
Mihajlović Filip¹, Mihajlović Kristina², Milosavljević Aleksandar^{1,3},
Ćorović Irfan^{1,4}, Ćorović Emina^{1,4}, Jelić Ivana^{1,5}

UTICAJ KO/POLIMORBIDITETA NA TERAPIJSKI ODGOVOR VITAMINOM D KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROZOM I HIPOVITAMINOZOM D VITAMINA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Sažetak

Uvod: Vitamin D, njegovi aktivni metaboliti i analozi, predstavljaju grupu jedinjenja sa brojnim funkcijama u organizmu. Aktivirani receptor za vitamin D u crevima stimuliše sintezu vezujućeg proteina za kalcijum, u kostima stimuliše produkciju osteokalcina, osteoponina, alkalne fosfataze, povećava transport kalcijuma iz vanćelijskog u unutarćelijske prostore, može da mobiliše kalcijum iz unutarćelijskog kalcijumskog rezervoara i da pojača metabolizam fosfatidilinozitola.

Cilj rada: Cilj ovog rada je da se obradom prikupljenih podataka ispita moguća uzročno-posledična veza između terapijskog odgovora na primenu vitamina D i dodatnih oboljenja i terapije kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa deficitom vitamina D i osteoporozom.

Materijal i metod: Epidemiološki monitoring osteoporoze i hipovitaminoze D vitamina, sproveden je kao retrospektivna studija kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Doma zdravlja Kragujevac, po dobijanju odluke Etičkog komiteta Doma zdravlja Kragujevac. U periodu od 01. 02. 2018. do 22. 10. 2019. u sprovedenoj studiji je na uzorku od 250 pacijenata sa različitim oboljenjima, starosti 30 do 65 godina, primenjen vitamin D u oralnoj dozi od 100 IJ dnevno, a nivoi serumskog D vitamina mereni su pre i nakon terapije.

Rezultati: Statistički značajne razilke u odgovoru na primenu vitamina D uočene su kada su u pitanju pacijenti sa hipertenzijom, dijabetesom i

¹ Filip Mihajlović, Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, f.mihajlovic@yahoo.com

² Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet Kragujevac

³ Klinički centar Kragujevac

⁴ Opšta bolnica Novi Pazar

⁵ Klinički centar Srbije

oboljenjima štitaste žlezde ($p < 0,05$). Dobijeni rezultati, takođe, ukazuju da postoje statistički značajne razlike kod pacijenata sa hipertenzijom lečenih kombinovanom terapijom ACE-inhibitora i diuretika ($p < 0,05$). T-testom uparenih uzoraka utvrđeno je statistički značajno povećanje nivoa vitamina D kod ispitanika nakon terapije vitaminom D ($p < 0,0001$).

Zaključak: Rezultatima ove studije pokazano je da je obezbeđivanje adekvatnog unosa vitamina D ključna komponenta u terapiji osteoporoze. Osobe sa visokim rizikom za nastanak fraktura imaju korist od uzimanja nadoknade vitamina D, od najmanje 800 IJ dnevno. Unosom jedne tablete dnevno postiže se bolja neuromišićna funkcija.

Ključne reči: vitamin D, osteoporoza, ko/polimorbiditeti

Summary

Introduction: Vitamin D, its active metabolites and analogs, represent a group of compounds with numerous functions in the body. The activated receptor for vitamin D in the intestines stimulates the synthesis of the binding protein for calcium, bone stimulates the production of osteocalcin, osteoponin, alkaline phosphatase, increases the transport of calcium from vancellular to intracellular cells, can mobilize calcium from the intracellular calcium reservoir and enhance the metabolism of phosphatidylinositol.

Objective: The aim of this paper is to examine the possible cause-and-effect linkages between the therapeutic response and the use of navitamin D and additional diseases and therapies in primary health care patients with vitamin D deficiency and osteoporosis.

Material and method: Epidemiological survey of osteoporosis and hypovitaminosis D vitamins, was conducted as a retrospective study in patients in primary health care of the Health Center Kragujevac, after receiving the decision of the Ethics Committee of the Health Center Kragujevac. In the period from 01. 02. 2018. to 22. 10. 2019. an study was conducted, in which patients with various diseases, ages 30 to 65, were administered vitamin D, and levels of serum D vitamins were measured before and after therapy.

Results: Statistically significant differences in the response to vitamin D were observed in patients with hypertension, diabetes and thyroid disorders ($p < 0.05$). The results obtained also indicate, that there are statistically significant differences in patients with hypertension treated with combination therapy with ACE inhibitor and diuretic ($p < 0.05$). T-assay of samples showed a statistically significant increase in the level of vitamin D in the subjects after treatment with vitamin D. ($p < 0.0001$).

Conclusion: Results of this study, ensuring adequate vitamin D intake is a key ingredient in the treatment of osteoporosis. People at high risk of developing fractures benefit from taking vitamin D supplementation, at least 800 IU per day. By entering one tablet daily, a better neuromuscular function is achieved.

Key words: vitamin D, osteoporosis, co / polymorbidities.

Uvod:

Vitamin D, njegovi aktivni metaboliti i analozi, predstavljaju grupu jedinjenja sa brojnim funkcijama u organizmu. Primarna uloga vitamina D je u metabolizmu kalcijuma i fosfora. Danas se zna da vitamin D smanjuje fiziološku aktivnost parahormona na dva načina: direktno, delovanjem na ćelije paratiroidnih žlezdi, i indirektno, preko hiperkalcemije. Poznato je da vitamin D učestvuje u razgradnji i formiranju kostiju. Delujući na osteoblaste, preko vitamin D receptora, povećava sintezu osteokalcina, alkalne fosfataze i kolagena tip 1. Dejstvo vitamina D na osteoklaste je dvojako: indirektno – preko osteoblasta i direktno – supresijom diferencijacije promijelocita u monocite, koji su prekursori osteoklasta.¹ Alarmirajući podatak je da iz dana u dan raste broj svetske populacije kod koje je utvrđeno postojanje hipovitaminoze D i da ova pojava trenutno ima pandemijske razmere.²

Incidenca osteoporoze raste sa starošću i najčešće se javlja kod žena u postmenopauzi. Zbog smanjenja nivoa ovarijalnog estrogena, udruženog sa menopauzom, ubrzava se gubitak koštane mase i opada mogućnost remodeliranja kosti.³ U Sjedinjenim Američkim Državama svaka treća žena bele rase starosti 60–70 godina ima osteoporozu, dok posle 80. godine života incidenca obolevanja osoba ženskog pola raste na 70%. Procenjeno je da očekivani rizik od frakture kod žena u postmenopauzi do kraja života iznosi 30–40% u zemljama Zapadne Evrope.⁴ Farmakoterapijski protokoli za najčešće bolesti i stanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ukazuju na esencijalnu ulogu lekara opšte prakse u proceni rizika za osteoporozu, koji obuhvata: ženski pol, rana menopauza pre 45. godine ili višegodišnja menopauza, starosna dob, nizak indeks telesne mase, prisustvo prethodnih preloma pri maloj traumi, pozitivna porodična anamneza za osteoporozu, prisustvo endokrinih bolesti.⁶

U Srbiji postoji tiha epidemija deficijencije vitaminom D, kao i prisustvo sve većeg broja bolesti koje su time uzrokovane, zbog čega stoji preporuka dodatnog unosa vitamina D u koncentracijama koje preveniraju stanja i bolesti uzrokovane njegovim nedostatkom.^{7,8} Upoznavanjem opšte javnosti sa korisnim efektima vitamina D i njegovim izvorima, a stručne javnosti sa adekvatnim suplementacionim dozama, može se uticati na smanjenje broja deficijentnih osoba kako u našoj zemlji tako i svetu.⁹

Cilj ovog rada je da se retrospektivnom analizom prikupljenih podataka ispita moguća uzročno-posledična veza između terapijskog odgovora na vitamin D i dodat-

nih oboljenja i terapije kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa deficitom vitamina D i osteoporozom.

Materijal i metod:

Dizajn studije

Epidemiološki monitoring osteoporoze i hipovitaminoze D vitamina sproveden je kao retrospektivna studija kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Doma zdravlja Kragujevac, po dobijanju odluke Etičkog komiteta Doma zdravlja Kragujevac (01-1546/2). Analizom medicinske dokumentacije pacijenata lečenih u Domu zdravlja Kragujevac, ogranak Aerodrom, sprovedena je studija u vremenskom periodu od 01. 02. 2018. do 22. 10. 2019. godine.

Studijska populacija

Studija je obuhvatila ukupno 250 bolesnika oba pola starosti od 30 do 65 godina odabranih na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju pacijenata (elektronski karton na odeljenju izabranog lekara). Ispitanici su uzimali 1000 IJ vitamina D (Detrical®) u vidu tablete, u jednoj jutarnjoj dozi. Pacijentima je pre uvođenja vitamina D utvrđen serumski nivo vitamina D, a ispitivanje je ponovljeno nakon tri meseca primene leka. Na uzorku od 250 pacijenata sa utvrđenom dijagnozom osteoporoze i hipovitaminoze D vitamina praćeni su demografski pokazatelji (starost bolesnika, pol obolelih), prisustvo komorbiditeta i najčešće upotrebljene terapijske procedure. Iz studije su isključeni ispitanici sa čestim promenama u farmakoterapiji i pacijenti koji su upotrebljavali druge preparate i lekove D vitamina u prevenciji i terapiji osteoporoze.

Statistička obrada podataka

Za uticaj pola, starosti, dodatnih oboljenja i terapije na nivoe vitamina D pre i nakon primene vitamina D 1000 IJ korišćena je metoda višestruke regresije, dok je T-uporednim testom ispitan uticaj terapije vitamina D na serumske nivoe D vitamina pre i nakon terapije.

Rezultati:

U studiju je uključeno 250 ispitanika, od čega je 115 (46%) bilo ženskog i 135 (54%) muškaraca, statističkom analizom utvrđeno je da između polova ne postoji statistički značajna razlika u nivoima vitamina D pre i posle terapije ($p > 0,005$). Prosečna starost ispitanika bila je $49,34 \pm 7,34$ godina, najmlađi ispitanik imao je 30 godina dok je najstariji imao 68 godina.

112 (40,9%) ispitanika imalo je dijagnozu deficita vitamina D, a 138 (59,1%) ispitanika imalo je dijagnozu deficita vitamina D udruženu sa osteopenijom. Utvrđena je statistički značajna razlika u nivoima vitamina D pre i posle terapije između grupe ispitanika koji su imali samo deficit vitamina D i grupe ispitanika koja je uz deficit vitamina D imala i prisutnu osteopeniju ($p < 0,005$). Niže nivoe serumskog vitamina D imala je grupa ispitanika koja je pored deficita vitamina D imala i osteopeniju. Najčešći komorbiditet među ispitanicima bio je arterijska hipertenzija – 132 (62,9%) ispitanika, takođe su bili prisutni dijabetes kod 65 (24,6%) ispitanika i oboljenja štitaste žlezde kod 53 (12,5%) ispitanika. Višestrukom regresionom analizom ispitan je uticaj pola, starosti, komorbiditeta i dodatne terapije na nivoe vitamina D u krvi ispitanika pre i nakon terapije preparatom vitamina D.

Preliminarnim analizama je dokazano da pretpostavke normalnosti, linearnosti, multikolinearnosti i homogenosti varijanse nisu bile narušene. Komorbiditeti su predstavljali 34,1% ukupne varijanse, dok su dodatna terapija pol i starost predstavljali 45,7% ukupne varijanse.

Tabela 1. Prikaz rezultata višestruke regresije o uticaju pola, starosti, komorbiditeta i dodatne terapije na nivoe vitamina D pre uzimanja vitamina D

Varijabla	B	SE B	β	t	p
Pol	-0,59	0,110	-0,035	-0,908	0,6
Starost	-0,042	0,008	-0,456	-5,029	>0,000001*
Hipertenzija	-0,663	0,130	-0,367	-5,081	>0,00001*
Dijabetes	-0,459	0,116	-0,316	-3,948	>0,00001*
Bolesti štitaste žlezde	-0,359	0,104	-0,243	-3,436	>0,00001*
Bubrežna insuficijencija	-0,253	0,189	-0,099	-1,341	0,182
Antihipertenzivi	0,160	0,172	0,100	0,930	0,354
Antihipertenzivi u kombinaciji sa diureticima	0,659	0,240	0,248	2,750	0,007*
Lekovi za normalizaciju hormona štitaste žlezde	0,291	0,192	0,168	1,513	0,133

*statistički značajno

Tabela 2. Prikaz rezultata višestruke regresije o uticaju pola, starosti, komorbiditeta i dodatne terapije na nivoie vitamina D nakon uzimanja preparata Detrical® 1000.

Varijabla	B	SE B	β	t	p
Pol	-0,55	0,122	-0,32	-0,449	0,6
Starost	-0,042	0,009	-0,444	-4,828	>0,000001*
Hipertenzija	-0,515	0,138	-0,277	-3,725	>0,00001*
Dijabetes	-0,520	0,123	-0,348	-4,220	>0,00001*
Bolesti štitaste žlezde	-0,316	0,111	-0,209	-2,857	>0,000001*
Bubrežna insuficijencija	-0,322	0,200	-0,123	-1,512	0,109
Antihipertenzivi	0,109	0,233	0,066	0,466	0,682
Antihipertenzivi u kombinaciji sa diureticima	0,051	0,361	0,030	0,141	0,888
Lekovi za normalizaciju hormona štitaste žlezde	-0,104	0,402	-0,33	-0,258	0,796

*statistički značajno

Tabela 3. Vrednosti serumskog nivoia vitamina D pre i posle terapije, rezultati T-testa uparenih uzoraka

Vrednosti nivoia D vitamina u serumu [ng/ml]	Pre terapije	Posle terapije	P
0–9,4	106(31,2%)	90(38,6%)	<0,0001
9,5–15,9	84(50,7%)	85(43,6%)	<0,0001
16–20	57(18,1%)	75(17,8%)	<0,0001

T-testom uparenih uzoraka ispitan je uticaj terapije vitaminom D na serumske nivoie vitamina D pre i posle terapije. Utvrđeno je statistički značajno povećanje nivoia vitamina D kod ispitanika nakon terapije vitaminom D ($p < 0,0001$). Prikazanim tabelama pokazana je statistički značajna razlika u odgovoru na vitamin D, preko serumskih nivoia vitamina D, pre i posle primene vitamina D u dozi od 1000 IJ. Ta-

kođe je tabelama prikazan i uticaj pridruženih bolesti i dodatne terapije na terapijski odgovor vitaminom D.

Diskusija:

Evropsko udruženje za kliničke i ekonomske aspekte osteoporozе i osteoartritisa (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO*) od 2013. godine savetuje da minimalna koncentracija vitamina D u serumu treba da iznosi 50 nmol/l (20 ng/ml), kako bi se osigurao optimalni koštani metabolizam kod osoba mladih od 50 godina, dok kod starijih osoba, zbog optimalnog uticaja na koštano-mišićni sistem, te vrednosti treba da budu preko 75 nmol/l. Procena optimalnog unosa vitamina D sa ciljem postizanja željene koncentracije može se odrediti na osnovu nivoa vitamina D u serumu. Svakih 2,5 µg (1000 IU) dodatih vitamina D povećaćе nivo serumskog vitamina D za oko 2,5 nmol/l.¹⁰

Rezultati studija su pokazali da je učestalost ko/polimorbiditeta u korelaciji sa starenjem i smanjenjem adaptivnih sposobnosti organizma, stoga je neophodno koristiti terapijske smernice za svakog pacijenta, a ne za svaku bolest posebno.¹¹ Adekvatnim terapijskim protokolima, kod pacijenata sa ko/polimorbiditetima, koji u obzir uzimaju sve lekove i dodatke ishrani koje pacijent koristi, može se vršiti racionalna suplementacija, sve u svrhu što boljeg kvaliteta života pacijenata. Rezultati ove studije ukazuju da su arterijska hipertenzija, dijabetes i oboljenja štitaste žlezde među tri najčešća polimorbiditeta koja su imali ispitanici sa osteoporozom i hipovitaminozom, lečeni vitaminom D 1000 IJ. U terapiji ovih oboljenja, lekovi za normalizaciju hormona štitaste žlezde, oralni antidijabetici i samostalno primenjeni antihipertenzivi nisu pokazali statistički značajan uticaj na nivo D vitamina u krvi pre i nakon primene vitamina D 1000 IJ ($p > 0,05$). Statistički značajan uticaj na nivo D vitamina u krvi imaju ACE-inhibitori primenjeni u fiksnim kombinacijama sa diureticima ($r = 0,007$). Epidemiološke studije koje su se bavile ovom problematikom pokazuju da suplementacija vitaminom D, može poboljšati kontrolu krvog pritiska, što je ovom studijom potvrđeno. Mehanizam kojim D vitamin dovodi do regulacije krvnog pritiska kod pacijenata na terapiji ACE-inhibitorima i diureticima je inhibicija sinteze renina, koja rezultira padom krvnog pritiska.¹²

Poslednjih godina istraživači veliku pažnju poklanjaju studijama koje se bave terapijskim monitoringom lekova, jer je odnos serumske koncentracije i terapijskog odgovora na lek od ključnog značaja za terapiju. Studija autora *Luca Dalle Carbonare*¹³ iz 2018. godine ukazuje na važnost praćenja nivoa vitamina D u krvi, nakon oralne suplementacije D vitaminom. Interesantno je da je ovom studijom objašnjen uticaj veličina obima struka, nosioca rizika na metabolička i kardiovaskularna neželjena dejstva vitamina D, što može biti jedna od budućih hipoteza za istraživanja ovog tipa.

Kod ispitanika sa bolestima štitaste žlezde pokazano je da oboljenja štitaste žlezde daju slab odgovor na terapiju vitaminom D, sa statističkom značajnošću od $p < 0,000001$, što je zabeleženo niskim nivoima vitamina D u serumu. Oboljenja štitaste žlezde javila su se kod 30% ispitanika obuhvaćenih ovom studijom.

Višestrukom regresijom pokazana je statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju vitaminom D, kada su u pitanju pacijenti oboleli od dijabetesa. U studiji, sprovedenoj u 2018. godini, oralna suplementacija D vitaminom u dozi od 500 mg pokazala se kao korisna kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, upravo zbog sprečavanja gubitka kostiju. Terapijski slabiji odgovor na primenjeni vitamin D može se objasniti time što su osobe sa DMT2 u većem riziku od preloma kostiju usled izmenjene koštane funkcije i ponovnog modelovanja kostiju.¹⁴ Suplementacija vitaminom D kod ove grupe pacijenata, treba biti u pojačanom doznom intervalu, usled promenjene farmakokinetike vitamina D u organizmu, koja je uslovljena ovim oboljenjem.¹⁵

Iako je studija sprovedena na velikom broju ispitivane populacije, da bi se relevantno sagledao uticaj dodatih oboljenja i terapije na suplementaciju vitaminom D, neophodno je, pored praćenja serumskih nivoa vitamina D, utvrditi i uticaj primenjenog suplementa na gustinu kostiju, što je od velike važnosti za pacijente sa hipovitaminozom vitamina D i osteoporozom.

Zaključak:

Unosom jedne tablete dnevno vitamina D postiže se bolja neuromišićna funkcija, kod pacijenata sa osteoporozom i hipovitaminozom D vitamina. Arterijska hipertenzija, dijabetes i oboljenja štitaste žlezde su tri najčešća polimorbiditeta koja su imali ispitanici sa osteoporozom i hipovitaminozom, lečeni vitaminom D 1000 IJ, pri čemu tretman tih oboljenja nije pokazao statistički značajan uticaj na nivo D vitamina u krvi pre i nakon primene vitamina D.

Literatura:

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. 2004; 80(6 Suppl): 1678S-88S.
2. Holick M. Vitamin D: a D-light full health perspective. 2008; 66(Suppl2): 182-94.
3. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. 2013; 64(4): 319-27.
4. Radulović N, Mladenović M, Simić D, Radulović P. Vitamin D in the light of current knowledge. 2012; 140(1-2): 110-4.

5. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and illhealth: a systematic review. *LancetDiabetesEndocrinol* 2014; 2(1): 76–89.
6. DeLuca H. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BonekeyRep* 2014; 3: 479.
7. Institut za javno zdravlje Srbije, dr Milan Jovanović – Batut. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/> Poslednji put viđeno: 24. 04. 2019.
8. Kimball S, FuleihanGel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. 2008; 45(4): 339-414.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
10. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO. Available at: <http://www.esceo.org/> Last visited: 26. 04. 2019.
11. Mihajlović F, Milosavljević A, Đurić D. Taksonomske nedoumice upotrebe termina za označavanje istovremene prisutnosti i povezanosti više bolesti kod pacijenata. *PONS – Medical Journal*. 2016; 13(2): 64–70.
12. Nur Arfian et al. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. 2016; 62(2): 38–44.
13. Luca Dalle Carbonare, Maria Teresa Valenti, Francesco del Forno, Giorgio Piacentini, and Angelo Pietrobelli. Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences. 2018; 10(12): 1934.
14. Bo S. et al. Effects of 6 months of resveratrol versus placebo on pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. 2017. 54(5): 499–507.
15. Simona B. et al. Effects of resveratrol on bone health in type 2 diabetic patients. A double-blind randomized-controlled trial. 2018; (8): 51–3.