



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Wapń i witamina D optymalizacja profilaktyki i leczenia niedoborów***

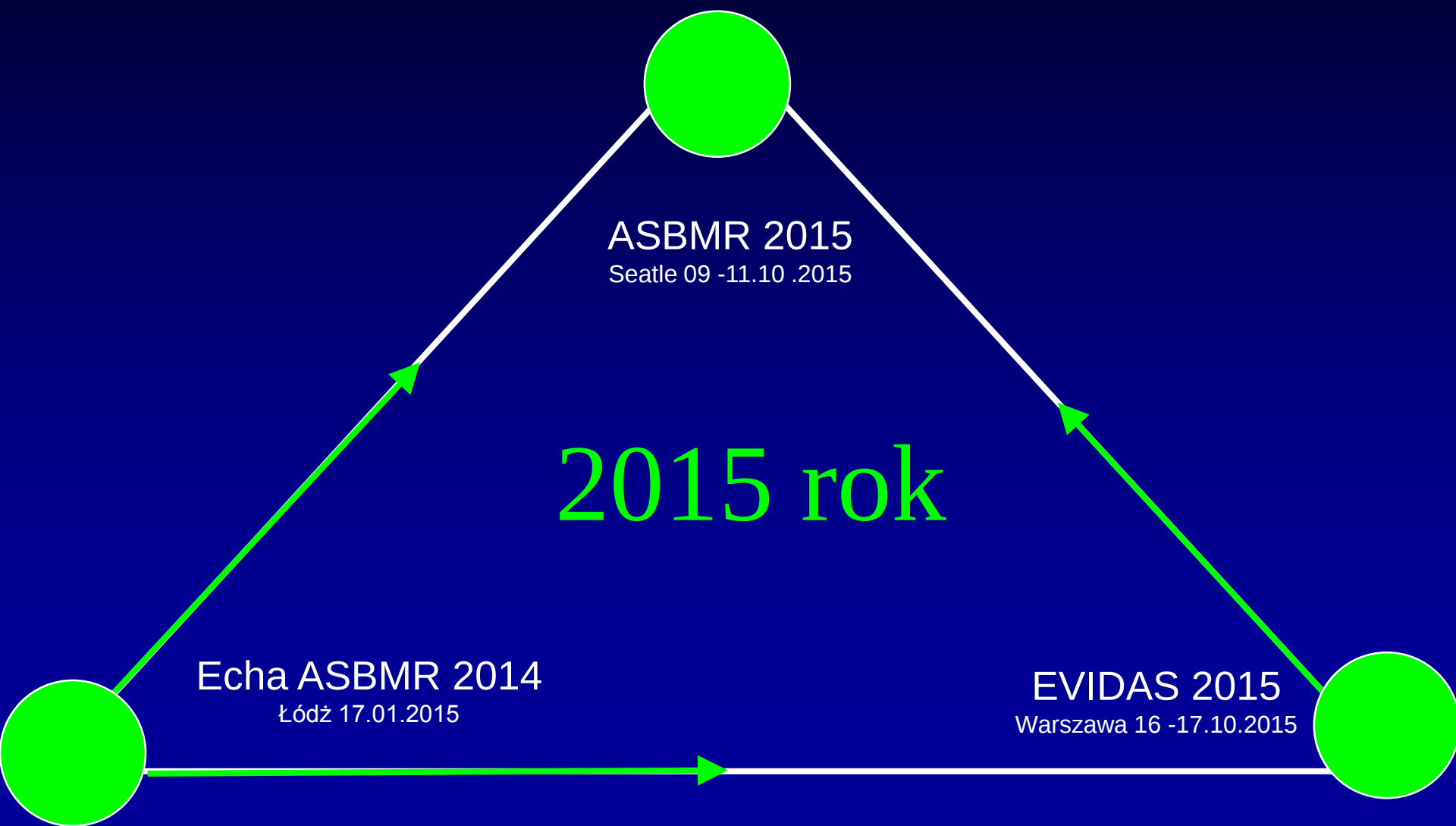
**EWA MARCINOWSKA - SUCHOWIERSKA**

**KLINIKA GERIATRII, CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I CHORÓB METABOLICZNYCH KOŚCI  
CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO  
ŁÓDŹ 16.01.2016 r.**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Wapń i witamina D optymalizacja profilaktyki i leczenia niedoborów***





# Wpływ podaży wapnia na jego bilans

|                                 | zawartość Ca w diecie |        |
|---------------------------------|-----------------------|--------|
|                                 | niska                 | wysoka |
| Całkowita AbCa z przew. pokarm. | ↓                     | ↑      |
| % AbCa                          | ↑                     | ↓      |
| Całkowite wydalanie z moczem    | ↓                     | ↑      |
| % reabsorpcji                   | ↑                     | ↓      |
| Tworzenie kości                 | ↔                     | ↔      |
| Resorpcja kości                 | ↑                     | ↓      |
| <b>BILANS WAPNIA</b>            | ↓                     | ↑      |

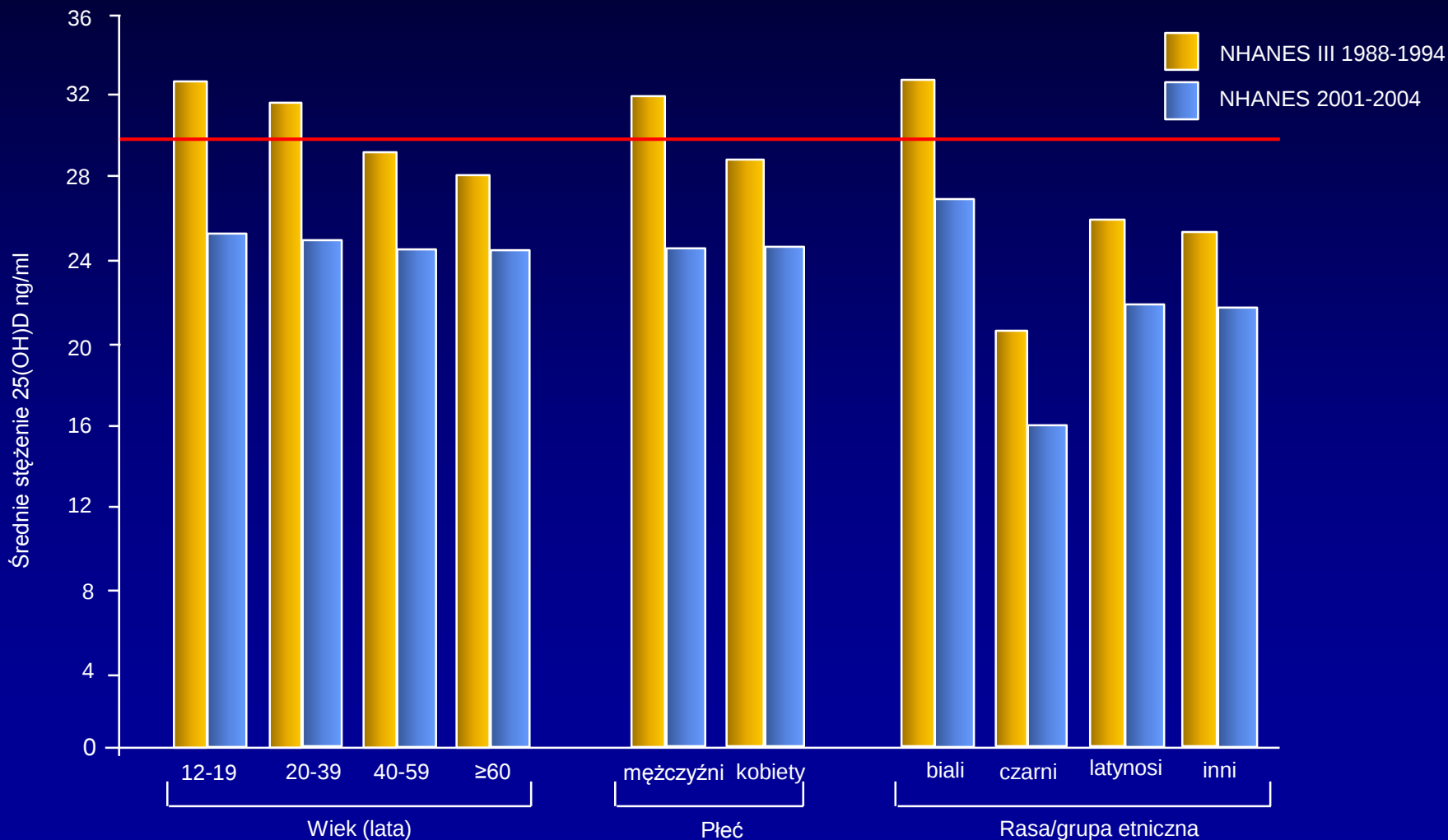




Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# Niedobór witaminy D – - problem społeczny

NHANES III 1988-1994 vs NHANES 2001-2004



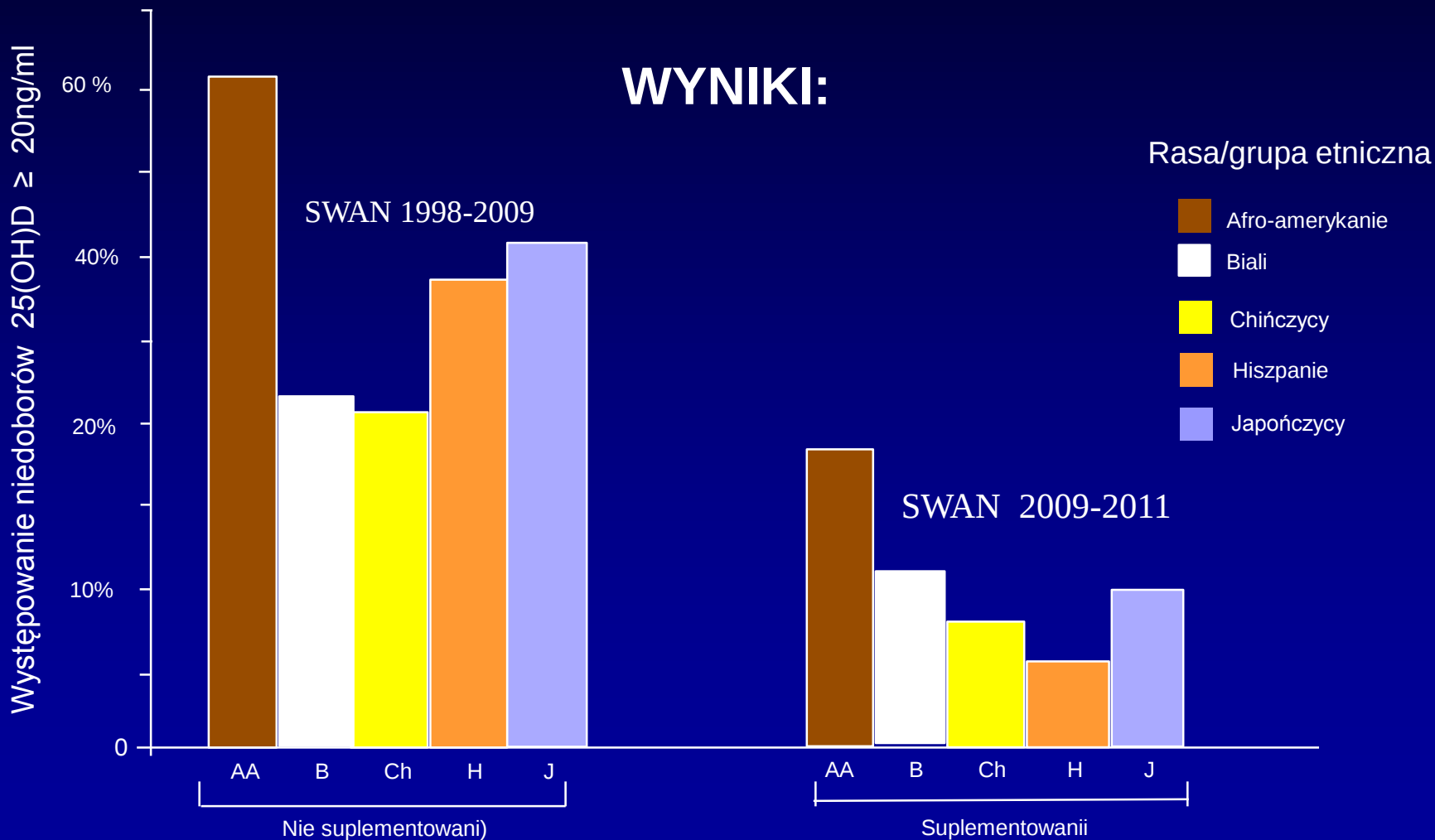


Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# Wzrost stężenia 25(OH)D w czasie 11 lat obserwacji, w porównaniu do wartości początkowej

*The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*

**SWAN 1998-2000 vs SWAN 2009-2011**





Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Niedobór witaminy D – problem społeczny***

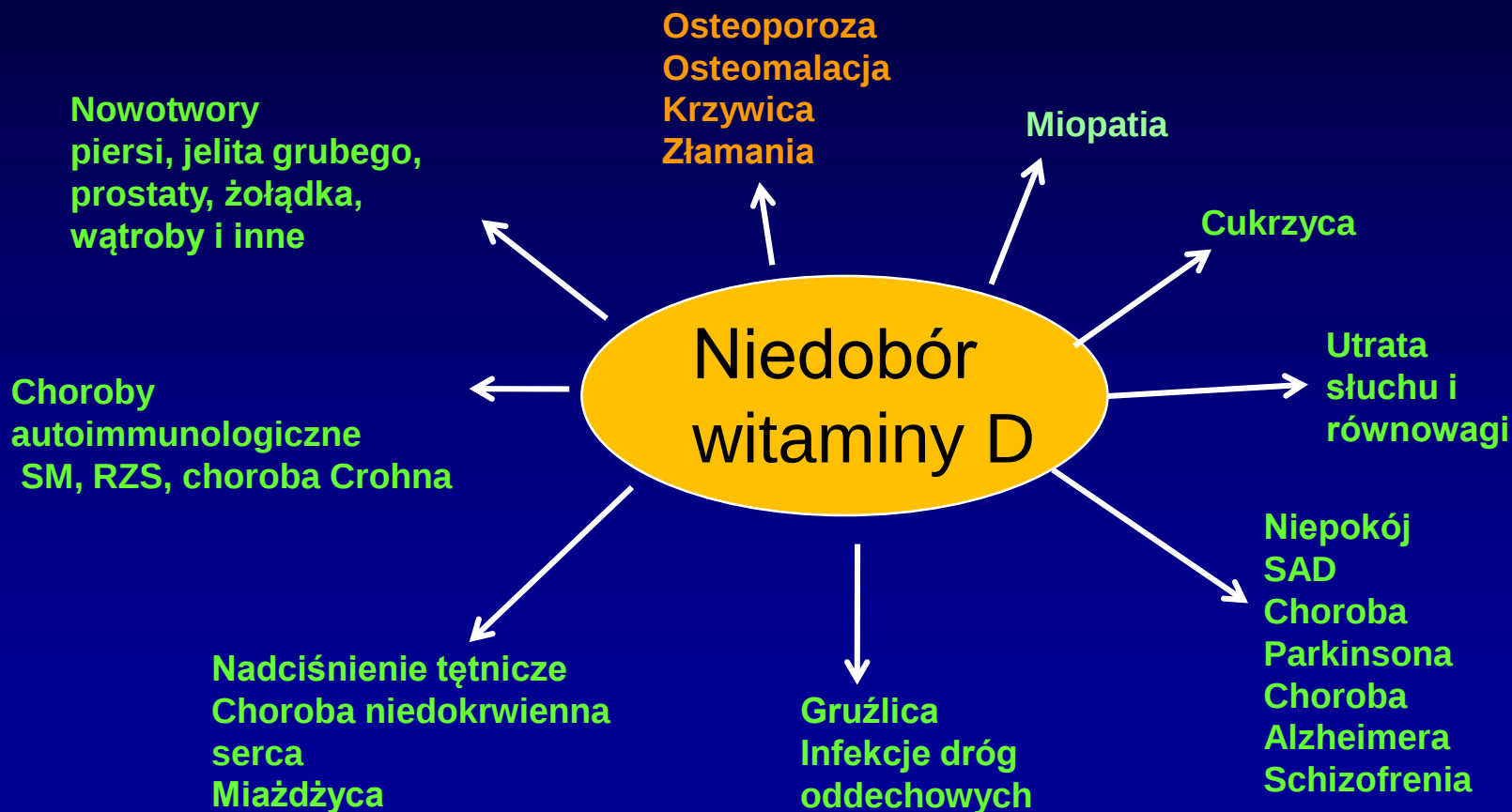
**w Polsce**

**w populacji osób dorosłych stwierdzono  
stężenie 25(OH)D poniżej 30 ng/ml  
u około 90,3 %, największy u ludzi  
starszych**



# ***Implikacje kliniczne niedoborów wit. D***

## ***Wzrost ryzyka rozwoju i progresji chorób przewlekłych***





Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Suplementacja niedoborów wapnia, witaminy D - poziomy decyzyjne***

Suplementacja dla?...

- całej populacji tj. dla zdrowia społeczeństwa
- indywidualnego konkretnego pacjenta, któremu profesjonalnie doradza lekarz



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Zalecenia IOM dotyczące przyjmowania wapnia w ciągu doby***

|                           | <b>Dawka dobową (mg)</b>            | <b>Górny limit (mg)</b> |
|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 9-18 (chłopcy/dziewczęta) | 1300                                | 3000                    |
| Kobiety 19-50 lat         | 1000                                | 2500                    |
| Ciąża                     | Brak konieczności modyfikacji dawek |                         |
| Kobiety po 50 r.ż.        | 1200                                | 2000                    |
| Mężczyźni 19-50 lat       | 1000                                | 2500                    |
| Mężczyźni 50-70 lat       | 1000                                | 2000                    |
| Mężczyźni po 70 r.ż.      | 1200                                | 2000                    |



# ***Pokrycie dobowego zapotrzebowania na wapń***

- ◆ 3 szklanki mleka
- ◆ 2 szklanki mleka i 2 plasterki sera żółtego
- ◆ 1 szklanka jogurtu naturalnego, 200 g sera twarogowego  
i 200 g sardynek
- ◆ 1 szklanka kefiru, 100 g soji, 2 plasterki sera żółtego  
i 100 g boćwiny



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# **Suplementacja wapnia - potrzebna, niebezpieczna? (ASBMR, 2012-2015)**



- ◆ Pij i jedz produkty mleczne nisko-  
lub beztłuszczowe
- ◆ zażywaj suplementy wapnia  
zgodnie z zaleceniami IOM

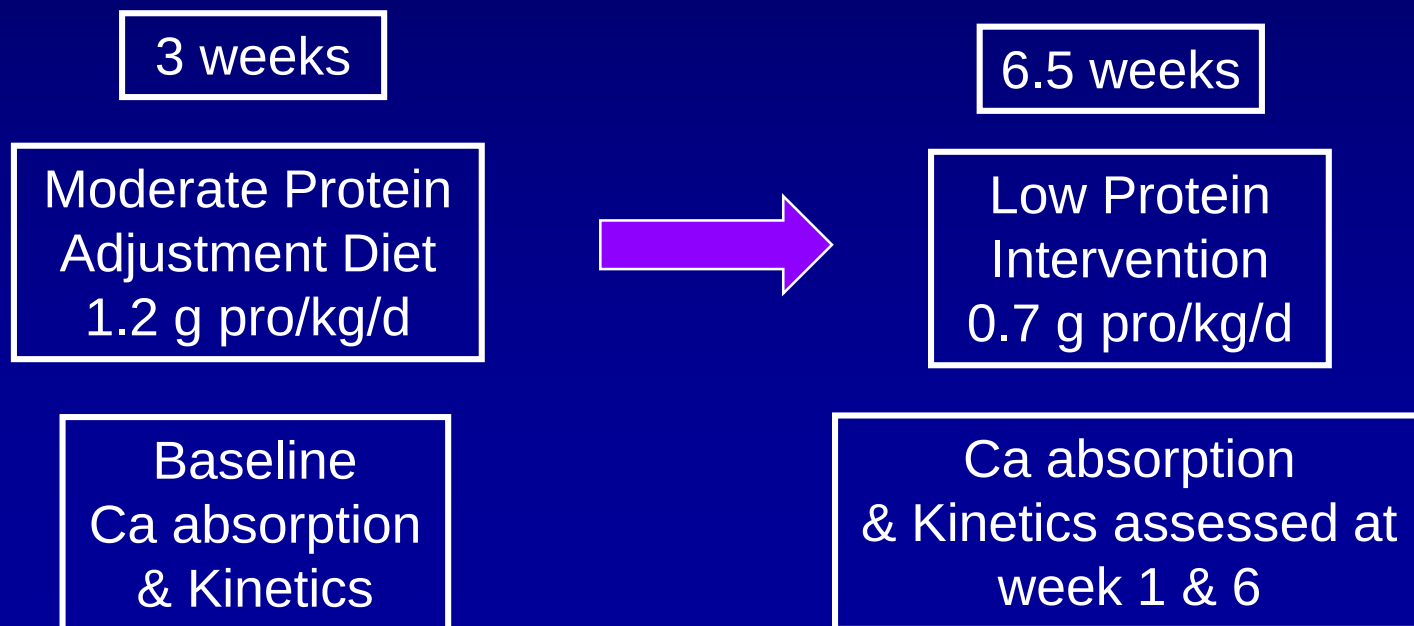




**Abs #1092: Bihuniak et al.: The effects of a Longer-Term, Low-Protein Diet on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Young Women (11 premenopausal women)**  
**ASBMR 2015**

**Background: Increases in dietary protein lead to increased Uca due to increased Ca absorption, not increased bone resorption**

**Question: What are the consequences of low protein diets?**





**Abs #1092: Bihuniak et al.: The effects of a Longer-Term, Low-Protein Diet on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Young Women (11 premenopausal women)**  
**ASBMR 2015**

Low protein consumption resulted in:

- ↓ urinary Ca
- ↓ intestinal Ca absorption
- ↑ serum CTX (trend)
- ↓ bone balance (trend)  
all subjects in negative Ca balance at 6.5 weeks
- ↑ fraction of UCa from **bone**

**Conclusion: Initial effects of low protein diets are to reduce calcium absorption and to increase bone resorption**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets***

## ***Consensus Statement***

Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, Bonny L. Specker, Tom D. Thacher, Keiichi Ozono, Toshimi Michigami, Dov Tiosano, M. Zulf Mughal, Outi Mäkitie, Lorna Ramos-Abad, Leanne Ward, Linda A. DiMeglio, Navoda Atapattu, Hamilton Cassinelli, Christian Braegger, John M. Pettifor, Anju Seth, Hafsatu Wasagu Idris, Vijayalakshmi Bhatia, Junfen Fu, Gail Goldberg, Lars Sävendahl, Rajesh Khadgawat, Pawel Pludowski, Jane Maddock, Elina Hyppönen, Abiola Oduwole, Emma Frew, Magda Aguiar, Ted Tulchinsky, Gary Butler, and Wolfgang Högler  
doi: 10.1210/jc.2015-2175 \* *J Clin, Endocrinol Metab* 100: 0000–0000, 2016)

### ***1.4. Dietary calcium intake to prevent rickets***

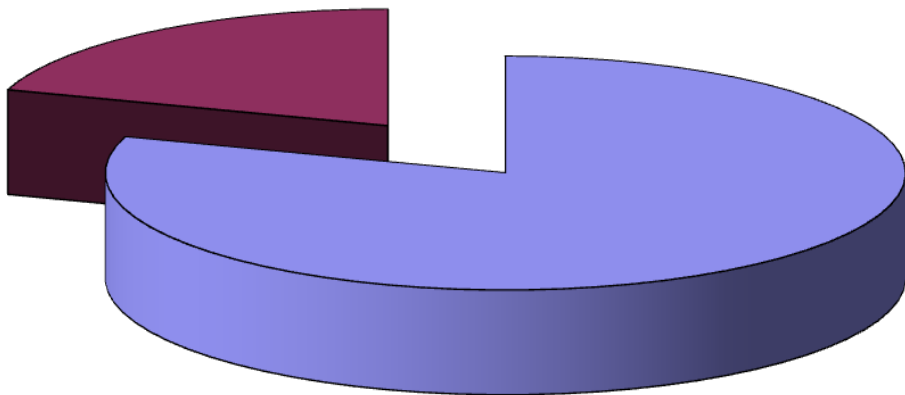
- For infants 0–6 and 6–12 months of age, the adequate calcium intake is 200 and 260 mg/d, respectively.
- For children over 12 months of age, dietary calcium intake of 300 mg/d increases the risk of rickets independent of serum 25OHD levels.
- For children over 12 months of age, the panel recommends the following classification of dietary calcium intake.
  - Sufficiency, 500 mg/d
  - Insufficiency, 300–500 mg/d
  - Deficiency, 300 mg/d



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Witamina D – suplementacja***

***Źródła witaminy D:  
synteza skórna, pożywienie (w %)***



■ synteza skórna ok.80%

■ pożywienie ok.20%



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# **CEL SUPLEMENTACJI POPULACJI OGÓLNEJ NIEDOBOROWEJ**

**UZYSKANIE I UTRZYMANIE  
OPTYMALNEGO STĘŻENIA 25(OH)D**

**CO SPOWODUJE**

**ZMNIEJSZENIE RYZYKA ROZWOJU CHORÓB:  
UKŁADU KOSTNEGO I POZASZKIELETOWYCH**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminą D w populacji ogólnej osób dorosłych różnią się***



MINISTRY OF  
HEALTH

MANATU HAUORA

**Nutrient Reference Values**  
for Australia and New Zealand

200 - 600 IU



COMITÉ PERMANENT DES MÉDECINS EUROPÉENS  
STANDING COMMITTEE OF EUROPEAN DOCTORS



600 - 800 IU



INSTITUTE OF MEDICINE  
OF THE NATIONAL ACADEMIES

Food and Nutrition Board

600 - 800 IU



International  
Osteoporosis  
Foundation

800 - 1000 IU



THE  
ENDOCRINE  
SOCIETY®

1 500 - 2 000 IU

**CENTRAL EUROPE 2013 - PŁUDOWSKI et al**

**800 – 2 000 IU**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

**ASBMR 2015**

***Abs #1087: Binkley et al.: Vitamin D Status and Bone Mineralization: A Histomorphometric Analysis***

**Background: Defining Vitamin D insufficiency is controversial (!).**

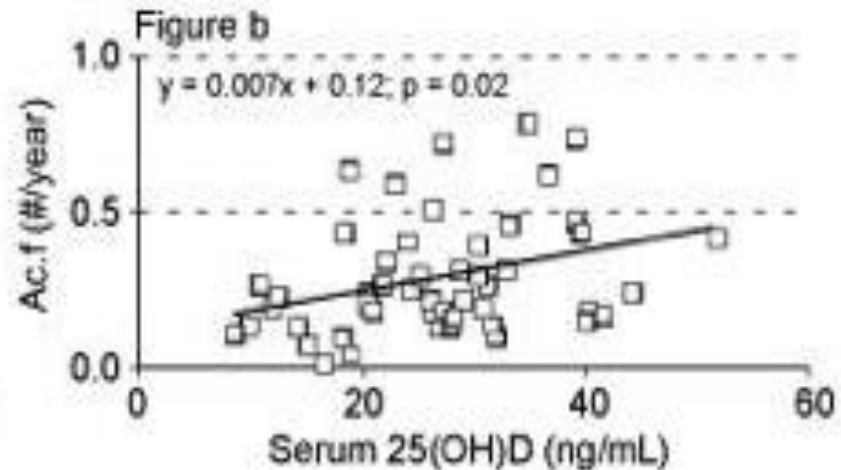
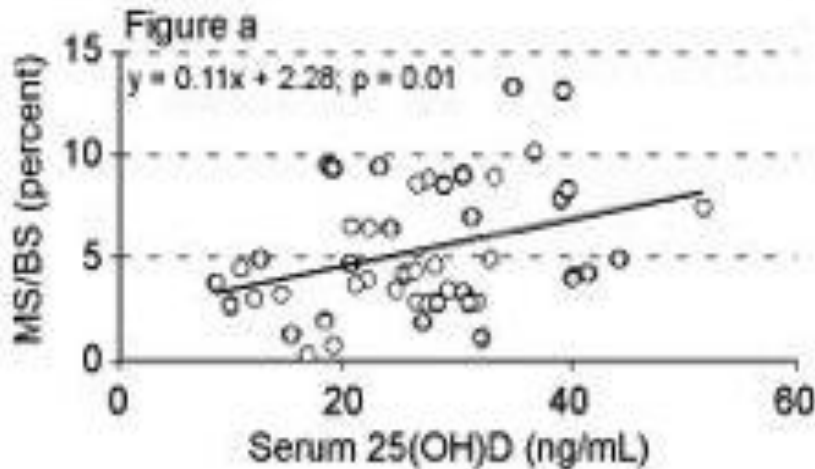
**Question: Is there an association between serum 25(OH)D and histomorphometric data in early postmenopausal women? (leading to a new definition of sufficiency?)**

**Design: 50 early PM women underwent bone biopsies 12 mos after their last menses. 25(OH)D levels vs static and dynamic indices were studied in relationship to each other**



**Abs #1087: Binkley et al.: Vitamin D Status and Bone Mineralization: A Histomorphometric Analysis**

- Static histomorphometric parameters related to bone mineralization, (i.e., osteoid thickness, osteoid volume and osteoid surface) were unrelated to 25(OH)D (data not show)
- **Mineralizing surface and activation frequency positively correlated ( $p < 0.05$ ) with 25(OH)D**



**Conclusion: Optimal value to facilitate bone mineralization remains to be defined**



## **ASBMR 2015**

### ***Vitamin D: the highs and the lows!***

#1089: Rasmussen et al.: High dose vitamin D Supplementation on Bone Metabolism in Pregnant women with low vitamin D ( $< 20$  ng/ml); [3 grps: 2800 IU, 1400 IU or PLB daily].

**Post partum bone loss not prevented by vitamin D: At 2800 IU dose, femoral neck BMD fell more:**

#1091: Fuleihan et al.: A Randomized Trial Investigating Impact of Vitamin D Replacement on Indices of Insulin Resistance in Elderly Overweight subjects.

**High dose (3500 IU daily vs 600 IU vs Plb) did not improve insulin resistance. An increase in FBS correlated with the rise in 25(OH)D.**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# **Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets**

## **Consensus Statement**

Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, Bonny L. Specker, Tom D. Thacher, Keiichi Ozono, Toshimi Michigami, Dov Tiosano, M. Zulf Mughal, Outi Mäkitie, Lorna Ramos-Abad, Leanne Ward, Linda A. DiMeglio, Navoda Atapattu, Hamilton Cassinelli, Christian Braegger, John M. Pettifor, Anju Seth, Hafsatu Wasagu Idris, Vijayalakshmi Bhatia, Junfen Fu, Gail Goldberg, Lars Sävendahl, Rajesh Khadgawat, Pawel Pludowski, Jane Maddock, Elina Hyppönen, Abiola Oduwole, Emma Frew, Magda Aguiar, Ted Tulchinsky, Gary Butler, and Wolfgang Högler

### **1.2. Vitamin D status**

- classification of vitamin D status, based on serum (25OHD) levels.

Sufficiency, 50 nmol/L

Insufficiency, 30–50 nmol/L

Deficiency, 30 nmol/L

### **1.3. Vitamin D toxicity**

- Toxicity is defined as hypercalcemia and serum 25OHD 250 nmol/L, with hypercalciuria and suppressed PTH.

**Conclusion:** Rickets, osteomalacia, and vitamin D and calcium deficiencies are preventable global public health problems in infants, children, and adolescents. Implementation of international rickets prevention programs, including supplementation and food fortification, is urgently required



# Optymalne zaopatrzenie organizmu w witaminę D

- Zapewnia odpowiednią syntezę  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w:
  - nerkach (1-hydroksylaza nerkowa)- ogólnoustrojowa homeostaza wapniowa
  - w innych komórkach (1-hydroksylazy obwodowe) -lokalna regulacja komórkowa
- Optymalizuje wielkość BMD,
- Zmniejsza: ryzyko złamania, ryzyko upadku,
- Obniża częstości występowania wybranych schorzeń  
(w badaniach populacyjnych), takich jak nowotwory, choroby autoimmunologiczne, cukrzyca, nadciśnienie, zespół metaboliczny, schorzenia sercowo-naczyniowe i inne.



# **Stężenie 25(OH)D w surowicy - wskaźnik zaopatrzenia organizmu w wit. D (terminologia)**

| Terminologia           | Stężenie 25(OH)D w surowicy |               |
|------------------------|-----------------------------|---------------|
|                        | ng/ml                       | nmol/l        |
| <b>optymalne</b>       | <b>30-60</b>                | <b>75-150</b> |
| <b>niedobór lekki</b>  | <b>20-30</b>                | <b>50-75</b>  |
| <b>niedobór średni</b> | <b>10-20</b>                | <b>25-50</b>  |
| <b>niedobór ciężki</b> | <b>0-10</b>                 | <b>0-25</b>   |
| <b>toksyczne</b>       | <b>&gt; 150</b>             | <b>375</b>    |



# Suplementacja witaminy D - dla zdrowej populacji

|                                    |             | Synteza skórna |         | Dawki zalecane                                                                 |         |
|------------------------------------|-------------|----------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Pora roku                          |             | X - III        | IV - IX | IX - IV                                                                        | IV - IX |
| Dorośli                            | do 65. r.ż. | -              | +       | 800-2000 IU/d                                                                  | -       |
|                                    | po 65. r.ż. | -              | -       | 800-2000 IU/d                                                                  |         |
| Dzieci i młodzież 1 – 18 lat       |             | -              | +       | 600-1000 IU/d                                                                  | -       |
| Noworodki i niemowlęta (0-12 m.)   | 0-6 m       | -              | -       | 400 IU/d -karmionych piersią, karmionych mlekiem modyfikowanym (łącznie dawka) |         |
|                                    | 6-12 m      | -              | -       | 400 -600 IU/d z uwzględnieniem podaży z dietą                                  |         |
| Ciąża (od II trymestru) i laktacja |             | -              | +       | 1500-2000IU/d                                                                  | -       |



# Suplementacja witaminy D

## - w grupach ryzyka niedoboru wit.D

|                           |                  | Synteza skórna |         | Dawki zalecane                                              |               |
|---------------------------|------------------|----------------|---------|-------------------------------------------------------------|---------------|
| Grupa ryzyka / (Pora roku |                  | X - III        | IV - IX | IX - IV                                                     | IV - IX       |
| Dorośli                   | pracujący w nocy | -              | -       | 1000-2000IU/d                                               | 1000-2000IU/d |
|                           | ciemna skóra     | -              | -       | 1000-2000 IU/d                                              |               |
| Otyłość (dorośli, starzy) |                  | -              | -       | 1600-4000IU/d                                               | 1600-4000IU/d |
| Otyłość                   | dzieci           | -              | +       | 1200 - 2000 IU/d od IX do IV,                               |               |
|                           | młodzież         | -              | -       | 1200 -2000 IU/d cały rok jeśli synteza skórna - niedostępna |               |
| Wcześnieiki (do 40 hbd)   |                  | -              | -       | 400-800IU/d                                                 | 400-800IU/d   |



# Suplementacja niedoborów witaminy D – u osób po 70 r.ż





Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# **Zalecenia dotyczące prewencji upadków i ich konsekwencji związanych z niedoborem witaminy D**

*Am.Geriatriatics Society Consensus on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences JAGS 2014,62:147-152*

- ◆ **Nie jest potrzebne rutynowe oznaczenie stężenia 25(OH)D przed rozpoczęciem suplementacji ani rutynowe monitorowania stężenia, o ile dawka wit. D mieści się w granicach zalecanych z wyjątkiem sytuacji:**
  - stosowania leków wiążących wit. D w jelicie lub przyspieszających jej rozkład przez cytochrom P450 (cholestyramina, fenobarbital, fenytoina),
  - otyłości BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> lub m. ciała > 90kg,
  - zespołów złego wchłaniania
- ◆ Rekomendacje nie obejmują chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, sarkoidozą , nowotworami
- ◆ Przy wyborze opcji monitorowania zaleca się kontrolę stężenia 25(OH)D po 4 miesiącach
- ◆ Celem uzyskania pożądanego stężenia nie zaleca się:
  - tabletek złożonych z wapniem ze względu na małą dostępność wit. D i większe obciążenie Ca, co utrudnia stosowanie się do zaleceń,
  - tranu jako źródła wit. D ze względu na zwiększoną ekspozycję na wit. A i wzrost ryzyka złamań



# Suplementacja witaminy D u osób dorosłych

## Populacja ogólna \*

|           |             | Synteza skórna |         | Dawki zalecane |         |
|-----------|-------------|----------------|---------|----------------|---------|
| Pora roku |             | X -III         | IV - IX | IX - IV        | IV - IX |
| Dorośli   | do 65. r.ż. | -              | +       | 800-2000 IU/d  | -       |
|           | po 65. r.ż. | -              | -       | 800-2000 IU/d  |         |

## Populacja osób starych - profilaktyka upadków\*\*

|           |             | Synteza skórna |         | Dawki zalecane |         |
|-----------|-------------|----------------|---------|----------------|---------|
| Pora roku |             | X -III         | IV - IX | IX - IV        | IV - IX |
| Dorośli   | po 70. r.ż. | -              | -       | 4 000 IU/d     |         |



## ***Najwyższe dawki witaminy D (UL), dobrze tolerowane, nietoksyczne do stosowania w zdrowej populacji***

- Noworodki i niemowlęta - 1000 IU/d
- Dzieci do 10 r.życia - 2000 IU/d
- Dzieci i młodzież - 4000 IU/d
- Dorośli i seniorzy z prawidłową m.ciała - 4000 IU/d
- Otyli dorośli i seniorzy - 10 000 IU/d
- Kobiety w ciąży i karmiące - 4000 IU/d
  
- *EVIDAS 2015 „Nowy konsensus „Vitamin D- minimum, maximum, optimum,” 19-20  
10.2012 Warszawa Płudowski P i wsp*



# ***Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets***

## ***C o n s e n s u s   S t a t e m e n t***

### ***2.1. Vitamin D supplementation for the prevention of rickets and osteomalacia***

- 400 IU/d (10  $\mu$ g) is adequate to prevent rickets and is recommended for all infants from birth to 12 months of age, independent of their mode of feeding.
- Beyond 12 months of age, all children and adults need to meet their nutritional requirement for vitamin D through diet and/or supplementation, which is at least 600 IU/d (15  $\mu$ g), as recommended by the Institute of Medicine (IOM).





# ***Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets***

## ***Consensus Statement***

### **2.2. Target for vitamin D supplementation**

- In healthy children, routine 25(OH)D screening is not recommended, and consequently, no specific 25(OH)D threshold for vitamin D supplementation is targeted in this population

### **2.3. Candidates for preventive vitamin D supplementation beyond 12 months of age**

- Children with history of symptomatic vitamin D deficiency requiring treatment

Children and adults at high risk of vitamin D deficiency, with factors or conditions that reduce synthesis or intake of vitamin D.





# ***Suplementacja/leczenie niedoborów wit. D u indywidualnych pacjentów***

## ***Cel***

**wysycenie wszystkich kompartmentów ciała  
25(OH)D do poziomu powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l)**

## ***Metody uzupełniania***

***preparaty wit. D ( $D_2$  i  $D_3$ ), (UVB ??)***

## ***Dobór dawki z uwzględnieniem***

***wyjściowego deficytu, masy ciała pacjenta,  
czasu terapii pacjenta***



# Wyrównanie deficytu witaminy D

Dawki zalecane w terapii przez 1-3 miesiące:

- Noworodki :1000 IU wit. D/dobę
- Niemowlęta w wieku 1-12 m. 1000-30000 IU wit. D/dobę
- Dzieci i młodzież w wieku 1-19 lat: 3000-5000 IU wit. D/dobę
- **Dorośli: 7000 -10 000 IU wit. D/dobę lub 50 000 IU wit. D/tydz.**

Badania kontrolne 25(OH)D: po 3-4 miesiącach terapii,  
a następnie w odstępach 6 miesięcy



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Badanie odziedziczonej i nabytej zmienności genetycznej odpowiedzi na lek***

## Farmakogenetyka:

Badanie genów kandydujących



## Farmakogenomika:

Badania asocjacyjne w skali całego genomu – szybki skan markerów genetycznych u osób dotkniętych jakimś problemem z zakresu odpowiedzi na badany lek i porównanie wyników z otrzymanymi dla osób nie dotkniętych tym problemem



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***ASBMR 2015, Abs #1088\*: Hsu et al.: Interactions of Genetics Variants and Vitamin D Intake on Serum Vitamin D Level: (\*Most Outstanding Clinical Abstract)***

**Background:** Concentrations of 25(OH)D<sub>3</sub> depend upon many factors, including possible genetic factors

**Question:** Are there interactions between genetic variants and vitamin D intake on 25(OH)D<sub>3</sub> concentration?

**Design:** GWAS meta-analysis in 34,915 Caucasian men and women.

**Results:** Several SNVs were identified for 25(OH)D<sub>3</sub> levels and for vitamin D intake.

**Conclusion:** The relationship between vitamin D intake and 25(OH)D concentration may be mediated by genetic variation.



# Podsumowanie roku 2015

*wapń, kość, prewencja niedoborów wit. D i ich leczenie*

- Wapń i witamina D – są **niezbędne** do prawidłowego funkcjonowania nie tylko kośćca, ale również innych narządów i tkanek
- Wyrównanie powszechnie występujących deficytów, wapnia oraz witaminy D, w populacji zdrowej oraz w grupach ryzyka **jest koniecznością**
- Zalecanie przyjmowania w zdrowej dorosłej populacji:
  - wapnia w ilości 1000- 1500 mg/d (łącznie pożywienie + suplementacja),
  - witaminy D w ilości 800 - 2000 IU/d**jest potrzebne i bezpieczne**



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# ***Podsumowanie roku 2015 ASBMR 2015, Bilezikian: Clinical Science Meeting Overview***

- **Optimal Vitamin D levels and clinical endpoints are still controversial!**
- **Genetics continue to hold promise**



# Podsumowanie roku 2015

## Aktualizacja wiedzy o witaminie D. Co powinniśmy wiedzieć o korzyściach zdrowotnych i potencjalnej toksyczności ? (2015, EVIDAS, M.F Holick)

- Przyczyna pandemii deficytu wit. D – to brak uznania, że ekspozycja na słońce stanowi główne źródło wit.D dla dzieci i dorosłych na całym świecie
- Pandemia deficytu – skutkuje wzrostem ryzyka: rozwoju ch. przewlekłych i śmiertelności
- Zakaz fortyfikacji żywności wit. D i restrykcyjne przepisy dotyczące suplementacji wit.D –to „paranoja” (bezpodstawna obawa przed toksycznością)
- Aby przezwyciężyć problem ogólnoswiatowy niedoborów wit.D należy przyjąć:
  - rozsądna ekspozycja na słońce może zapewnić dzieciom i dorosłym - wit.D
  - wit. D nie jest toksyczna w ilościach potrzebnych do wzbogacenia żywności
  - przy braku akceptacji powyższych danych istnieje konieczność podaży wit. D u większości dzieci i dorosłych przez cały rok



Centrum Medyczne  
Kształcenia  
Podyplomowego

# Podsumowanie 2015

## WITAMINA D - NIEDOBORY

### Aspekty prewencji i leczenia

