МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор,*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дм, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори, консенсуси, препоръки и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLII **2013** **Брой 2**

фосфатаза) или на остеокластите (тартарат-резистентна киселa фосфатаза). Най-информативни маркери при проследяване на пациентите с остеопороза са procollagen I N-terminal extension peptide (P1NP), който отразява костното формиране, и серумното ниво на бета-изомеризирани С-терминални телопептиди – β-Cross Laps, маркер за костна резорбция.

Промените в нивата на тези маркери настъпват много по-бързо, отколкото промените в КМП, измерена с DXA. Първото проследяване след започване на лечението трябва да бъде след *3-6 месеца, когато резултатите най-ясно ще отразяват ефекта на медикамента.* Бързият спад на маркерите на костния обмен има и известно предсказващо значение за успеха на започнатото антирезорбтивно лечение (с бифосфонат или с Raloxifene). Освен че е предиктор на бъдещо нарастване на КМП, спадът на костните маркери скоро след започване на лечение с антирезорбтивен препарат предсказва и клиничен ефект – намаляване както на вертебралните, така и на невертебралните фрактури в хода на лечението.

Когато лечението се провежда със стронциев ранелат, нивата на костните маркери слабо се променят и те не могат да бъдат ориентир за ефекта от лечението.

М. Ванкова

СУПЛЕМЕНТАЦИЯ С ВИТАМИН D ПРИ ХОРА В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ И ПОСТМЕНОПАУЗНИ ЖЕНИ – ОБНОВЕНИ ПРЕЗ 2012 ГОД. ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКОТО ДРУЖЕСТВО ЗА КЛИНИЧНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА ОСТЕОПОРОЗАТА И ОСТЕОАРТРИТА ОТ 2008 ГОДИНА

R i z z o l i , R. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) – Curr. Med. Res. Opin., **29**, 2013, № 4, 305-313.

През последните години се потвърди значението на витамин D за костното здраве. Проучвания загатват и за някои негови извънскелетни ефекти (плейотропни), които все още са обект на научни изследвания. В същото време няма консенсус, с който да се дефинират дефицитът на витамин D и минималното ниво, което трябва да се постигне в организма. Съществуват различни препоръки, които са съобразени с населението, за което са разработени. С цел да бъде по-ясно за клиницистите кои пациенти трябва да бъдат лекувани, през 2013 година Европейското дружество за клинични и икономически аспекти на остеопорозата и остеоартрита (ESCEO) обнови своите препоръки от 2008 година.

Установено е, че пациентите, при които нивото на 25-хидроксивитамин D (25-(OH)D) е < 50 nmol/L, имат ускорен костен обмен, повишена костна загуба и вероятно – дефектна минерализация на костната тъкан, когато бъдат сравнени с пациенти с ниво на 25-(OH)D > 50 nmol/L. Същото се отнася за мускулната слабост/общата отпадналост, честотата на невертебралните и бедрените фрактури и за общата смъртност. Според препоръките на ESCEO минималното серумно ниво на 25-(OH)D е > 50 nmol/L (> 20 ng/mL) както за общата популация, така и за пациентите с остеопороза, и то трябва да бъде постигнато при всички, при които стойността му е под посочената, с приложение на 800-1000 IU витамин D на ден. До 10 000 IU витамин D на ден е горната граница на безопасния прием, с което се постига и горната граница на достатъчност на 25-(OH)D = 125 nmol/L. Следва да се подчертае обаче, че нива на 25-(OH)D, значително надхвърлящи 50 nmol/L, нямат доказан допълнителен полезен ефект в здравата популация, т.е. прицелното ниво в общия случай е около 50 nmol/L. При специални групи високорискови пациенти, като хората в старческа възраст, които са предразположени към слабост, падания и фрактури, ESCEO препоръчва минималната цел на заместването с витамин D да бъде постигане на ниво на 25-(OH)D от 75 nmol/L за по-сигурно повлияване на риска от счупвания. Ежедневната консумация на храни, съдържащи калций и витамин D, спомага за намаляването на този риск.

Витамин D – причини за недостатъчност и показания за скрининг

Недостигът на витамин D е предпоставка за нарушения в калциево-фосфорната хомеостаза, за повишаване на паратиреоидния хормон (PTH) и за увеличена костна резорбция. При пациенти в старческа възраст и жени след менопауза той може да влоши съществуващата остеопороза. Причините за недостатъчност на витамин D и показанията за скрининг са описани в табл. 1.

Таблица 1. Причини за недостатъчност на витамин D и показания за скрининг

Причини за недостатъчност на витамин D
– Намален синтез в кожата (слънцезащитни продукти, възрастови особености, сезонни вариации, надморска ширина, тип кожа); – Намалена наличност при малабсорбция и затлъстяване; – Повишена загуба/разпад (при нефрозен синдром, някои сърдечно-съдови заболявания, употреба на антиконвулсанти); – Бременност и кърмене; – Намалено образуване на 25-(OH)D (при чернодробна недостатъчност); – Намалено образуване на 1,25-$(OH)_2$D (при ХБН, витамин D-зависим рахит, X-свързана хипофосфатемия, хипофосфатемия с автозомно-доминантно унаследяване, онкогенна остеомалация.
Показания за скрининг
– Костни заболявания (рахит, остеомалация, счупване при минимална травма, хиперпаратиреоидизъм); – Възрастни пациенти (особено при анамнеза за скорошно падане или счупване при минимална травма); – Фототипове кожа с повишено съдържание на пигмента меланин; – Затлъстяване (възрастни с индекс на телесна маса ИТМ > 30 kg/m^2; деца със затлъстяване и други рискови фактори); – Бременност и кърмене (при наличие и на други рискови фактори като тъмна кожа, наднормено тегло, гестационен диабет, ограничено излагане на слънчева светлина, бедна на витамин D диета); – Професионални спортисти (тези, които тренират в затворени помещения); – Хронична бъбречна недостатъчност; – Чернодробна недостатъчност; – Синдроми на малабсорбция (муковисцидоза, целиакия, възпалителни чревни заболявания, например болест на Крон, радиационен ентерит, бариатрична хирургия); – Прием на определени медикаменти (антиконвулсанти, глюкокортикоиди, противогъбични препарати, Cholestyramine, лечение при СПИН); – Грануломатозни заболявания (саркоидоза, туберкулоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза, берилиоза).

Определяне на състоянията на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D

Съществува съответна взаимовръзка между степента на недостатъчност на витамин D и тежестта на пораженията в костните тъкани. В табл. 2 са представени приетите от ESCEO

определения за състоянията на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D и съответните очаквани събития, свързани с костното здраве.

Таблица 2. Серумни нива на 25-(OH)D и техните отражения върху костта

Определение	Ниво на 25-(OH)D	Ефект върху костта
Дефицит на витамин D	< 25 nmol/L (< 10 ng/mL)	Нарушена минерализация
Недостатъчност на витамин D	< 50 nmol/L (< 20 ng/mL)	Ускорен костен обмен и/или повишен PTH
Достатъчност на витамин D	≥ 50 nmol/L (> 20 ng/mL)	
	50 ÷ 75 nmol/L (20 ÷ 30 ng/mL)	Неутрален ефект (костният обмен и нивото на PTH се нормализират); изява на желаните ефекти спрямо паданията, счупванията и общата смъртност
	≥ 75 nmol/L (≥ 30 ng/mL)	Желано прицелно ниво при хора в старческа възраст; постигане на пълен ефект спрямо паданията, счупванията и смъртността
Горна допустима граница на витамин D	125 nmol/L (50 ng/mL)	Над това ниво са възможни нежелани странични ефекти

Недостигът на витамин D – разпознат глобален проблем и обект на обсъждания

Недостиг на витамин D е установен във всички региони по света, като най-голяма е честотата му в Средния изток и Южна Азия. Проучванията в Европа свидетелстват за висок процент на недостиг на витамин D сред хората в старческа възраст, по-често установяван в южните страни и сред женския пол. Открива се и при 50% от жените с остеопороза. Честотата нараства с възрастта и това се обяснява с няколко причини – намалено образуване на витамин D в кожата поради изменения, свързани с

възрастта, и поради по-нередовно излагане на пряка слънчева светлина, недостатъчен прием с храната поради нерационално хранене и други. Недостигът на витамин D е разпознат като глобален здравен проблем, което налага през 2008 г. ESCEO да формулира препоръки за суплементация с витамин D и калций при пациенти с остеопороза и при индивиди с висок риск за остеопороза. Тогава се препоръчва всички лица с висок риск или със съществуваща остеопороза да приемат 800 IU витамин D и 1000 mg калций дневно, като целта е достигане на ниво на 25-(OH)D > 50 nmol/L. Тези препоръки все още са в сила и са залегнали в общите насоки на Европейското дружество за клинични и икономически аспекти на остеопорозата и остеоартрита и Международната остеопорозна фондация (ESCEO/IOF) за диагноза и лечение на остеопороза при жени след менопауза от 2012 година*. Тези дози съответстват на препоръчвания ежедневен прием на витамин D и калций при възрастни. В общата популация храната е основният източник, на който следва да се разчита. Този ежедневен прием е важно да бъде постигнат при всички мъже и жени над 50-годишна възраст и ако храната се окаже недостатъчен източник, помощно средство са хранителните добавки. При остеопороза вече се налага задължително допълнителен прием на витамин D и калций под формата на хранителни добавки като част от лечението.

Влияние на витамин D върху костното здраве и общата смъртност

Взаимовръзката между нивото на серумния 25-(OH)D и PTH, костните маркери, отразяващи костния обмен, хистологичните промени в костта и някои клинични параметри като общата слабост и честите падания е обект на много проучвания. В едно от тях са изследвани 387 мъже и жени на възраст между 65 и 87 години, като се установява, че при ниво на 25-(OH)D между 25 и

---

*вж. Kanis, J. et al. Европейски насоки за диагноза и лечение на остеопороза при постменопаузни жени. – Osteoporos. Int., 2012, doi 10.1007/s00198-012-2074-y.

50 nmol/L PTH остава в референтни граници, но при стойности на 25-(OH)D между 50 и 75 nmol/L, концентрацията на PTH допълнително намалява, като се установява стабилно ниво, изобразявано графично като плато. Именно този ефект се има предвид, когато се провежда лечение за остеопороза или се цели профилактика на контингент с висок риск. Подобни резултати са описани в друго проучване, в което са изследвани 488 жени от европеидната раса на средна възраст 71 години. При ниво на 25-(OH)D < 25 nmol/L серумният остеокалцин и уринните N-тело-пептиди са с най-високи стойности, при 25-(OH)D между 25 и 50 nmol/L започват да се понижават, а над 50 nmol/L се оформя стабилно плато. Чрез костна хистоморфометрия на аутопсионен материал от илиачен гребен на 675 мъже и жени се обективизира остеомалация при ниво на 25-(OH)D < 25 nmol/L. В изследваните материали се установява по-голямо количество и твърдост на неминерализираното костно вещество (остеоид). Резултатите от проучванията, изследващи зависимостта между нивото на витамин D и общия тонус, мускулната сила и риска от падания, насочват към полезен ефект при серумен 25-(OH)D между 50 и 75 nmol/L. За подобряване на мускулната сила се цитират и по-широки граници – между 40 и 94 nmol/L, за намаляване на риска от падания – около и над 60 nmol/L (според резултатите на IOM ефектът върху паданията не е дозозависим). Любопитен резултат е получен при жени, изследвани в насока обща отпадналост (при 6307 жени на възраст ≥ 69 години са измервани слабост, умора, забавеност в ежедневието и ниска физическа активност). Формата на кривата се оказва U-образна – при стойности на 25-(OH)D между 50 и 75 nmol/L общата отпадналост е най-ниска, но под и над тези граници отново се повишава. Нито едно проучване не успява да предвиди понижаване на риска от обща слабост и умора при постигане на по-високи стойности на 25-(OH)D.

Ползата от витамин D по отношение на намаляване на риска от невертебрални и бедрени фрактури е доказана в повечето проучвания, в които той е приеман в доза 800 IU или повече дневно, а ефектът е дозозависим. Анализирани са 11 проучвания, включващи 33 000 пациенти, и така се установява, че при 25-(OH)D около и над 60 nmol/L рискът от невертебрални фрактури намалява

с 31%, а от бедрени – с 37%, ако сравнението се прави спрямо пациенти с ниво на 25-(OH)D < 30 nmol/L. Ефектът е дозозависим, като няма горен праг. Тези данни подкрепят становището, че за оптимално повлияване на риска от счупвания трябва да се приема такова количество витамин D, което да осигури поддържането на серумно ниво на 25-(OH)D над 60 nmol/L. В допълнение, проучванията свидетелстват и за малко по-висока обща смъртност сред възрастните лица с недостатъчност на витамин D. Тук ефектът не е дозозависим, т.е. след достигане на ниво на 25-(OH)D между 50 и 75 nmol/L общата смъртност не се понижава допълнително.

В заключение, препоръките на ESCEO са всички с ниво на 25-(OH)D под 50 nmol/L да приемат допълнително витамин D като хранителна добавка. Това се отнася за цялата популация. Същото е в сила за хората с висок риск, за пациентите с остеопороза, за хората в старческа възраст, в старческите домове и за тези, които имат минали фрактури при минимална травма или чести падания. Това са групи с подчертано висок риск и оптималното ниво на 25-(OH)D при тях варира между 50 и 75 nmol/L, затова прицелната стойност, зададена от лекаря, се преценява индивидуално. Повечето пациенти с висок риск ще имат най-голяма полза от постигане на 25-(OH)D поне 60 nmol/L, а оптималното прицелно ниво за тях според много автори е 75 nmol/L. Трябва да се отбележи, че проучванията на медикаментите за лечение на остеопороза винаги са правени на фона на суплементация с витамин D и калций, и то без оглед на изходното състояние на достатъчност или недостатъчност на витамин D при изследваните пациенти. Следва да се подчертае, че 25-(OH)D > 50 nmol/L е минимумът, над който костният обмен протича нормално. Авторите отбелязват, че дори изходното ниво на 25-(OH)D да е между 50 и 75 nmol/L, в много случаи ще се наложи лечение – при хората в старческа възраст, при чести падания и други. Прицелната стойност от 75 nmol/L може да се постигне приблизително с 1600 IU витамин D на ден, но и нивото на 25-(OH)D трябва да се проследява по-често. Тази доза е само ориентировъчна. Обогатените с калций и витамин D храни могат да бъдат от полза както за общата популация, така и при лечението на постменопаузната остеопороза, но при по-

рисковите контингенти, включващи и лицата с остеопороза, не може да се разчита само на тях. Като цяло и авторите на настоящите препоръки не са убедени в ползите от постигане на стойности на 25-(OH)D, много по-високи от 50 nmol/L, и в своето заключение те отново предлагат суплементацията с витамин D да бъде с по-умерени и възприети от повече международни организации дози, а именно между 800 и 1000 IU витамин D на ден. Разпределението на общата предвидена доза в ежедневен, седмичен или месечен прием води до един и същ резултат.

М. Ванкова

ОСТЕОПОРОЗА В МЛАДА ВЪЗРАСТ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ

F e r r a r i , S. et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. – Osteoporos. Int., **23**, 2012, № 12, 2735-2748.

Постменопаузната остеопороза се характеризира главно с ускорено костно преустройство, дължащо се на естрогенен дефицит. Индикации за започване на лечение са намалената (двуизмерна) костна минерална плътност (КМП, g/cm^2) с T-score ≤ 2,5 SD, счупвания при минимална травма (прешленни или на проксималното бедро), а напоследък и 10-годишна вероятност за фрактури по FRAX® (%), показваща убедително висок риск. По друг начин стоят нещата при остеопороза при младите индивиди. За нея няма приета ясна дефиниция, нито приет стандарт на поведение. При младите ниската КМП може да се дължи на конституционални особености – по-крехка структура на иначе здрав човек, при когото достигнатата пикова костна маса, макар и по-ниска, съответства на физиологията и генетичните дадености на индивида. При тези индивиди счупванията са в резултат не на минимална, а на значима травма, както при всички хора с нормална костна здравина. Като друга причина за ниска КМП при младите следва да се спомене дефицитът на витамин D, който се оказва твърде разпространен в някои региони по света, и то сред всички възрастови групи. Следователно и при младите