

Vitamín D a kvalita kosti

Vitamin D and bone quality

Martin Kužma, Eva Kršáková, Zuzana Kužmová, Juraj Smaha, Peter Jackuliak, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc.MUDr. Martin Kužma, PhD. | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Received | Doručeno do redakcie | Doručené do redakcie 8. 10. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 1. 12. 2020

Abstrakt

Úvod: Prínosy vitamínu D na redukciu výskytu zlomenín môžu byť prinajmenšom čiastočne pripisované priaznivým účinkom na BMD, ale aj efektom na mikroštruktúru kosti. Prác, ktoré efekt vitamínu D na kostnú mikroarchitektúru objasňujú, je málo. **Cieľ:** Posúdenie vzťahu medzi hladinami 25(OH)D3 a kvantitatívnymi/kvalitatívnymi kostnými parametrami u postmenopauzálnych žien. **Metódy:** Prierezová analýza vplyvu hladiny vitamínu D na kvalitu kosti u postmenopauzálnych žien z endokrinologickej ambulancie podstupujúcich DXA-vyšetrenie v priebehu 10/2015 až 03/2017, meraná pomocou BMD a TBS. Hladiny 25(OH)D3 boli stanovené chromatograficky pomocou HPLC-systému s UV-detekciou (Chromsystem®; interassay variability CV: 0,8–3,0 %). Celkovo bolo do finálnej analýzy zaradených 129 pacientok. Tie boli následne rozdelené do dvoch skupín podľa sérovej koncentrácie vitamínu D, pričom hladinu 30 ng/ml sme považovali za cut-off hodnotu. **Výsledky:** Prevalencia deficitu vitamínu D v súbore dosiahla 49,6 %. Pri porovnaní kostných parametrov medzi oboma skupinami sme potvrdili v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D signifikantne vyšší počet pacientok (35 vs 55; $p = 0,05$), ktoré mali predpísaný preparát vitamínu D a zároveň vyššie hodnoty TBS (1,241 vs 1,276; $p = 0,05$). Hodnoty BMD a markerov kostného obratu sa významne nelíšili. Hodnota BMD v oblasti proximálnej časti femuru (total hip) bola hranične signifikantne nižšia v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D oproti skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D. **Záver:** Vitamín D ovplyvňuje metabolizmus kostí a zároveň pozitívne ovplyvňuje kvalitu kosti. Optimálna hladina vitamínu D prispieva k dobrej štruktúre kosti.

Kľúčové slová: BMD – DXA – HR-pQCT – TBS – vápnik – vitamín D

Abstract

Introduction: The contribution of vitamin D to the reduction of fractures can be attributed, at least in part, to a beneficial effect on BMD, but also to an effect on bone microstructure. There is little evidence to explain the effect of vitamin D on bone microarchitecture. **Objective:** To assess the relationship between 25(OH)D3 levels and quantitative / qualitative bone parameters in postmenopausal women. **Methods:** A cross-sectional analysis of the effect of vitamin D levels on bone quality in postmenopausal women from endocrinology clinics undergoing DXA examination during 10/2015 to 03/2017, measured by BMD and TBS, was performed. Levels of 25 (OH) D3 were determined by chromatography using an HPLC system with UV detection (Chromsystem®; interassay variability CV: 0.8–3.0 %). A total of 129 patients were included in the final analysis. They were divided into two groups according to the serum concentration of vitamin D, the level of 30 ng/ml was considered as the cut-off value. **Results:** The prevalence of vitamin D deficiency was more than 49,6 %. When comparing bone parameters between the two groups, we confirmed in the group with sufficient vitamin D levels a significantly higher number of patients (35 vs 55; $p = 0.05$) with prescribed vitamin D preparation and at the same time higher TBS values (1,241 vs 1,276; $p = 0.05$). BMD and bone turnover markers did not differ significantly. BMD in the total hip area was significantly lower in the group with sufficient vitamin D levels compared to the group with insufficient vitamin D levels. **Conclusion:** Vitamin D affects bone metabolism and at the same time positively affects bone quality. Optimal vitamin D levels contribute to good bone structure.

Key words: BMD – calcium – DXA – HR-pQCT – TBS – vitamin D

Úvod

Vitamín D spolu s vápnikom sú základnou súčasťou liečby a prevencie osteoporózy. Viaceré práce sa v minulosti zaoberali vplyvom vitamínu D na kostnú minerálnu hustotu (Bone Mineral Density – BMD) v rôznych vekových kategóriách. Väčšina štúdií preukázala pozitívnu asociáciu medzi hladinou vitamínu D a BMD vo viacerých oblastiach [1–4], pričom už dávka > 400 IU

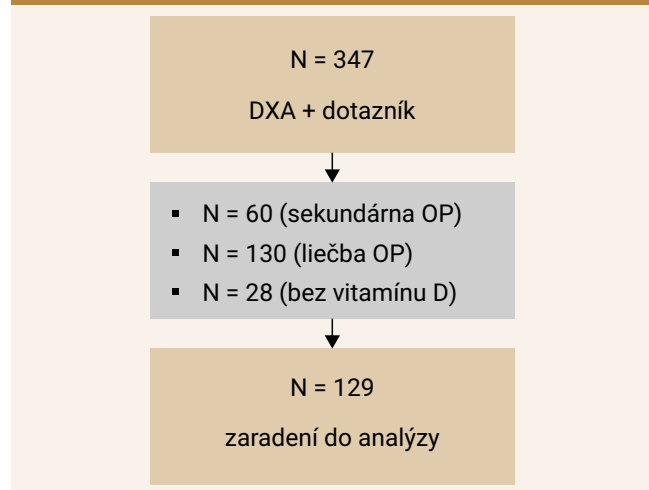
bola spojená s dostatočným efektom na BMD. Aj keď vitamín D podávaný samostatne môže viesť k zvýšeniu BMD, k zabezpečeniu redukcie rizika fraktúr je potrebná kombinácia s vápnikom. V najnovšej metaanalýze 13 randomizovaných štúdií na 34 243 participantov sa potvrdilo, že kombinácia vitamínu D (800 IU) s vápnikom (1 000–1 200 mg) viedla k významnej redukcii rizika akejkolvek zlomeniny o 6 % a zlomeniny bedra o 16 % [5]. Hoci prínosy vitamínu D na výskyt zlomenín môžu byť prinajmenšom čiastočne pripisované priaznivým účinkom na BMD, vitamín D môže prispievať k zníženiu rizika zlomenín aj inými mechanizmami. Patria medzi ne vplyv na svalovú silu a zníženie rizika pádov [6] ako aj efekt na mikroštruktúru kosti. Medzi základné možnosti stanovenia kvality kosti patria kostná biopsia, vysoko rozlišovacie periférne kvantitatívne CT (HR-pQCT) a trabekulárne kostné skóre (Trabecular Bone Score – TBS) [7].

Cieľom tejto práce je posúdenie vzťahu medzi hladinami 25(OH)D3 a kvantitatívnymi/kvalitatívnymi kostnými parametrami u pacientov podstupujúcich denzitometrické vyšetrenie (DXA) na endokrinologickej ambulancii.

Metódy a pacienti

Prierezová analýza vplyvu hladiny vitamínu D na kostné parametre u postmenopauzálnych žien z endokrinolo-

Schéma | Algoritmus výberu pacientok



Tab. 1 | Prehľad antropometrických parametrov, rizikových faktorov osteoporózy a súčasnej medikácie v obidvoch skupinách

parameter	vitamín D < 30 (N = 64)	vitamín D > 30 (N = 67)	p
vek (roky)	62,4	65,4	NS
hmotnosť (kg)	77,3	71,4	0,02
výška (cm)	161,8	162,1	NS
fajčenie (počet)	10	5	NS
fraktúra bedra u rodiča (počet)	5	6	NS
lieky (počet)			
kortikoidy	0	0	–
imunosupresíva	1	0	NS
LT4	38	42	NS
antiepileptiká	0	0	–
antipsychotiká	0	0	–
AKL	3	3	NS
PPI	8	7	NS
furosemid	2	3	NS
inzulín	3	1	NS
PAD	6	6	NS

AKL – antikoagulačná liečba LT – levotyroxín NS – nesignifikantné PAD – perorálne antidiabetiká PPI – inhibítory protónovej pumpy

gickej ambulancie podstupujúcich DXA vyšetrenie v priebehu 10/2015 až 03/2017.

Použité metódy

Údaje použité v tejto štúdii pochádzajú z dotazníkov, ktoré vyplňali pacienti endokrinologickej ambulancie v čase od 10/2015 až do 03/2017. V dotazníkoch sa nachádzajú údaje o užívaných liekoch, rizikových faktoroch, prekonaných fraktúrach a o užívaní suplementov vitamínu D a vápnika.

Denzitometrické vyšetrenie bolo indikované u pacientov na základe indikácie podľa vestníka MZ SR z r. 2006. Z DXA scanov sme stanovili:

- BMD – kostná hustota v oblasti lumbálnej chrbtice, krčku femuru a total hip (proximálna časť femuru) v g/cm² bola meraná pomocou prístroja Hologic Discovery®
- TBS v oblasti lumbálnej chrbtice bolo odvodené od DXA-snímkov chrbtice L1-L4 pomocou software TBS INSight® (Medimaps SASU, Pessac, Francúzsko)

Hladiny 25(OH)D3 boli stanovené chromatograficky pomocou HPLC systému s UV-detekciou (Chromsystem®; interassay variability CV: 0,8–3 %).

Pacienti

V období od októbra 2015 do marca 2016 bolo pôvodne zaradených 347 žien, ktoré podstúpili DXA-vyšetrenie na základe akejkoľvek indikácie a zároveň mali vyplnený dotazník. Dotazník obsahuje základné údaje o pacientke, otázky týkajúce sa liečby (antiporotiká, kortikoidy, imunosupresíva atď), otázky o prekonaných nízko traumatických fraktúrach a rizikové faktory osteoporózy. V ďalšej

časti sa nachádzali otázky o užívaní vitamínu D a vápnika, či už vo forme preparátov alebo odhad príjmu vápnika v strave. Z celkového počtu bolo vyradených 60 žien pre sekundárnu osteoporózu, 130 pacientok pre predchádzajúcu alebo aktuálnu špecifickú liečbu osteoporózy a 28 pacientok bolo vyradených kvôli chýbajúcej informácii o hladine vitamínu D (schéma).

Celkovo bolo do finálnej analýzy zaradených 129 pacientok. Tie boli následne rozdelené do dvoch skupín podľa sérovej koncentrácie vitamínu D, pričom hladinu 30 ng/ml sme považovali za cut-off hodnotu.

- skupina (n = 64) vitamín D < 30 ng/ml
- skupina (n = 67) vitamín D > 30 ng/ml

Výsledky

Základné charakteristiky súboru uvádza tab. 1.

Priemerný vek pacientok v sledovanom súbore bola 63,9 roka, bez rozdielu na základe hladiny vitamínu D. Pacientky v skupine 1 mali vyššiu telesnú hmotnosť. Nelíšili sa v ostatných rizikových faktoroch ani súčasnej medikácii. Vyšší počet pacientok s liečbou levotyroxínom bol podmienený tým, že pacientky pochádzali z endokrinologickej ambulancie.

Pri porovnaní kostných parametrov medzi oboma skupinami sme potvrdili v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D signifikantne vyšší počet pacientok liečených preparátom vitamínu D a zároveň vyššie hodnoty TBS (tab. 2). Hodnoty BMD a markerov kostného obratu sa významne nelíšili (graf 1–4). Hodnota BMD v oblasti total hip bola hranične signifikantne nižšia v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D oproti skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D. V korelačných ana-

Tab. 2 | Porovnanie dĺžky suplementácie vitamínu D, vápnika a jednotlivých kostných parametrov medzi analyzovanými skupinami

parameter	vitamín D < 30 ng/ml (N = 64)	vitamín D >30 ng/ml (N = 67)	p
liečba vitamínom D	35	55	0,002
dĺžka liečby vitamínom D (mesiace)	35,7	43,0	NS
liečba preparátom Ca	16	28	0,001
odhad príjmu Ca (mg)	611,5	645,4	NS
počet fraktúr	14	18	NS
BMD lumbálnej chrbtice (g/cm ²)	0,98	0,93	0,1
BMD total hip (g/cm ²)	0,88	0,84	0,07
BMD krčku femuru (g/cm ²)	0,73	0,71	NS
TBS	1,241	1,276	0,05
CTX (pg/ml)	482,0	598,4	NS
osteokalcín (µg/l)	26,1	31,45	NS

CTX – C-terminálny telopeptid NS – nesignifikantné

lýzach sme asociáciu medzi kostnými parametrami a hladinou vitamínu D nepotvrdili.

Diskusia

Vitamín D je dôležitý pre normálny vývoj ako aj pre udržanie kostného zdravia počas celého života. Hypovitaminóza D ovplyvňuje kalciový metabolizmus, aktivitu osteoblastov aj osteoklastov, osifikáciu kostnej matrix, kostnú remodeláciu a kostnú hustotu. V našej analýze sme potvrdili vysokú prevalenciu nedostatočnej hladiny vitamínu D. V minulosti bol dostatok vitamínu D definovaný ako hladina 25OHD dostatočná na prevenciu rachitídy u detí a osteomalácie u dospelých. Hladiny 25OHD < 5 ng/ml (sú spojené s vysokou prevalenciou rachitíd alebo osteomalácie. Z hľadiska prevencie osteoporózy ako aj redukcie rizika fraktúr sa v metaanalýze niekoľkých randomizovaných klinických štúdií stanovil cut-off pre dostatočnú hladinu 25OHD 30 ng/ml a primeraná dávka 700 až 800 IU cholekalciferolu denne [8,9], čo neskôr akceptovali aj väčšina odborných spoločností. Problémom však zostáva biochemické stanovenie hladiny vitamínu D, keďže viaceré štúdie potvrdili významnú diskrepanciu medzi jednotlivými komerčnými metódami stanovenia hladiny 25OHD₃ [10].

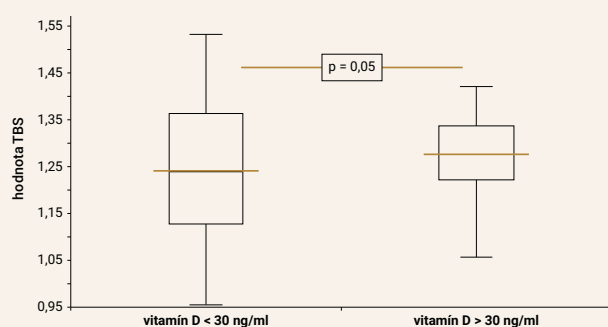
V našej analýze sme potvrdili vyššie hodnoty TBS ako markera kvality kosti u pacientov s dostatočnou hladinou vitamínu D, čo svedčí o lepšej kostnej mikro-

architektúre v prospech pacientov s dostatočnou hladinou vitamínu D. Zaujímavým zistením v tejto skupine, sú hodnoty BMD, ktoré boli vo všetkých oblastiach znížené. Tieto rozdiely však neboli štatisticky významné. Určitým vysvetlením tohto pozorovania je v skupine s dostatočným vitamínom D zaradenie pacientov pravdepodobne s vyšším rizikom osteoporózy a ich pravidelné kontroly, čo vyplýva zo zloženia pacientov endokrinologickej ambulancie. Zároveň, vyššia hmotnosť pacientov v skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D nadhodnocuje BMD. Limitáciou tejto štúdie je prierezný dizajn a čiastočný self-reporting v dotazníkoch s nemožnosťou kvantifikovať jednoznačne rizikové faktory, ako aj dĺžku liečby vitamínom D.

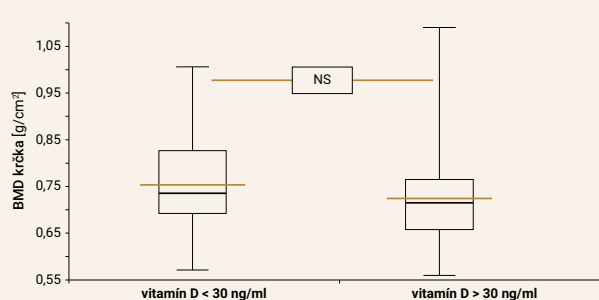
Viaceré štúdie sa venovali vzťahu hladín vitamínu D a zmenami mikroštruktúry kosti u inak zdravých jedincov. Histologické štúdie poukazujú na vysokú prevalenciu defektov mineralizácie, to znamená patologické zvýšenie/akumuláciu osteoidu a výrazné zníženie objemu kosti bez ohľadu na vek u pacientov s hladinou vitamínu D < 30 ng/ml [11]. V inej štúdii, v populácii mladých dospelých (18–35 rokov) bola takisto zistená vysoká prevencia deficitu vitamínu D a zároveň pozitívna asociácia medzi vitamínom D a TBS u oboch pohlaví [12]. Aj keď trabekulárna kosť je pri deficite vitamínu D pravdepodobne výraznejšie postihnutá, objavujú sa práce, ktoré zistili vplyv na kortikálnu porozitu [13]. Efekt suplemen-

Graf 1–4 | Porovnanie TBS (graf 1), LS BMD (graf 2), neck BMD (graf 3) a TH BMD (graf 4) v jednotlivých skupinách

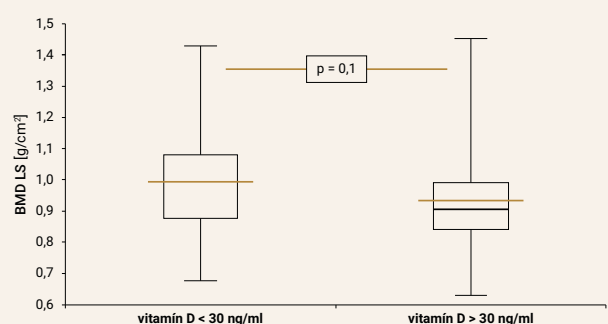
Graf 1 | TBS



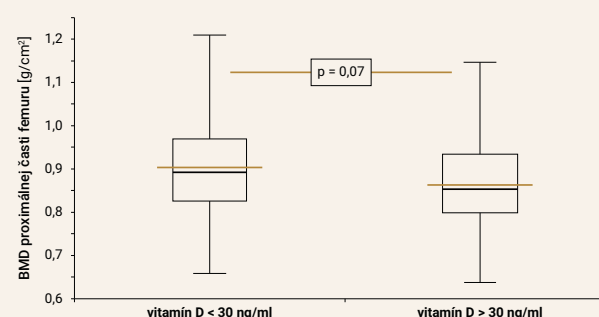
Graf 3 | BMD krčka femuru



Graf 2 | BMD lumbo-sakrálnej (LS) chrbtice



Graf 4 | BMD proximálnej časti femuru



tácie vitamínu D na kostnú štruktúru bol pozorovaný v zvieracom modeli [14], ale aj humánných štúdiách. U postmenopauzálnych žien viedlo podávanie 2 800 IU denne počas 3 mesiacov k významným nárastom predovšetkým v trabekulárnych parametroch kosti v porovnaní s placebom [15].

Na záver možno povedať, že u pacientov zaradených do analýzy sme potvrdili vysokú prevalenciu deficitu vitamínu D v zhode s epidemiologickými údajmi. Vitamín D ovplyvňuje metabolizmus kostí a zároveň pozitívne ovplyvňuje kvalitu kosti. Optimálna hladina vitamínu D prispieva k dobrej štruktúre kosti. TBS lepšie odráža skutočný kostný status vo vzťahu k hladine vitamínu D a mohlo by byť nástrojom, ktorý vo včasnom štádiu odhalí zvýšené riziko fraktúry.

Literatúra

1. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992; 305(6848): 273–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.305.6848.273>>.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9): 634–639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.029>>.
3. Adams JS, Kantorovich V, Wu C et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2729–2730. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.8.5899>>.
4. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1052–1058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.80.4.7714065>>.
5. Yao P, Bennett D, Mafham M et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. *JAMA Netw Open* 2019; 2(12): e1917789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>>.
6. Laird E, Ward M, McSorley E et al. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients* 2010; 2(7):693–724. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu2070693>>.
7. Payer J, Killinger Z (eds) et al. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 9788089171941.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257–2264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>>.
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551–561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>>.
10. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 180: 105–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.003>>.
11. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090728>>.
12. Alwan A, Al Rassy N, Berro A et al. Vitamin D and Trabecular Bone Score in a Group of Young Lebanese Adults. *J Clin Densitom* 2018; 21(3): 453–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2018.02.002>>.
13. Sundh D, Mellström D, Ljunggren Ö et al. Low serum vitamin D is associated with higher cortical porosity in elderly men. *J Intern Med* 2016; 280(5): 496–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12514>>.
14. Shiraishi A, Higashi S, Masaki T et al. A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-2090-y>>.
15. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Muscle Strength, Mass, and Physical Performance in Women with Vitamin D Insufficiency: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(5): 483–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0443-z>>.