

«Ανεπάρκεια της βιταμίνης D»

Η περίπτωση της αλφακαλσιδόλης

Τρόντζας Παναγιώτης

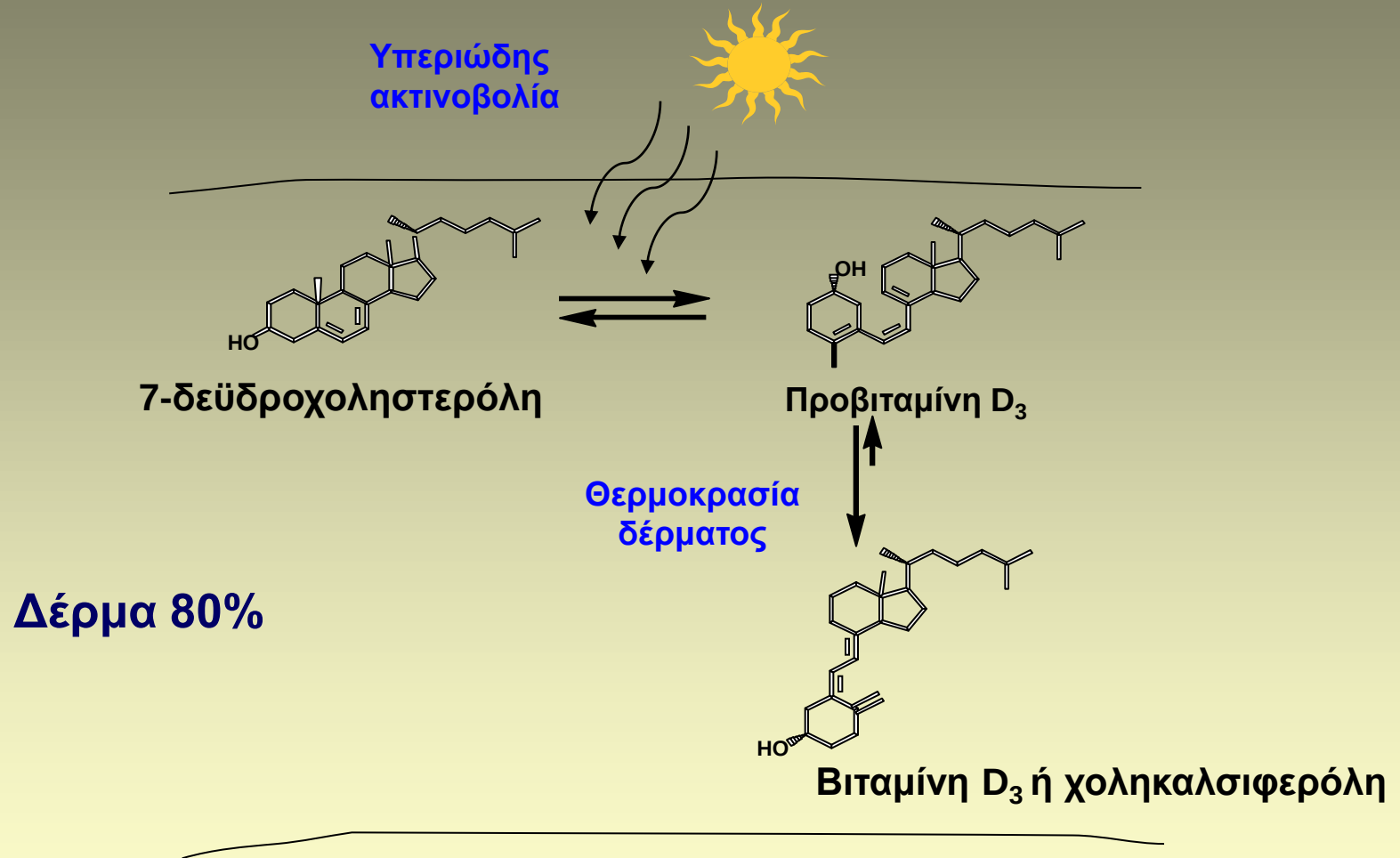
*Υπεύθυνος Ρευματολογικής Κλινικής
& Κέντρου Οστεοπόρωσης
ΓΝΑ Πολυκλινική, Αθήνα*

Πρόσληψη με τις τροφές της βιταμίνης D (7-διυδροχοληστερόλη)

20% της βιταμίνης D του οργανισμού προσλαμβάνεται με τις τροφές

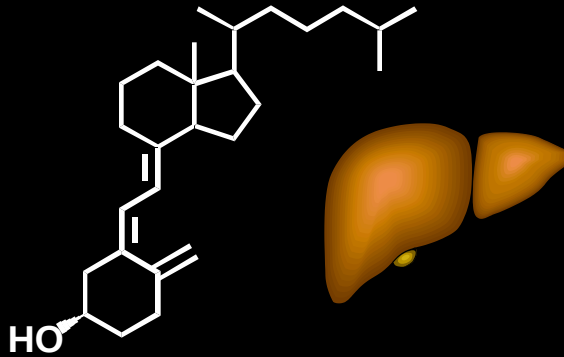


Σύνθεση της βιταμίνης D₃ στο δέρμα

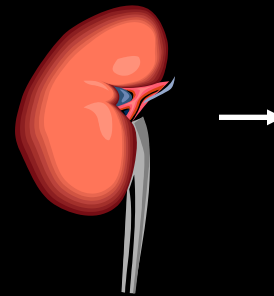


Ενεργοποίηση της ορμόνης D

Χοληκαλσιφερόλη



Καλσιδιόλη



Καλσιτριόλη

Βιταμίνη D₃ →

25-υδροξυβιταμίνη D₃
25-OH-D₃

→

1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃
1,25-(OH)₂-D₃

Αποθηκεύση
στο λίπος

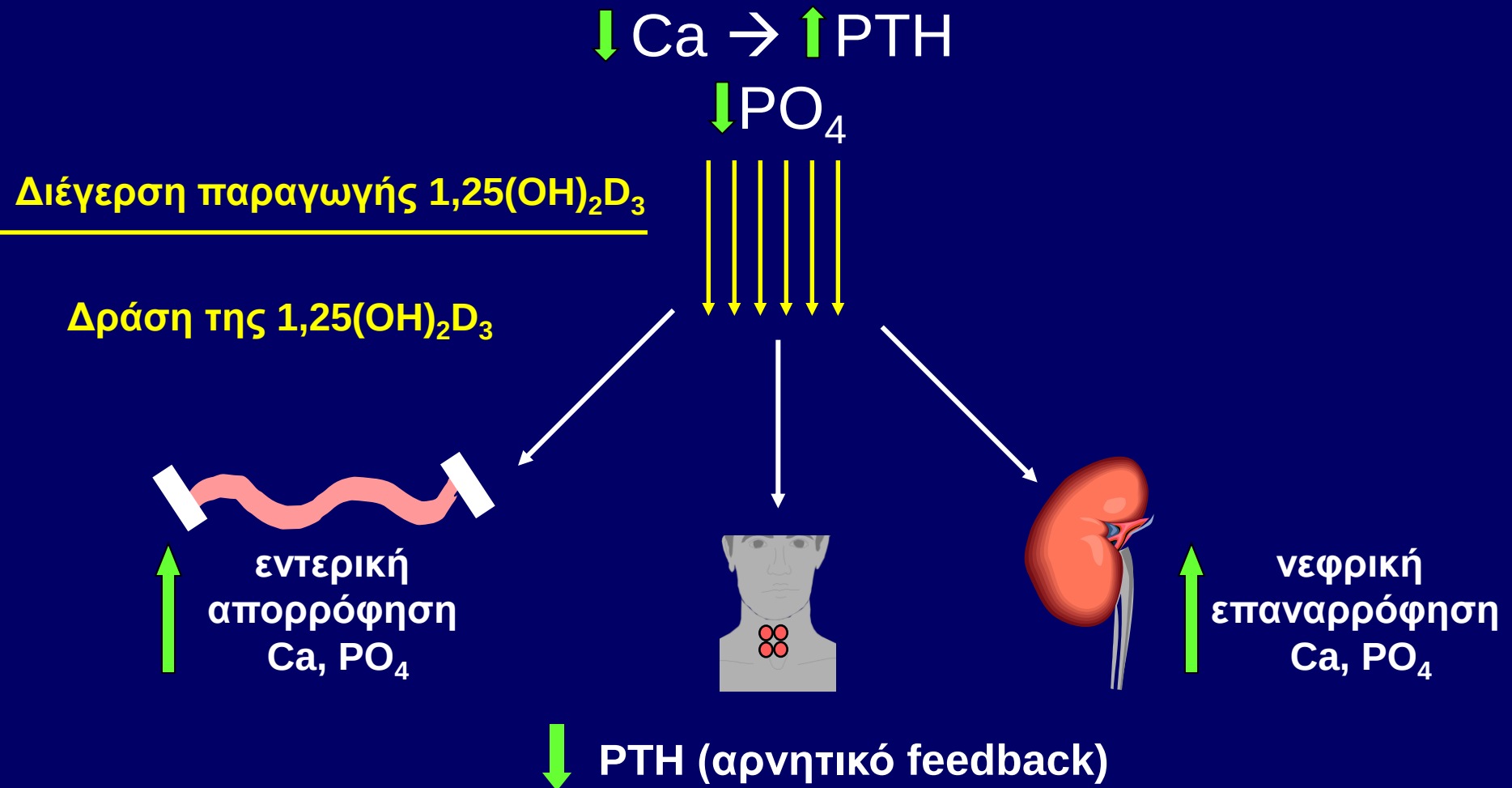
Απέκκριση
στα ούρα

Δραστικό μόριο

Πλειοτροπική δράση της ορμόνης D

- **Έντερο:** αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο
- **Παραθυρεοειδείς:** μείωση της παραγωγής παραθορμόνης
- **Οστά:** αντιστεοκλαστική δράση και οστεοβλαστική διέγερση
- **Μύς:** βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της νευρομυϊκής συνεργασίας
- **Νεφροί:** αύξηση της επαναρρόφησης ασβεστίου και φωσφορικών
- **Εγκέφαλος:** βελτίωση της ισορροπίας και της αντίληψης
- **Ανοσολογικό σύστημα:** ρυθμιστική ή/και κατασταλτική δράση

Η επίδραση της $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου



Η έλλειψη της βιταμίνης D συμμετέχει στην παθογένεια της οστεοπόρωσης:

- ❖ στη γεροντική πρωτοπαθώς λόγω ανεπαρκούς παραγωγής της 1α-υδροξυλάσης στο νεφρό
- ❖ στη μετεμμηνοπαυσιακή δευτεροπαθώς λόγω έλλειψης των οιστρογόνων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη δράση της 1α-υδροξυλάσης στο νεφρό

Η βιταμίνη D στην παθογένεια της οστεοπόρωσης



Επίπεδα της ορμόνης D και οστική νόσος

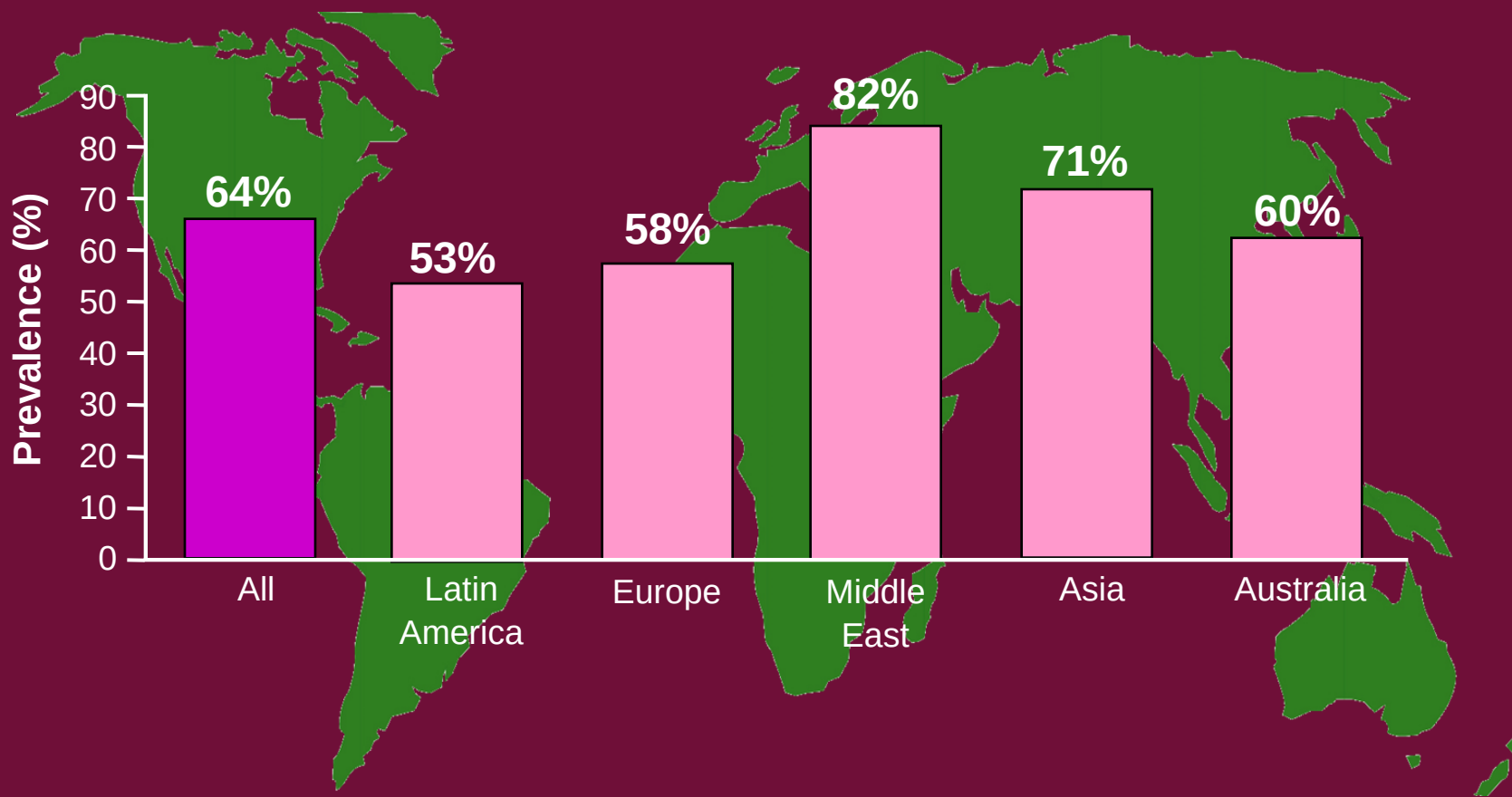
Συγκεντρώσεις στον ορό της 25-OH-D₃

Επίπεδα:	ngr/ml	Οστικός μεταβολισμός	Οστική επιμετάλλωση	Οστική νόσος
Επάρκεια	> 30	φυσιολογικός	φυσιολογική	όχι
Υποβιταμίνωση	15-30	αυξημένος	φυσιολογική	οστεοπόρωση
Αβιταμίνωση	< 15	αυξημένος	μειωμένη	οστεομαλάκυνση



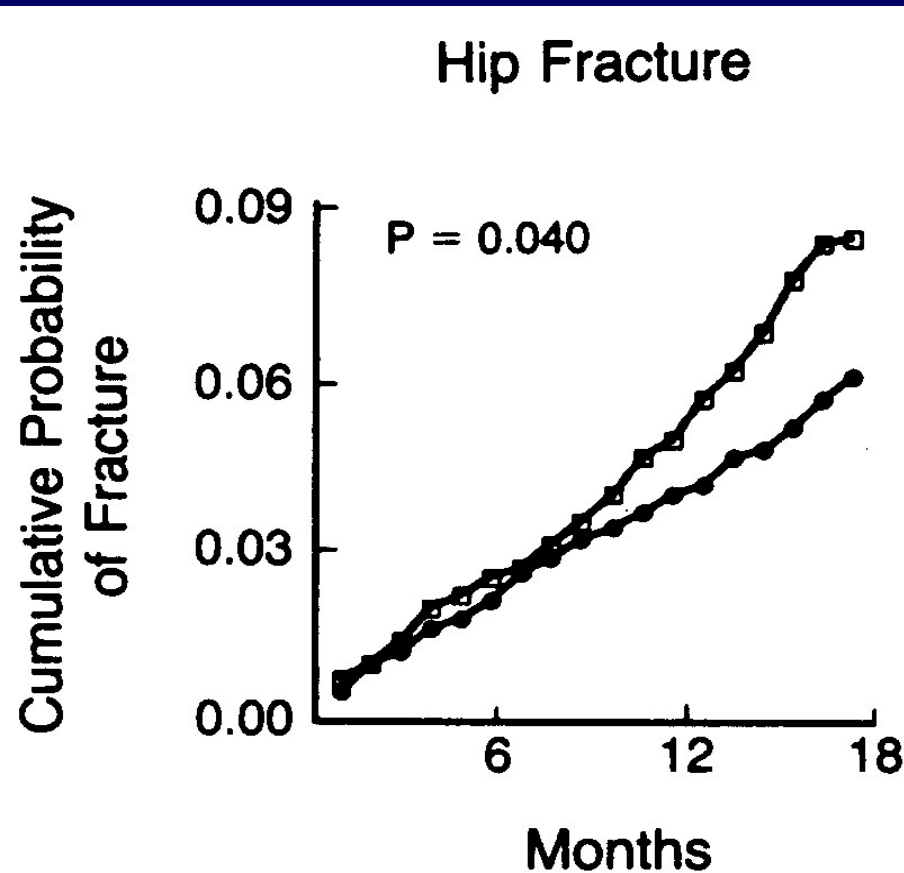
Ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε όλο τον κόσμο

Διεθνής επιδημιολογική μελέτη (18 χώρες) σε 2589 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση



**Κλινικά δεδομένα
της αντιοστεοπορωτικής δράσης
των απλών συμπληρωμάτων
ασβεστίου και βιταμίνης D**

Ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων σε γυναίκες >69 ετών με συμπλήρωμα μόνο ασβεστίου και βιταμίνης D



↓
43%

1200mg Ca + 800 IU βιταμίνη D
ή placebo για 18 μήνες
σε 3270 περιπατητικές γυναίκες
χωρίς προηγούμενο κάταγμα
που ζούσαν σε ξενώνες ηλικιωμένων

Πρόκειται για διόρθωση
της υποβιταμίνωσης D
συχνή σε αυτές τις ηλικίες

• PTH 44% ↓

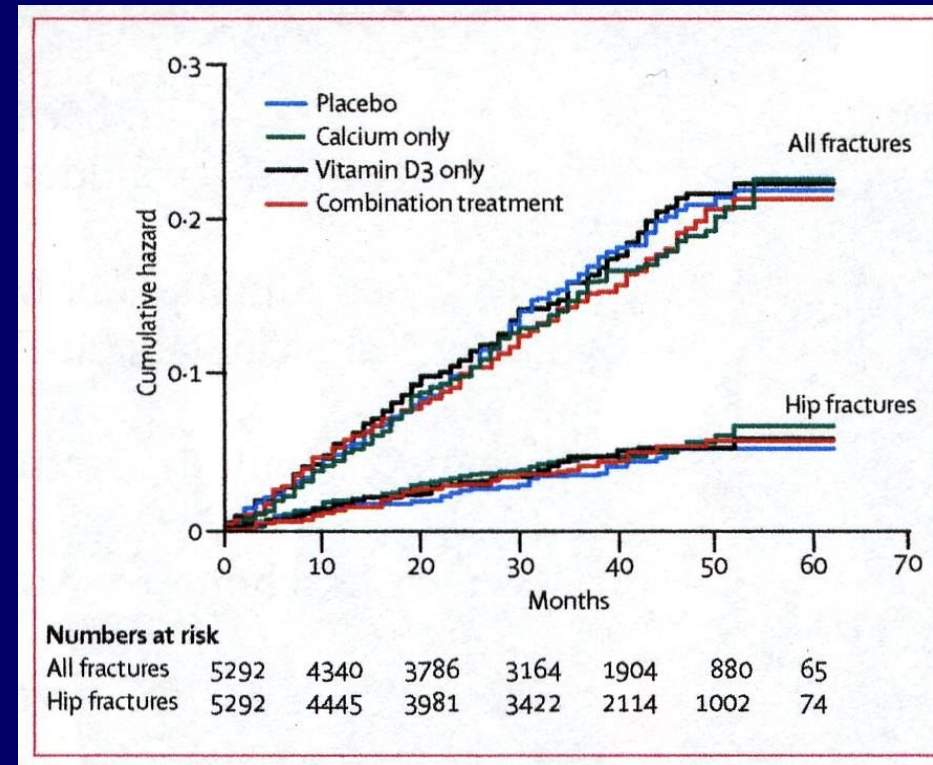
• 25-(OH)-D₃ 162% ↑

Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνης D δεν ελάττωσαν τη συχνότητα νέων καταγμάτων σε ηλικιωμένους (>70 ετών) με προηγούμενο κάταγμα

21 Νοσοκομεία στη Μ. Βρετανία

5292 άτομα (85% γυναίκες) >70 ετών
περιπατητικοί μετά προηγούμενο κάταγμα
τυχαιοποιήθηκαν για 24-60 μήνες:

- 1000mg Ca + 800 IU βιταμίνη D
- 1000mg Ca
- 800 IU βιταμίνη D
- placebo



Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνης D δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

ΗΠΑ: WHI trial

36.282 γυναίκες 50-79 ετών
τυχαιοποιήθηκαν για 7 χρόνια:

- 1000mg Ca +
400 IU βιταμίνη D

- placebo

Αριθμός καταγμάτων
(ανά 10.000 έτη-ασθενείας)

Ασβέστιο +
βιταμίνη D

Placebo

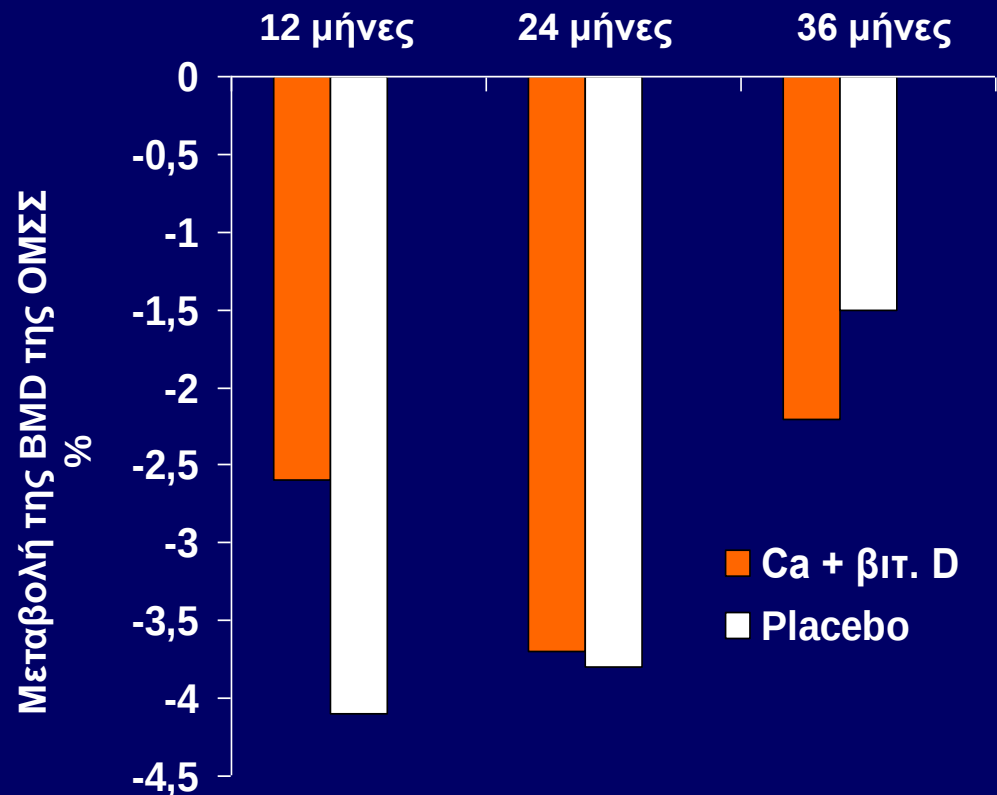
• Ισχίο	14	16	ns
• ΣΣ	14	15	ns
• Colles'	44	44	ns

Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνης D δεν μείωσαν την απώλεια οστικής μάζας σε ασθενείς με κορτιζονογενή οστεοπόρωση

Καναδάς

62 ασθενείς με ρευματοειδή
που άρχιζαν κορτικοειδή
τυχαιοποιήθηκαν:

- 1000mg Ca καθημερινά
+
50.000 IU βιταμίνη D
εβδομαδιαίως
- placebo

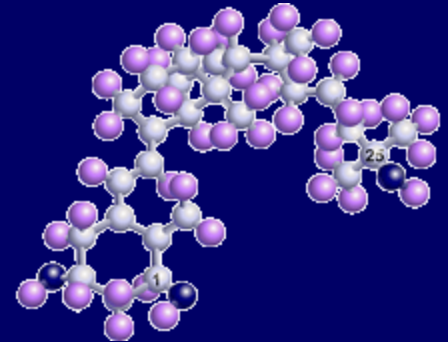


Ενδείξεις θεραπείας με απλή βιταμίνη D

- Οστεομαλάκυνση σε άτομα με μεγάλη έλλειψη βιταμίνης D
- Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε άτομα με έλλειψη βιταμίνης D

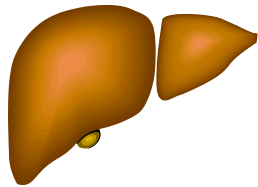
Από την απλή βιταμίνη D στην ορμόνη D

Χορήγηση
αλφακαλσιδόλης

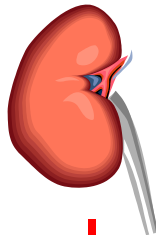


Η αλφακαλσιδόλη παρακάμπτει τους νεφρούς

Βιταμίνη D

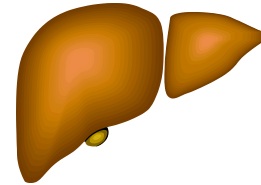


Καλσιδιόλη



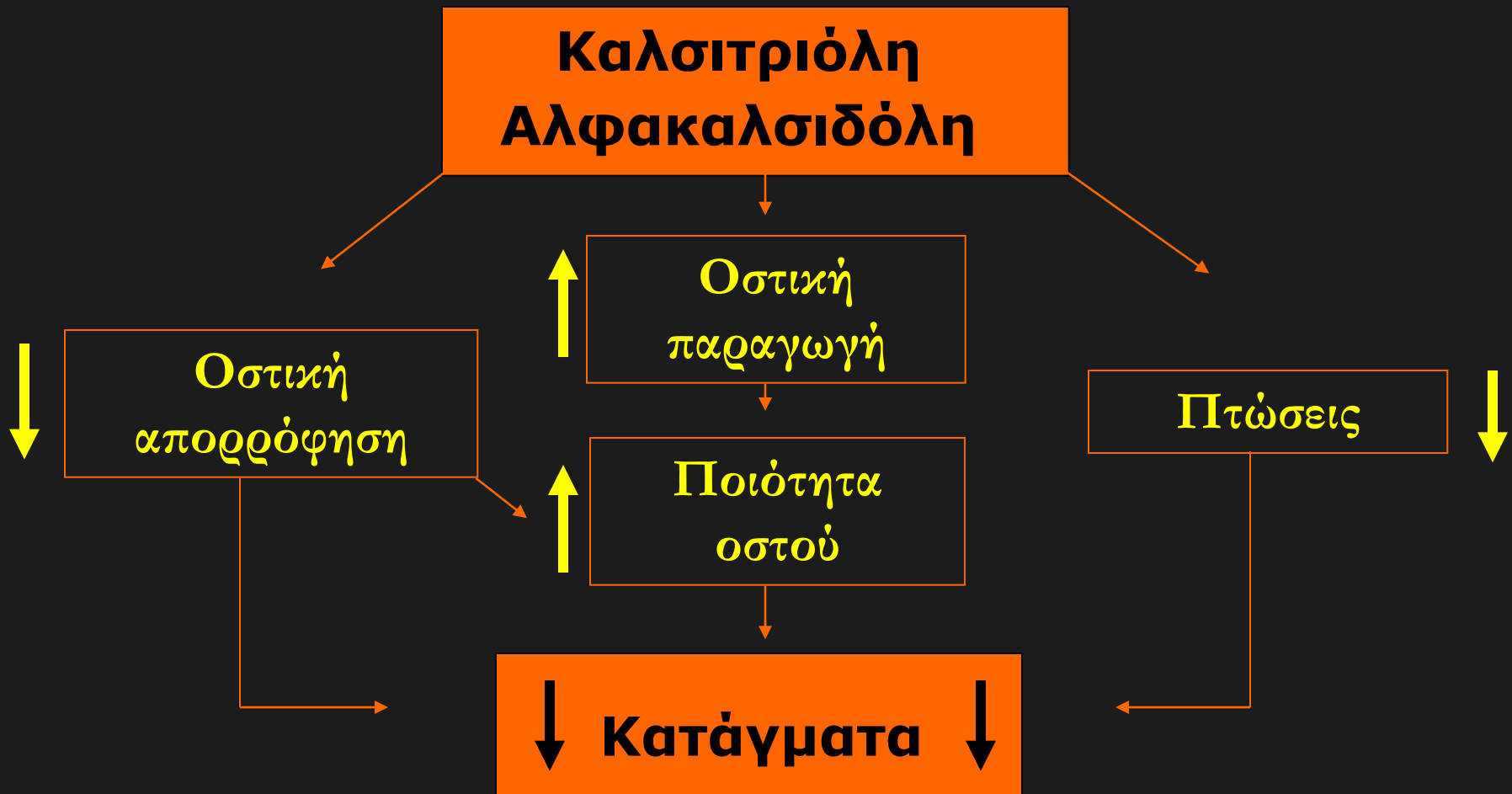
Καλσιτριόλη

Αλφακαλσιδόλη

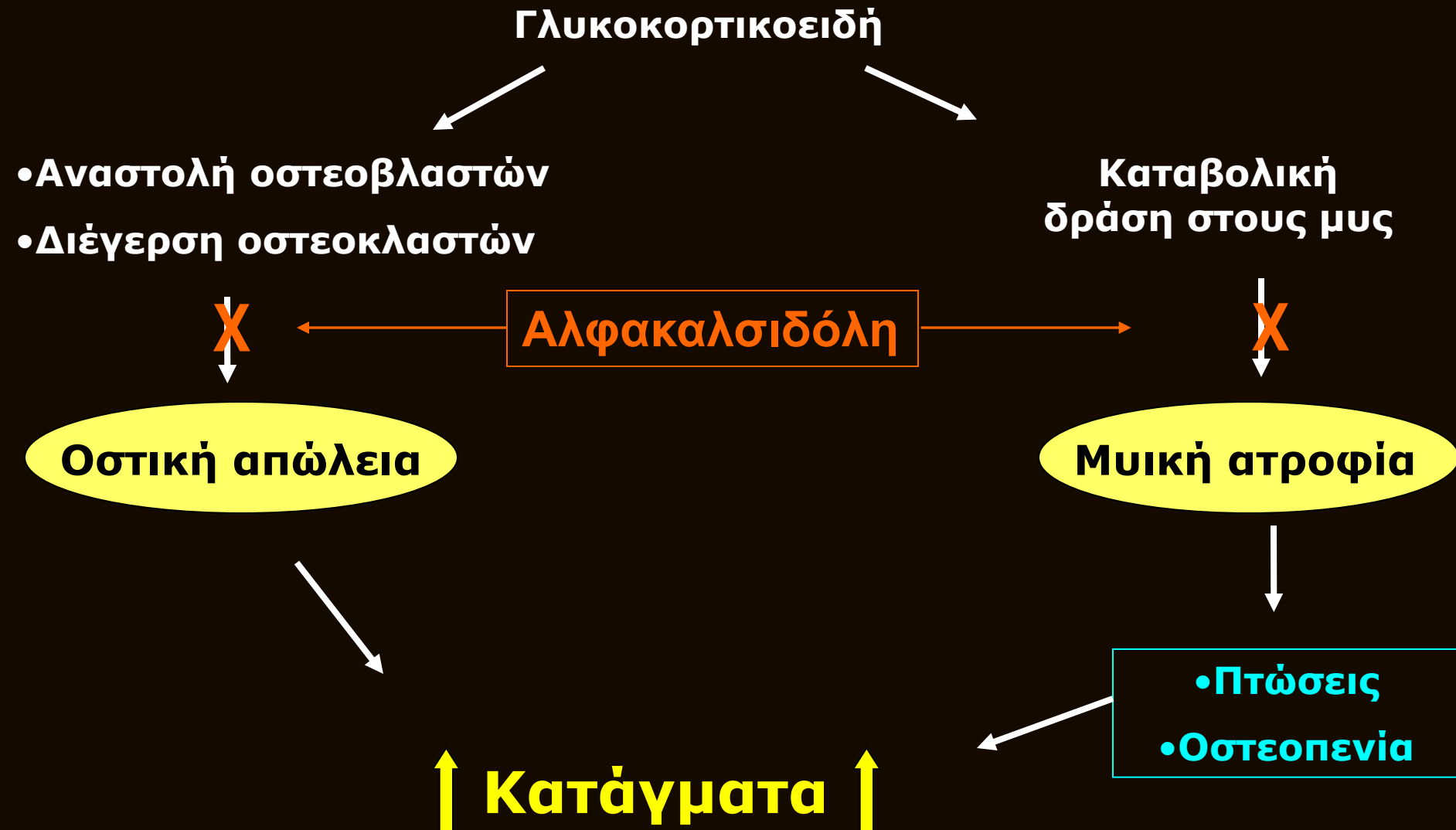


Καλσιτριόλη

Πλειοτροπική αντικαταγματική δράση ανεξάρτητα από τα επίπεδα της 25(OH)D₃



Η βιταμίνη D στην κορτιζονογενή οστεοπόρωση



Αλφακαλσιδόλη:

Διαφορές από την απλή βιταμίνη D

- η απλή βιταμίνη D είναι συμπλήρωμα διατροφής
 - η αλφακαλσιδόλη είναι φάρμακο (προφάρμακο της δραστικής ορμόνης)
-
- η απλή βιταμίνη D είναι δραστική μόνο στα άτομα με χαμηλά επίπεδα 25-OH-D₃ στο αίμα (ισχυρό feedback στους νεφρούς)
 - η αλφακαλσιδόλη είναι δραστική και στα άτομα με επάρκεια 25-OH-D₃
-
- η απλή βιταμίνη D δεν δρα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
 - η αλφακαλσιδόλη είναι δραστική ακόμα και τελική νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε μέτρια ηπατική ανεπάρκεια

Αλφακαλσιδόλη:

Διαφορές από την καλσιτριόλη

- **η καλσιτριόλη** προκαλεί υψηλές κορυφαίες συγκεντρώσεις της $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ στο αίμα, συνδέεται άμεσα με τους υποδοχείς της VDRs στο έντερο και έχει αυξημένο κίνδυνο υπερασβαστιαμίας και υπερασβεστιουρίας
 - **η αλφακαλσιδόλη** παρουσιάζει ομαλή καμπύλη της $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ στο αίμα, συνδέεται σταδιακά με τους υποδοχείς VDRs μετά την ηπατική υδροξυλίωση και έχει σχετικά μικρό κίνδυνο υπερασβεστιουρίας
-
- **η καλσιτριόλη** εμφανίζει μόνο συστηματικές δράσεις
 - **η αλφακαλσιδόλη** σε μικρό ποσοστό ενεργοποιείται στους οστεοβλάστες (μέσω του ενζύμου 25-υδροξυλάση των οστεοβλαστών) παρουσιάζοντας αυτοκρινή και παρακρινή δράση σε τοπικό επίπεδο στο οστό

**Κλινικά δεδομένα
της αντιοστεοπορωτικής δράσης
των δραστικών αναλόγων της ορμόνης D**

Μεταανάλυση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έναντι placebo

**Αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη
υπερτερούν από την απλή βιταμίνη D
ως προς την αύξηση της οστικής μάζας
στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση**

Effect-size στην οστική απώλεια

- Αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη έναντι του placebo: **0,36**
- Απλή βιταμίνη D έναντι του placebo: **0,17**

Αλφακαλσιδόλη = Καλσιτριόλη

$p=0,0005$

Μεταανάλυση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έναντι placebo

Αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη

υπερτερούν από την απλή βιταμίνη D

ως προς την ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων

στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Rate difference στην πρόληψη των καταγμάτων

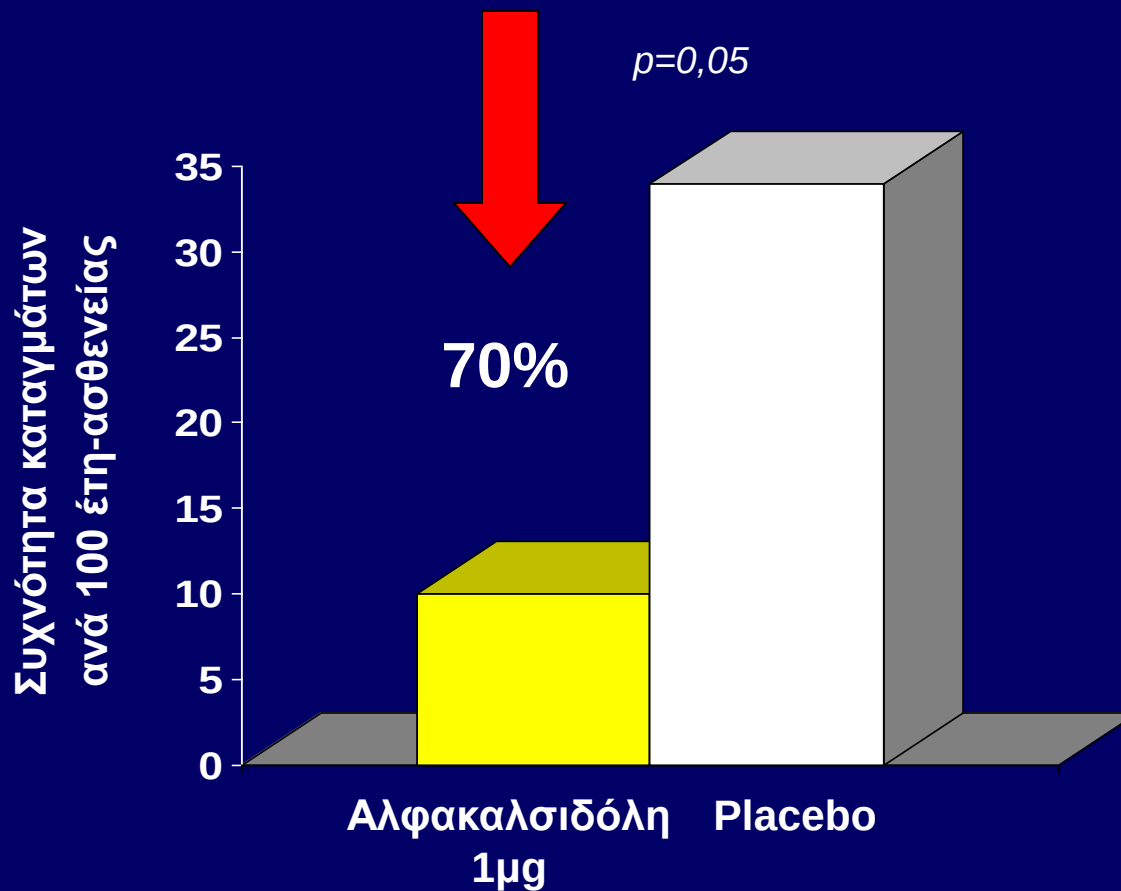
• Αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη έναντι placebo: **10%**
(95% CI 2-17)

• Απλή βιταμίνη D έναντι του placebo: **2%**
(ns)

$p=0,0001$

Αλφακαλσιδόλη = Καλσιτριόλη

Εγκατεστημένη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση: μείωση της συχνότητας νέων σπονδυλικών καταγμάτων

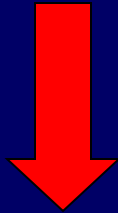


- RCT, 1 έτος
- 67 γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα

Γεροντική οστεοπόρωση:

μείωση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου

**Συχνότητα
κατάγματος του ισχίου**

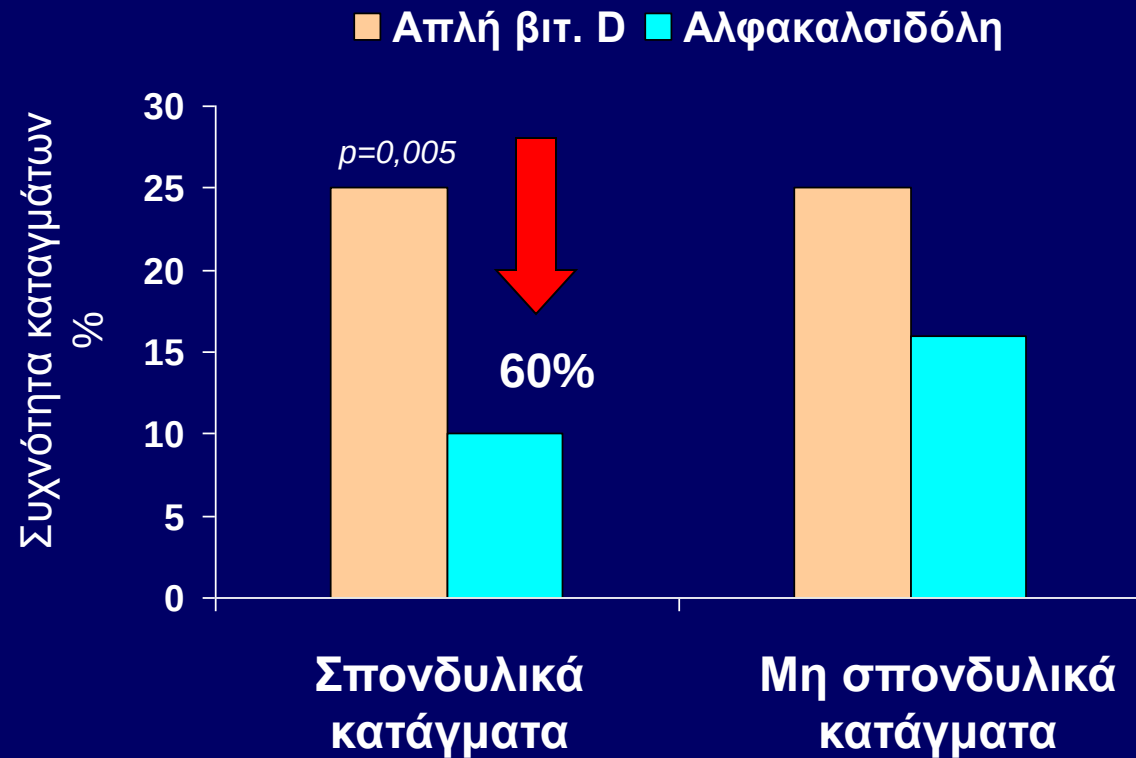


**Μείωση κατά 39%
σε όσες έλαβαν ορμόνη D**

- Επιδημιολογική μελέτη, 3 έτη
- επί 11.377 γυναίκες >65 ετών,
675 γυναίκες έλαβαν
0,5 μ g one-alpha ή calcitriol

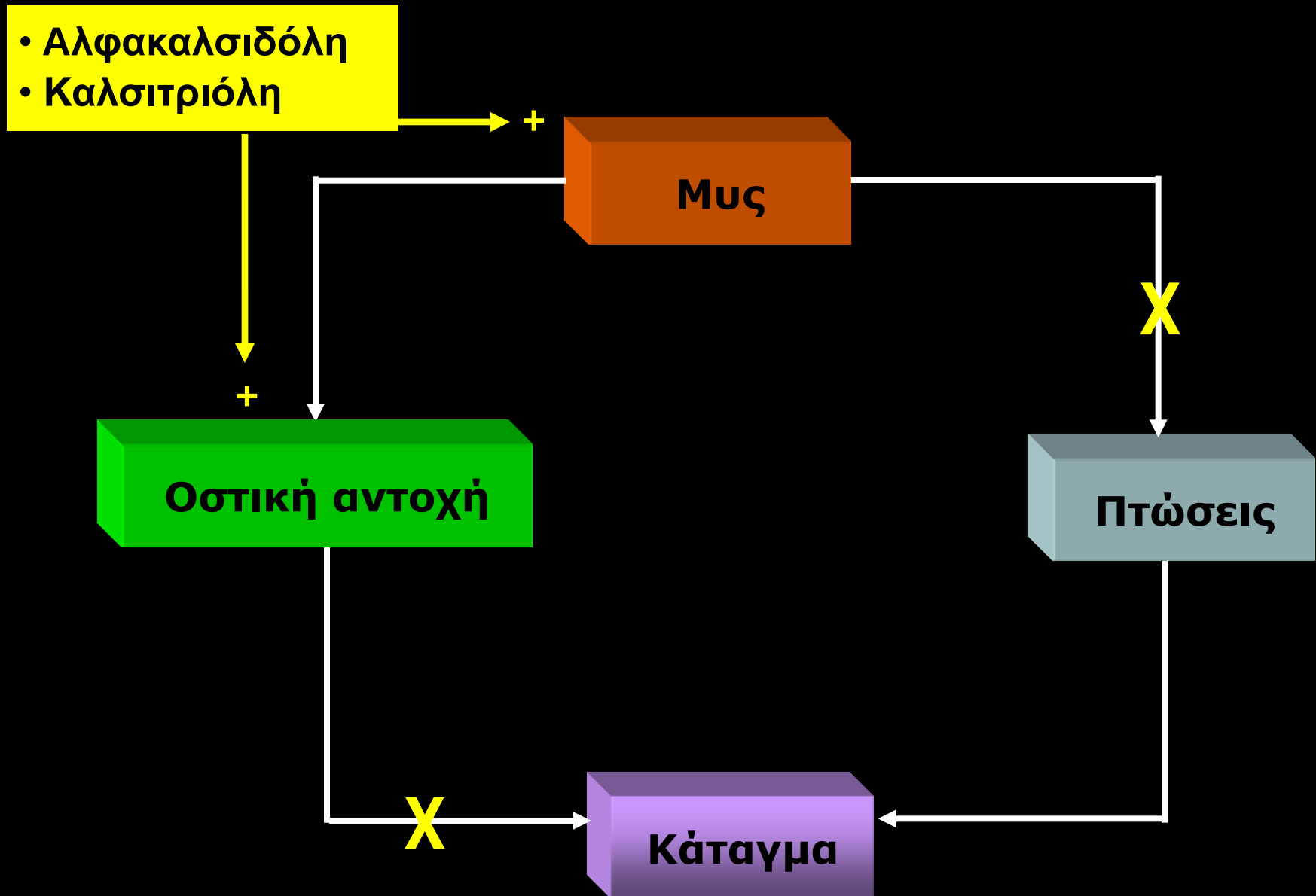


Εγκατεστημένη κορτιζονογενής οστεοπόρωση: πρόληψη νέων καταγμάτων



- RCT, 3 έτη
- 204 ασθενείς έλαβαν 500mg Ca και -1μg one alpha ή -1000IU βιτ.D₃

Η αντιστεοπορωτική δράση της ορμόνης D



Πτώσεις

- ❖ 1 στα 3 άτομα ≥ 65 ετών έπεσαν μέσα στο σπίτι το προηγούμενο έτος^{1,2}
- ❖ 5% των πτώσεων οδηγούν σε κάταγμα (2 στα 5 είναι κατάγματα του ισχίου)³
- ❖ Πρόσφατα αποδείχθηκαν ως risk factor και για τα σπονδυλικά κατάγματα⁴

¹Blake AJ, et al. *Age Ageing* 1988;17:365-72.

²Tromp AM, et al. *J Bone Miner Res* 1998;13:1932-9.

³Runge M. *Z Gerontol Geriatr* 1997;30:267-75.

⁴Nevitt MC, et al. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-40.

Αίτια των πτώσεων

Για κάθε 100 πτώσεις έχουν βρεθεί 300-400 αιτίες

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου των πτώσεων:

- **μείωση της μυϊκής ισχύος (σαρκοπενία)**
- **προβλήματα στη στάση και τη βάδιση**
- **διαταρχές της όρασης**
- **λήψη φαρμάκων**
- **διανοητική έκπτωση**

Βιταμίνη D και μυϊκή ισχύς

- Οι μύς και τα νεύρα εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D (VDRs)
- Η βιταμίνη D μέσω των VDRs ρυθμίζει το μεταβολισμό του Ca στους μύς ελέγχοντας τη σύσπαση και τη χαλάρωσή τους
- Ο αριθμός και η χημική συγγένεια των VDRs καθώς και τα επίπεδα της ορμόνης D στον ορό ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας

The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures

E. Schacht¹, F. Richy², J-Y. Reginster²

¹Department of Rheumatology and Rehabilitation, University Clinic Balgrist, Zurich/Switzerland,

²University of Liège, Faculty of Medicine, Public Health, Epidemiology and Health Economics Unit, Sart-Tilman, Belgium

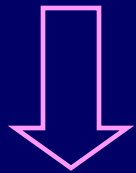
Η θεραπεία με αλφακαλσιδόλη:

- αυξάνει τον αριθμό και τη διάμετρο των μυϊκών ινών τύπου II A σε βιοψίες μυός σε οστεοπορωτικούς ασθενείς **Sørensen OH**, et al. *Clin Science* 1979;56:157-61.
- βελτιώνει τη μυϊκή ισχύ και τη μυϊκή λειτουργικότητα σε ηλικιωμένες γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D **Verhaar HJJ**, et al. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:455-60.
- αυξάνει στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την απλή βιταμίνη D τη μυϊκή ισχύ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και φυσιολογικά επίπεδα D στον ορό **Scharla SH**, et al. *Arthritis Rheum* 2003;23:268-74.

Μεταανάλυση 5 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (1237 ασθενείς) χορήγησης βιταμίνης D έναντι placebo ή ασβεστίου

Συχνότητα των πτώσεων

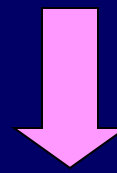
Σε 613 ασθενείς
που λάμβαναν
απλή βιταμίνη D
έναντι placebo
ή μόνο ασβέστιο



17%

(ns)

Σε 626 ασθενείς
που λάμβαναν
ορμόνη D
έναντι placebo
ή μόνο ασβέστιο



29%

(OR: 0,71 95%CI 0,55-0,92)

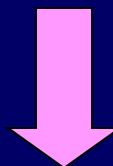


Η αλφακαλσιδόλη και οι πτώσεις

- 378 μη ιδρυματικοί άνδρες και γυναίκες > 70 ετών με φυσιολογική Vit D
- RCT 3 ετών 1μg αλφακαλσιδόλη vs placebo (διαιτητικό ασβέστιο)

Συχνότητα των πτώσεων:

ποσοστό πρόληψης πτώσεων
αλφακαλσιδόλη έναντι placebo
(>500mg διαιτητικό Ca ημερησίως)



54%

(OR: 0,46 95%CI 0,22-0,99)

Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures

J. D. Ringe · E. Schacht

Received: 2 December 2008 / Accepted: 12 December 2008
© Springer-Verlag 2009

Abstract There are no general accepted strategies for combined drug treatments in osteoporosis, while in other important chronic diseases combinations of different medications are used as a rule to improve therapeutic results and reduce the risk of adverse events. It is suggested that the success of combined treatments is related to the different modes of action of the respective single therapies. On the other hand it was shown that a strong antiresorptive bisphosphonate is able to blunt at least in part the effects of anabolic parathyroid hormone peptides Calcitriol, the

(Alfacalcidol-Alendronate-Combined) we studied 90 patients with established osteoporosis (57 women, 33 men) over two years after alternate allocation to three treatment arms (alfacalcidol plus calcium, alendronate plus plain vitamin D and Ca, and alendronate plus alfacalcidol and Ca). During the 2-year-study we observed the significantly highest lumbar spine and hip BMD increases in the combined treatment group ($p < 0.001$). The number of patients with new vertebral and non-vertebral fractures after 2 years was 9 with alfacalcidol alone, 10 with alfacalcidol and plain

Συνδυαστική θεραπεία της οστεοπόρωσης

Αλενδρονάτη εβδομαδιαία και αλφακαλσιδόλη καθημερινά

Rheumatol Int
DOI 10.1007/s00296-006-0288-z

ORIGINAL ARTICLE

Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial)

J. D. Ringe · P. Farahmand · E. Schacht · A. Rozebral

Received: 29 November 2006 / Accepted: 5 December 2006
© Springer-Verlag 2007

Abstract A combined therapy with the strongly anti-resorptive Alendronate and the pleiotropically acting D-hormone analogue Alfacalcidol may have additive effects on bone quality, falls and fracture risk in established osteoporosis. The aim of this study (Alfacalcidol Alendronate Combined—AAC) was to compare the

(LUNAR Prodigy, GE, USA) at the beginning and after 12 and 24 months. During the 2-year-study we observed descriptively significant increases at the lumbar spine of 3.0% in group A compared to baseline, of 5.4% in group B and of 9.6% in group C, respectively. The superiority of the Alendronate + Alfacalcidol

AAC trial

- 90 ασθενείς με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή ανδρική) και τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κατάγματα
- RCT, single-blind, διάρκειας 2 ετών

Group A:

1 µg αλφακαλσιδόλη + 500 mg ασβέστιο ημερησίως

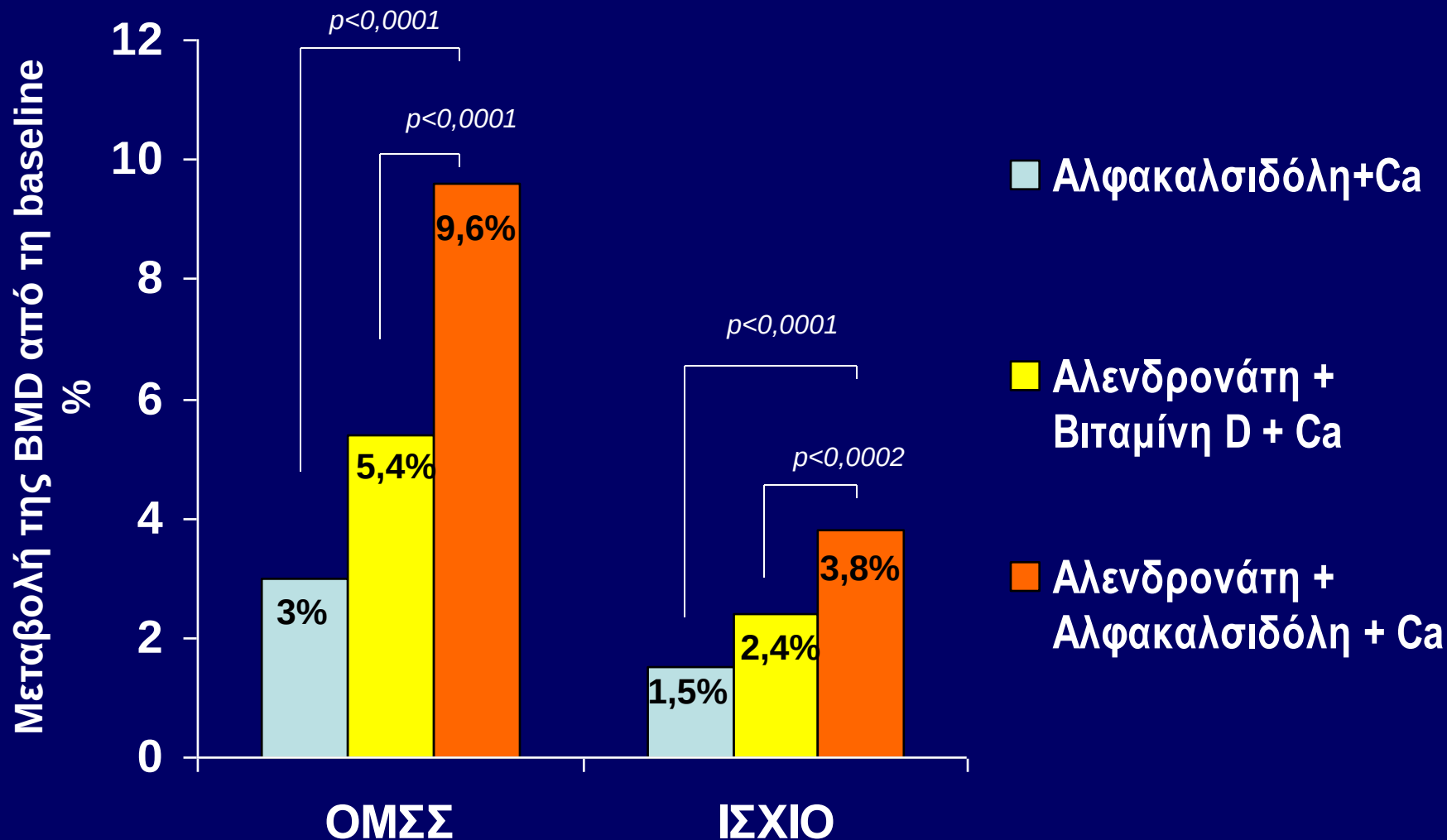
Group B:

**70 mg αλενδρονάτη εβδομαδιαίως
+ 1000 mg ασβέστιο + 1000 IU βιταμίνη D ημερησίως**

Group C:

**70 mg αλενδρονάτη εβδομαδιαίως
+ 1 µg αλφακαλσιδόλη + 500 mg ασβέστιο ημερησίως**

1. Αύξηση της οστικής πυκνότητας σε 2 έτη



2. Μείωση των καταγμάτων σε 2 έτη

	Αλφακαλσιδόλη	Αλενδρονάτη + Βιταμίνη D	Αλενδρονάτη + Αλφακαλσιδόλη
Ασθενείς με νέο σπονδυλικό κάταγμα:	5	4	1
Ασθενείς με νέο μη σπονδυλικό κάταγμα:	4	6	1

- Συνδυασμός έναντι αλφακαλσιδόλης: $p < 0,02$
- Συνδυασμός έναντι αλενδρονάτης + βιτ. D: $p < 0,01$

3. Μείωση των πτώσεων σε 2 έτη

Αλφακαλσιδόλη

Αλενδρονάτη +
Βιταμίνη D

Αλενδρονάτη +
Αλφακαλσιδόλη

Αριθμός πτώσεων:

5

11

4

• Συνδυασμός έναντι αλενδρονάτης + βιτ. D: $p < 0,04$

4. Μείωση της ραχιαλγίας σε 2 έτη

Αλφακαλσιδόλη

Αλενδρονάτη +
Βιταμίνη D

Αλενδρονάτη +
Αλφακαλσιδόλη

Αριθμός ασθενών
χωρίς ραχιαλγία:

43,3%

30,0%

24,8%

4. Όχι σημαντικός κίνδυνος υπερασβεστιαμίας/ουρίας

	Αλφακαλσιδόλη	Αλενδρονάτη + Βιταμίνη D	Αλενδρονάτη + Αλφακαλσιδόλη
Υπερασβεστιαμία:	0	0	0
Ήπια υπερασβεστιουρία:	4	0	1

Πειραματικά μοντέλα:

Η υπερασβεστιουρική δράση της αλφακαλσιδόλης αντιρροπείται από την υπασβεστιαμική δράση των διφωσφονικών

Erben RG, et al. J Bone Miner Res 2002;17:1498-11.

Ασφάλεια

της αλφακαλσιδόλης

- Όχι συχνά υπερασβεστιουρία
- Σπάνια υπερασβεστιαμία

Orimo H, et al. Acta Rheumatol 1994;19(Suppl):27-30

13.550 ασθενείς >60 ετών με χρόνια οστεοαρθρίτιδα: 10.000 με οστεοαρθρίτιδα και 3.550 με οστεοαρθρίτιδα και οστεοπόρωση

- Υπερασβεστιαμία
- Νεφρολιθίαση

Αντένδειξη:

- Υπερασβεστιαμία

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχο:

- Υπερασβεστιουρία
- Επιβεβαιωμένη νεφρολιθίαση

Σκαραντάβος και

1μg one-alpha

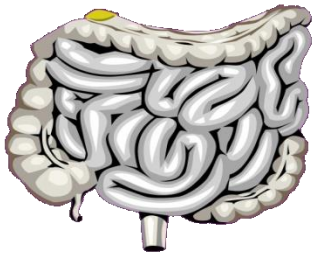
➤Υπερασβεστιαμία <1%

➤Υπερασβεστιουρία <3%

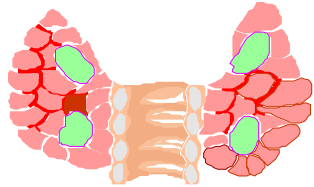
για 1 έτος:

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πλειοτροπική αντιοστεοπορωτική δράση της βιταμίνης D



Απορρόφηση ασβεστίου



Παραγωγή παραθορμόνης



Οστική απορρόφηση



Οστική παραγωγή
Οστική επιμετάλλωση



Μυϊκή ισχύς

- βελτίωση της οστικής αντοχής
- μείωση των πτώσεων

**Η χορήγηση βιταμίνης D
είναι απαραίτητη
σε οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα
για την πρόληψη ή τη θεραπεία
όλων των τύπων της οστεοπόρωσης**

Πλεονεκτήματα χορήγησης της αλφακαλσιδόλης

1. Έναντι της απλής βιταμίνης D:

- προάγει τις δράσεις της ενεργού ορμόνης D στους ασθενείς με επάρκεια και σε εκείνους με ανεπάρκεια βιταμίνης D στο αίμα

2. Έναντι της καλσιτριόλης:

- είναι ασφαλέστερη και σε δόσεις μέχρι 1μg ημερησίως δεν προκαλεί υπερασβεστιαμία

Δόσεις στην οστεοπόρωση

Απλή βιταμίνη D

- >800 IU ημερησίως

σε συνδυασμό με 1200mg Ca

Αλφακαλσιδόλη

- 0,5 μg ημερησίως στην πρόληψη
- 1,0 μg ημερησίως στη θεραπεία

Με πιθανή προσθήκη αβεστίου μέχρι 500mg ημερησίως

**Σε σοβαρή οστεοπόρωση
με κατάγματα και τάση για πτώσεις
η αλφακαλσιδόλη πρέπει
να χορηγείται σε θεραπείες συνδυασμού
κυρίως μαζί με διφωσφονικά**

