

· 论 著 ·

双膦酸盐治疗骨质疏松症时每日补充维生素 D 800 ~ 1200 IU 是否足够?

李毅中^{1*} 郭良瑞¹ 蔡思清² 颜丽笙² 庄华烽¹ 王培文¹

1. 福建医科大学附属第二医院骨科, 泉州 362000

2. 福建医科大学附属第二医院放射科, 泉州 362000

中图分类号: R445 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0257-04

摘要: 目的 观察双膦酸盐治疗时每日补充 800 ~ 1200 IU 维生素 D 是否可以获得理想的 25 羟维生素 D(25OHD)水平。方法 将 112 例骨质疏松症女性患者根据补充维生素 D 的剂量分为 800 IU 组和 1200 IU 组,在双膦酸盐治疗前和 16 周时检测血清 25OHD,比较治疗前后 25OHD 的变化和获得理想 25OHD 水平的患者例数。结果 112 例患者治疗前 25OHD 24.26 ± 7.98 ng/ml, 治疗 16 周时 25OHD 32.04 ± 8.12 ng/ml。补充维生素 D 800 IU 组治疗后 25OHD 提高 5.08 ± 8.35 ng/ml, 25OHD ≥ 30 ng/ml 患者为 55.56%, 25OHD ≥ 33 ng/ml 为 38.89%; 补充维生素 D 1200 IU 组治疗后 25OHD 提高 10.29 ± 8.20 ng/ml, 25OHD ≥ 30 ng/ml 患者为 60.34%, 25OHD ≥ 33 ng/ml 为 46.55%。结论 双膦酸盐治疗时每日补充维生素 D 800 ~ 1200 IU 可以显著提高 25OHD 水平,但仍然约有 50% 的患者不能达到理想的血清 25OHD 水平。

关键词: 维生素 D; 双膦酸盐; 骨质疏松; 剂量

Is vitamin D supplement of 800 - 1200 IU/d enough in the biphosphonates therapy for osteoporosis?

LI Yizhong¹, GUO Liangrui¹, CAI Siqing², Yan lisheng², ZHUANG Huafeng¹, WANG Peiwen¹

1. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

2. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: LI Yizhong, Email: doctorlyz@sina.com

Abstract: Objective To study that the daily supplement of 800 - 1200 IU of vitamin D is enough or not to obtaining ideal 25OHD levels in the biphosphonate therapy for osteoporosis. **Methods** 112 female patients with osteoporosis were divided into 800 IU group and 1200 IU group according to the doses of vitamin D supplements. Serum 25OHD was checked before and 16 weeks after biphosphonate therapy. The 25OHD levels and the patients with ideal 25OHD were compared before and after biphosphonate therapy. **Results** 25OHD was 24.26 ± 7.98 ng/ml before the therapy and was 32.04 ± 8.12 ng/ml 16 weeks after the therapy. In 800 IU group, 25OHD increased by 5.08 ± 8.35 ng/ml with 55.56% patients' 25OHD ≥ 30 ng/ml, with 38.89% patients' 25OHD ≥ 33 ng/ml. In 1200 IU group, 25OHD increased by 10.29 ± 8.20 ng/ml with 60.34% patients' 25OHD ≥ 30 ng/ml, with 46.55% patients' 25OHD ≥ 33 ng/ml. **Conclusion** The daily supplements of vitamin D 800 - 1200 IU significantly improved the 25OHD level in the biphosphonate therapy for osteoporosis. But about 50% of the patients still did not achieve the ideal 25OHD levels.

Key words: Vitamin D; Biphosphonates; Osteoporosis; Doses

骨质疏松症是常见于老年人特别是绝经后妇女的疾病,随着社会老龄化,骨质疏松症发病率升高,骨质疏松症的严重后果就是引起骨折如髋部骨折和椎体骨折等,降低患者生活质量和增加死亡率^[1,2]。双膦酸盐是治疗骨质疏松症的一线药物,可以有效降低骨折率和死亡率^[3]。在给予双膦酸盐的同时

补充维生素 D 是必须的,维生素 D 对肠道钙的吸收和骨骼健康十分重要,许多研究发现患者的血清 25 羟维生素 D(25OHD)水平与脆性骨折相关,并影响双膦酸盐的治疗效果,那么在双膦酸盐治疗时,每日补充 800 ~ 1200 IU 维生素 D 能否获得理想的 25OHD 水平? 我们对 112 例患者进行观察,现报告如下。

*通讯作者: 李毅中, Email: doctorlyz@sina.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

2013 年 1 月至 2015 年 3 月,我们将 112 例骨质疏松症女性患者纳入研究对象,纳入条件:1. 年龄 ≥ 50 岁, 2. 股骨颈或腰椎骨密度 T 值 ≤ -2.5 , 3. 原发性骨质疏松症,4. 初次接受双膦酸盐等抗骨质疏松治疗。年龄:50 ~ 81 岁,平均 64.8 ± 8.5 岁。双膦酸盐使用情况:阿伦磷酸钠 89 例,唑来膦酸 15 例,利塞膦酸 8 例。根据普通维生素 D 补充剂量,分为 800 IU 组和 1200 IU 组。在治疗前和双膦酸盐治疗 16 周时分别测量血清 25OHD,观察不同剂量维生素 D 补充对 25OHD 的提升作用,将 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 作为正常值和将 $25\text{OHD} \geq 33 \text{ ng/ml}$ 作为有利于双膦酸盐获得最佳疗效值,观察不同剂量维生素 D 补充后二组患者 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 和 33 ng/ml 的例数。

1.2 血清 25OHD 检测

25OHD 是目前公认的反映体内维生素 D 状态的最好指标,在早晨 10 时前抽取患者空腹静脉血

3ml,采用 ROCHE 检测仪器(仪器型号:Cobas e 601),试剂为 ROCHE 公司生产的 Vitamin D Total,检测方法是电化学发光法。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,并做方差齐性检验;率的比较采用 χ^2 检验并用 χ^2 分割法两两比较检验。使用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

112 例患者治疗前 25OHD 为 $4 \sim 41.65 \text{ ng/ml}$,平均 $24.26 \pm 7.98 \text{ ng/ml}$,78.6% 的患者 $25\text{OHD} < 30 \text{ ng/ml}$;治疗 16 周时 25OHD 为 $9.9 \sim 57.32 \text{ ng/ml}$,平均 $32.04 \pm 8.12 \text{ ng/ml}$ 。补充维生素 D 800 IU 组治疗前 25OHD 为 $26.16 \pm 8.06 \text{ ng/ml}$,16 周时提高到 $31.25 \pm 9.24 \text{ ng/ml}$,提高 $5.08 \pm 8.35 \text{ ng/ml}$;1200 IU 组治疗前 25OHD 为 $22.48 \pm 7.55 \text{ ng/ml}$,16 周时提高到 $32.77 \pm 6.93 \text{ ng/ml}$,提高 $10.29 \pm 8.20 \text{ ng/ml}$ (表 1)。

表 1 补充维生素 D 治疗前后 25OHD 情况
Table 1 25OHD level before and after vitamin D supplement

	例数 cases	治疗前 25OHD (ng/ml) 25OHD before treatment (ng/ml)	治疗后 25OHD (ng/ml) 25OHD after treatment (ng/ml)	治疗前后 25OHD 变化值 (ng/ml) 25OHD changes before and after treatment	P_1	P_2	P_3
800 IU 组 Group 800 IU	54	26.16 ± 8.06	31.25 ± 9.24	5.08 ± 8.35	0.003	0.000	0.001
1200 IU 组 Group 1200 IU	58	22.48 ± 7.55	32.77 ± 6.93	10.29 ± 8.20			

P_1 : 800 IU 组治疗前后比较。 P_2 :1200 IU 组治疗前后比较 P_3 : 治疗后 800 IU 组与 1200 IU 组治疗前后 25OHD 变化值比较

治疗前后患者 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 和 33 ng/ml 的情况:补充维生素 D 800 IU 组患者治疗前 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 有 15 例(27.78%), $25\text{OHD} \geq 33 \text{ ng/ml}$ 有 10 例(18.52%);16 周时 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 有 30 例(55.56%), $25\text{OHD} \geq 33 \text{ ng/ml}$ 有 21 例(38.89%),均较治疗前显著增多。补充维生素 D 1200 IU 组患者治疗前 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 有 9 例(15.52%), $25\text{OHD} \geq 33 \text{ ng/ml}$ 有 5 例(8.62%);16 周时 $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/ml}$ 有 35 例(60.34%), $25\text{OHD} \geq 33 \text{ ng/ml}$ 有 27 例(46.55%),均较治疗前非常显著增多(表 2)。

3 讨论

维生素 D 对骨骼和肌肉的发育和功能是十分

重要的,促进肠钙的吸收,对骨骼健康,保持肌力,改善身体平衡稳定性和降低骨折风险有益。然而,维生素 D 不足是一个全球性问题,在绝经后妇女维生素 D 不足相当普遍,泰国为 47%,马来西亚 49%,日本 90%,韩国 92%^[4,5]。在我国北京 89% 的青少年女性维生素 D 不足,48% 的老年人维生素 D 缺乏^[6,7]。即使在我国亚热带海滨城市,冬春季节骨科患者维生素 $\text{D}_3 < 30 \text{ ng/ml}$ 达 93%^[8]。维生素 D 状况是影响维生素 D 补充剂量的因素之一,骨质疏松症患者的 25OHD 水平如何呢? Lip 等^[9] 报告对 2606 位绝经后骨质疏松症的女性的维生素 D 水平的国际性流行病学调查结果,发现 64% $25\text{OHD} < 30 \text{ ng/ml}$ 。Gallacher 等^[10] 报告在 548 例 60 岁以上髌部骨折患者中,97.8% 25OHD 的水平 $< 70 \text{ nmol/L}$,

表 2 补充不同剂量维生素 D 治疗前后 25OHD ≥ 30 ng/ml 或 33 ng/ml 的患者例数比较Table 2 Comparison of patients with 25OHD ≥ 30 ng/ml or 33 ng/ml before and after treatment in the different doses of vitamin D supplement

	例数 cases	治疗前 25OHD ≥30 ng/ml(例数) 25OHD ≥30 ng/ml before treatment (cases)	治疗后 25OHD ≥30 ng/ml(例数) 25OHD ≥30 ng/ml after treatment (cases)	<i>P</i> 值	治疗前 25OHD ≥33ng/ml (例数) 25OHD ≥33 ng/ml before treatment (cases)	治疗后 25OHD ≥33 ng/ml (例数) 25OHD ≥33 ng/ml after treatment (cases)	<i>P</i> 值
800 IU 组 Group 800 iu	54	15	30	0.003	10	21	0.033
1200 IU 组 Group 1200 IU	58	9	35	0.000	5	27	0.000

91.6% < 50 nmol/L。Sakuma 等^[11]报告 62% 的髌部骨折患者 25OHD < 20 ng/ml, 其中 20% 维生素 D 不足者存在继发性甲状旁腺激素升高。本组治疗前有 78.6% 的患者 25OHD < 30 ng/ml。显然多数骨质疏松患者存在维生素 D 不足或缺乏, 补充维生素 D 是必须的。影响维生素 D 补充剂量的另一个因素是确定正常人血清 25OHD 水平, Dawson-Hughes B 等^[12]10 位 IOF 工作组认为 25OHD 水平与降低跌倒和骨折率相关, 预防跌倒需要 25OHD 在 60 nmol/L (24 ng/ml) 以上, 降低非椎体骨折的平均 25OHD 的水平为 66 nmol/L (26.4 ng/ml), 降低髌部骨折的 25OHD 的水平为 74 nmol/L (29.6 ng/ml) 或更高, 因此血清 25OHD 的理想水平定为 75 nmol/L (30 ng/ml) 是合适的。双膦酸盐是目前治疗骨质疏松症的一线药物, 阿伦膦酸钠、利塞膦酸、唑来膦酸广泛在临床使用, 双膦酸盐治疗达到最佳疗效所需要的 25OHD 水平也影响到维生素 D 的补充剂量, 许多研究发现患者的 25OHD 的水平影响双膦酸盐的疗效, Adami S 等^[13]报告 1515 例绝经后女性在平均接受抗骨吸收药物治疗 13 个月后, 25OHD ≥ 20 ng/ml 的患者腰椎骨密度提高 2.3%, 全髌骨密度提高 1.88%, 股骨颈骨密度提高 0.93%, 新发骨折率为 8.8%; 而 25OHD < 20 ng/ml 的患者腰椎骨密度降低 0.54%, 全髌骨密度仅提高 0.13%, 股骨颈骨密度降低 1.13%, 新发骨折率达 12.3%。Ishijima M 等^[14]认为 25OHD 25 ng/ml 是有利于阿伦膦酸钠提高骨密度的最低水平, 在治疗 6 个月后, 25OHD < 25 ng/ml 患者腰椎骨密度仅增加 3.3%, 而 25OHD ≥ 25 ng/ml 患者腰椎骨密度增加 6.8%。Carmel AS 等^[15]认为 25OHD ≥ 33 ng/ml 可以使双膦酸盐治疗取得最佳疗效, 治疗有效率提高 4.5 倍。因此血清 25OHD ≥ 30 ng/ml 或 33 ng/ml 可能是维生素 D 的发挥最佳作用和获得双膦酸盐最佳疗效所需要的水

平。各个防治骨质疏松的相关指南都强调补充维生素 D 的重要性, 关于维生素 D 的补充剂量, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定的原发性骨质疏松症诊治指南建议, 老年人每日补充维生素 D 400 ~ 800 IU, 在骨质疏松治疗时, 每日补充维生素 D 800 ~ 1200 IU^[16]。绝经后妇女骨质疏松症诊断和处理的欧洲指南推荐 50 岁以上男女每日至少补充维生素 D 800 IU^[17]; 美国骨质疏松基金会 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 推荐 50 岁及以上人群每日补充维生素 D 800 ~ 1000 IU^[18]; 国际骨质疏松基金会 (IOF) 推荐老年人每日补充维生素 D 800 IU, 对于肥胖人群、骨质疏松患者、已知维生素 D 吸收不良患者和具有高风险患维生素 D 不足或缺乏的人群推荐提升维生素 D 补充量到 2000 IU^[12]。那么在使用双膦酸盐治疗时, 每日补充 800 ~ 1200 IU 的维生素 D 能使患者达到血清 25OHD ≥ 30 ng/ml 或 33 ng/ml 这个理想目标值吗? Aarwal N 等^[19]报告绝经后健康女性每日补充维生素 D 1000 IU 3 个月, 仅能使 22.2% 女性的 25OHD ≥ 30 ng/ml。Talmar SA 等^[20]研究显示每日补充维生素 D 800 IU 3 个月, 可以使 25OHD 从 46.9 ± 20.6 nmol/L 提高到 71.4 ± 21.5 nmol/L, 而每日补充维生素 D 剂量提高到 2000 IU, 3 个月后 25OHD 达到 87.3 ± 27.0 nmol/L; 但是要使所有个体 25OHD ≥ 75 nmol/L, 对于 25OHD > 45 nmol/L 的人, 要每日补充维生素 D 2800 IU, 对于 25OHD < 45 nmol/L 的人, 要每日补充维生素 D 4000 IU。本研究显示每日补充维生素 D 800 IU, 连续 16 周, 可提高 25OHD 5.08 ± 8.35 ng/ml, 可使患者 25OHD ≥ 30 ng/ml 的比例从治疗前的 27.78% 提高到 55.56%, 25OHD ≥ 33 ng/ml 的比例从治疗前 18.52% 提高到 38.89%; 每日补充维生素 D 1200 IU, 连续 16 周, 可提高 25OHD 10.29 ± 8.20 ng/ml, 可使患者 25OHD ≥ 30

ng/ml 的比例从治疗前 15.52% 提高到 60.34%, 25OHD $\geq$ 33 ng/ml 的比例从治疗前 8.62% 提高到 46.55%;每日补充 1200 IU 维生素 D 的效果显著优于每日补充 800 IU 维生素 D。但是也发现尽管每日补充 800 ~1200 IU 的维生素 D, 仍然有 41.96% 的患者 25OHD < 30 ng/ml 和 57.14% 的患者 25OHD < 33 ng/ml, 并不能达到理想的血清 25OHD 水平, 因此在双膦酸盐治疗骨质疏松症时监测 25OHD 十分重要, 维生素 D 补充剂量应采用个体化原则, 对于血清 25OHD 水平未能达到理想目标值的患者, 应考虑加大维生素 D 的补充量或补充活性维生素 D, 以确保患者获得最大的疗效。

【参 考 文 献】

- [1] Li YZ, Lin JK, Wang PW, et al. Effect of Time Factors on the Mortality in Brittle Hip Fracture [J]. J Orthop Surg Res. 2014; 9:37.
- [2] 王培文, 李毅中, 林金矿, 等. 脆性髋部骨折的近期死亡率及相关危险因素[J]. 中华骨科杂志, 2014; 34(7): 730-735.
Wang PW, Li YZ, Lin JK, et al. The early mortality and related risk factors of fragile hip fracture [J]. Chin J Orthop, 2014; 34(7): 730-735. (in Chinese)
- [3] Lyles KW, Colon-eremic CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. N Engl J Med, 2007, 357(18): 1799-1809.
- [4] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(11): 1807-1820.
- [5] Lim SK, Kung AWC, Sompongse S, et al. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 99-106.
- [6] Foo LH, Zhang Q, Zhu K et al. Vitamin D status and its relationship with bone mass in healthy adolescent girls in China [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2005, 14(supplement): S40.
- [7] Yan L, Prentice A, Zhang H, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone concentrations in Chinese women and men from north-east of the People's Republic of China [J]. Eur J Clin Nutr, 2000, 54(1): 68-72.
- [8] 李毅中, 潘源城, 庄华烽, 等. 亚热带海滨城市就医人群 25(OH)维生素 D 水平[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(10): 912-917.
Li YZ, Pan YC, Zhuang HF, et al. The 25-(OH)-vitamin D level in patients living in a subtropical seaside city [J]. Chin J Osteoporosis, 2012, 18(10): 912-917.
- [9] Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation [J]. J Intern Med. 2006; 260: 245-254.
- [10] Gallacher SJ, McQuillan C, Harkness M, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures [J]. Curr Med Res Opin. 2005; 21(9): 1355-1361.
- [11] Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture [J]. Osteoporos Int, 2006; 17: 1608-1614.
- [12] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(7): 1151-1154.
- [13] Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2009; 20: 239-244.
- [14] Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women [J]. Calcif Tissue Int, 2009; 85: 398-404.
- [15] Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is $\geq$ 33 ng/ml [J]. Osteoporos Int, 2012; 23: 2479-2487.
- [16] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南 (2011) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011; 4(1): 2-17.
China Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis (2011) [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2011; 4(1): 2-17.
- [17] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2013; 24: 23-57.
- [18] Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2014; 25(10): 2359-2381.
- [19] Aarwal N, Mithal A, Dhillon V, et al. Effect of two different doses of oral cholecalciferol supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in healthy Indian postmenopausal women: A randomized controlled trial [J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013; 17(5): 883-889.
- [20] Talmar SA, Aloia JF, Pollack S, et al. Dose response to vitamin D supplementation among postmenopausal African American women [J]. Am J Clin Nutr. 2007; 86(6): 1657-1662.

(收稿日期: 2015-04-05)