

# Vitamina D – schimbarea practicilor terapeutice prin medicina bazată pe dovezi

## *Vitamin D – changing the therapeutic practices through evidence-based medicine*

A. GHEMIGIAN, I. POPESCU, E. PETROVA, C. DUMITRACHE, D. PĂUN

Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

### REZUMAT

**Introducere.** Asocierea dintre concentrația vitaminei D și diverse condiții patologice a fost extensiv studiată în literatura medicală din ultimii ani. O atenție similară a fost acordată statusului vitaminei D, ceea ce a dus la constatarea faptului că deficitul acesteia are o prevalență semnificativă în rândul tuturor categoriilor de populație (indiferent de rasă, vârstă, starea de graviditate). Consecutiv, au fost revizuite recomandările terapeutice în sensul creșterii necesarului zilnic, a dozelor recomandate, precum și a nivelului țintă – concentrația de 25HO-vitamina D considerată optimă.

**Obiectiv.** Evaluarea dozelor orale de vitamina D necesare pentru normalizarea și menținerea nivelului plasmatic optim de 25HO-vitamina D, așa cum rezultă din experiența noastră.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu retrospectiv în care am inclus 32 de paciente aflate în evidența Institutului Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” București pentru tratamentul osteoporozei. Pacientele au fost evaluate periodic prin dozarea 25HO-vitaminei D, iar dozele de colecalciferol au fost ajustate în funcție de rezultate, cu scopul de a obține un nivel plasmatic optim de 25HO-vitamina D (>30 ng/ml).

**Rezultate.** Aproape toate pacientele (93,75%) au beneficiat de doze progresiv crescute de colecalciferol. Doar 2 paciente (6,25%) au avut de la început un nivel optim de 25HO-vitamina D și l-au menținut sub o doză mică (500 UI) de colecalciferol. Doza de 500 UI/zi este eficientă doar pentru menținerea unui nivel inițial optim/aproape optim. Eficiența dozei de 1.000 UI/zi crește cu perioada de administrare, fiind 100% după 1 an în lotul nostru. 1.500-2.000 UI: eficiența dublă față de doza anterioară în primul an. Sub 2.500-3.000 UI/zi se produce creșterea rapidă (6 luni) a nivelului plasmatic de 25HO-vitamina D.

**Concluzie.** Pentru tratamentul deficitului de vitamina D sunt necesare doze mari de colecalciferol, eficiența crescând odată cu perioada de administrare.

**Cuvinte cheie:** colecalciferol, 25HO-vitamina D, nivel optim

### ABSTRACT

**Introduction.** The association between vitamin D concentration and various pathological conditions has been extensively studied in the recent medical literature. Similar attention was paid to vitamin D status, which led to the finding that its deficit has a significant prevalence among all groups of the population (regardless of race, age, pregnancy status). Consequently, therapeutic recommendations were revised upward

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bd. Aviatorilor nr. 34-36, sector 1, București  
E-mail: adinaghemi@yahoo.com

daily needs, recommended doses, and the target level – 25-hydroxy vitamin D concentration considered optimal.

**Objective.** Evaluation of oral doses of vitamin D needed to normalize and maintain optimal plasma levels 25-hydroxy vitamin D, as a result of our experience.

**Methods.** We conducted a retrospective study, we included 32 patients treated for osteoporosis in "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology, Bucharest. Patients were assessed at regular intervals by 25-hydroxy vitamin D dosing. Cholecalciferol doses were adjusted based on the results, in order to obtain an optimal plasma level of 25-hydroxy vitamin D (> 30 ng / ml).

**Results.** Almost all patients (93.75%) received progressively increasing doses of cholecalciferol. Only 2 patients (6.25%) had from the beginning an optimal level of vitamin 25-hydroxy vitamin D and maintained it on a low dose (500 IU) of cholecalciferol. Dose of 500 IU / day is effective only for maintaining an optimal/near optimal baseline. The efficiency of 1,000 IU daily dose increases with period of administration becoming 100% after 1 year in our group. 1500-2000 IU daily dose has a double efficiency in the first year. Under 2500-3000 IU daily dose we noticed rapid growth (6 months) of 25-hydroxy vitamin D plasma level.

**Conclusion.** For the treatment of vitamin D deficiency high doses of cholecalciferol are required, the efficiency increasing with the period of administration.

**Keywords:** cholecalciferol, 25-hydroxy vitamin D, optimal level

## INTRODUCERE

Este cunoscut faptul că, în timpul expunerii la soare, în piele se sintetizează vitamina D: radiațiile UV tip B pătrund în epidermă, unde sunt absorbite de 7-dehidrocolesterol, care se transformă în vitamina D<sub>3</sub>. Aceasta trece în circulație, fiind ulterior metabolizată și activată hepatic (25HO-vitamina D) și renal (1,25 diHO-vitamina D). Vitamina D activă interacționează cu receptorii săi nucleari (VDR) cu efecte variabile în funcție de localizarea acestora, toate având ca scop comun menținerea în limite normale a calcemiei (1):

- intestinal: stimulează absorbția intestinală a calciului (2);
- osos: la nivelul osteoblastului stimulează expresia de RANKL care se cuplează cu receptorul RANK al preosteoclastului pe care îl activează, stimulând resorbția osoasă (3);
- renal: stimulează reabsorbția calciului din tubii distali.

La adulți, deficitul de vitamina D induce osteomalacie. Scăderea absorbției intestinale a calciului duce la scăderea calciului liber din sânge cu hiperparatiroidism secundar compensator (4). PTH stimulează resorbția osteoclastică și crește reabsorbția renală de calciu, restabilind calcemia, dar determină și reducerea densității minerale osoase și efect fosfaturic. Scăderea fosfatemiei determină un raport calciu/fosfor inadecvat și mineralizare anormală a matricei osoase depuse de osteoblast, rezultând aspectul microscopic caracteristic de osteoid abundent, slab mineralizat (5). Osteomalacia poate fi cauză de

dureri osoase localizate sau generalizate, dar și dureri și scăderea forței musculare (6-8). Deficitul de vitamina D a fost asociat cu declinul performanțelor fizice, hipotrofie și hipotonie musculară. Miopatia simptomatică poate apărea în osteomalacie, dar afectarea musculară subtilă este frecvent întâlnită la pacienți cu deficit moderat și ușor de vitamina D (27).

Practic, toate celulele organismului uman exprimă VDR (5,9), 1,25diHO-vitamina D fiind unul dintre cei mai potenți inhibitori ai creșterii celulelor normale și neoplazice (10,11). De asemenea, 1,25diHO-vitamina D reglează funcția limfocitelor B și T activate (12,13), stimulează secreția pancreatică de insulină (5), inhibă producția renală de renină (14). De aceea, deficitul de vitamina D a fost asociat cu creșterea riscului de apariție a mai multor boli cronice: neoplasme cu diverse localizări (colon, sân, prostate, ovar, esofag) (15-20), diabet zaharat tip I (21), hipertensiune arterială (22), insuficiență cardiacă congestivă (23), schizofrenie și scleroză multiplă (24,25).

Având în vedere toate acestea, este de înțeles importanța care se acordă evaluării statusului vitaminei D și corectării acestuia atunci când e nevoie. Măsurarea 25HO-vitaminei D este singura metodă de a stabili dacă un pacient are sau nu deficit de vitamina D. Măsurarea 1,25diHO-vitaminei D poate induce în eroare, deoarece valoarea acesteia este normală sau chiar crescută în deficitul de vitamina D, datorită hiperparatiroidismului secundar.

Este cunoscută deja insuficiența producției cutanate prin expunere la soare. Dozele de vitamina D în mod tradițional recomandate pentru

corectarea deficitului de vitamina D erau de 400-800 UI/zi și majoritatea preparatelor combinate de calciu și vitamina D existente pe piața farmaceutică respectă aceste recomandări. Numeroase studii care au luat în calcul toate categoriile populaționale au demonstrat eficiența redusă a acestor doze. De aceea, ultimele ghiduri de evaluare, tratament și prevenire a deficitului de vitamina D prevăd o creștere importantă a dozelor zilnice recomandate.

În anul 2011, ghidul Societății Americane de Endocrinologie (26) stabilea:

- **Nivelul plasmatic optim** de 25HO-vitamina D = 40-60 ng/ml, o valoare <20 ng/ml indică deficitul de vitamina D.

- **Necesarul de vitamina D:**

- <1 an: 400 UI/zi
- 1 an – 19 ani: 600 UI/zi
- 19-70 de ani: minimum 600 UI/zi → ≥ 1.000 UI/zi
- 70 de ani: minimum 800 UI/zi → 1.500-2.000 UI/zi
- femei gravide/care alăptează: minimum 600 UI/zi → 1.500 UI/zi
- copiii și adulții obezi, sub tratament anti-convulsivant, glucocorticoid, antifungic, antiretroviral necesită doze de 2-3 ori mai mari decât cele corespunzătoare grupei de vârstă.

- **Dozele maxime permise fără supraveghere medicală:**

- 1.000 UI/zi – copiii <6 luni;
- 1.500 UI/zi – copiii 6-12 luni;
- 2.500 UI/zi – copiii 1-3 ani;
- 3.000 UI/zi – copiii 4-8 ani;
- 4.000 UI/zi – > 8 ani.

- **Sub supraveghere medicală strictă**, în anumite cazuri, pot fi administrate doze de până la:

- 2.000 UI/zi – copiii <1 an;
- 4.000 UI/zi – 1-18 ani;
- 10.000 UI/zi – ≥19 ani.

Ghidul Clinicianului de Prevenție și Tratament a Osteoporozei publicat pe 1 aprilie 2014 de National Osteoporosis Foundation (28) recomandă:

- 800-10.00 UI/zi pentru adulți cu vârsta ≥ 50 de ani;

- atunci când este posibilă dozarea 25HO-vitaminei D administrarea de doze particularizate în funcție de caz pentru atingerea și menținerea unei concentrații ≥30 ng/ml, mai ales la pacienții cu osteoporoză;

- doza maximă admisă în condiții de siguranță pentru populația generală este de 4.000 UI/zi;

- adulții cu deficit documentat de vitamina D pot fi tratați cu 50.000 UI/săptămână sau doza zilnică echivalentă de 7.000 UI în primele 8-12

săptămâni pentru atingerea nivelului țintă de 25 HO-vitamina D, urmând apoi tratamentul de întreținere cu 1.500-2.000 UI/zi sau doza individualizată prin monitorizare (29,30).

În prezent, nu există suficiente dovezi care să susțină prescrierea vitaminei D pentru alte indicații decât cele calcemice, osoase, musculare.

## OBIECTIVUL STUDIULUI

Evaluarea dozelor orale de vitamina D utilizate în clinica noastră pentru normalizarea și menținerea nivelului plasmatic optim de 25HO-vitamina D.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv în care am inclus 32 de paciente aflate în evidența Institutului Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” București pentru tratamentul osteoporozei.

Pacientele au fost evaluate periodic prin dozarea 25HO-vitaminei D, iar dozele de colecalciferol au fost ajustate în funcție de rezultate, cu scopul de a obține un nivel plasmatic optim de 25HO-vitamina D (>30 ng/ml).

## REZULTATELE STUDIULUI

**Evaluarea inițială:** valoarea 25HO-vitaminei D a fost cuprinsă între 4-55,42 ng/ml cu o medie de 19,69 ± 11,63 ng/ml, peste jumătate dintre paciente având deficit de vitamina D (Fig. 1).

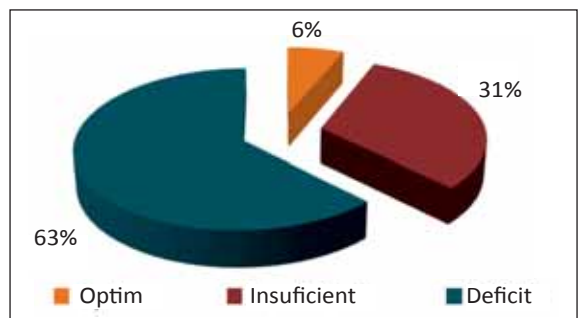


FIGURA 1. Statusul vitaminei D la intrarea în studiu

Dintre pacientele cu nivel insuficient de 25HO-vitamina D, doar 1 avea hiperparatiroidism secundar. Dintre cele cu deficit: 12 (63%) aveau hiperparatiroidism secundar, cu valoare medie a PTH = 108,47 ± 32,32 pg/ml. Doar 2 paciente au avut inițial și au menținut un nivel optim de 25HO-vitamina D sub o doză minimă de 500 UI/zi timp de 2, respectiv 5 ani.

Lotul format din restul de 30 de paciente a fost neuniform din punct de vedere al schemei

terapeutice. Pacientele au beneficiat de doze progresiv crescătoare pentru durate variabile de timp, în funcție de răspunsul individual.

Am evaluat efectul terapeutic al fiecărei doze, în funcție de perioada de administrare.

Au fost utilizate următoarele doze de colecalciferol:

- 500 UI/zi;
- 1.000 UI/zi (800-1.200);
- 1.500 UI/zi;
- 2.000 UI/zi (1.800-2.200);
- 2.500-3.000 UI/zi.

### 500 UI/zi

La pacientele care au luat 500 UI/zi pentru o perioadă ≤ 1 an, valoarea 25HO-vitaminei D a fost cvasistaționară sau în scădere ușoară (Fig. 2). O singură pacientă a luat tratamentul 2 ani și a atins un nivel optim.

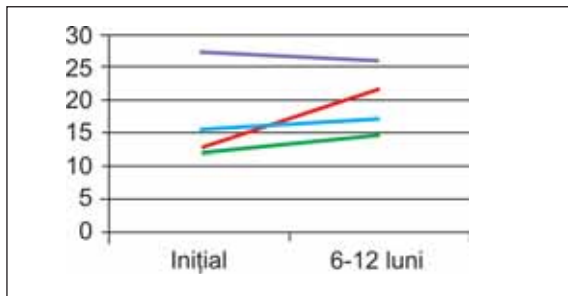


FIGURA 2. Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 500 UI colecalciferol/zi

### 1.000 UI/zi

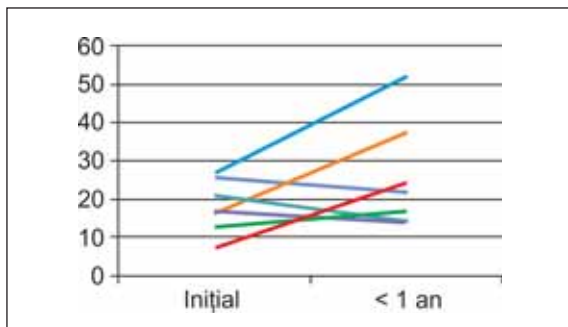


FIGURA 3A. Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 1.000 UI colecalciferol/zi – tratament 1 an

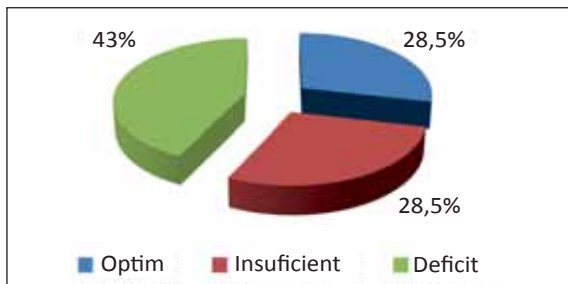


FIGURA 3B. Statusul vitaminei D după 1 an de tratament cu 1.000 UI colecalciferol/zi

La majoritatea pacientelor evoluția a fost favorabilă în primul an (Fig. 3A), dar doar 28,5% au atins niveluri optime (Fig. 3B).

În al doilea an de tratament, trendul ascendent s-a constatat în toate cazurile (Fig. 3C), toate pacientele atingând în final un nivel optim al concentrației de 25-hidroxi vitamina D.

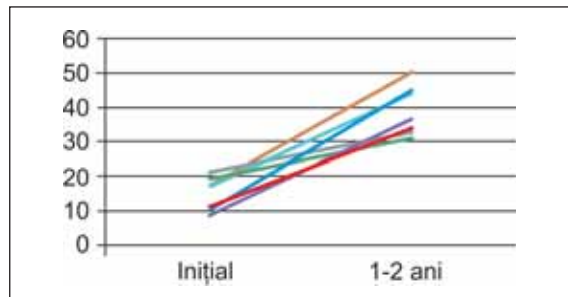


FIGURA 3C. Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 1.000 UI colecalciferol/zi – tratament 2 ani

### 1.500 UI/zi

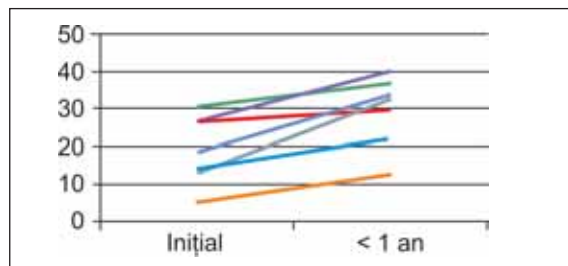


FIGURA 4A. Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 1.500 UI colecalciferol/zi – tratament 1 an

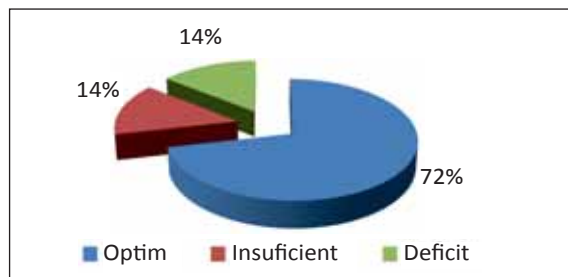
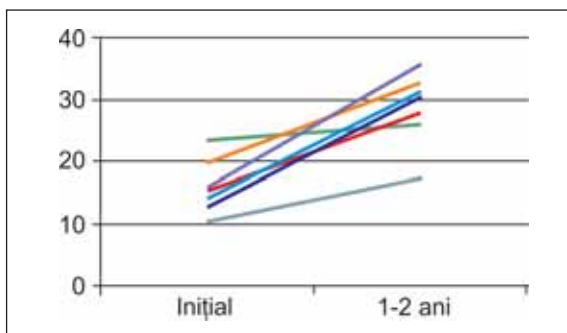


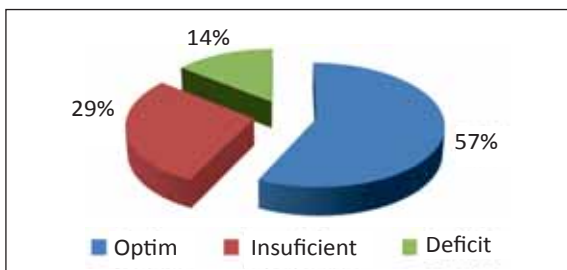
FIGURA 4B. Statusul vitaminei D după 1 an de tratament cu 1.500 UI colecalciferol/zi

După primul an de tratament cu 1.500 UI colecalciferol/zi s-a constatat evoluția ascendentă a nivelului de 25-hidroxi vitamina D (Fig. 4A), 72% dintre paciente atingând niveluri optime (Fig. 4B).

Creșterea importantă s-a menținut la toate pacientele și în al doilea an de tratament (Fig. 4C), 57% dintre paciente atingând niveluri optime (Fig. 4D).

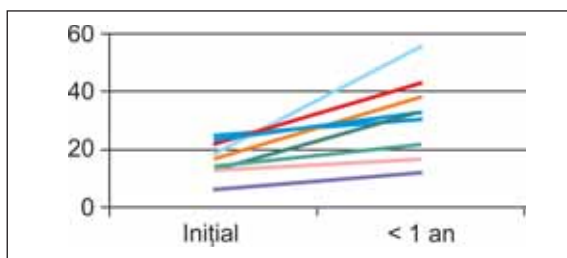


**FIGURA 4C.** Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 1.500 UI colecalciferol/zi – tratament 2 ani

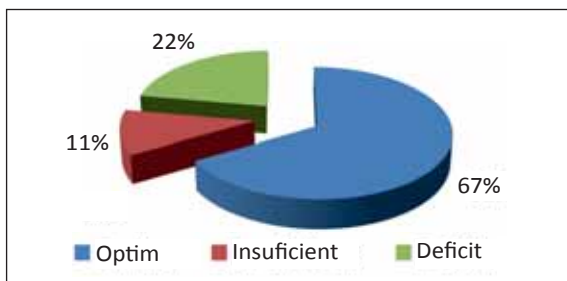


**FIGURA 4D.** Statusul vitaminei D după 2 ani de tratament cu 1.500 UI colecalciferol/zi

### 2.000 UI/zi



**FIGURA 5A.** Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 2.000 UI colecalciferol/zi – tratament 1 an

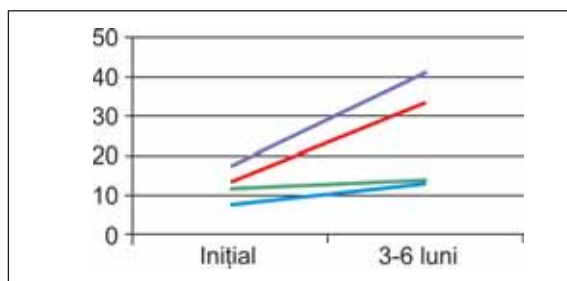


**FIGURA 5B.** Statusul vitaminei D după 1 an de tratament cu 2.000 UI colecalciferol/zi

Sub tratament cu 2.000 UI colecalciferol/zi, concentrația plasmatică a 25-hidroxi vitaminei D a crescut la toate pacientele (Fig. 5A), 72% atingând niveluri optime (Fig. 5B).

67% dintre pacientele care au luat 2.000 UI/zi timp de peste 1 an au avut vitamina D optimă, dispărând pacientele cu deficit.

### 2.500-3.000 UI/zi



**FIGURA 6A.** Evoluția nivelului 25-hidroxi vitaminei D sub doza de 2.500-3.000 UI colecalciferol/zi – tratament 3-6 luni



**FIGURA 6B.** Statusul vitaminei D după 6 luni de tratament cu 2.500-3.000 UI colecalciferol/zi

Numărul mic de paciente și perioada redusă de urmărire pentru dozele mari de 2.500-3.000 UI/zi nu au permis evaluarea similară a rezultatelor tratamentului, dar sunt prezente atât trendul ascendent (Fig. 6A), cât și procentul ridicat de cazuri cu nivel optim la încheierea tratamentului (Fig. 6B). Eficiența pare proporțională cu perioada de tratament.

## DISCUȚII

500 UI: doza eficientă doar pentru menținerea unui nivel inițial optim/aproape optim

1.000 UI: eficiența crește cu perioada de administrare, fiind 100% după 1 an în lotul nostru

1.500-2.000 UI: eficiența dublă față de doza anterioară în primul an

2.500-3.000 UI: crește rapid (6 luni) nivelul plasmatic de 25HO-vitamina D

## CONCLUZIE

Pentru tratamentul deficitului de vitamina D sunt necesare doze de colecalciferol mai mari decât cele utilizate anterior. Dozele mari (>2.000 UI/zi) corectează mai rapid și fără risc de toxicitate nivelul de 25 HO-vitamina D, fără risc de toxicitate; recomandăm totuși monitorizarea acesteia la interval de 6-12 luni.



## BIBLIOGRAFIE

1. **Holick M.F.** Vitamin D: Important for Prevention of Osteoporosis, Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers, *South Med J.* 2005; 98(10):1024-1027
2. **Holick M.F.** Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In Favus M. (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Fifth Edition. Chapter 20. Washington, DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003, pp 129-137.
3. **Khosla S.** The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142:5050-5055.
4. **Brown E.M., Pollak M., Seidman C.E., et al.** Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333:234-240.
5. **Holick M.F.** Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9:87-98.
6. **Gloth F.M. III, Lindsay J.M., Zelesnick L.B., et al.** Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med* 1991; 151:1662-1664.
7. **Plotnikoff G.A., Quigley J.M.** Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1463-1470.
8. **Holick M.F.** Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1457-1459.
9. **Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A., et al.** Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206:1188-1190
10. **Tanaka H., Abe E., Miyaoura C., et al.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol and human myeloid leukemia cell line (HL-60): the presence of cytosol receptor and induction of differentiation. *Biochem J* 1982; 204:713-719.
11. **Chen T.C., Holick M.F.** Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metabol* 2003; 14:423-430.
12. **Tsoukas C.D., Provvedine D.M.** Manolagas S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a novel immuno-regulatory hormone. *Science* 1984; 221:1438-1440.
13. **Mathieu C., Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-179.
14. **Li Y., Kong J., Wei M., et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-238.
15. **Glerup H., Middelsen K., Poulsen L., et al.** Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacia bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:419-424.
16. **Bischoff H.A., Stahelin H.N., Dick W., et al.** Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Min Res* 2003; 18:343.
17. **Chen T.C., Holick M.F.** Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metabol* 2003; 14:423-430.
18. **Mathieu C., Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-179.
19. **Li Y., Kong J., Wei M., et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-238.
20. **Grant W.B.** An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 70:2861-2869.
21. **Hyponen E., Laara E., Jarvelin M.-R., et al.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-1503.
22. **Krause R., Buhning M., Hopfenmuller W., et al.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-710.
23. **Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G., et al.** Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:105-112.
24. **McGrath J., Selten J.P., Chant D.** Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration: data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54:199-212
25. **Ponsonby A.-L., McMichael A., van der Mei I.** Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71-78
26. **Holick M.F., Binkley N.K., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.** Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline Published online before print June 6, 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* June 6, 2011 jc.2011-0385
27. **Tagliafico A.S., Ameri P., Bovio M., Puntoni M., Capaccio E., Murialdo G., Martinoli C.** Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194:728-734
28. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014.
29. **Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A., Schleicher R.L., Picciano M.F., Yetley E.A.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the U.S. population: 1988-1994 compared to 2000-2004. *Am J Clin Nutr.* 008; 88:(6):1519-1527.
30. **Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.** 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 72:(3):690-693

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**