

Primena vitamina D u terapiji osteoporoze



Marina Nikolić-Đurović^{1,2}

¹Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

²Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, Beograd

Primljen: 15/02/2022

Prihvaćen: 01/03/2022

Objavljen: 16/09/2022

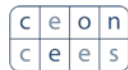
Autor za korespondenciju:

Marina Nikolić-Đurović

Imejl za korespondenciju:

prof.marina.djurovic@gmail.com

DOI: 10.5937/Galmed2203085N



Sažetak:

Vitamin D je jedan od najvažnijih nutritivnih elemenata, neophodan za regulaciju metabolizma kalcijuma i fosfora, kao i za održavanje zdravlja skeletnog sistema. Pokazano je da vitamin D ima važnu ulogu u održavanju normalne funkcije skeletnog sistema omogućavajući odgovarajuću ravnotežu između osteoblastne i osteoklastne funkcije. Osteoporoza, metaboličko oboljenje kostiju, kod koga zbog promene u mikroarhitekturi skeleta dolazi do povećanog rizika od nastanka patoloških fraktura, vrlo je česta posledica dugotrajnog deficita vitamina D. Unosom hrane i/ili nadoknadom suplementima može se obezbediti odgovarajući nivo vitamina D₃. Deficit vitamina D se smatra glavnim uzrokom u patologiji nastanka određenih maligniteta, bolesti srca, hipertenzije, autoimunih bolesti, dijabetesa, depresije, hroničnog bola, osteoartritisa, osteoporoze, mišićne slabosti, gubitka mišića, bolesti periodoncijuma. Nedostatak vitamina D je izuzetno čest i to ne samo kod starijih osoba. Nedavno je predloženo da minimalan nivo 25(OH)D u serumu na nivou opšte populacije, a naročito kod pacijenata sa osteoporozom treba da bude 50 nmol/l (odnosno 20 ng/ml), kako bi se obezbedilo optimalno zdravlje kostiju. Nadoknada vitamina D se preporučuje kada je koncentracija 25(OH)D u serumu ispod 50 nmol/l (tj. 20 ng/ml) i to prva 2 meseca 2000-4000 IJ dnevno, a potom, u zavisnosti od postignutog optimalnog nivoa, u dozi od 1000-2000 IJ. Poželjan nivo vitamina D₃ sa kojim se postiže i najbolje dejstvo je preko 75 nmol/l (odnosno 30 ng/ml). Specijalnu pažnju trebalo bi obratiti na starije pacijente, gracilne konstitucije sa povišenim rizikom od pada i fraktura. Optimalna doza i doziranje treba da bude takvo da se obezbedi cirkulišući nivo 25(OH)D veći od 75 nmol/l. Suplementi vitamina D mogu se davati nedeljno, mesečno ili u intervalima od tri meseca.

Ključne reči: osteoporoza; vitamin D; osteopenija; terapija

UVOD

Vitamin D je jedan od najvažnijih nutritivnih elemenata, neophodan za regulaciju metabolizma kalcijuma i fosfora i za održavanje zdravlja skeletnog sistema. Velike epidemiološke studije su ukazale na postojanje bliske korelacije između nivoa vitamina D i nastanka hroničnih bolesti [1].

Osteoporoza, metaboličko oboljenje kostiju kod koga zbog promene u mikroarhitekturi skeleta dolazi do povećanog rizika od nastanka patoloških fraktura vrlo je česta posledica dugotrajnog deficita vitamina D. Pokazano je da vitamin D ima važnu ulogu u održavanju normalne funkcije skeletnog sistema omogućavajući odgovarajuću ravnotežu između osteoblastne i osteoklastne funkcije [2].

Najbitniji nutritivni faktori koji su značajni za zdravlje kostiju su proteini, kalcijum i vitamin D. Nadoknada kalcijumom i vitaminom D ima (pozitivan) efekat na zdravlje kostiju i rizik od fraktura, a može se davati i za sprečavanje i lečenje osteoporoze, naročito kod starijih

i hospitalizovanih pacijenata, pacijenata kod kojih se osteoporoza leči antiresorptivnim ili anaboličkim lekovima, kao i kod pacijenata na terapiji glukokortikoidima. Međutim, nadoknada kalcijumom i vitaminom D, uz odgovarajuću ishranu, nije dovoljna kod pacijenata sa visokim rizikom od fraktura [3][4][5].

SINTEZA VITAMINA D I NJEGOVI METABOLITI

Vitamin D je derivat holesterolola. Postoje dva hemijski različita oblika čistog vitamina D, prirodnog, liposolubilnog jedinjenja: vitamin D₃ (holekalciferol) i vitamin D₂ (ergokalciferol), koji se dobijaju ultraljubičastim (UVB - dužine 280-315 nm) zračenjem kože (vitamin D₃) ili putem ishrane (vitamin D₂ ili D₃). Najveća koncentracija vitamina D nalazi se u mleku, jajima i punomasnim mlečnim proizvodima.

Unosom hrane i/ili nadoknadom (unosom suplemenata) može se obezbediti odgovarajući nivo vitamina D₃. Sekvencijalna hidrosilacija u jetri i bubrezima rezultuje proizvodnjom dva metabolita: kalcidiol - 25(OH)D i kalcitriol - 1,25(OH)₂D. Neophodno je proceniti status

vitamina D merenjem serumske koncentracije glavnog cirkulišućeg oblika vitamina D - kalcidiola - 25(OH)D [6][7].

25(OH)D forma je stabilni metabolit vitamina D u serumu sa snažnim afinitetom za vitamin D-vezujući protein (VDBP) i druge proteine iz familije albumina. Kao takav, nivo 25(OH)D u serumu je najbolji pokazatelj

nivoa vitamina D, bilo sintetisanog u koži, bilo unetog putem ishrane [6][8].

Svoje biološko delovanje, kalcitriol ispoljava na udaljenim ciljnim mestima, što ga definiše kao hormon.

Vitamin D₃ (holekalciferol) ima važnu ulogu u organizmu (Figure 1).



Figure 1.
Uloge vitamina D

Odgovarajući nivo vitamina D₃ bitan je za održanje i očuvanje dobrog zdravstvenog stanja. Upravo zbog toga deficit vitamina D se smatra glavnim uzrokom u patologiji nastanka određenih maligniteta, bolesti srca, hipertenzije, autoimunih bolesti, dijabetesa, depresije, hroničnog bola, osteoartritisa, osteoporoze, mišićne slabosti, gubitka mišića, bolesti periodoncijuma [7].

Danas se zna da vitamin D₃ osim dejstva na promet kostiju ima efekat i na druga tkiva. Makrofagi u svim tkivima i raznim epitelima, sposobni su da eksprimiraju 1 α -hidroksilazu i lokalno sintetišu aktivno D hormone. D hormon sintetisan lokalno u tkivima ili prisutan u krvi deluje na brojne ćelije i tkiva u organizmu, endokrino, autokrino i parakrino i služi kao veza između ekstraćelijskih stimulusa i genomskih odgovora.

Vitamin D₃ može delovati kao cirkulišući hormon, ali i kao citokin, produkovan lokalno. Dokazano je da pojedina tkiva (kolon, dendritične ćelije, makrofagi, monociti, endotelne ćelije, ljudski mozak, dojka, pankreatične ćelije, paratireoidna žlezda, placenta, prostata, koža) poseduju enzim 1 α -hidroksilazu koji pretvara 25(OH)D u 1,25(OH)₂D₃. Ova tkiva imaju sposobnost da pored bubrega, produkuju 1,25(OH)₂D₃ i lokalno povećavaju koncentraciju ovog steroidnog hormona. Ta "lokalna produkcija" 1,25(OH)₂D₃ ima biološki efekat na lokalnom celularnom nivou. Veruje se da ovaj parakrini efekat nema uticaja na plazma koncentraciju i povećanje ukupnog nivoa 1,25(OH)₂D₃. Autokrini i parakrini efekti hormona D podrazumevaju sprečavanje ćelijske proliferacije, promociju diferencijacije ćelija i imunoregulaciju [9].

Pored brojnih drugih uloga, pokazano je i da je vitamin D vrlo važan u prevenciji nastanka tipa 2 šećerne bolesti. Nedostatak vitamina D može da bude povezan i sa incidencom dijabetesa tip 2. Pokazano je da unos od 4000 IJ na dan tokom 6 meseci prikladan za smanjenje insulinske rezistencije, a optimalna koncentracija vitamina D u krvi za smanjenje insulinske rezistencije iznosi između 80 i 119 nmol/l.

DIJAGNOZA HIPOVITAMINOZE D

Povezanost nedostatka vitamina D sa drugim stanjima, kao što su gojaznost, barijatrijska hirurgija, dijabetes melitus, kardiovaskularne bolesti, malignitet i sistemske i organski specifične autoimune bolesti nedavno su dokumentovane. Konačno, postoje brojni problemi u redovnom merenju nivoa vitamina D u serumu za procenu mogućeg nedostatka [10].

Udruženje endokrinologa definisalo je plazma koncentraciju 25(OH)D [11], kao deficit vitamina D kada je ona manja od 20 ng/ml (odnosno manja od 50 nmol/l). Insuficijencija vitamina D postoji kada je nivo 25(OH)D između 21-29 ng/ml (50-75 nmol/l). Koncentracije 25(OH)D veće od 30 ng/ml (veće od 75 nmol/l) su normalne i poželjne.

Nedostatak vitamina D je izuzetno čest i to ne samo kod starijih osoba. Stara definicija nedostatka i insuficijencije bila je dovedena u pitanje kada je pokazano da je 25(OH)D manji od 50 nmol/l povezan sa markerima lošeg zdravlja skeleta (tj. povišenim nivoom PTH, oštećenom apsorpcijom kalcijuma, nižim BMD). Ove kliničke posledice bile su osnova za definiciju insuficijencije vitamina D, odnosno biološka definicija je prešla i na kliničku definiciju [12][13]. Nedavno je predloženo da je 50 nmol/l (odnosno 20 ng/ml) minimalan nivo 25(OH)D u serumu na nivou opšte populacije, a naročito kod pacijenata sa osteoporozom kako bi se obezbedilo optimalno zdravlje kostiju (Table 1). Nadoknada vitamina D se preporučuje kada je koncentracija 25(OH)D u serumu ispod 50 nmol/l (tj. 20 ng/ml) i to prva 2 meseca 2000 IJ dnevno, a potom u zavisnosti od postignutog optimalnog nivoa, u dozi od 800-1000 IJ, preporukama Međunarodnog udruženja za lečenje osteoporoze (International Osteoporosis Foundation, IOF). Poželjan nivo vitamina D3 sa kojim se postiže i najbolje dejstvo je preko 75 nmol/l (odnosno 30 ng/ml). Specijalnu pažnju trebalo bi obratiti na starije pacijente, gracilne konstitucije sa povišenim rizikom od pada i fraktura [14].

Na osnovu toga, većina starijih ljudi (40-100% prema nekoliko studija) su vitamin D insuficijentni, kao i pacijenti sa inflamatornim bolestima zglobova. Pokazano

je i da je veliki procenat odraslih osoba koje ne uzimaju nadoknadu vitamina D, predstavljaju grupu vitamin D insuficijentnih [15][16]. Nedostatak vitamina D značajno blokira/otežava/usporava kliničke benefite antiresorptivne terapije [17][18].

Table 1. Nivoi aktivnog vitamina D i klasifikacija deficita

Kategorije deficita	Vrednosti	
	ng/ml	nmol/l
Izrazit nedostatak	< 10	< 25
Nedostatak	10-20	25-50
Dovoljan nivo	20-30	50-75
Preporučen nivo kod pacijenta sa povećanim rizikom od pada i fraktura	30-70	75-175
Moguće predoziranje	> 150	> 375

Suplementacija vitaminom D takođe može da smanji rizik od pada i rizik od fraktura dobro prepoznatim efektom mišića. Pitanje, koje doze davati je teško, jer zavisi od početnog nivoa serumskog 25(OH)D i masne mase pacijenta. Optimalna doza i doziranje treba da bude takvo da se obezbedi cirkulišući nivo 25(OH)D veći od 75 nmol/l. Veoma je teško obezbediti dovoljno vitamina D u ishrani na svakodnevnom nivou (čak iako je bogata masnom ribom). Dakle, razumno izlaganje suncu (ili UVB zračenju) i korišćenje suplemenata (u zavisnosti od izlaganja pacijenta suncu) su potrebni da bi se zadovoljile telesne potrebe za vitaminom D. Neke zemlje, pretežno skandinavske, uvele su obogaćivanje hrane vitaminom D. Sunčeva svetlost je najvažniji izvor vitamina D i stimuliše proizvodnju vitamina D u koži tokom leta. Za vreme izlaganja sunčevom UVB zračenju, 7-dehidroholesterol u koži konvertuje se u previtamin D3, a potom u vitamin D3. Sezonske varijacije su primećene u serumskom 25(OH)D, sa efektima izlaganja sunčevoj svetlosti koji zavise od starosti, pigmentacije kože, stila odevanja i upotrebe kreme za sunčanje [19].

Na deficit vitamina D treba pomisliti kod osoba sa: osteoporozom/osteopenijom, frakturama, simptomima sličnim fibromijalgiji, neobjašnjivim umorom i mišićnom slabošću, po većanom serumskom alkalnom fosfatazom (totalna ili koštani izoenzim), kod starih osoba i bubrežne insuficijencije (klirens >30 ml/min), zbog smanjene aktivnosti 1-alfa hidroksilaze.

MERENJE SERUMSKOG PTH I KOŠTANE ALKALNE FOSFATAZE: MARKERI HORMONSKE POVRATNE SPREGE

Suplementi vitamina D mogu se davati nedeljno, mesečno ili u intervalima od tri meseca. Osim kod bolesti koje ometaju metabolizam vitamina D (hronična slabost bubrega ili jetre), nema opravdanja za upotrebu hidroksiliranih oblika vitamina D - 1(OH)D ili 25(OH)D ili 1,25(OH)₂D, jer one izlažu pacijenta povećanom riziku od hiperkalcemije ili nefrolitijaze, naročito 1,25(OH)₂D. U slučaju povremene primene, predlaže se primena vitamin D₃, jer on indukuje duži i stabilniji nivo 25(OH)D vitamin, nego vitamin D₂. Da bi se poboljšala apsorpcija vitamina D, trebalo bi ga uzimati uz ishranu bogatu masnoćom, kao što je mleko ili na kraju obroka. Nedostatak vitamina D je toliko čest kod starijih osoba da se suplementacija vitaminom D savetuje čak i u odsustvu merenja nivoa 25(OH)D, s obzirom da je bezbednost vitamina D, u dozama korišćenim u kliničkoj praksi, dobra. Višak vitamina D, koji može da izazove hiperkalcemiju kod zdravih odraslih, rezultat je dnevnog unosa koji je veći od 100.000 IJ vitamina D, povezanog sa serumskim nivoom 25(OH)D >240 nmol/l, što je daleko više nego što je potrebno za postizanje koristi. Stoga je upotreba vitamina D u fiziološkim dozama za starije osobe bez prethodnog merenja nivoa vitamina D (tj. 1000-2000 IJ dnevno) sigurna.

U slučaju nedostatka ili insuficijencije vitamina D, u lečenju je potrebna faza punjenja sa ciljem dostizanja nivoa serumskog 25(OH) D vitamina preko preporučenog praga od 75 nmol/l.

U fazi održavanja, preporučena dnevna doza kod prosečnog pacijenta je 800 IJ, koja se može propisati u velikom broju jedinjenja, od dnevnog načina primene do primene na svaka 3 meseca. Ako je uočeno smanjenje vitamina D, preporučuju se veće doze (4000 IJ dnevno tokom tri meseca) dovoljne za nadoknadu depoa vitamina D, prilagođene u skladu sa nivoom serumskog 25(OH)D. Potom, u zavisnosti od nivoa vitamina D dnevna doza se može smanjiti na najviše 2000 IJ dnevno, što je dokazano sigurno čak i za dugotrajnije lečenje. Preporuke dnevnog unosa vitamina D od 1000 IJ dnevno *per os*, zadovoljavaju telesne dnevne potrebe, kada su koncentracije vitamina D u granicama normale [20]. Ove doze su sigurne i ne dovode do hiperkalcemije i hiperkalciurije.

Intermitentno davanje podrazumeva primenu vitamina D₃ u dozi od 50.000 IJ nedeljno do mesečno. U kliničkoj studiji, koja je određivala efikasnost i podnošljivost

visokih doza vitamina D kod 48 od 50 odraslih sa deficitom vitamina D, toksični efekat nije bio prijavljen ni posle jedne intramuskularne doze od 600.000 IJ. Toksični efekat nije dokazan kod pojedinaca koji su lečeni dozama vitamina D od 4.000 IJ dnevno.

Toksičnost vitamina D potvrđena je kada su koncentracije 25(OH)D veće od 88 ng/ml (odnosno, veće od 200 nmol/l), kao i kada postoji udružena hiperkalcemija, hiperkalciurija i taloženje u meka tkiva, a dnevni unos vitamina D je veći od 4000 IJ kroz duži vremenski period.

Komplikacije vezane za nedostatak vitamin D su frakture, padovi, kardiovaskularna bolest, karcinom, kognitivne disfunkcije, dijabetes melitus, depresija, pad imuniteta i porast učestalosti infekcija.

Šta dovodi do smanjenja nivoa vitamina D kod žena u postmenopauzi?

Brojni faktori dovode do smanjenja nivoa vitamina D kod žena u postmenopauzi. To su:

- smanjena mogućnost kože da sintetiše vitamin D,
- manje izlaganja suncu (starije osobe),
- korišćenje krema sa zaštitnim faktorom,
- mala zastupljenost vitamina D u hrani,
- slaba komplijansa nadoknade vitaminom D tokom lečenja.

VITAMIN D I TERAPIJA OSTEOPOROZE

Danas postoji širok izbor mogućnosti prevencije i lečenja osteoporoze, a vrsta odabranog profila zavisi od individualnog rizika.

U zavisnosti od rezultata kliničke procene i nivoa vitamina D za prevenciju, a i kao prva linija u terapiji osteoporoze preporučuje se promena životnog stila. Povećani unos kalcijuma (700-1200 mg) dnevno putem hrane ili suplemenata rezultuje malim porastom BMD. Nema dokaza da se na ovaj način može obezbediti snižavanje rizika od fraktura. Vitamin D, primenjen samostalno, takođe ne obezbeđuje efikasno smanjenje rizika od fraktura, ali u kombinaciji sa kalcijumom dovodi do (istina, male) redukcije učestalosti vertebralnih i fraktura kuka. Protektivni efekat vitamina D obezbeđuje primena u dozi od 800 ili više IJ (20 µg) dnevno; intermitentno davanje velikih doza vitamina

(npr. više od 100.000 IU) se ne preporučuje. Ženama u postmenopauzi i starijim muškarcima preporučuje se protektivna terapija za kosti.

Najčešće dostupne terapije lekovima za lečenje osteoporoze i sprečavanje preloma uključuju anti-resorptivnu terapiju (bifosfonati, denosumab), kao i anaboličku terapiju (teriparatid, abaloparatid, romosozumab). Međutim, neophodno je da se uz svaku od ove vrste

terapije nadoknađuje i vitamin D, što je i dato kao preporuka u najnovijim vodičima (IOF, 2020). (Figure 2).

KOMBINOVANJE VITAMINA D SA KALCIJUMOM I/ILI SA BISFOSFONATIMA

Dodavanje kalcijuma je neophodno za optimizaciju kliničke efikasnosti suplementacije vitaminom D u smislu smanjenja rizika od fraktura [22].

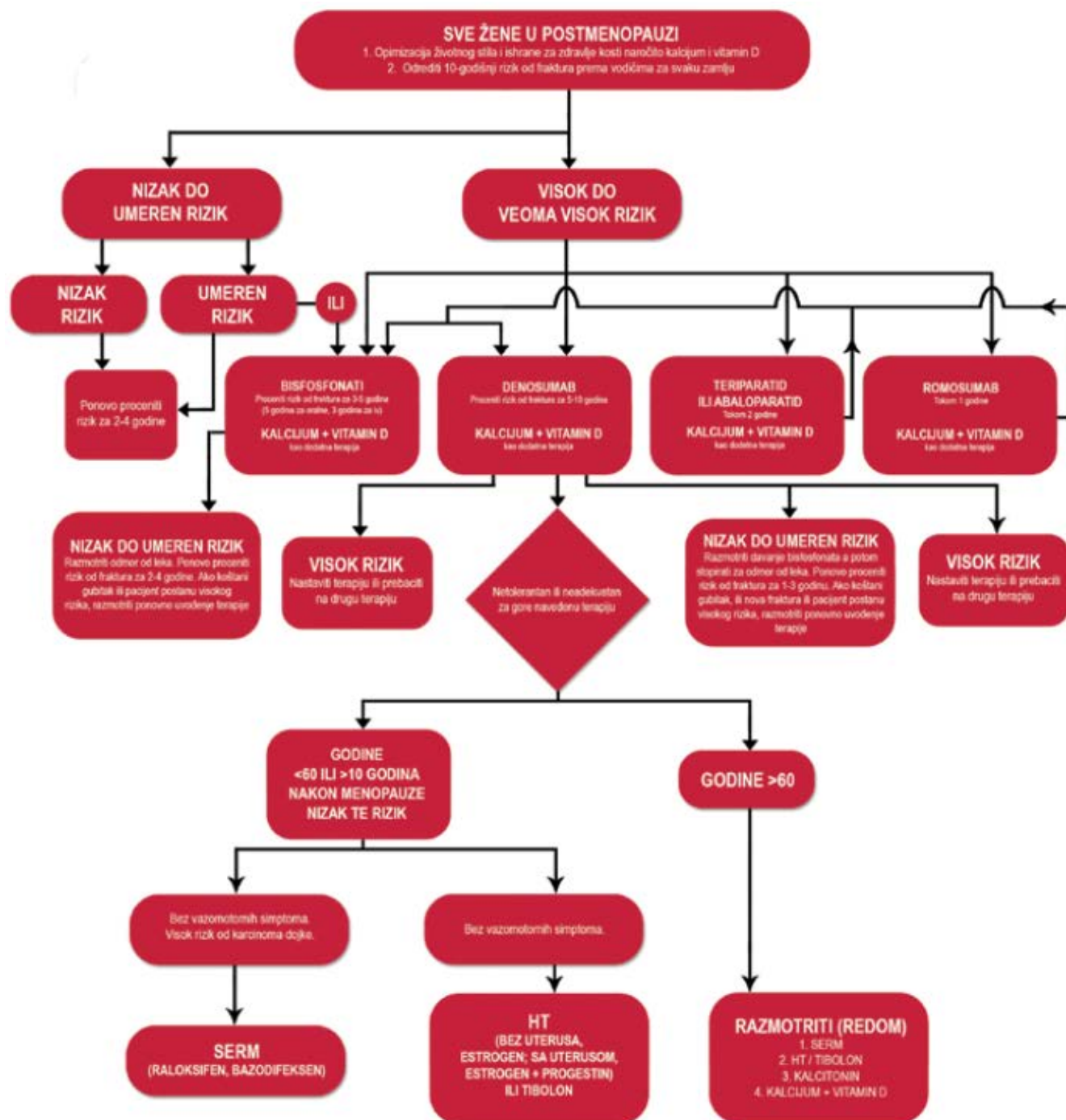


Figure 2.

Algoritam za lečenje postmenopauzalne osteoporoze - IOF 2020 [21]

Posledice nedostatka vitamina D na izlučivanje PTH su takođe povezane sa unosom kalcijuma. Kod osoba sa veoma visokim unosom kalcijuma, umerena insuficijencija vitamina D nije povezana sa sekundarnim hiperparatireoidizmom. Kod osoba sa unosom kalcijuma nižim od 400 mg/dan, nivo 25(OH)D vitamina iznad 100 nmol/l je u stanju da održava PTH u normalnim granicama, što bi moglo biti posebno važno za pacijente koji nisu u stanju da povećaju svoj unos kalcijuma ishranom i ne tolerišu bilo koju formulaciju dodatka kalcijuma [23]. Vitamin D se može kombinovati sa svim vrstama lekova za osteoporozu [11][24]. Za lečenje postmenopauzalne osteoporoze dostupna je fiksna kombinacija doze alendronata od 70 mg i vitamina D₃ 5600 IU [25][26].

Cilj lečenja osteoporoze koja se najčešće javlja kod žena u postmenopauzi je prevencija nastanka patoloških fraktura. Farmakološko delovanje je opravdano kada je korist (smanjeni rizik od fraktura) veća i od neželjenih efekata i cene lečenja. Bilo koje nefarmakološko delovanje na faktore rizika nije opravdano, ukoliko dovodi do nastanka osteoporotičnih fraktura, naročito povećanjem unosa kalcijuma i vitamina D.

Terapijski odgovor na bisfosfonate u terapiji osteoporoze dosta zavisi od nivoa 25(OH)D₃ i dovodi do porasta mineralne koštane gustine (BMD) kod osoba sa nivoom vitamina D u granicama normale do 5,2%, a kod osoba sa nedostatkom vitamina D samo oko 0,5%. Kod lečenih žena u postmenopauzi sa nedostatkom vitamina D i pored terapije bisfosfonatima (alendronat, risedronat) promene u BMD su 3-5 puta manje, a rizik od fraktura je 1,5 puta veći.

Vitamin D je vrlo značajan u lečenju osteoporoze i svojim dejstvom maksimalno potencira aktivnosti kalcijuma. Povećane vrednosti hormona paratiroidne žlezde u krvi mogu ubrzati metabolizam vitamina D, što ujedno stvara i potrebu za dodatnim unosom vitamina D.

ZNAČAJ PRIMENE VITAMINA D U TERAPIJI OSTEOPOROZE

Unos vitamina D hranom predstavlja slab izvor ovog vitamina. Vitamin D je neophodan za apsorpciju kalcijuma. Nedovoljnost vitamina D je veoma zastupljena kod žena u postmenopauzi. Pokazano je da suplementacija vitaminom D smanjuje rizik od preloma i padova. Pokazana je dobra podnošljivost visokih doza vitamina D. Komplikacija sa terapijom vitaminom D doprinosi većem smanjenju rizika od preloma.

Važno je napomenuti da se neuspeh u lečenju može razmotriti tek nakon proveravanja adekvatnog unosa kalcijuma i vitamina D i pridržavanja terapije više od 80% [27].

ZAKLJUČAK

Cirkulišući vitamin D ima važnu fiziološku ulogu, pa je dnevno potrebno osigurati dovoljno ovog vitamina kako bi se obezbedile stabilne koncentracije u cirkulaciji i osigurala optimalna korist od njega.

Svakodnevno doziranje vitamina D rezultuje stabilnim nivoom serumskog D₃ sa vrlo malim fluktuacijama, dok nedeljno doziranje uzrokuje nagli porast vitamina D₃, koji zatim brzo pada i ostavlja krv bez vitamina D₃. Budući da određeni fiziološki procesi zavise od dostupnosti vitamina D₃ u krvi, doziranje u intervalima koji omogućuju njegov brzi pad koncentracije može dovesti do negativnih posledica.

Nivo vitamina D potrebno je određivati svaka tri meseca dok se ne postigne optimalna doza, a onda doživotno uzimati vitamin D bez potrebe za daljim određivanjem nivoa u cirkulaciji. Doza održavanja je 1500 do 2000 IU dnevno.

Konflikt interesa

Nema.

REFERENCE

1. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Front Immunol.* 2021;12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Luo Y, Wu W, Gu J, Zhang X, Dang J, Wang J, et al. Human gingival tissue-derived MSC suppress osteoclastogenesis and bone erosion via CD39-adenosine signal pathway in autoimmune arthritis. *EBioMedicine.* 2019;43:620-631. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Pike WJ, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815-843. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):305-312. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):429-441. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrition.* 2020;12(7). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:Pt A:22-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: Not just bone, but also immunity. *Minerva Med.* 2016;107(6):452-460. [[Google Scholar](#)]
10. Jones G, Kaufmann M. Diagnostic aspects of vitamin D: Clinical utility of vitamin D metabolite profiling. *JBM R Plus.* 2021;5(12). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4619-4628. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European calcified tissue society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-P54. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA. 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.* 2013;29(4):305-313. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):677-681. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239-244. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: Association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone.* 2009;45(3):423-426. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Lips P, van Schoor NM, de Jongh RT. Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317(1):92-98. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: Upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):19-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa048. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *BoneKey Reports.* 2014;3:512. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):297-300. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New frontiers in osteoporosis therapy. *Annu Rev Med.* 2020;71(1):277-288. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Anagnostis P, Gekas NK, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiroidis E, Goulis DG. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2019;120:1-6. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):277-285. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-1029. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):817-824. [[Crossref](#)] [[Google Scholar](#)]

Application of vitamin D in osteoporosis therapy

Abstract:

Vitamin D is one of the most important nutritional elements, necessary for the regulation of calcium and phosphorus metabolism and for maintaining the health of the skeletal system. It's been shown that vitamin D has an important role in maintaining normal skeletal system function by providing an appropriate balance between osteoblast and osteoclast function. Osteoporosis, ie. metabolic bone disease which increases the risk of pathological fractures, due to the changes of the microarchitecture of the skeleton, is very common consequence of long-term vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency is considered the main cause in the pathology of certain malignancies, heart disease, hypertension, autoimmune diseases, diabetes, depression, chronic pain, osteoarthritis, osteoporosis, muscle weakness, muscle loss, periodontal disease. Vitamin D deficiency is extremely common, not only in the elderly population. It has recently been suggested that 50 nmol/l (or 20 ng/ml) is a minimum level of 25(OH)D in serum in general population especially in patients with osteoporosis to ensure optimal bone health. Vitamin D supplementation is recommended when the serum 25(OH)D concentration is below 50 nmol/l (ie 20 ng/ml) for the first 2 months 2000-4000 IU per day, and then depending on the optimal level achieved, at a dose of 1000-2000 IU. Special attention should be paid to elderly patients, with graceful constitutions with an increased risk of falls and fractures. The optimal dose supposed to ensure circulating 25(OH)D on the level of higher than 75 nmol/l. Vitamin D supplements can be given weekly, monthly or at three-month intervals.

Keywords: osteoporosis; vitamin D; osteopenia; therapy