

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**Препоръки
за диагностика,
профилактика и
лечение на дефицит и
недостатъчност на
витамин D**



**Българско дружество по
ендокринология
Българско дружество по ревматология
Българска педиатрична асоциация
Българско дружество по клинична
лаборатория**

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2019
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2019

Съдържание:

Препоръки за приложение на витамин D / стр 6

Епидемиология в света / стр 17

Дефиниране на дефицита на витамин D в България / стр 17

Сезонна динамика на витамин D в българската популация – общо, по пол, по възраст и по местоживеене / стр 21

Източници на витамин D / стр 23

Препоръки за достатъчен хранителен и допълнителен лекарствен прием – според възрастта / стр 24

- Съдържание на витамин D в някои храни
- Препоръчителен диетичен прием
- Препоръки за диетичен прием на витамин D за лица в риск от дефицит на витамин D

Действия на витамин D / стр 27

- Калцемични ефекти на витамин D
- Плейотропни ефекти реализирани основно от 25(OH) D и по-слабо от другите метаболити на витамин D

Витамин D и някои заболявания / стр 28

- Остеомалация
- Остеопороза и витамин D
- Първичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D
- Вторичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D

- Хипертиреозидизъм и витамин D
- Хипотиреозидизъм и витамин D
- Хиперкортизолизъм и витамин D
- Захарен диабет тип 1 респ. тип 2 и витамин D

ПРЕПОРЪКИ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТЕЖЪК ДЕФИЦИТ РЕСП. НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D / стр 38

МЕДИКАМЕНТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН D – ВИДОВЕ, НАПРАВЛЕНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ / стр 40

БЕЗОПАСНОСТ НА ВИТАМИН D / стр 42

ОБОБЩЕНИЕ / стр 44

БИБЛИОГРАФИЯ / стр 45

Съкращения:

PTH – паратхормон

25(OH)D – 25-hydroxyvitamin D

RCT – рандомизирани клинични проучвания

NAFLD – Неалкохолна чернодробна болест

BMI – индекс на телесна маса

ИОМ – Комитет на Института по медицина

1,25(OH)2D – 1,25-dihydroxyvitamin D

24,25(OH)2D – 24,25-dihydroxyvitamin D

DXA – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия

КМП – костна минерална плътност

ПХПТ – Първичен хиперпаратиреозидизъм

ВХПТ – Вторичен хиперпаратиреозидизъм

ХБЗ – Хронично бъбречно заболяване

FGF-23 – фибробластен растежен фактор 23

VDR – витамин D рецептор

sVDRA – селективен активатор на рецепторана витамин D

CaR – калциев рецептор

FRAX – комплексна оценка на фрактурния риск

Дефицитът на витамин D е важен световен обществен здравен проблем. Дефицитът на витамин D се отразява негативно, както на костните, но и на извънкостните здравни отклонения. Предметът на настоящите Препоръки за добра клинична практика за диагностика, профилактика и лечение на дефицита на витамин D е да се актуализират професионалните грижи върху този здравен проблем.

Дефицитът на витамин D е с висока честота в България, засяга всички възрастови групи и има голяма необходимост от въвеждане на регулярна суплементация и развитие на ефективна гържавна стратегия за ограничаване на дефицита на витамин D в популацията. Настоящите Правила са адресирани към здравните професионалисти от няколко специалности (педиатрия, ендокринология, ревматология, клинична лаборатория), но трябва да послужат като основа за изграждане на цялостна обществена здравна политика, включвайки и създаването на Здравна програма с цел превенция на широк спектър от хронични заболявания.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ВИТАМИН D

За всяка представено препоръки е дадено

A: Ниво на доказателства (нива: 1-силна препоръка т.е. приложимо в общата популация, ползите надвишават риска; 2-слаба препоръка т.е. доброто действие може да зависи от обстоятелства, несигурни),

B: Качество на доказателства [$\oplus\oplus\oplus$ – висококачествени (проспективни, RCT) с нисък риск от отклонения; $\oplus\oplus$ – умерено качествени (наблюдателни, клинично изследване с методологични недостатъци, непреки доказателства); \oplus – нискокачествени (докладване на случай, серия от случаи или несистемни наблюдения)].

Принципно добавянето на витамин D или лечението на дефицита на витамин D са средно безопасни и полезни, когато се прилагат според силните препоръки. Слабите препоръки изискват по-персонално разглеждане и също са средно безопасни и полезни.

Общи препоръки:

1. Профилактичните дози витамин D в общата популация трябва да бъдат строго индивидуализирани според възраст, тегло, сезона (слънцегреенето), излагането на слънце, диетичните навици и стила на живот (1⊕⊕);

2. Профилактичните дози витамин D в рисковите за дефицит на витамин D групи трябва да бъдат заместени според изискванията за общата популация, но се придържаме към максимално допустимата доза за дадената възрастова група (2⊕⊕);

3. В общата популация, в случай на дефицит на витамин D, суплементацията с витамин D се базира на лабораторно измереното серумно ниво на 25(OH)D, възрастта и теглото (2⊕⊕⊕).

4. В рисковите групи дозирането на витамин D при доказан лабораторно дефицит, трябва да се основава на измереното серумно ниво на 25(OH)D, възрастта, теглото и евентуално на наличното друго лечение (1⊕⊕).

5. В общата популация липсват специфични индикации за тестване на 25(OH)D и не се препоръчва скрининговото му изследване (1⊕⊕).

6. В рисковите групи се препоръчва оценка на статуса на витамин D въз основа на измерване на 25(OH)D (1⊕⊕).

Таблица 1. Показания за измерване серумното ниво на 25(OH)D при групи в риск от дефицит на витамин D

нарушение	заболявания
Нарушения в двигателната активност	Рахит, Остеомалация, Остеопороза, костни болки, кости деформации, нискоенергийни фрактури, Асептична остеонекроза
Нарушения в калциево-фосфорния метаболизъм	Хипо-хиперкалцемии, калциурия, хиперфосфатемия, фосфатурия
Хронично приложение на някои лекарства	Кортикостероиди, ketoconazole, противовирусни, антиепилептици
Малдигестия, малабсорбция	Синдроми на малдигестия, Малабсорбция, Хронично възпаление на червата, Чернодробни заболявания, Чернодробна недостатъчност, Състояние след трансплантация, Неалкохолна чернодробна болест (NAFLD)
Бъбречни заболявания	Бъбречна недостатъчност, Състояние след трансплантация, Нейрокалциноза
Ендокринни нарушения	Хиперпаратиреоидизъм, Хипопаратиреоидизъм, Хипертиреоидизъм, Хипотиреоидизъм, Захарен диабет тип 1, Дефицит на растежен хормон, Нервна анорексия, Автоимунен полигландуларен синдром
Нарушения в соматичното развитие	Нисък ръст, висок ръст, Затлъстяване, Кахексия
Забавено развитие	Забавяне на психомоторното развитие, интелектуални затруднения
Заболявания на нервната система	Церебрална парализа, хронична имобилизация, Аутизъм, Множествена склероза, Епилепсия, припадъци с неизвестна етиология, Миопатия, Мускулна дистрофия
Алергии	Алергична астма, Атопичен дерматит
Автоимунни заболявания	Ревматоиден артрит, Диабет тип 1, Тиреоидит на Хашимото
Имунни нарушения	Рецидивни респираторни инфекции, хронично възпаление на други органи

Неоплазми	Злокачествени кръвни заболявания, Злокачествени заболявания на лимфната система, тумори и състояние след онкологично лечение
Сърдечностъдови заболявания	Артериална хипертония, Ишемична болест на сърцето
Метаболитни заболявания	Диабет тип 2, Липидни нарушения, Затлъстяване, Метаболитен синдром

Препоръки за суплементация с витамин D в общата популация:

1. Новородени и родени в срок бебета:

✓ 0-6 месеца: 400 IU/дневно от първите дни от живота, независимо от начина на хранене (1⊕⊕⊕)

✓ 6-12 месеца: 400-600 IU/дневно в зависимост от дневно-то количество витамин D, взето с храната (1⊕⊕⊕)

2. Деца 1-10 г.

✓ При здрави деца, които правят слънчеви бани с открити ръце и крака най-малко 15 минути/дневно между 10.00 и 15.00 часа, без слънцезащитен крем, от май до септември, нямат нужда от суплементация, но е препоръчително и безопасно (1⊕⊕⊕)

✓ Ако не са спазени горните условия за излагане на слънце, да се замества с 600-1000 IU/ дневно на базата на телло и хранителен прием на витамин D през цялата година (1⊕⊕⊕).

3. Юноши (11-18 г)

✓ При здрави юноши, слънчеви бани с открити ръце и крака най-малко 15 минути, между 10.00-15.00 часа, без слънцезащитни кремове, от май до септември, не е необходимо да бъдат суплементирани, въпреки че е препоръчително и безопасно (1⊕⊕⊕).

✓ Ако не са спазени горните указания за излагане на слънце, се препоръчва заместване с 800-2000 IU /дневно, въз основа на

теглото и приема на витамин D с храната през цялата година (1⊕⊕⊕).

4. Възрастни (19-65 г)

✓ При здрави възрастни, слънчеви бани с открити ръце и крака най-малко 15 минути, между 10.00-15.00 часа, без слънцезащитни кремове, от май до септември, не е необходимо да бъдат суплементирани, въпреки че е препоръчително и безопасно (1⊕⊕⊕).

✓ Ако не са спазени горните указания за излагане на слънце, се препоръчва заместване с 800-2000 IU /дневно, въз основа на теглото и приема на витамин D с храната през цялата година (1⊕⊕⊕).

5. Пенсионери (>65-75 г) и хора с тъмна кожа

В тази възрастова група е намален кожният синтез и това е причина целогодишно да се суплементира витамин D в доза от 800-2000 IU/дневно на базата на телесно тегло и хранителния прием на витамин D (1⊕⊕⊕).

6. Най-възрастни лица (>75 г)

В тази възраст е силно намалена ефикасността на кожен синтез, намалена е абсорбцията и е променен метаболизма на витамин D. В този случай целогодишната поддържаща доза е 2000-4000 IU/дневно на базата на телесното тегло и хранителния прием на витамин D (2⊕⊕⊕).

7. Бременни и кърмещи жени

✓ Жените, които планират бременост, трябва да получават достатъчно количество витамин D, както при общото възрастно население, като се контролира нивото на 25(OH)D (1⊕⊕⊕).

✓ При потвърдена бременост, заместването да се прави под контрол на 25(OH)D, за да се поддържат оптимални нива в границите на >30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕).

✓ Ако оценката на концентрацията на 25(OH)D е невъзможна, се препоръчва приложение на витамин D в доза 2000

IU/дневно по време на бременост и кърмене (1⊕⊕⊕).

8. Новородени родени ≤32 гестационна седмица

✓ Препоръчва се суплементация с 800 IU/дневно от първия ден на раждането, независимо от начина на хранене (1⊕⊕⊕).

✓ Субституцията да се провежда под контрол на концентрацията на 25(OH)D – първият контрол е 4 седмици след старта на суплементацията(1⊕⊕).

✓ При достигане на дневна доза 1000 IU, като се включват добавки и храна, има риск от предозиране и особено при новородени с тегло при раждането <1000 g (1⊕⊕⊕).

9. Новородени на 33-36 гестационна седмица

✓ Препоръчва се суплементация с 400 IU/дневно от първия ден на раждането, независимо от начина на хранене (1⊕⊕⊕).

✓ Не е необходимо рутинно изследване нивото на 25(OH)D (1⊕⊕⊕)

✓ Суплементацията се прави под контрол нивото на 25(OH)D при деца от рискови групи – парентерално хранене над 2 седмици; приложение на ketoconazole или лечение с антиконвулсанти; холестаза и тегло при раждането <1500 g (2⊕⊕)

Суплементация при групи в риск от дефицит на витамин D

✓ Специална рискова група включва лицата със затлъстяване, които се нуждаят от двойна доза витамин D в сравнение с дозите препоръчани за същата възрастова група с нормално телесно тегло; Затлъстяването при деца и юноши се определя като BMI >90th перцентил за възраст и пол; Затлъстяване при възрастни и хора в напреднала възраст се определя като BMI >30 kg/m² (1⊕⊕⊕).

✓ В тези рискови групи трябва да се проследява нивото на 25(OH)D, за да се поддържа оптималната концентрация >30-

50 ng/ml (2⊕⊕).

✓ При затлъстели лица насищането се постига с 6000-10 000IU/дневно, а поддържащата доза е 3000-6000IU/дневно (2⊕⊕).

✓ Ако не е възможно да се измери нивото на 25(OH)D, дозирането се прави на базата на общите насоки за общата популация, като се прилага максималната доза за дадената възрастова група (2⊕⊕).

Принципи на суплементация и лечение с витамин D на базата на нивото на 25(OH)D

✓ Не се препоръчва единична натоварваща доза на витамин D (2 ⊕⊕).

✓ Дозирането на витамин D трябва да се обосновава на концентрацията на 25(OH)D и евентуално предшестващо профилактично приложение (2⊕⊕).

✓ Стандарта за диагноза изисква едновременно анализ на 25(OH)D2 и 25(OH)D3 [25(OH)D Total], с интравариабилност <5% и интервариабилност <10%, подлежащи на качествена оценка чрез сертифицирана система (2⊕⊕).

1. Токсични концентрации >100 ng/ml (1⊕⊕⊕).

✓ Суплементацията с витамин D трябва да бъде спряно незабавно. Трябва да се изследват калцемия, калциурия и нивото на 25(OH)D, които трябва да се проследяват месечно, докато се достигнат концентрации на 25(OH)D ≤50 ng/ml (1⊕⊕⊕).

✓ Интоксикацията с витамин D се дефинира като състояние, при което концентрацията на 25(OH)D >100 ng/ml е придружена от хиперкалцемия, хиперкалциурия и явно потискане на PTH (1⊕⊕⊕).

✓ В случай на налични симптоми на интоксикация с витамин D, незабавно се започва лечение (1⊕⊕⊕).

✓ Прави се проверка на използваните добавки, както и начинът им на приложение (редовност на приема, дозиране) (2⊕⊕).

✓ След достигане на нормокалцемия, нормокалциурия и ниво на 25(OH)D <50 ng/ml, може да се възстанови суплементацията с витамин D в дози препоръчани за връстници от общата популация (2⊕⊕).

2. Висока концентрация на 25(OH)D >50-100 ng/ml (1⊕⊕⊕)

✓ Проверява се препаратата дали е подходящ и се правят корекции в дозите, в честотата на приема (2⊕⊕).

3. Концентрация на 25(OH)D >75-100 ng/ml (2⊕⊕)

✓ Приемът на витамин D трябва да бъде спрян за 1-2 месеца (2⊕⊕).

✓ При новородени, кърмачета и малки деца, трябва да се прецени калцемията и калциурията, да се изключи свръхчувствителност към витамин D и да се извърши контролен анализ на нивото на 25(OH)D (2⊕⊕).

✓ Възможно е след 1-2 месеца отново да се започне суплементация с витамин D в минимални дози, препоръчителни за връстници от общата популация, а при новородени, кърмачета и малки деца след достигане на концентрации на 25(OH)D ≤50 ng/ml (2⊕⊕).

4. Концентрация на 25(OH)D >50-75 ng/ml (2⊕⊕)

✓ Препоръчва се да се намали дозата на витамин D с 50% и да се предвиди контролно измерване нивото на 25(OH)D в рамките на следващия 3-месечен период (2⊕⊕).

✓ Ако дозата витамин D е прилагана в по-висока от препоръчаната, заместването с витамин D трябва да бъде преустановено за 1 месец и след това да се започнат препоръчаните дози за връстници от общата популация (2⊕⊕);

5. Оптимална концентрация на 25(OH)D >30-50 ng/ml (1⊕⊕⊕)

✓ Продължава се със същата доза (1⊕⊕⊕).

6. Субоптимална концентрация на 25(OH)D >20–30 ng/ml (1⊕⊕⊕).

✓ Проверете дали е прилагана определената доза, коригирайте дозата, проверете редовността на приема и поправете съответно вида на препарата, дозирането, времето за прием, начина на приемане (2⊕⊕).

✓ Ако суплементацията с витамин D е в подходяща за възрастта доза, се препоръчва тя да се увеличи с 50% и да се предвиди ново измерване на концентрацията на 25(OH)D след 6 месеца (2⊕⊕).

✓ Ако витамин D не е бил приеман до този момент, се препоръчва да се започне приема на витамин D в дози, препоръчани за възрастници от общата популация (2⊕⊕).

7. Дефицит на 25(OH)D >10–20 ng/ml (1⊕⊕⊕).

✓ Проверете дали използваните до момента добавки са подходящи и коригирайте съответно поведението на заместване – редовност на приема, дозиране, вид на препарата, начин на приемане (2⊕⊕).

✓ Ако е избран подходящ препарат на витамин D, се препоръчва да се увеличи дозата със 100% и да се оцени концентрацията на 25(OH)D в продължение на 3 месеца (2 ⊕⊕);

✓ Ако витамин D не е бил приман до момента, се препоръчва да се започне витамин D при максимални дози, препоръчани за възрастници от общата популация и да се изследва нивото на 25(OH)D в 3 месеца (2⊕⊕).

✓ При пациенти със симптоми от двигателния апарат (костни деформации, костна болка, анамнеза за нискоенергийни фрактури) е необходимо да се оцени калциево-фосфатния метаболизъм [Ca, PO₄, алкална фосфатаза, PTH, Ca / креатинин в урината]. При наличие на остеометър (DXA – двойна енергия рентгенова абсорбциометрия) да се измери костната минерална плътност (2⊕⊕).

8. Тежък дефицит на 25(OH)D 0–10 ng/ml (1⊕⊕⊕)

✓ Да се провери дали до момента е прилагана субституция с подходящи препарати и при необходимост се коригира начинът на лечение (редовен прием, дозиране, вид на препаратите и начин на приложение) (2⊕⊕).

✓ Трябва да се прилагат терапевтични дози въз основа на възраст и телесно тегло; контролният анализ на 25(OH)D трябва да се извърши след 3 месеца лечение (1⊕⊕⊕).

○ От раждането до 12-месечна възраст: 2,000 IU/дневно (1⊕⊕⊕)

○ 1–10 години: 3,000–6,000 IU/дневно (1⊕⊕⊕)

○ >10 години: 6,000 IU/дневно (1⊕⊕⊕)

✓ Лечението на тежък дефицит трябва да се извършва докато се достигне концентрацията на 25(OH)D от >30–50 ng/ml, тогава се препоръчва да се продължи с поддържаща доза т.е. профилактична доза, препоръчана за населението като цяло и съобразена с възрастта и телесното тегло (1⊕⊕⊕).

✓ При пациенти със скелетни симптоми (костни деформации, костна болка, анамнеза за нискоенергийни фрактури) и костни минерални нарушения е необходимо да се проследяват параметрите на калциево-фосфатния метаболизъм (Ca, PO₄, алкална фосфатаза, PTH и Ca/креатинин в урината). При наличие на остеометър (DXA- двойна енергия рентгенова абсорбциометрия) да се измери костната минерална плътност (2⊕⊕).

Принципи на калциевия прием по време на суплементация и лечение с витамин D

✓ По време на суплементация и лечение с витамин D, трябва да се осигури подходящ прием на калций в храната (Таблица 2) (2⊕⊕).

✓ Ако не е възможен подходящ хранителен прием с калций, се препоръчва допълнителна фармакологична добавка с препарати с калциеви соли (за предпочитане в разделени дози), които трябва да се приемат с храна (2⊕⊕).

Таблица 2. Източници на калций в храната, еквивалентни на една чаша мляко (240 mg калций), което е основен източник на калциев еквиваленти

**1 средна чаша мляко =
240 mg калций,
което се равнява на:**

1. една чаша кисело мляко (150 г)
2. една чаша мътеница
3. гва малки триъгълника от топено сирене
4. гве филийки сирене
5. гва пакета от извара
6. 100 г сардини
7. 100 г бадеми
8. 130 г лешници
9. 150 г боб (сухи семена)
10. 260 г спанак
11. 350 г зеле

Витамин D е открит през 1921 година. Той е идентифициран като фактор в рибеното масло от черен гроб на треска и е използван за лечение на рахит. По-късно се открива връзката между производството на витамин D и излагането на слънчева ултравиолетова светлина, а през 1930 г. е установена и структурата на метаболитите на витамин D, които по същество са хормони.

Десетки години след откриването на витамин D е проучвана само неговата роля в калциевия метаболизъм и в превенцията на костните заболявания, но през последната декада се увеличиха познанията и относно ролята на метаболитите на витамин D извън костната биология. Хранителният прием на витамин D осигурява около 10-20% от нужното количество за организма, но основно то идва от синтезирането му в кожата от 7-Dehydrocholesterol до Previtamin D3 под влияние на ултравиолетовите лъчи (290-315 nm). В черния гроб витамин D3 конвертира до 25-hydroxyvitaminD [25(OH)D], който е основната циркулираща форма на витамин D. Серумното ниво на 25(OH)D е определено от Комитет на Института по медицина (IOM) през 1997 година като най-добрият функционален индикатор за статуса на витамин D, който отразява сумата от кожния синтез и оралния хранителен прием на витамина.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ В СВЕТА

В много страни са проведени системни изследвания върху популационния статус на витамин D или върху отделни рискови групи от населението – висок процент на дефицит и недостатъчност на витамин D сред общата популация – от 53,4% в Южна Америка до 81,8% в Средния Изток.

В проучването European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA) при свободно живеещи по-възрастни лица се установява средно серумно ниво на 25(OH)D в Южна Европа 20-30 pmol/l и в Северна Европа – 40-50 pmol/l. Причините за тези необичайни различия се търсят в голямата консумация на рибено масло и черен гроб от треска (400 IU или 10 µg витамин D/дневно) в Северна Европа, в по-изразените навици на северняците „да търсят слънцето“ и в по-бялата им кожа, в която се синтезира повече витамин D. В същото време живеещите в Южна Европа обичайно избягват слънцето и имат по-пигментирана кожа. Така при едно и също излагане на слънце, южнаците произвеждат по-малко количество витамин D в кожата си.

Изключително важно е да се отбележи, че витамин D има и плейотропни ефекти доказани в епидемиологични проучвания върху връзката между нивото на 25(OH)D от една страна и сърдечносъдовите заболявания, ракът и специално колоректалния карцином, диабетът, както и смъртността от друга страна, показват, че при серумно ниво между 75 и 110 pmol/l е най-нисък рискът от тези заболявания.

ДЕФИНИРАНЕ НА ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН D В БЪЛГАРИЯ

На Консенсусната конференция (Bergmeyer Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany след дебати се приема за **ниво на достатъчност на 25(OH)D >50 pmol/l или 20 ng/ml, тежък дефицит на витамин D се приема при праг <25 pmol/l или 10 ng/ml и недостатъчност на витамин D при серумно ниво в границите 25–49,99 pmol/l или 10-20 ng/ml.**

Българско гружество по ендокринология в рамките на поредното Епидемиологично проучване в България (2012 г) при 2033 лица изследва серумното ниво на витамин D с цел изследване на статуса на този витамин в популацията, но и за създаване на cut-off за неговата достатъчност, недостатъчност и дефицит. Средно серумно ниво на 25(OH)D, пог което започва нарастване в нивото на паратхормон – PTH (норма: 1,3-9,3 ptoI/l), за нашата популация (мъже и жени) е при средно ниво на 25(OH)D от 50 ptoI/l, когато започва появата на високи стойности на PTH (над 9,3 ptoI/l). Ние считаме, че нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH, е >50 ptoI/l за изследваната българска популация. Това именно ниво на 25(OH)D >50 ptoI/l ние дефинираме като достатъчно или оптимално за поддържане на добър костен здравен статус на населението ни.

В нашето проучване при ≥20-80 годишни лица серумното ниво на 25(OH)D в 21,3% от случаите е <25 ptoI/l, в 75,8% е <50 ptoI/l и в 97,6% <75 ptoI/l. Ние установихме, че сравнително малък процент от изследваните възрастни имат достатъчно серумно ниво на 25(OH)D >50 ptoI/l – едва 24,2%.

Имайки предвид данните от нашето проучване и резултатите от взаимоотношенията между ниското серумно ниво на 25(OH)D и промените в серумното ниво на PTH, **ние приемаме за българската популация праг на достатъчност за този метаболит на витамин D >50 ptoI/l, за недостатъчност между 25-49,99 ptoI/l и за дефицит <25 ptoI/l.** На Консенсусната конференция (Bergmeier Conference) от 2012 г. в Eibsee, Germany се посочват същите стойности за трите нива на 25(OH)D. Това позволява спокойно да правим сравнителен анализ на нашите резултати с получените от други изследователи и касаещи други кохорти. Така ще има възможност да се направят изводи относно размера на проблема в нашата страна и той да бъде сравнен с други страни.

Ниво на витамин D	Тежък дефицит	Недостатъчност	Достатъчност
25(OH)D	<25,00 ptoI/l	25-49,99 ptoI/l	≥50,00 ptoI/l

Таблица 3. Средно ниво на витамин D общо в българска популация, в двата пола и в трите възрастови групи

Група/ Ниво на витамин D	Средно ниво (nmol/l)/	95% Интервал на доверителност за средната стойност
Общо за популацията (n=2016)	38,753	38,0095 ÷ 39,4965
Общо - жени (n=1068)	36,298	35,272 ÷ 37,325
Общо - мъже (n=948)	41,5125	40,4597 ÷ 42,5654
≥20-44 г (n=891)	39,4674	38,4050 ÷ 40,5298
45-59 г (n=529)	38,9543	37,4712 ÷ 40,4374
≥60 г (n=596)	37,51	36,0770 ÷ 38,9558

Таблица 4. Честота на тежък дефицит на vitamin D в трите възрастови групи при жени и мъже поотделно

Пол / Възрастови групи	20-44 г	45-59 г	≥60 г	Общо
Жени	24,8% (n=110)	28,5% (n=79)	28,2% (n=98)	26,9%* (n=287)
Мъже	13,4% (n=60)	13,1% (n=33)	20,2% (n=50)	15,1%*(n=143)

*p<0,001

Извод:

Налице е висока честота на тежък дефицит и недостатъчност на витамин D в България:

Ниво на 25(OH)D	<25 nmol/l	<37,5 nmol/l	<50 nmol/l	<75 nmol/l	≥75 nmol/l
(%)	21,3	49,9	75,8	97,6	2,4

В следващата таблица 5 се подреждат градовете според нивото на дефицит на 25(OH)D. С най-висок процент на дефицит на витамин D е София, следват градовете от Северо-западна България. Най-нисък процент на дефицит на витамин D показват градовете от Източна България – Сливен, Добрич, Стара Загора.

В селата честотата на дефицита на витамин D е значително по-ниска в сравнение с голям град (ГГ) (12,8% срещу 21,8%, $p < 0,05$) и малък град (МГ) (12,8% срещу 24,7%, $p < 0,05$) и на достатъчност на витамин D – значително по-висока в сравнение с ГГ (33,5% срещу 22,3%, $p < 0,05$) и МГ (33,5% срещу 20,2%, $p < 0,05$).

Таблица 5. Подредяне на българските градове според нивото на 25(OH)D

Град / Ниво на 25(OH)D	% лица с ниво на 25(OH)D <25nmol/l	% лица с ниво на 25(OH)D <50nmol/l	% лица с ниво на 25(OH)D >50nmol/l
София	35,0	83,7	16,3
Троян	32,5	83,5	16,5
Видин	28,0	77,6	22,4
Монтана	26,7	78,2	21,8
Русе	23,4	76,6	23,4
Сандански	20,0	78,5	21,5
Благовезград	12,3	76,2	23,8
Добрич	8,1	70,6	29,4
Сливен	8,3	62,5	37,5
Стара Загора	7,9	60,2	39,8
Общо за страната	21,3%	75,8%	24,2%

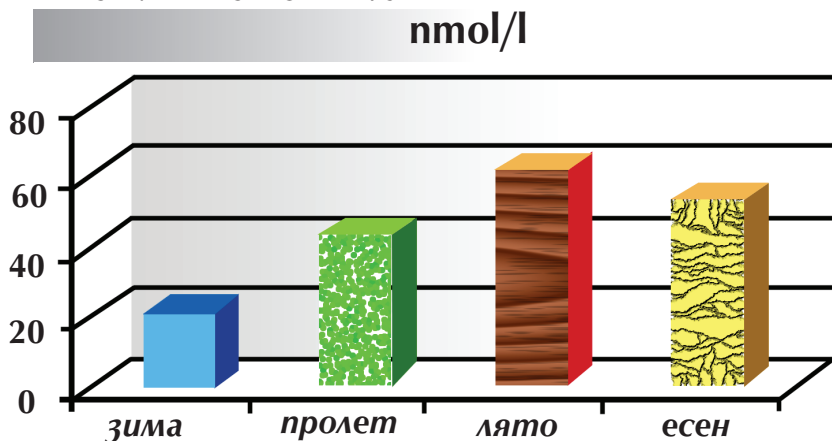
Изводи:

1. Полът е много силен фактор, който определя възможностите за синтез на витамин D.
2. Стилът на живот е вторият по сила фактор, който определя нивото на витамин D.
3. Местоживеенето, което е свързано с факторите на околната среда (запрашеност, смог, околна температура, брой слънчеви дни в годината ...), се нарежда на трето място.
4. Възрастта се явява най-слабият фактор, свързан с възможностите за синтез на витамин D.

СЕЗОННА ДИНАМИКА НА ВИТАМИН D В БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

Средните нива на 25(OH)D за цялата изследвана група показва значими различия при сравнението на всеки сезон с останалите три – зима [27,14 nmol/l (95% CI:25,70-28,58)], пролет [43,56 nmol/l (95% CI:41,96-45,17)], лято [61,74 nmol/l (95% CI:58,95-64,55)], есен [52,75 nmol/l (95% CI:50,63-54,88)], $p < 0,001$ (фигура 1).

Фигура 1. Средни нива на 25(OH)D през зима, пролет, лято, есен за цялата изследвана група



Изследваха се групите на мъжете и жените по отноше- ние динамичните промени в трите сезона (пролет, лято, есен) и се изчисли разликата в нивата за всеки сезон в сравнение със зимната стойност. Мъжете компенсират значимо повече спрямо жените през трите сезона на годината срещу зимата ($p=0,002$), *таблица 6*.

Таблица 6. Средна оценена стойност на $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ през сезоните срещу зимата при двата пола

Средна оценена стойност на $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ през сезоните срещу зимата (пmol/l)	Средно ниво	95% Confidence Interval
жени	25,78*	23,67-27,57
мъже	30,38*	28,11-32,39

* $p=0,002$

Младата възрастова група (20-44 г) компенсира повече спрямо третата възрастова група (≥ 60 г) през трите сезона на годината срещу зимата ($p=0,038$), *таблица 7*.

Таблица 7. Средна оценена стойност на $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ през сезоните срещу зимата (пmol/l) при трите възрастови групи

Средна оценена стойност на $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ през сезоните срещу зимата (пmol/l)	Средно ниво	95% Confidence Interval
20-44 г	30,23*	28,19-32,26
45-59 г	27,17	24,76-29,57
≥ 60 г	26,40*	23,41-29,39

* $p=0,038$

Извод:

Практическото заключение от динамиката в нивата на витамин D през четирите сезона в България е, че профилактиката на дефицита/недостатъчността на витамин D трябва да обхваща и двете категории. Тази профилактика трябва да е целогодишна специално при жени и при лица над 60-годишна възраст.

ИЗТОЧНИЦИ НА ВИТАМИН D

Синтез на витамин D в кожата

Витамин D е sterolergosterol хормон, който е налице при хората като ендогенна (vitamin D3) и като екзогенна (vitamin D2) форми. Ендогенната форма на витамин D cholecalciferol (vitamin D3) се синтезира в кожата от холестероловия метаболит 7-dehydrocholesterol под влияние на ултравиолетовите лъчи. Екзогенната форма на витамин D2 (ergocalciferol) се произвежда под влияние на ултравиолетовите лъчи като растителен sterolergosterol и е налице в храната. Двете форми на витамин D се нуждаят от преработка, за да бъдат активирани и техният метаболизъм не е различен. Метаболитите на витамин D се транспортират в кръвта със специфични витамин D - свързващи протеини.

В черния гроб витамин D се конвертира от хидроксилаза до 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], главно мастно депозирана форма на витамин D. Серумното ниво на 25(OH)D най-добре представя статуса на витамин D. В проксималния тубул на бъбрека 25(OH)D се подлага на хидроксилиране (1 α -hydroxylated) и се произвежда 1,25(OH)2D. Това е най-активната форма на хормона. Тази стъпка на хидроксиляция е up-regulated от няколко фактора: PTH, ниското ниво на калция, фосфора и самия 1,25(OH)2D. Ензимът 1 α -hydroxylase освен в бъбрека е установен в още над 30 тъкани.

Бъбрекът може да конвертира 25-hydroxyvitamin D и до 24,25-dihydroxyvitamin D. Въпреки че този метаболит циркулира в 100-пъти по-висока концентрация, отколкото концентрацията на 1,25(OH)2D, неговата биологична роля не е ясна. Витамин D и метаболитите му се инактивират в черния гроб чрез конюгация до glucuronides или sulfates след оксидация на техните странични вериги.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОСТАТЪЧЕН ХРАНИТЕЛЕН И ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРИЕМ – СПОРЕД ВЪЗРАСТТА

1. Съдържание на витамин D в някои храни, таблица 8.

Таблица 8. Основни храни, съдържащи витамин D* (по M. F. Holick, 2007)

Продукт	Приблизително съдържание
Рибено масло (чаена лъжичка)	400–1,000 IU
Прясна змиорка (100 г)	1,200 IU
Сьомга, пресна, ДИВА (100 г)	600–1,000 IU
Сьомга, пресна, от ферма (100 г)	100–250 IU
Сьомга – варена, печена (100 г)	540 IU
Прясна треска (100 г)	40 IU
Херинга в масло (100 г)	808 IU
Херинга в марината (100 г)	480 IU
Скумрия – варена, печена (100 г)	152 IU
Сьомга консерва (100 г)	300–600 IU
Сардини, консерва (100 г)	200 IU
Скумрия, консерва (100 г)	200 IU
Риба тон, консерва (100 г)	200 IU
Гъби шиитаке, пресни (100 г)	100 IU
Гъби шиитаке, сушени (100 г)	160000 IU
Жълтък (1)	54 IU
Сирене (100 г)	8-28 IU
Човешко мляко (100 мл)	1,5–8 IU
Човешко мляко на фона на суплементация с витамин D (100 мл)	~20 IU
Краве мляко (100 мл)	0,4–1,2 IU
Една минимална еритемна доза слънце, цяло тяло	20,000 IU

*Съдържание на витамин D в продукта (40 IU=1 µg)

2. Препоръчителен диетичен прием, който покрива нуждите на $\geq 97,5\%$ от населението дори при условия на минимално излагане на слънце според Holick MF. et al (2011), *таблица 9.*

Таблица 9. Препоръчителен хранителен прием за покриване на нуждите на популацията $\geq 97,5\%$ дори в условията на минимално слънчево излагане

Групи (по възраст)	Препоръчителни дневни нужди (IU/които покриват нуждите на $\geq 97,5\%$ от популацията)	Серумно ниво на 25(OH)D nmol/l (ng/ml) при съответната препоръчана дневна нужда	IU/дневно
0-6 м (м+ж)	400	50 nmol/l (20 ng/ml)	1000
6-12 м (м+ж)	400	50 nmol/l (20 ng/ml)	1500
1-3 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	2500
4-8 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	3000
9-13 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
14-18 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
19-30 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
31-50 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
51-70 г (м+ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
71+ (м+ж)	800	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
Бременни и кърмачки			
14-18 г	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
19-50 г	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000

3. Препоръки за диетичен прием на витамин D за лица в риск от дефицит на витамин D

1. Деца:

- **0-1 г** – най-малко 400 IU/дневно
- **1-18 г** – най-малко 600 IU/дневно

за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 pmol/l) – най-малко 1000 IU/дневно

2. Възрастни:

- **19-50 г** – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти) за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 pmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно.

- **50-70 г** – най-малко 600-800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти) за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 pmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно.

- **бременни и кърмачки** – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти) за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 pmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно.

- **при лечение с антиконвулсанти, глюкокортикоиди, противогъбичкови средства (деца и възрастни)** – най-малко два или три пъти трябва да се увеличи дозата витамин D за съответната група и възраст.

- **допустимата дневна доза витамин D** може да достигне 4000 IU съгласно препоръките на Institute of Medicine of the National Academies.

- **При приложение над 10 000 IU/дневно** витамин D Комитетът на Institute of Medicine – ИОМ смята, че има риск (Standing committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes (1997). Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington, DC, pp 250-287).

Клиничната преценка на лекуващия лекар може да допусне под строг контрол и по-големи дози (10 000 IU/дневно), но при чест контрол и наблюдение на болния.

4. Допълнителни препоръки:

4.1. Последният метаанализ на MJ. Bolland et al (2011) показва, че суплементация само с калций без приложение и на витамин D води до повишение с 30% на риска от миокарден инфаркт. Това е ре-анализът на голямото проучване Women's Health Initiative. Това подчертава важноста и първостепенната роля на заместването с витамин D, а само в отделни случаи и при доказана необходимост се включва и допълнително калций (освен приетия по естествен път с храната).

4.2. Съгласно Food and Agricultural Organization of the United Nations / World Health Organization (2001) ежедневният хранителен прием трябва да съдържа най-малко 1000 mg калций и 800 IU витамин D при жени и мъже над 50-годишна възраст. Източниците за калций са главно млякото и млечните продукти, както и фортифицирането с витамин D млечни продукти.

4.3. Доброто заместване с калций и витамин D води до намаление на вторичния хиперпаратиреоидизъм, намалява рискът от проксимални бедрени фрактури, особено при много възрастни институционализирани лица. Трябва да се препоръча прием най-малко на 1000 mg калций, 800 IU витамин D и 1000 mg/kg тегло белтъци при болните с остеопороза.

ДЕЙСТВИЯ НА ВИТАМИН D

1. Калцемични ефекти на витамин D се реализират на ниво черво, кост и бъбрек

2. Плейотропни ефекти реализирани основно от 25(OH)D и по-слабо от другите метаболити на витамин D

Трябва да се има предвид, че извънскелетните ефекти на 1,25(OH)2D3 се постигат само с много високи концентрации (10^{-10} mol/l),кратно по-високи от физиологичните обичайни нива за поддържане на калциевия баланс.

- Инфекции и витамин D
- Ракови заболявания и витамин D

- Парацетовидна жлеза и витамин D
- Захарен диабет и витамин D
- Бъбрек и витамин D
- Мускули и витамин D

ВИТАМИН D И НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

❖ *Остеомалация*

Определение: Синдром на костни метаболитни заболявания с намалена костна маса, влошено качество на костта, намалена здравина и увеличен риск от фрактури поради нарушение в минерализацията. Златен диагностичен стандарт е костната биопсия, установяваща увеличено съотношение остеоид/минерална съставка на костта и понижена минерализация оценена чрез маркиране с тетрациклин.

Етиология: Намален синтез на витамин D в кожата и/или внос с храната. Малабсорбция на витамин D и/или калций поради гастроинтестинални, чернодробни, панкреасни и бъбречни придобити или наследствени заболявания. Хронично лечение с някои антиконвулсанти, хипнотици и бензодиазепини. Онкогенно индуцирана и при дефекти на витамин D рецептора.

Клиника: Дифузни костни болки, проксимална мускулна слабост, склонност към падания и фрактури при минимална травма. При вторична остеомалация често доминира клиничната картина на основното заболяване.

Диагноза. Патогномонични са: резултатите от костната биопсия и рентгеновите данни за зони на Looser или псевдофрактури. Съпровождат се с намалена костна плътност установена с DXA или рентгенографи. Съмнителни са тежък дефицит на витамин D $<25 \text{ nmol/l}$ с увеличен костен turnover и/или повишен PTH. Според тежестта и/или давността на остеомалацията и наличието на съпровождащи/предизвикващи я заболявания се срещат увеличена алкална фосфатаза, хипокалциемия, хипокалциурия, хипофосфатемия и други лабораторни нарушения.

Лечение:

- При намалено производство/внос на витамин D3 – идентично на това при тежък дефицит на витамин D с предпочитания на схемата 50 000 IU D3 седмично перорално за 8 седмици, последвано от поддържащо лечение.

- Целите на лечението са постигнати на 25(OH)D3 >50 nmol/l в общия случай, а в някои случаи като при гломерулна филтрация <60 ml/min/1,73 m², често падащи възрастни и други >75 nmol/l.

- Проследяването на отклоненията в лабораторните изследвания трябва да се проведе задължително след 3 и 6 месеца.

❖ Остеопороза и витамин D

Остеопорозата е комплексно заболяване, което се дължи на нарушен баланс между костно изграждане и костно разграждане. Витамин D играе ключова роля в този баланс. Той осигурява достатъчно усвояване на калций и в по-малка степен на фосфати в тънкото черво. По този начин допринася за достатъчното ниво на тези йони в екстрацелуларното пространство за нормално протичане на процеса на минерализация в костта. Същевременно витамин D модулира активността на остеобластите и остеокластите. Достатъчното ниво на витамин D в циркулацията играе роля за оптималната мускулна сила и тонус. Данни от редица проучвания показват, че осигуряването на достатъчни нива на витамин D запазва или повишава КМП при постменопаузални жени. Суплементацията с витамин D и калций освен това вероятно намалява риска от фрактура на бедрена шийка при възрастни пациенти.

Дефицитът на витамин D е свързан с нарушена минерализация, увеличено ниво на PTH и вторичен хиперпаратиреоидизъм с ускорена костна резорбция и загълбочаване на остеомаляцията. При лицата с недостиг на витамин D освен това е налице увеличаване на риска от падане.

Когато говорим за остеопороза, витамин D трябва да се разглежда от следните гледни точки:

- **Първична профилактика** – осигуряване на достатъчни нива на витамин D във всяка възраст.

- **„Вторична“ профилактика** – диагностициране на лицата с дефицит и лечение за коригиране на дефицита и предотвратяване на повторното му възникване.

- **Терапия** – витамин D е задължителен елемент от лечението на остеопорозата, независимо от използвания за целта антиостеопорозен препарат. Доказано е, че отговорът на лечението с бифосфонати се притъпява в условията на ниско ниво на витамин D.

За първична и „вторична“ профилактика се прилага обичайно холекалциферол (витамин D3) в съответни дози.

При лечение на остеопорозата се прилага холекалциферол в доза минимум 800 IU/дневно. При болни, при които предстои започване на лечение с антиостеопорозен медикамент и се откриват ганни за дефицит на витамин D, е нужно първо последният да се коригира в рамките на 1-3 месеца. Лечението започва след това без да се спира приемът на витамин D.

В лечението на остеопорозата може да бъде прилаган алфа-хидроксилан дериват на витамин D – Алфакалцидол. Предимства на препарата са постигането на терапевтичен ефект отвъд осигуряването на физиологични нива на витамин D. Данните от проучванията показват, че съчетаването на бифосфонат с Алфакалцидол води до допълнително повишаване на КМП и спомага за запазване на терапевтичния ефект след спиране на лечението с бифосфонат. Алфакалцидол освен това намалява риска от падания и фрактури при възрастни пациенти. Показан е и при болни с ХБЗ поради дефекта в 1-алфа хидроксиланата система. Алфакалцидол се прилага за лечение на остеопороза в обичайна доза 1 мкг/дневно.

Данните от фундаменталните и клиничните изследвания през последните години позволяват да се допусне, че различните тъкани в човешкия организъм използват различни метаболитни форми на витамин D. По тази причина има основания да се препоръчва комбинирането на холекалцифеол с Алфакалцидол в стандартни дози.

За лечение на остеопороза е ползван и калцитриол, но при него е най-висок рискът от предозиране с последващи хиперкалциурия и хиперкалциемия. Следователно, проследяването на тези показатели е задължително.

❖ **Първичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D**

В много части на света има дефицит на витамин D и особено в икономически слабите страни. Именно тук клиничното представяне на Първичния хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е по-тежко, защото се маскира нивото на калцемята при дефицит на витамин D. Препоръчва се включване на витамин D и едва след това преоценка на терапевтичното поведение. Повечето болни остават под наблюдение и не стигат до хирургично лечение.

Двата хормона – PTH и 1,25(OH)2D3 тясно си взаимодействат. PTH активира прохормона 25(OH)D до активния 1,25(OH)2D3, който инхибира пролиферацията на паратиреоидните клетки и секрецията на PTH. Двамата хормона директно или индиректно повишават:

- ✓ абсорбцията на калций в червата
- ✓ реабсорбцията на калций в тубулните клетки на бъбрека
- ✓ освобождението на калций, депониран в костите

В повечето случаи на лек ПХПТ се установява ниско-нормално ниво на 25(OH)D, което се свързва с по-високи маркери на костния turnover и по-ниска костна маса.

Клиниката и тежестта на ПХПТ намаляват след повишение приема на витамин D. По-високи стойности на PTH при ПХПТ има при болните с едновременен дефицит на витамин D [25(OH)D <30 ng/mL].

Насищане с витамин D при ПХПТ

Доказана е необходимостта от лечение с витамин D при болни с ПХПТ и се препоръчва при всички болни с умерен ПХПТ да се изследва 25(OH)D, защото недостатъчност на 25(OH)D (<50nmol/l) е налице при 80% от болните с умерен ПХПТ.

Лечението е безопасно, защото:

- не се повишава хиперкалциурията
- не се явяват специфични клинични оплаквания свързани с хиперкалцемя
- преходно намалява нивото на PTH

Преди да се вземе решение за терапевтичното поведение

и особено преди хирургично лечение болният трябва да се субституира с витамин D.

Насищането с витамин D при болни с умерен ПХПТ може да повиши хиперкалциурията. При болните с умерен ПХПТ, които нямат още оформени бъбречни камъни, високата хиперкалциурия не е свързана с развитието на конкременти. Серумното ниво на калция трябва да бъде мониторирано. Препоръчва се нивото на 25(OH)D в кръвта да бъде по-високо от 50 pmol/l (20 ng/ml).

❖ Вторичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D

Нива на паратхормон (PTH) при различните стадии на Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ):

Стагий 1 и 2: нормалните стойности

Стагий 3: 35 – 70 pg/ml

Стагий 4: 70 – 110 pg/ml

Стагий 5 (диализа): 150 – 300 pg/ml (да се избягват стойности <100 и >500 pg/ml).

Прогресивната загуба на бъбречна маса и функция води до редица вторични промени в минералния метаболизъм. Още в стадий 2 на ХБЗ, при гломерулна филтрация <70 ml/min настъпва леко намаление на нивото на calcitriol (1,25[OH]D₃), което се дължи на:

1. Намалената бъбречна маса, водеща до намалена продукция на 1-alpha-hydroxylase.

2. Намалена гломерулна филтрация, водеща до намалена филтрация на 25(OH)D₃. 25(OH)D₃ трябва да се филтрира, за да достигне до проксималния тубул, където става клетъчната ендоцитоза, медирана от локализирания на апикалната мембрана ендоцитен рецептор мегалин.

3. Фосфатната ретенция намалява синтеза на калцитриол директно и индиректно, чрез увеличаване нивото на FGF-23.

Дефицитът на калцитриол намалява интестиналната резорбция на калций. Това е ранен феномен, при пациенти с гломерулна филтрация >60 ml/min. Дефицитът на калцитриол,

фосфатната ретенция, както и бъбречното заболяване *per se* водят до скелетна резистентност към паратхормон. Повишаването на нивото на PTH започва в този ранен стадий на ХБЗ (гломерулна филтрация >60 ml/min).

Поради нисък прием, свързан често с диетичните ограничения при ХБЗ, както и поради намалено излагане на слънце, дефицитът на 25(OH)D₃ при тези пациенти е по-често срещан в сравнение с общата популация. Този дефицит е основната причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм при началните стадии на ХБЗ.

Прогресията на ХБЗ води до намаляване на броя на VDR. Дефицитът на VDR води до резистентност към инхибиторния ефект на VitD върху синтеза на PTH. Хиперплазията на паращитовидните жлези води до намаление в броя на VDR, което е особено изразено при нодуларна хиперплазия.

Дефицитът на калцитриол намалява експресията на VDR mRNA. Хипокалциемията също намалява експресията, както на VDR, така и на CaR. Обратно, достатъчното ниво на калцитриол *up-regulation* своя собствен рецептор в различни тъкани. Този ефект имат и селективните активатори на VDR (sVDRA).

Калцимитетиците също *up-regulation* VDR. От друга страна, калцитриолът увеличава експресията на CaR. Този ефект е намален при хипокалциемия.

Vitamin D

При пациенти с ХБЗ се препоръчва нивото на 25(OH)D₃ да се проследява на 6 до 12 месеца, а при болни на диализа – на 3 месеца. При всички стадии на ХБЗ то трябва да бъде >30ng/ml (75 pmol/l). Адекватното ниво на 25(OH)D₃ е много важно по няколко причини. Както вече стана дума, в ранните стадии на ХБЗ ниското ниво на 25(OH)D₃ е основна причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм. **За осигуряване на достатъчна продукция на калцитриол, тези пациенти се нуждаят от повече 25(OH)D₃ в сравнение с общата популация.**

Стратегията относно дефицит и недостатъчност на

Vitamin D при болни с ХБЗ във всички стадии не се различава от тази при общата популация.

Активни метаболити и аналози на Vitamin D

Стадий 3 на ХБЗ (гломерулна филтрация 30–60 ml/min).

Ако нивото на ПТХ се повишава въпреки корекцията на хиперфосфатемия, хипокалциемия и дефицита на Vitamin D, се препоръчва лечение с активни метаболити на Vitamin D или селективни активатори на VDR. Препоръчват се ниски дози, които обикновено не водят до хиперфосфатемия и хиперкалциемия – калцитриол 0,25 µg през ден или 0,25 µg всеки ден. Алфакалцидол – 0,25 µg всеки ден.

Paricalcitol (19-nor-vitamin D2) е селективен активатор на VDR, който при еднакъв ефект върху главните паратиреоидни клетки има около 10 пъти по слаб хиперкалциемичен и хиперфосфатемичен ефект. При този стадий на ХБЗ се препоръчва доза 1 µg през ден.

Дозите на активните метаболити и аналози на Vitamin D се регулират съобразно с промените на РТН, калций, фосфати и алкална фосфатаза.

Стадий 4 на ХБЗ (гломерулна филтрация 15–30 ml/min).

През този стадий повишаването на нивото на РТН обикновено е по-голямо и по-бързо нараства.

Препоръчителните дози са, както следва:

- ✓ Калцитриол 0,25 µg всеки ден.
- ✓ Алфакалцидол – 0,25 – 0,5 µg всеки ден.
- ✓ Paricalcitol 1 µg всеки ден.

Дозите на активните метаболити и аналози на Vitamin D се регулират съобразно с промените на РТН, калций, фосфати и алкална фосфатаза.

При наличие на хиперфосфатемия лечението с активни метаболити и аналози на Vitamin D задължително се комбинира с нискофосфатна диета и прилагане на фосфорсвързващи препарати.

Стадий 5 на ХБЗ (гломерулна филтрация <15 ml/min, диализа).

При хиперфосфатемия над 1,8–2 mmol/l тя трябва да бъде овладяна с диализа, фосфорсвързващи препарати и нискофос-

фатна диета, преди да се започне лечение с активните метаболити и аналози на Vitamin D. В тези случаи Парикалцитол има съществени предимства поради по-ниския риск от хиперфосфатемия и хиперкалциемия.

При обем на парацитовидните жлези над 1 см³ активните метаболити и аналозите на Vitamin D обикновено не са достатъчно ефективни.

При тежък вторичен хиперпаратиреозидизъм (ВХПТ), както и при непогдаваща се на лечение хиперфосфатемия, лечението на ВХПТ следва да започне с калцимитетици. След намаляване на фосфатемията се добавя най-често калцитриол, тъй като калцимитетиците често водят до хипокалциемия.

Калцитриол е най-подходящ и при често наблюдаваната след паратиреоидектомия хипокалциемия в резултат на синдрома на „гладната кост“. Все пак, трябва да се избягват високи дози калцитриол, поради риск от свръхсупресия на останалата част от парацитовидна жлеза. Такава свръхсупресия е свързана с висок риск от динамична костна болест.

❖ Хипертиреозидизъм и витамин D

Хипертиреозидизмът може да продължи месеци, понякога години. Той е свързан със значителни промени в костната и минералната обмяна и обмяната на витамин D и особено, когато е нелекуван. Наблюдава се както ускорено развитие на остеопороза, така и съпътстваща остеомаляция по следните механизми:

- Хипертиреозидизмът пряко увеличава костното ремоделиране. При жени след менопауза, възрастни жени и мъже преваляра костната резорбция с резултат редукция на костната минерална плътност. Има данни, че това е свързано и с повишаване на фрактурния риск. По тази причина, нелекуваният хипертиреозидизъм и супресивното лечение с тиреоидни хормони са включени към причините за вторична остеопороза и са включени в оценката на фрактурния риск с FRAX.

- Нарастват калциемията и калциурията.
- Тиреотоксикозата е свързана с нарастване на конверсията на холекалциферол в 25(ОН)D между 2,5 и 8 пъти. При болните с активна Базедова болест се установяват по-ниски

серумни нива на витамин D в сравнение със здравите контроли, свързвано с ускорен клирънс и в същото време бързо изчерпване на наличните депа от холекалциферол при това намалено излагане на слънце.

- Вероятно намаляването на масата на мастната тъкан при тиреотоксикоза също редуцира резерва от 25(OH)D, а съпътстващия заболяването голям диспептичен синдром създава условия за релативна малабсорбция.

- Повишеният трийодтиронин реализира репресия на CYP27B1 – гена и с това намалява формирането на калцитриол

- При Базедова болест, която е аутоимунно заболяване, се подозира влияние на витамин D върху възникването и хода на аутоимунния процес (имуномодулаторен ефект)..

Въз основа на тези факти се приема, че при болни с хроничен хипертиреоидизъм е необходимо заместване на нуждите от витамин D с цел поддържане нива около 30 ng/ml. За целта е уместно да се препоръчва прием на холекалциферол в доза 1500-2000 IU/дневно, както е според препоръките за лица с риск от развитие на витамин D дефицит.

❖ *Хипотиреоидизъм и витамин D*

При хипотиреоидизъм се наблюдава оток на чревната лигавица и кожата с възможно намаляване на абсорбцията и синтеза на холекалциферол. Няколко проучвания през последните години доказват понижени нива на 25(OH)D при лица с аутоимунен тиреоидизъм.

Болните с некомпенсиран хипотиреоидизъм би трябвало да се третират според препоръките за лица с риск от развитие на витамин D дефицит и да получават доза 1500-2000 IU/дневно. При лицата с компенсиран хипотиреоидизъм нуждите са както при здравите.

❖ *Хиперкортизолизъм и витамин D*

Излишъкът на глюкокортикоиди (ГК) – ендогенен или екзогенен, води до костна загуба и повишен риск от фрактури. ГК повлияват костния метаболизъм по няколко механизма – директно потискат остеобластите и костното изграждане,

повишават костната резорбция, понижават калциевата абсорбция в червата, повлияват секрецията на редица хормони, цитокини и растежни фактори, имащи отношение към костната обмяна. До голяма степен ГК имат антагонистичен ефект спрямо действието на витамин D, за което се допускат различни механизми:

✓ Потискане на 1-алфа-хидроксилазата води до понижаване на активния метаболит на витамин D с последващи хипокалциемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм и повишена костна резорбция

✓ Повлияване на витамин D рецептора

✓ Причиняват зътлъстяване, което води до намалени нива на достъпния циркулиращ витамин D.

Роля на витамин D при хронично лечение с ГК

1. Противоедействие на два от големите патогенетични механизми на ГК върху костната обмяна:

а) Повишава интестиналната калциева абсорбция, което се последва от редукция на вторичния хиперпаратиреоидизъм и нормализиране на костната резорбция.

б) Директен стимулиращ ефект върху остеобластите чрез наличните специфични VDR върху човешките osteoblast-like клетки.

в) Противовъзпалителните и имуномодулиращи ефекти на витамин D могат да доведат до допълнителни благоприятни ефекти при пациенти, приемащи глюкокортикоиди.

Лечение при установен дефицит на витамин D - при пациенти, провеждащи хронично лечение с ГК се препоръчва прием най-малко на 6000-10,000 IU/дневно до преодоляване на дефицита на витамин D, последвани от поддържащо лечение с 3000-6000 IU/дневно.

❖ Захарен диабет тип 1 респ. тип 2 и витамин D

Ниските нива на витамин D при майката по време на бременността, както и при детето след раждането, се асоциират с повишен риск от развитие на автоимунен захарен диабет (тип 1). Ниските нива на витамин D при възрастни лица корелират с инсулинова резистентност и повишен риск от

развитие на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2. Затлъстяването от своя страна (компонента на метаболитния синдром) се асоциира с ниски серумни нива на витамин D. С по-ниски серумни нива в сравнение със здрави лица се характеризират и болните с двата типа захарен диабет. Практически, всички диабетици у нас се очаква да имат нива на витамин D <30 ng/ml, а 85-90% – нива <20 ng/ml.

При диабетици е повишен и фрактурният риск, и то независимо от понякога не особено ниските нива на костната минерална плътност. Налице е склонност към подтиснато костно формиране (нисък костен обмен) и последващо влошено костно здраве.

В заключение, всички диабетици имат нужда от суплементация с витамин D – като профилактика – 600-800 UI дневно. При наличие на остеопороза, малабсорбция, хронично бъбречно заболяване или рискови фактори за витамин D дефицит следва да се прилагат 1000-2000 UI дневно.

ПРЕПОРЪКИ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТЕЖЪК ДЕФИЦИТ РЕСПЕКТИВНО НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D

Клинично хиповитаминоза D се проявява с рахит при децата и остеомалация при възрастните, което е свързано с мускулна слабост, склонност към падания и фрактури. Профилактиката и лечението на хиповитаминоза D включва повишено излагане на ултравиолетова светлина (специално на слънце), по-добър хранителен прием на витамин D и орална суплементация с витамин D.

Практическият въпрос, който стои пред нас е:
Каква да бъде субституиращата доза витамин D?

През 2008 г. RP. Neaneу прави системен преглед на литературата и мета-регресионен анализ върху връзката между приемът на витамин D и серумното ниво на 25(OH)D и заключава, че прием на 1000 International Units (IU) дневно е добър избор. Няколко години по-късно Работната група към Endocrine Society (USA) препоръчва дневен прием при възрастни от 1500-

2000 IU. Възможно е при тези дози по причина на интер-индивидуалната вариабилност на отговора на 25(OH)D към дадената доза витамин D, не всеки да постигне серумно ниво на 25(OH)D над 75 pmol/l, но серумно ниво над 50 pmol/l ще бъде постигнато при повечето болни поставени на тази доза. Това ниво е напълно достатъчно да съхрани костното ни здраве, но за постигане и на извънскелетните ефекти на витамин D субституцията трябва да бъде по-висока. В зависимост от индивидуалното излагане на слънце, възрастта, пола, телесното тегло и от изходното ниво на витамин D, суплементацията трябва да е в границите 2000-4000IU дневно, за да се поддържа серумно ниво на 25(OH)D около 100 pmol/l.

ИОМ смята, че по-високо ниво на серумния витамин D от 100-110 pmol/l (40 ng/ml) е свързано с повишение на всички причини за смърт, фрактури, панкреасен и простатен рак. При приложение на 10 000 IU дневно витамин D има риск и ИОМ препоръчва като горно допустима доза на витамин D до 4000 IU/дневно. При идентично изходно ниво с 1000 UI дневно нивото на 25(OH)D плавно нараства и достига плато след около 3 месеца, а с 4000 UI дневно нивото на 25(OH)D по-стръмно нараства и също достига плато след 3 месеца.

Изводите са три:

1. С по-голяма доза се достига по-високо прицелно ниво
2. С по-голяма доза не се скъсява срокът за достигане на плато
3. За насищане с витамин D трябва да се изчака срок от поне 3 месеца. Това е важен практически извод при предварителната подготовка на болните с остеоопороза преди включване на лечението с антиостеопорозни средства. В противен случай болният ще бъде неотговарящ (non-responder) на провежданото антиостеопорозно лечение.

Ниво на витамин D	Статут на витамин D	Здравен ефект	Лечение
<30 nmol/l (10 ng/ml)	Дефицит	Рахит, остеома- лация	Високи дози Cholecalciferol, с последваща поддържаща доза
30-50 nmol/l (10-20 ng/ml)	Недостатъчност	Риск от заболяване	Поддържаща суплементация с витамин D
50-75 nmol/l (20-30 ng/ml)	Адекватно ниво	Здрав	Благоразумен стил на живот
>75 nmol/l (>30 ng/ml)	Оптимално ниво	Здрав	Нищо допълнително

МЕДИКАМЕНТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН D – ВИДОВЕ, НАПРАВЛЕНИЯ ЗА ОПТИМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Retinol palmitate, Ergocalciferol (Deavit)

Комбиниран продукт – разтвор, перорални капки; 1 мл разтвор съдържа 30 000 IU ретинол палмитат (витамин А) и 40 000 IU ергокалциферол (витамин D2).

Кога, защо?

- ✓ главно за деца
- ✓ за възрастни
- ✓ при дефицит на витамин А и витамин D
- ✓ слаб Ergocalciferol (D2) спрямо Cholecalciferol (D3)

2. Cholecalciferol (Vigantol) – разтвор, перорални капки (1 капка=500 IU)

Кога, защо?

- ✓ за профилактика на витамин D дефицит респ. рахит
- ✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит

✓ за базисно задължително нефармакологично лечение при остеопороза

✓ за популационно приложение

✓ удобен

✓ евтин

✓ ефективен

3. Alfacalcidol (1alfa D3)

Кога, защо?

✓ при ХБЗ

✓ за по-възрастни лица

✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит

✓ за Постменопаузална остеопороза – самостоятелно

✓ за глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

✓ при Хипопаратиреоидизъм

✓ ефективен

4. Calcitriol (Rocaltrol / Osteo D)

Кога, защо?

✓ при болни с ХБЗ

✓ при Хипопаратиреоидизъм

✓ при хипо-Са рахит

✓ при хипо-Р рахит

✓ при хронични чернодробни заболявания

✓ при употреба на медикаменти, влияещи върху метаболизма на витамин D в черния дроб

✓ при витамин D резистентните форми на рахит

✓ при Постменопаузална остеопороза – отделни случаи

5. Paricalcitol (Zemplar) – по класификацията на Световната здравна организация е антипаратиреоиден препарат. Прилага се при болни с хронично бъбречно заболяване. Синтетичен селективен активатор на VDR. Има по-малък хиперкалцемичен и хиперфосфатемичен ефект. Капсули – 1 µg. Дефинирана дневна доза – 2 µg.

Безопасност на vitamin D

Серумно ниво на 25(OH)D до 100 ng/ml се счита за безопасно за общата популация на деца и възрастни. Само при преждевременно новородените се съобщава за повишен риск от хиперкалцемия при 25(OH)D >80 ng/ml. Много рядко има симптоми на токсичност на витамин D. Хиперкалцемия и хиперкалциурия може да възникнат при неконтролиран и прекомерен прием на витамин D, което води до серумно ниво на 25(OH)D >150-200 ng/ml. Лечението на интоксикацията с витамин D включва хидратация с физиологичен разтвор, последвана от бримков диуретик, глюкокортикоиди, бифосфонати, калцитонин или кетоконазол.

ОБОБЩЕНИЕ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Съгласно Глобалния консенсус на Препоръките за превенция и лечение на рахита от 2016 г, както и Препоръките за Централна Европа от 2013 г. се представят нивата на витамин D за достатъчност, недостатъчност, дефицит, токсично ниво и размера на заместване в зависимост от конкретното серумно ниво на 25(OH)D за профилактика и лечение (таблица 10), като данните са обобщени от Munns CF. et al. (2016).

Таблица 10. Сравнение на Препоръките за суплементация в Централна Европа – 2013 г. и глобалните Препоръки за превенция и лечение на рахита – 2016 г

Размерът за заместване с витамин D се определя от серумното ниво на 25(OH)D (1 ng/ml = 2,5 pmol/l)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	Глобални препоръки, 2016 г.
Оптимално ниво Деца и пограстващи Възрастни и старци	>30-50 ng/ml	>20 ng/ml
Недостатъчност	>20-30 ng/ml	12-20 ng/ml
Дефицит	0-20 ng/ml	<12 ng/ml
Токсично ниво	>100 ng/ml	>100 ng/ml

Препоръки за гозата на vitamin D за суплементация (40 iU = 1 µg)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	Глобални препоръки, 2016 г.
0–6 месеца	400 IU/дневно	400 IU/дневно
6–12 месеца	400–600 IU/дневно	400 IU/дневно
2–18 години	600–1,000 IU/дневно	600 IU/дневно
>18 години	800–2,000 IU/дневно	600 IU/дневно
Бременост и кърмене	1,500–2,000 IU/дневно	600 IU/дневно

Препоръки за гозата на vitamin D за лечение на дефицита (40 iU = 1 µg)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	Глобални препоръки, 2016 г.
<1 месец	1,000 IU/дневно	–
<3 месеца	–	2,000 IU/дневно
1–12 месеца	1,000–3,000 IU/дневно	–
3–12 месеца	–	2,000 IU/дневно
2–19 години	3,000–5,000 IU/дневно	–
2–12 години	–	3,000–6,000 IU/дневно
>19 години	7,000–10,000 IU/дневно	–
>12 години	–	6,000 IU/дневно

Единична натоварваща гоза на vitamin D за овладяване на дефицита (40 iU = 1 µg)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	Глобални препоръки, 2016 г.
<3 месеца	Не се препоръчва	Не се препоръчва
3–12 месеца	Не се препоръчва	50,000 IU/ 3 месеца
2–12 години	Не се препоръчва	150,000 IU / 3 месеца
>12 години	Не се препоръчва	300,000 IU/ 3 месеца

ОБОБЩЕНИ ПРЕПОРЪКИ

А) Дневни дози за профилактика на дефицита на витамин D:

- ✓ Деца – 400-600 IU/дневно
- ✓ 19-50 г – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
- ✓ 50-70 г – най-малко 600-800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
- ✓ 70г+ - най-малко 800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
- ✓ Бременни и кърмачки – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)

Б) Дневни дози за лечение на дефицита на витамин D:

- ✓ 1000-2000 IU дневно витамин D за поддържане на добро костно здраве (нормална костна обмяна, нормална минерализация). Прицелна стойност на серумното ниво на 25(OH)D е 50 pmol/l.
- ✓ 2000-4000 IU дневно витамин D за постигане на извънскелетни ефекти (анти-имунологични, анти-ракови ...). Прицелна стойност на серумното ниво на 25(OH)D е 75-110 pmol/l.
- ✓ До 4000 IU дневно витамин D е приетата горна допустима доза.
- ✓ 10 000 IU дневно витамин D – забранена доза.

В) Трябва да се има предвид, че извънскелетните ефекти на 1,25(OH)₂D₃ се постигат само с много високи концентрации (10⁻¹⁰ mol/l), кратни по-високи от физиологичните обичайни нива за поддържане на калциевия баланс. Такива концентрации могат да се постигнат в специфичните таргетни тъкани само по пътя на вътреклетъчната 1α-hydroxylase, която само локално ще създаде необходимата концентрация за реализация на аутокринен/паракрinen ефект (плейотропен). Така се избягва рискът от хиперкалцемия, ако 1,25(OH)₂D₃ се прилага за директно постигане на извънскелетни ефекти.

Състоянието по отношение статуса на витамин D в нашата страна е лошо и недооценено от здравеопазната система. С дефиниране на нива на достатъчност в българската популация ще се дадат възможности за развитието на адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика.

Библиография:

1. **Agnieszka Rusinska et al.** Vitamin D Supplementation Guidelines for general population and Groups at risk in Vitamin D Deficiency. *Frontiers of Endocrinology*, Vol 9, May 2018.
2. **Michael F. Holick et al.** Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911–1930, 2011.
3. **Langlois K, Greene-Finestone L, Little J. et al.** Vitamin D status of Canadian Health Measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Statistics Canada*, 2010, Ottawa.
4. **Standing committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes FaNBloM (1997).** Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *National Academy Press, Washington, DC*, pp 250-287.
5. **Lips P. et al.** ASBMR 2005, Nashville, TN, USA.
6. **de Groot LCPGM, van Staveren WA, Dirren H. Hautvast JGAJ, eds.** SENECA. Nutrition and the elderly in Europe. Follow-up study and longitudinal analysis. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(suppl 2):1-127.
7. **Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H. et al.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.
8. **Giovannucci E.** Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009;19:84-88.
9. **Borissova A-M, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovatcheva R.** The Effect of vitamin D on the insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Int. J. of Clin. Practice* 2003, Vol 57,4, 258-261.
10. **Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA.** Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality in older U.S. Adults. *JAM Geriatr Soc* 2009;57:1595-1603.
11. **Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B.** 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-1637.
12. **Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B. et al.** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteopor Int* 2010;21:1121-1132.
13. **Bischoff-Ferrari HA.** Vitamin D—why does it matter? – Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):3-6.

Библиография:

14. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
15. **Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Сви-
наров Д, Касабова Л.** Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в
България. *Ендокринология* 2012, 3, 3, 135-142
16. **Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Сви-
наров Д, Касабова Л.** Сравнителен анализ на разпространението на дефи-
цит и недостатъчност на витамин Д в различен тип населени места в
България. *Ендокринология* 2012, 3, 3, 143-157.)
17. **Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al.** The nuclear vitamin D
receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner
Res* 13:325-349, 1998.
18. **NHS, Greater Manchester Medicine Management Group** Treatment of
Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults, 2016.
19. **Holick, MF:** Photobiology and Noncalcemic Actions of Vitamin D. In:
Principles of Bone Biology, Second Edition, JP Bilezikian, LG Raisz, and GA Rodan
(eds.); Chapter 33, pp.587-602, 2002].
20. **Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR**(2011) Calcium
supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis
of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*
342:d2040.
21. **Food and Agricultural Organization of the United Nations/World Health
Organization (2001)** Human vitamin and mineral requirements. *Report of a joint
FAO/WHO expert consultation.* Bangkok, Thailand. Washington, DC).
22. **Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.** (2007). Use
of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent
fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*
370:657-666
23. **Bell NH.** Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylases and
their clinical significance. *J Bone Miner Res* 13:350-353, 1998].
24. **Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al.** The nuclear vitamin D
receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner
Res* 13:325-349, 1998
25. **Deftos, LJ:** Clinical Essentials of Calcium and Skeletal Metabolism,
Professional Communication Inc, *First Edition*, pp. 1-208, 1998.
26. **Institute of Medicine of the National Academies.** Food and Nutrition
Board. Dietary Reference Intake for Calcium and Vitamin D (2011). *The National
Academies Press, Washington, D.C*

27. **Pilz S. et al.** Nature Reviews Cardiology 2009, 6:621-630.
28. **Drueke T.B, Massy Z.A.** Nephro I Dial Transplant (2012): 1-4, doi: 10.1093/ndt/gfs046.
29. **Бакалов Д. и сътр.** *Ендокринология*, 2013, под печат.
30. **Петкова М. и сътр.** *Ендокринология*, 6, 2001, 1, 30-35.
31. **Heaney RP.** Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-1541.
32. **Agustin Busta, Bianca Alfonso and Leonid Poretsky.** Role of Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus. Endocrinology and Metabolism, Type 1 Diabetes - Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments, book ed. by Chih-Pin Liu, ISBN 978-953-307-756-7, Published: November 21, 2011.
33. **Holick, M.F.** Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266-281 (2007) Massachusetts Medical Society.
34. **Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
35. **Mosekilde L.** Eur Summit on the role of Vit D 2005.
36. **Lauretani F, Frondini C, Davoli M.L, Martini E, Pellicciotti F, Zagatti A, Giordano A, Zurlo A. and Pioli G. (2012).** Vitamin D supplementation is required to normalize serum level of 25OH-vitamin D in older adults: an observational study of 974 hip fracture inpatients. *Journal of endocrinological investigation* 35, 921-924
37. **Gerdhem P, Ringsberg K.A, Obrant K.J. and Akesson K. (2005).** Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16, 1425-1431.
38. **Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba M.J, Muxi A. and Guanabens N. (2012).** 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 51, 54-58.
39. **Felsenberg D, Bock O, Borst H, Armbrecht G, Beller G, Degner C, Stephan-Oelkers M, Schacht E, Mazor Z, Hashimoto J. et al. (2011).** Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 11, 34-45.

Библиография:

40. **Ringe J.** (2012a). Plain vitamin D or alfacalcidol as follow-up treatment of postmenopausal osteoporosis after continuous long-term once weekly bisphosphonate intake. *Osteology* 21, 7.
41. **Dukas L, Bischoff H.A, Lindpaintner L.S, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm T.N, Thalmann B. and Stahelin H.B.** (2004). Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *Journal of the American Geriatrics Society* 52, 230-236.
42. **Norman A.W.** (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition* 88, 491S-499S.
43. **Bollerslev J. et al.** IBMS BoneKEy 2011 July;8(7):342-351.
44. **Searing D.A, Zhang Y, Murphy J.R, Hauk P.J, Goleva E. and Leung D.Y.** (2010). Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *The Journal of allergy and clinical immunology* 125, 995-1000.
45. **Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D. et al.** (2012). Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves, disease. *Endocrine* 42, 739-741.
46. **Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D. et al.** (2013). Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves, disease. *Endocrine* 43, 230-232.
47. **Ian S.** Young, *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation*, 2012;72 (Suppl 243):1-2.
48. **Tamer G, Arik S, Tamer I. and Coksert D.** (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto,s thyroiditis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 21, 891-896.
49. **Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тогоров Т, Сви- наров Д, Касабова Л.** Честота на дефицит на витамин Д сред лица с наднормено тегло и затлъстяване. *Ендокринология* 2012, 3, 3, 158-166).
50. **Souberbielle J-C, Courbebaisse M, Cormier C.** When should we measure Vitamin D concentration in clinical practice? *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012;72 (Suppl 243):103-111.
51. **Weilsh J.** Vitamin D and cancer: Integration of cellular biology, molecular mechanisms and animal models. *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012;72 (Suppl 243):103-111.
52. **Munns CF. et al.** Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016,101(2):394-415).

АВТОРИ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,
Софийски университет „Свети Климент Охридски“
Председател на Българско сдружение по ендокринология
Председател на Българска лига за профилактика
на остеопорозата
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Михаил Боянов, доктор на медицинските науки
Професор в Клиника по ендокринология, Университетска
болница „Александровска“, Медицински университет, София
Председател на Българско научно сдружение по
клинична денситометрия
Член на Ръководството на Българско сдружение
по ендокринология
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Златимир Коларов, доктор на медицинските науки
Професор в Клиника по ревматология,
Медицински университет, София
Председател на Българска асоциация по остеопороза
и остеоартроза
Член на Международната остеопорозна фондация

Доц. Пламен Попиванов, доктор по медицина
Началник на Отделение по остеопороза в Университетска
болница „Александровска“, Медицински университет, София
Секретар на Българско научно сдружение
по клинична денситометрия
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Румен Стоилов, доктор по медицина
Професор в Клиника по ревматология,
Медицински университет, София
Председател на Българско сдружение по ревматология

Проф. Добрин Свинаров, доктор на медицински науки

Професор в Централна лаборатория,
Университетска болница „Александровска“,
Медицински университет, София

Д-р Александър Шинков, доктор по медицина

Главен асистент в Клиника по тиреоидни и метаболитни
костни заболявания, Университетска болница
по ендокринология, Медицински университет, София
Член на Ръководството на
Българско сдружение по ендокринология

Проф. Владимир Пилософ

Председател на Българска педиатрична асоциация



**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР на работата по
препоръки за диагностика, профилактика и лечение на
дефицит и недостатъчност на витамин D:**

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Председател на Българско сдружение по ендокринология
Председател на Българска лига
за профилактика на остеопорозата
Член на Международната остеопорозна фондация



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**Препоръки
за диагностика,
профилактика и
лечение на дефицит и
недостатъчност на
витамин D**



Българско дружество по
ендокринология
Българско дружество по ревматология
Българска педиатрична асоциация
Българско дружество по клинична
лаборатория

СОФИЯ, 2019 година