable ^a	P value
Mortality	65 (8.3)	70 (5.7)	1.44 (1.02–2.01)	0.036	1.18 (0.84–1.67)	0.341
Heart failure	10 (1.3)	8 (0.7)	1.97 (0.78–4.99)	0.153	1.88 (0.71–5.01)	0.206
Myocardial infarction	13 (1.7)	22 (1.8)	0.93 (0.47–1.84)	0.824	0.83 (0.41–1.67)	0.596
Stroke	47 (6.0)	42 (3.4)	1.76 (1.16–2.67)	0.008	1.68 (1.10–2.56)	0.017
Composite end point	118 (15.0)	125 (10.2)	1.49 (1.16–1.92)	0.002	1.32 (1.02–1.71)	0.034

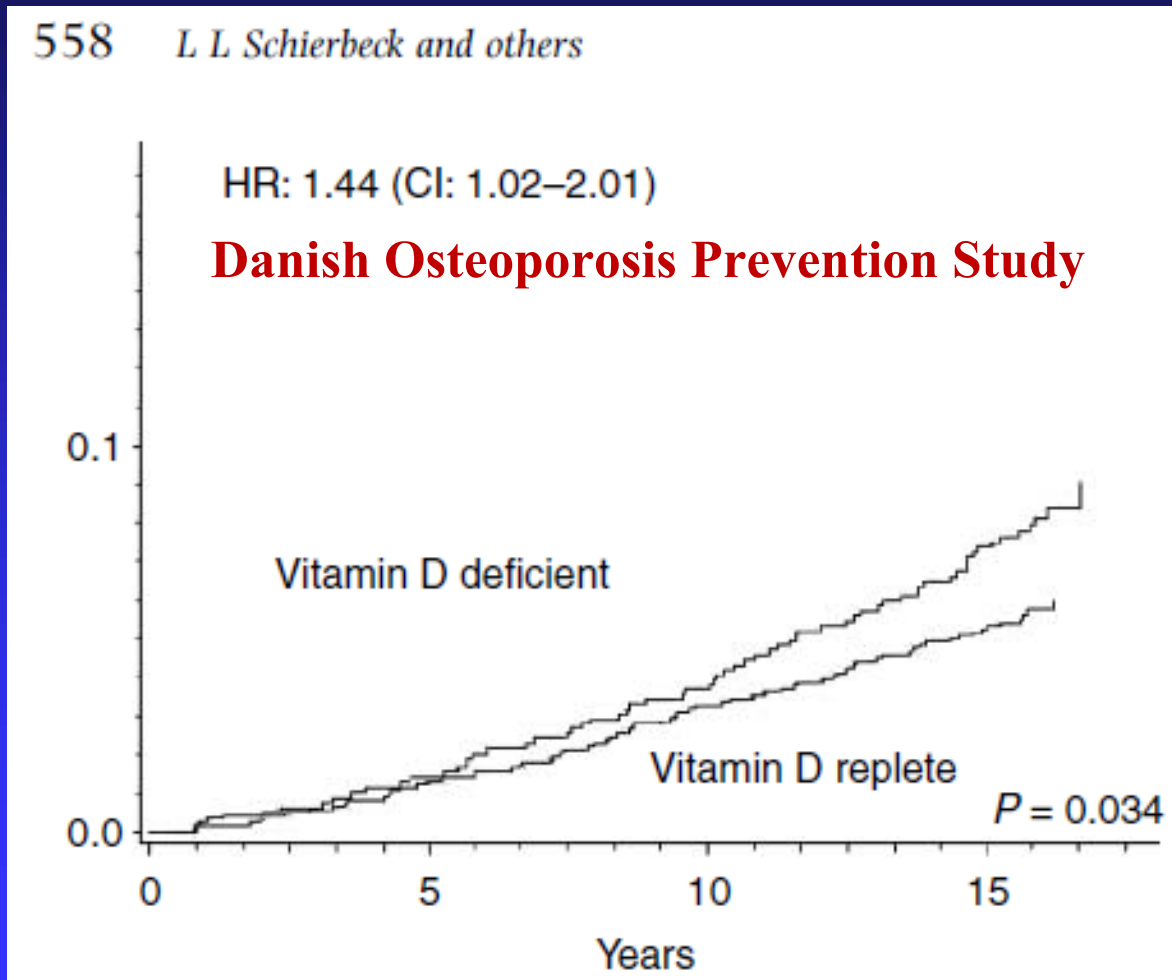
Composite end point	Events n (% of subgroup)		HR (95% CI)	P value
	Vitamin D deficient	Vitamin D replete		
Smokers	74 (20.1)	72 (15.8)	1.32 (0.97–1.83)	0.091
Non-smokers	44 (10.5)	53 (7.0)	1.52 (1.02–2.26)	0.041

Predictors of the primary end point – results from multivariable analysis

Danish Osteoporosis Prevention Study

Full model	Composite end point	
	HR (CI)	<i>P</i> value
<i>n</i> /events	1972 (240)	
Vitamin D deficiency	1.321 (1.022–1.707)	0.033
Age (years)	1.084 (1.037–1.133)	<0.001
Blood pressure (mmHg)	1.014 (1.008–1.020)	<0.001
Hip–waist ratio	0.248 (0.091–0.672)	0.006
Family history of MI (y/n)	1.664 (1.069–2.527)	0.017
Smoking (y/n)	2.321 (1.775–3.007)	<0.001
Degree of education	0.819 (0.675–0.993)	0.043

Ολική θνησιμότητα στη διάρκεια 16/ετούς παρακολούθησης ανάλογα με τα επίπεδα 25(OH)D κατά την ένταξη στην μελέτη



Επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D ανάλογα με την ηλικία

Ηλικιακή ομάδα	Επαρκής πρόσληψη
Παιδιά 0 – 13 ετών	200 IU (5 μg/ημέρα)
Έφηβοι 14 – 18 ετών	200 IU /ημέρα
Ενήλικες 19 – 50 ετών	200 IU /ημέρα
Κύηση - θηλασμός (14 – 50 ετών)	200 IU /ημέρα
Ενήλικες 51 – 70 ετών	400 IU /ημέρα
Ενήλικες > 70 ετών	600 IU /ημέρα*

*Στην πραγματικότητα οι ανάγκες είναι μεγαλύτερες
1 μg βιταμίνης D = 40 IU

Συστάσεις για συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D ανάλογα με την ηλικία

Ηλικιακή ομάδα	Δόση
Παιδιά 0 – 13 ετών*	400 IU (5 μg/ημέρα)
Έφηβοι & Ενήλικες 19 – 50 ετών ^a	800-1000 IU /ημέρα
Κύηση - θηλασμός (14 – 50 ετών)#	2000 IU /ημέρα
XNA	1000 IU /ημέρα

*American Academy of Pediatrics

^aΜε ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο

#Canadian Pediatric Society

Θεραπεία ανεπάρκειας βιταμίνης D

Δοσολογία έναρξης - συντήρησης

Έλεγχος Ca, P, PTH, ΑΦ, νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας

Έναρξη με υψηλότερη δόση –μείωση μετά 2 μήνες

Στόχος επίπεδα 25OH 30-40 ng/ml => δόση συντήρησης

Χορήγηση: 50.000IU D / εβδ. για 8 εβδομάδες

5.000-6.000 IU D / ημ για 8 εβδομάδες

αποτελεσματικότητα σε 3 μήνες με μέτρηση 25OHD- PTH?

Συντήρηση:στόχος 25(OH) >20 ng/ml=>800IUD/ημ

25 (OH) >30ng/ml=>1500-2000IUD/ημ

Holick MF et al.,J Clin Endocrinol Metabol,2011

Ross AC et al.,J Clin Endocrinol Metab,2011

Συσχέτιση με μεταβολική νόσο των οστών

- Ραχίτιδα σε βρέφη: $25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/mL}$
- Έφηβοι:
 - ◆ Αντίστροφη συσχέτιση με PTH
 - ◆ Συσχέτιση με BMD
- Ηλικιωμένοι:
 - ◆ Αντίστροφη σχέση με πτώσεις, χορήγηση 800-1000 IU μειώνει τις πτώσεις
 - ◆ Θετική σχέση με BMD
 - ◆ Αντιφατικά δεδομένα για τα κατάγματα
 - ◆ Ημερήσια χορήγηση 700 – 800 IU D_3 + ασβέστιο 500 – 1,200 mg
 - ◆ Διατηρεί ή αυξάνει την BMD
 - ◆ Μειώνει τα μη σπονδυλικά και τα κατάγματα ισχίου σε ηλικιωμένους που ζουν σε ιδρύματα

Συσχέτιση με μεταβολική νόσο των οστών

- Κύηση: Χρειάζονται 1000–1600 IU/ημέρα για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων 25(OH)D
- Αύξηση 0.78 ng/mL της 25(OH)D ορού για κάθε 40 IU (1μg) χορηγούμενης βιταμίνης D₃
- Η βιταμίνη D₂ έχει μικρότερο αποτέλεσμα
- Σε επίπεδα 25(OH)D >30 ng/mL δεν παρατηρείται παραπέρα μείωση της PTH

Συμπεράσματα

- Σοβαρού βαθμού έλλειψη 25(OH)D <25 nmol/L (<10 ng/ml) προκαλεί οστεομαλάκυνση
- Επίπεδα 25(OH)D <80 nmol/L (<30 ng/ml) μπορεί να συνοδεύονται από 2/παθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων
- Επίπεδα 25(OH)D >80 nmol/L (>30 ng/ml) θεωρούνται επαρκή για να προστατεύσουν από την μεταβολική νόσο των οστών που οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης D και μεγιστοποιούν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου