

3. Starptautiskā vitamīna D diena Latvijā

2. novembris 2023.g.

MĪTI UN FAKTI



INGVARS RASA

Latvijas Osteoporozes un Kaulu Metabolo slimību asociācija

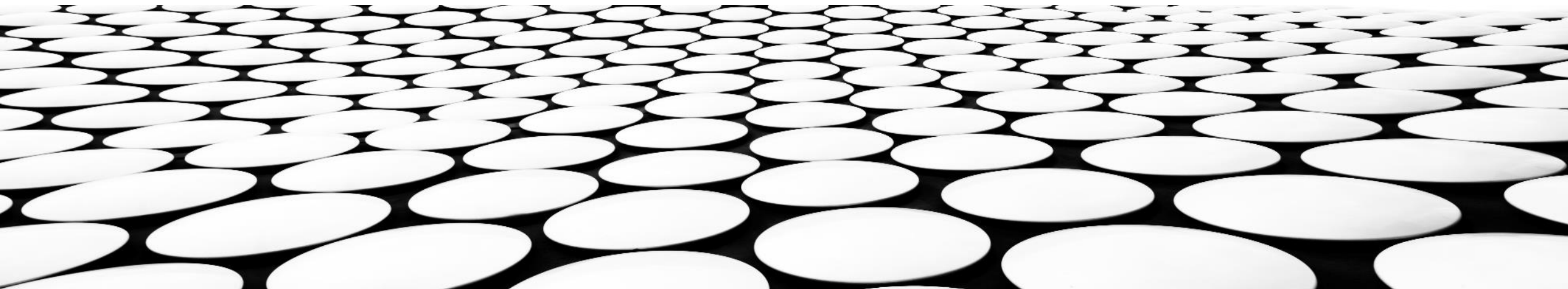
RAKUS stacionārs Gaīlezers

Rīgas Stradiņa Universitāte

2. novembris 2023



Mīts Nr.1 Vitamīns D neietekmē mirstību



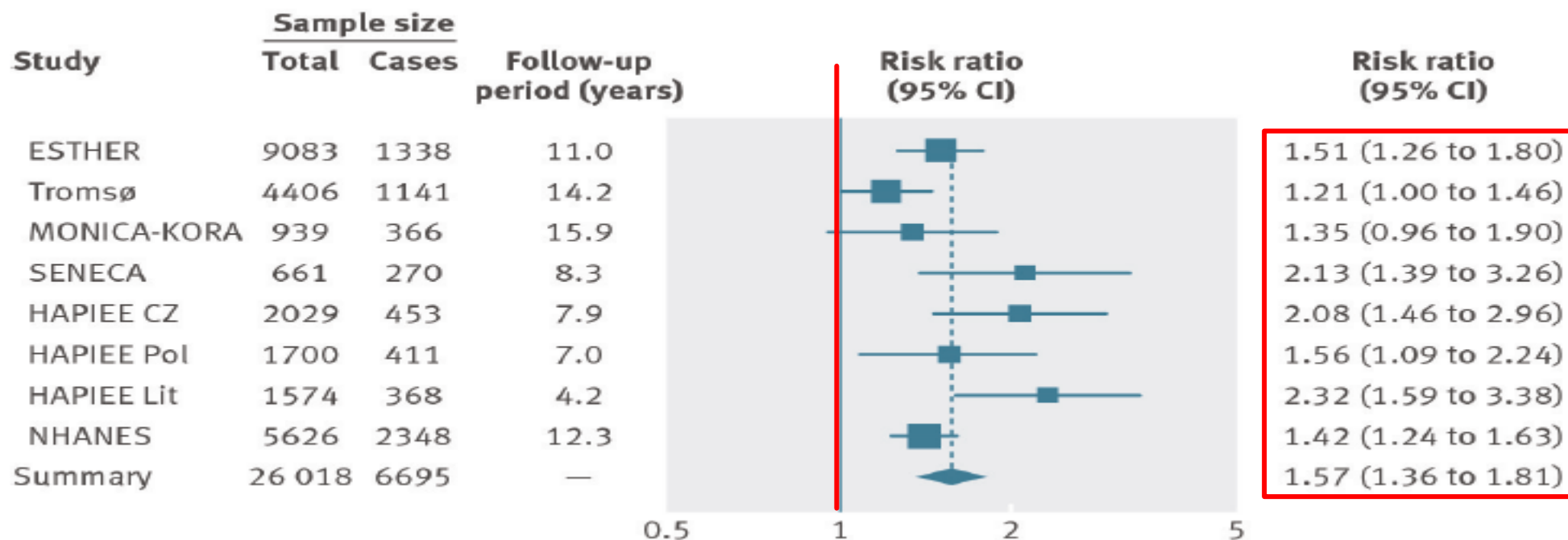
VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA (SCHOTTKER ET AL. BMJ 2014;348:G3656)

- Pastāv konsekventi epidemioloģiskie dati, ka mirstība ir visaugstākā tiem cilvēkiem, kuriem 25(OH)D serumā smags vitamīna D deficīts ar tā koncentrāciju <10 ng/mL vai vitamīna D deficīts ar tā koncentrāciju <20 ng/mL.
- Schottker et al. veica **8 kohortu** metaanalīzi no Eiropas un ASV izlases populācijām.
(Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States BMJ 2014;348:g3656 doi: 10.1136/bmj.g3656 Published 17 June 2014)
- Analīze veikta, apkopojot datus par **6685 pētījuma dalībniekiem**, klasificējot tos vitamīna D seruma 25(OH)D kvintilēs.
- Šajā 8 kohortu pētījuma metaanalīzē no Eiropas un Amerikas Savienotajām Valstīm mirstība nemainīgi bija visaugstākā tiem, kuri atradās zemākajā 25 (OH) D kvintilē. no jebkādiem cēloņiem Mirstība nemainīgi bija visaugstākā tiem, kas atradās zemākajā 25 (OH) D kvintilē. Attiecības neatšķīrās dažādās valstīs, dzimumos, asins analīzes sezonas vai vecuma grupās. Saikne ar mirstību no vēža tika novērota tikai tad, ja subjektiem anamnēzē bija vēzis.



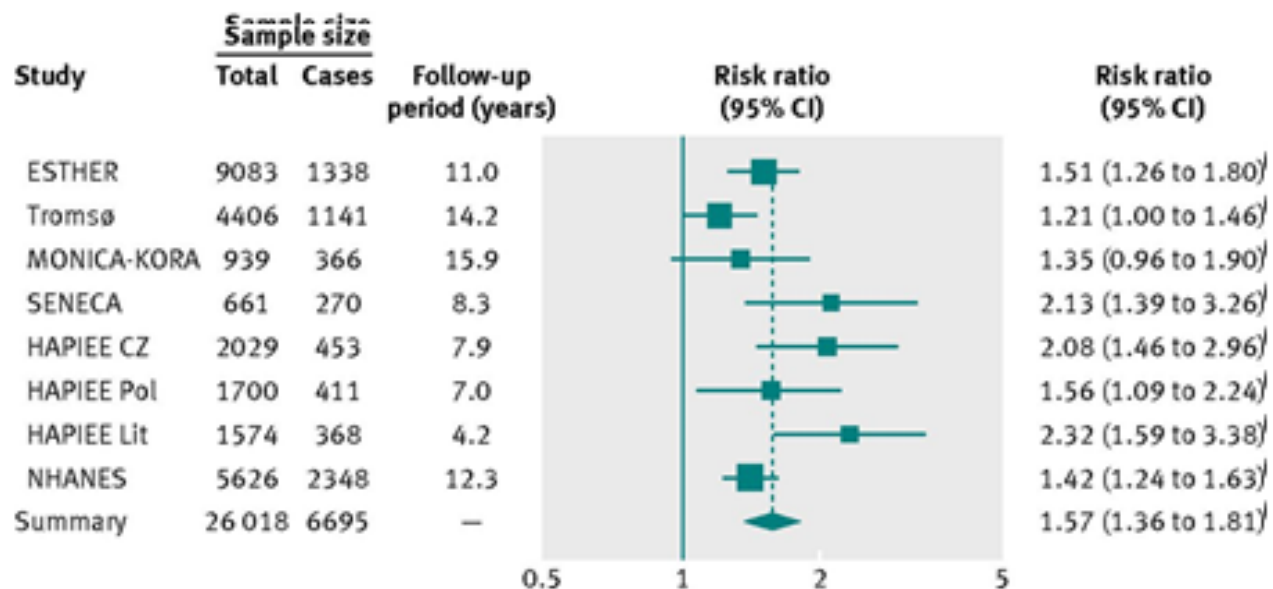
VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA (SCHOTTKER ET AL. BMJ 2014;348:G3656)

Secinājums: pazemināts vitamīna 25(OH)D līmenis serumā ticami saistīts ar palielinātu jebkura cēloņa agrīnas mirstības risku!



VISU CĒLOŅU IZRAISĪTĀS MIRSTĪBAS RISKĀ ATTIECĪBAS 25-HIDROKSIVITAMĪNA D KONCENTRĀCIJAS APAKŠĒJO UN AUGŠĒJO KVINTIĻU GADĪJUMĀ 8 GRUPĀS (ATSEVIŠĶU DALĪBNIĒKU DATU METAANALĪZE)

Fig 1 Risk ratios of all-cause mortality for bottom versus top quintiles of 25-hydroxyvitamin D concentration in eight cohorts (meta-analysis of individual participant data).



Ben Schöttker et al. BMJ 2014;348:bmj.g3656

VITAMĪNS D IETEKMĒ MIRSTĪBU

- Ķīnas veselības un ilga mūža pētījumā (CLHLS) Mao et al. pētīja 25(OH)D līmeni plazmā 2185 ķīniešiem pieaugušajiem, kuri vecāki par 79 g. (vid. 93 g.v.). Pētījumā visu cēloņu mirstība pakāpeniski samazinājās, palielinoties plazmā 25(OH)D, ar viszemāko mirstību tiem, kuriem 25(OH)D bija 30 ng/mL vai augstāks.

(Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Inversely Associated with All-Cause Mortality among a Prospective Cohort of Chinese Adults Aged ≥80 Years. J Nutr. 2019 Jun 1;149(6):1056-1064.doi: 10.1093/jn/nxz041)

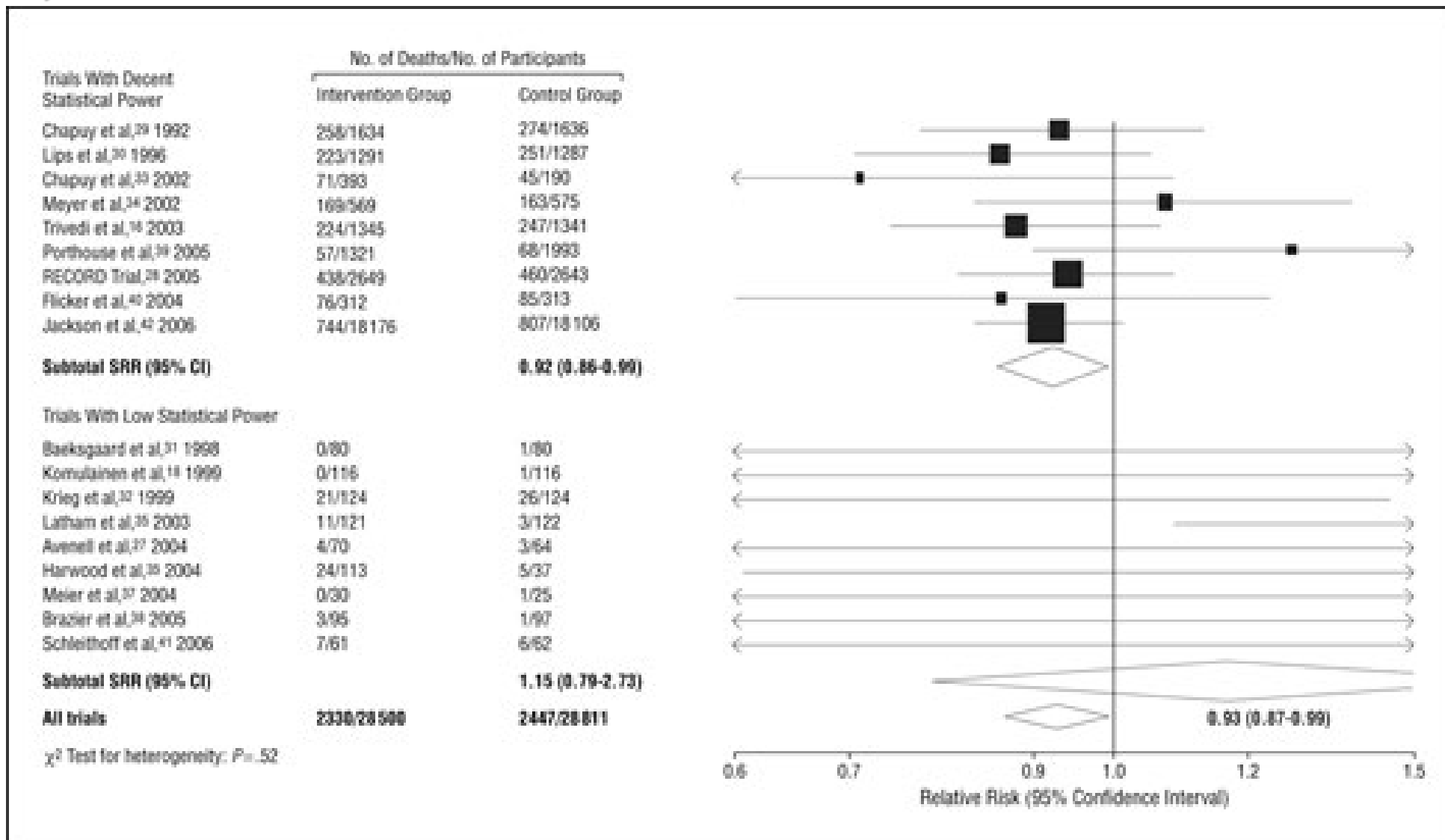
- Starp 3408 US National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) III dalībniekiem vecākiem par 64 g.v. visu cēloņu mirstība bija visaugstākā tiem, kuriem sākotnējais 25(OH)D līmenis bija zem 20 ng/mL, bet labākai izdzīvošanai bija nepieciešamais līmenis ir 40 ng/mL.

(Adit A. Ginde et al., Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. J Am Geriatr Soc. 2009 Sep;57(9):1595-603. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x. Epub 2009 Jun 22)

VAI VESELIEM CILVĒKIEM, KURI IR RANDOMIZĒTI LIELĀKAM D VITAMĪNA PATĒRIŅAM, MIRSTĪBA IR ZEMĀKA NEKĀ PLACEBO?

- Pirmie, kuri pievērsās šiem jautājumiem, bija Autjē un Gandini, kuru metaanalīze sastāvēja no 18 neatkarīgiem RKP, kuros piedalījās 57 311 dalībnieki un novērošanas laikā notika 4777 nāves gadījumi jebkāda iemesla dēļ. Attēlā katram atlasītajam pētījumam ir parādīts RR, kad mirst no jebkāda iemesla, kas saistīts ar D vitamīna piedevu lietošanu. 18 RKP SRR sintēzes rezultāti **liecināja par būtisku visu cēloņu mirstības riska samazināšanos, lietojot D vitamīna piedevas (SRR, 0,93; 95% TI, 0,87-0,99)**. *(Philippe Autier et al., Arch Intern Med. 2007; 167 (16): 1730-1737. doi: 10. 1001 / archinte. 167.16.1730)*

P. AUTIER ET AL. PĒTĪJUMS (2007) LIECINĀJA PAR BŪTISKU VISU CĒLOŅU MIRSTĪBAS RISKĀ SAMAZINĀŠANOS





VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA (L.REJNMARK ET AL., 2012)

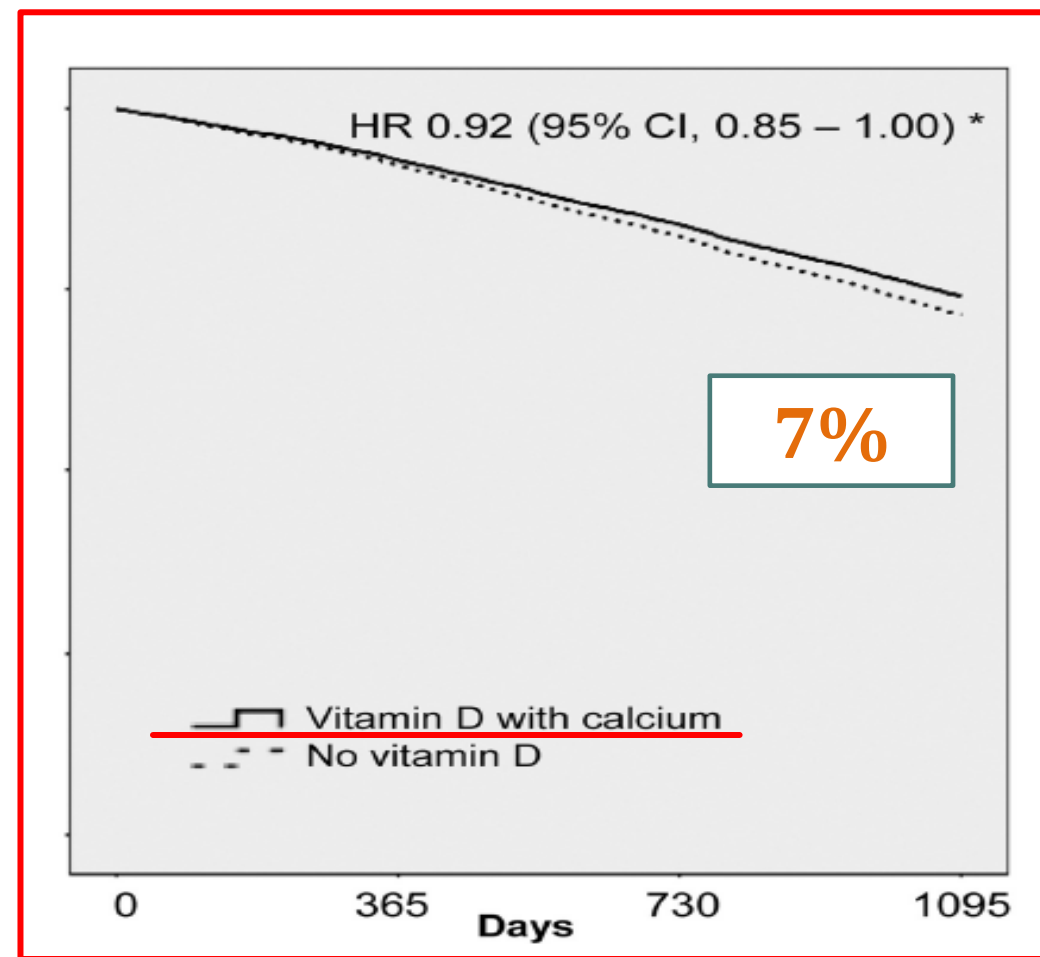
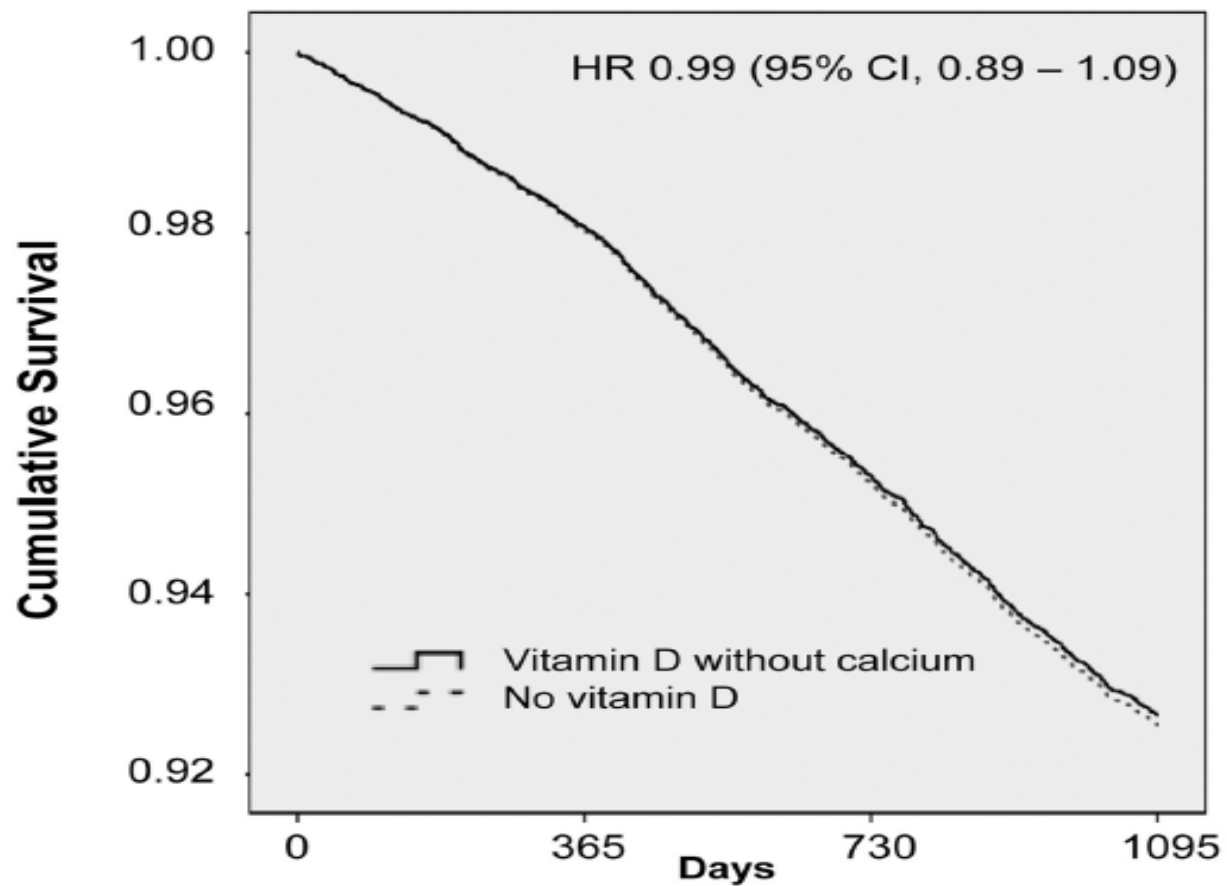
Vitamin D with Calcium Reduces Mortality: Patient Level Pooled Analysis of 70,528 Patients from Eight Major Vitamin D Trials (2012)

Lars Rejnmark, Alison Avenell, Tahir Masud, Frazer Anderson, Haakon E. Meyer, Kerrie M. Sanders, Kari Salovaara, Cyrus Cooper, Helen E. Smith, Elizabeth T. Jacobs, David Torgerson, Rebecca D. Jackson, JoAnn E. Manson, Kim Brixen, Leif Mosekilde, John A. Robbins, Roger M. Francis, and Bo Abrahamsen*

Vitamīna D un kalcija papildus lietošana 70 528 pacientiem (vid. vec. 70 g.; 87% sievietes; 27 345 lietoja vitamīnu D un kalciju; 7771 lietoja tikai kalciju; 35 412 lietoja placebo) datu analīze no 8 lielākajiem vitamīna D pētījumiem samazināja mirstību par 7%!



REJNMARK L. ET AL., 2012



VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA (L.RUSH ET AL., 2013)

- Sistemātisks apskats par vitamīnu D un tā saistību ar jebkura vecuma agrīnu mirstību.
- Metaanalīzē iekļāva dažāda veida 9 pētījumus.
- Kopā n=24297 pacientu, nomira n=5324.
- Secinājums: pazemināts vitamīns 25(OH)D līmenis serumā saistīts ar jebkura cēloņa agrīnu mirstību un risks palielinās līdz ar vecumu.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Vitamin D and subsequent all-age and premature mortality: a systematic review (2013)

Lynne Rush^{1*}, Gerry McCartney², David Walsh³ and Daniel MacKay⁴



VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA

(CHOWDHURY R. ET AL., 2014)

Association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations with cause specific mortality in observational cohort studies

	No of studies	No of participants	No of deaths	Relative risk (95% CI)* for cause specific mortality	Relative risk (95% CI)* for cause specific mortality
Cardiovascular death					
Primary prevention cohorts	19	80 662	6416		1.35 (1.13 to 1.61)
Secondary prevention cohorts	10	20 987	3787		1.60 (1.32 to 1.94)
All cohorts	29	101 649	10 203		1.43 (1.25 to 1.64)
Cancer death					
Primary prevention cohorts	12	104 353	5003		1.14 (1.01 to 1.29)
Secondary prevention cohorts	5	16 382	1617		1.59 (1.17 to 2.16)
All cohorts	17	120 735	6620		1.25 (1.10 to 1.43)
Non-cardiovascular, non-cancer death					
Primary prevention cohorts	7	38 526	1444		1.30 (1.07 to 1.59)
Secondary prevention cohorts	3	13 035	1121		1.49 (0.94 to 2.35)
All cohorts	10	51 561	2565		1.34 (1.13 to 1.60)
All cause mortality					
Primary prevention cohorts	27	780 990	48 488		1.35 (1.22 to 1.49)
Secondary prevention cohorts	41	59 918	16 148		1.50 (1.36 to 1.65)
All cohorts	68	840 908	64 636		1.44 (1.34 to 1.55)

0.5

1

2.5



D VITAMĪNS UN MIRSTĪBA (GARLAND CF ET AL., 2014)

- Metaanalīze par vitamīna 25(OH)D līmeņa serumā saistību ar jebkura cēloņa mirstību.
- Biomedīciniskās datu bāzes: 1966.g.–2013.g. ar 32 pētījumiem.
- Secinājums: pacientiem ar vitamīna 25(OH)D līmeni serumā 0–9 ng/mL, salīdzinot ar pacientiem, kuriem vitamīns 25(OH)D līmenis serumā >30 ng/mL, bija 1,9 reizes lielāks jebkura cēloņa mirstības risks!

Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D (2014)

Cedric F. Garland, DrPH, June Jiwon Kim, BS, Sharif Burgette Mohr, PhD, MPH, Edward Doerr Gorham, PhD, MPH, William B. Grant, PhD, Edward L. Giovannucci, MD, ScD, Leo Baggerly, PhD, Heather Hofflich, DO, Joe Wesley Ramsdell, MD, Kenneth Zeng, BS, and Robert P. Heaney, MD

VITAMĪNS D UN MIRSTĪBA (2014–2019)

- No 2014.g. līdz 2019.g. veikti 16 pētījumi (Massart A et al., 2014 līdz Owusu JE et al., 2019), kas ir dubultojuši pētījuma dalībnieku skaitu un kas novērtēja D vitamīna piedevas ietekmi uz mirstību.
- No šiem pētījumiem D vitamīna un Omega 3 pētījums (VITAL) neapstiprināja D vitamīna papildināšanas ieguvumu mirstības gadījumā. *Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al., VITAL Research Group Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019)*
- Pretrunīgo pierādījumu, iepriekšējo pārskatu ierobežojumu un jaunu datu pieejamības dēļ Yu Zhang et al., *(Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis, BMJ 2019 Aug 12;366: l4673)* veica sistemātisku pētījumu: RKP pārskatīšana un metaanalīze, lai novērtētu D vitamīna papildināšanas ietekmi uz visu iemeslu mirstību.
- Tika identificēti **50 pētījumi**, kuros piedalījās **74 655** dalībnieki. **D vitamīna papildināšana nebija saistīta ar visu cēloņu mirstību (riskā attiecība 0,98, 95% ticamības intervāls 0,95 līdz 1,02, I² = 0%),** kardiovaskulāro mirstību (0,98, 0,88 līdz 1,08, 0%) vai ar vēzi nesaistītu, ne sirds un asinsvadu sistēmu mirstība (1,05, 0,93 līdz 1,18, 0%). **D vitamīna papildināšana statistiski nozīmīgi samazināja vēža izraisītās nāves risku (0,85, 0,74 līdz 0,97, 0%).**

EASD 2019: D VITAMĪNA DEFICĪTS IR SAISTĪTS AR PAAUGSTINĀTU MIRSTĪBU, ĪPAŠI SAISTĪBĀ AR CUKURA DIABĒTU (R.MAARCULESCU ET AL., 2019 PĒTĪJUMA REZULTĀTI)

- 78 581 pacientiem (vid. vec. 51 g.; 32% vīr.) noteica vitamīna D līmeni *General Hospital of Vienna* laikā no 1991.g. līdz 2011.g.
- 20 g. laikā nomira 11877 cilvēki.
- Pētījumā konstatēja, ka pacientiem ar vitamīna D līmeni ≤ 4 ng/ml mirstība ir 2–3 reizes lielāka, bet vislielāko efektu uz mirstību novēroja pacientiem 45–60 g. vec. (mirstība palielinājās 2,9 reizes).
- Vitamīna D līmenis ≥ 36 ng/mL bija saistīts ar visa veida mirstības samazināšanos par 30–40%, vislielāko efektu uz mirstības samazināšanos novēroja pacientiem 45–60 g.v. (**mirstība samazinājās par 40%**).
- Vislielākais vitamīna D efekts diabēta gadījumā saistīts ar 4,4 reizes lielāku nāves risku samazināšanos no šīs slimības vitamīna D deficīta grupā (nāve ne-KVS slimību, ne ar vēzi saistītiem nāves cēloņiem).

Vitamin D deficiency, overall and cause-specific mortality - the impact of age and diabetes

R. Marculescu¹, G. Endler¹, L. Yang², G. Haidinger², O. Wagner¹, T. Waldhör²

¹Department of Laboratory Medicine, ²Center for Public Health, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Background and aims

Vitamin D deficiency, as reflected by low 25-hydroxyvitamin D blood levels (25O), is a prevalent correctable risk factor for death in most populations around the globe. The evidence ranges from numerous association studies and meta-analyses thereof, over Mendelian randomization studies, to randomised controlled trials (RCTs). However, most studies reported to date were performed in rather older populations and some of the largest association studies may have been confounded by increased vitamin D supplementation at old age, especially in women, and by the use of vitamin D2, which is fully replaced by 25O concentrations but biologically considerably less active. In addition, cause-specific mortalities and the impact of age on the 25O association with the risk of death have not been reported in detail, yet.

Patients and Methods

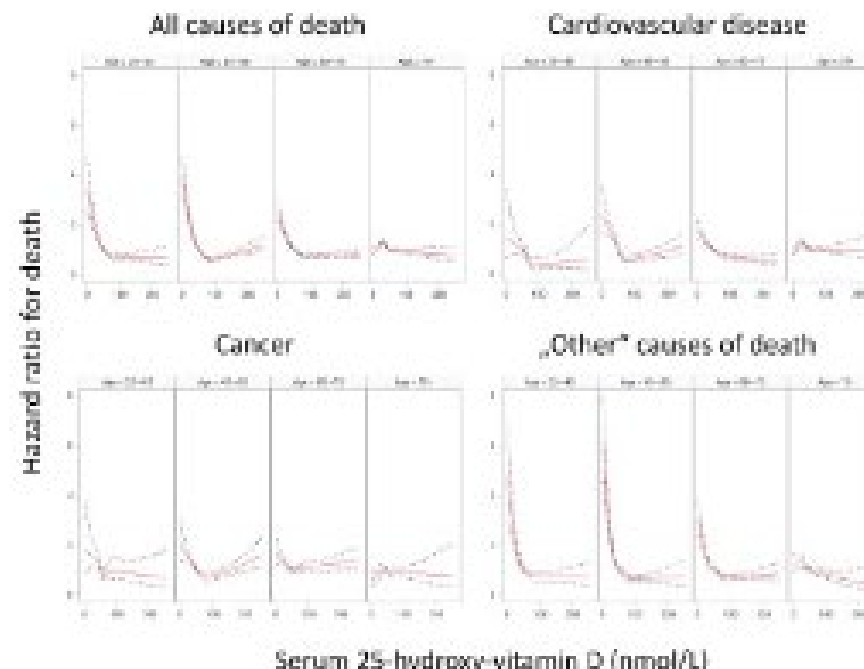
Data of all patients who had a 25O measurement at the Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Vienna between 1890 and 2001 were retrieved and matched with the Austrian national register of deaths. For 3 years of mortality since 25O measurement were included in the analysis. Fine-Gray regression models adjusting for competing risks were used to estimate the survival time in dependence on 25O, adjusting for sex, age, year and month of blood draw. 25O was represented using a spline with 5 knots placed on the corresponding 1/8th quantiles. Age groups 10-40, 41-60, 61-75, 75+ years' specific analyses were conducted aiming to a strong interaction between 25O and age, where age was kept as a continuous variable to avoid remaining residual confounding. Using 50 nmol/L as the reference value, we estimated hazard ratios of chosen sex- or vitamin D concentration levels (LO and SO nmol/L). All analyses were conducted in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The significance level was set to 5% in order to adjust for multiple testing.

Results

Data from 76,561 patients (mean age=50.0 years, men=31.2%) were used for analysis. During 20 years (median=13.5) of follow-up, 13577 deaths were observed. Among these patients, 330±17 men/3,364±174 had increased risk of death (≥75 years old: HR=2.2, 95% CI(2.1, 2.4); 70-74 years old: HR=2.0, 95% CI(2.0, 2.1); 60-75 years old: HR=2.0, 95% CI(1.9, 2.1), whereas 330±20 men/3,364±174 were to be associated with up to 40% reduced all-cause mortality (≥45 years old: HR=0.7, 95% CI(0.6, 0.8); 40-44 years old: HR=0.6, 95% CI(0.6, 0.7); 30-39 years old: HR=0.7, 95% CI(0.7, 0.8). No associations were observed in the age group 25 years and older (30 nmol/L: HR=1.1, 95% CI(1.0, 1.2); 40 nmol/L: HR=1.0, 95% CI(0.9, 1.0). In terms of cause-specific mortality, no found, surprisingly, only a relative moderate relationship for cancer and cardiovascular disease. The strongest association, accounting for most of the effect on overall mortality, was found for other causes of death with strongest effect sizes for diabetes HR=4.4, 95% CI(3.1, 6.3).

Conclusion

Our survival data from a large cohort, covering all age groups, from a population with minimal vitamin D supplementation of old age and negligible intake of vitamin D2, confirm a strong association of vitamin D deficiency (25O < 50 nmol/L) with increased mortality. This association is most pronounced in the younger and middle-aged groups and for causes of death other than cancer and cardiovascular disease. Surprisingly, we do not find other associations, only for the 25O association with cancer and cardiovascular mortality in certain age groups. Our findings strengthen the rationale for wide spread vitamin D supplementation to prevent premature mortality, especially the need for it early in life and mitigate concerns about a possible negative effect of higher 25O levels up to 150 nmol/L. Data in younger age groups are needed to confirm these findings, however, it's in the nature of things that reliable data from such trials will take further 10 to 20



Serum 25-hydroxy-vitamin D and some of the "other" causes of death

ICD (9 OR 10) DISEASE CATEGORY	HAZARD RATIO FOR DEATH (95% CI)*
INFECTIOUS DISEASE ¹	2.05 (1.44 – 2.93)
DIABETES MELLITUS	4.41 (3.10 – 6.17)
INJURIES, POISONINGS AND OTHER EXTERNAL INFLUENCES	3.60 (2.35 – 5.88)
UROGENITAL SYSTEM	3.59 (2.17 – 6.18)
GASTROINTESTINAL TRACT ²	2.26 (1.33 – 3.84)
LIVER ³	2.77 (2.12 – 3.65)
RESPIRATORY SYSTEM ⁴	1.82 (1.53 – 2.17)

* For 25O < 50 nmol/L compared to > 50 nmol/L, taking into account competing risks
 1 Excl. infections of the liver, including infections of the respiratory system
 2 Including liver, including infections of the liver
 3 Including infections of the liver
 4 Excl. infections of the respiratory system



EASD 2019: D VITAMĪNA DEFICĪTS IR SAISTĪTS AR PAAUGSTINĀTU MIRSTĪBU, ĪPAŠI SAISTĪBĀ AR CUKURA DIABĒTU (R.MARCULESCU ET AL., 2019 PĒTĪJUMA SECINĀJUMI)

- Izdzīvošanas dati no lielas kohortas, kas aptver visas vecuma grupas, sākot no populācijas grupas ar minimālu vitamīna D līmeni, apstiprina datus par izteikta D vitamīna deficīta (zem 20 ng/mL) saistību ar paaugstinātu mirstību.
- Visizteiktāka šī saistība bija gados jaunu un pusmūža cilvēku grupā.
- R. Marculescu: "Mūsu atklājumi apstiprina plaši izplatītas vitamīna D papildināšanas pamatojumu, lai novērstu priekšlaicīgu mirstību, un uzsver nepieciešamību uzsākt to jau agrīnā dzīves posmā."

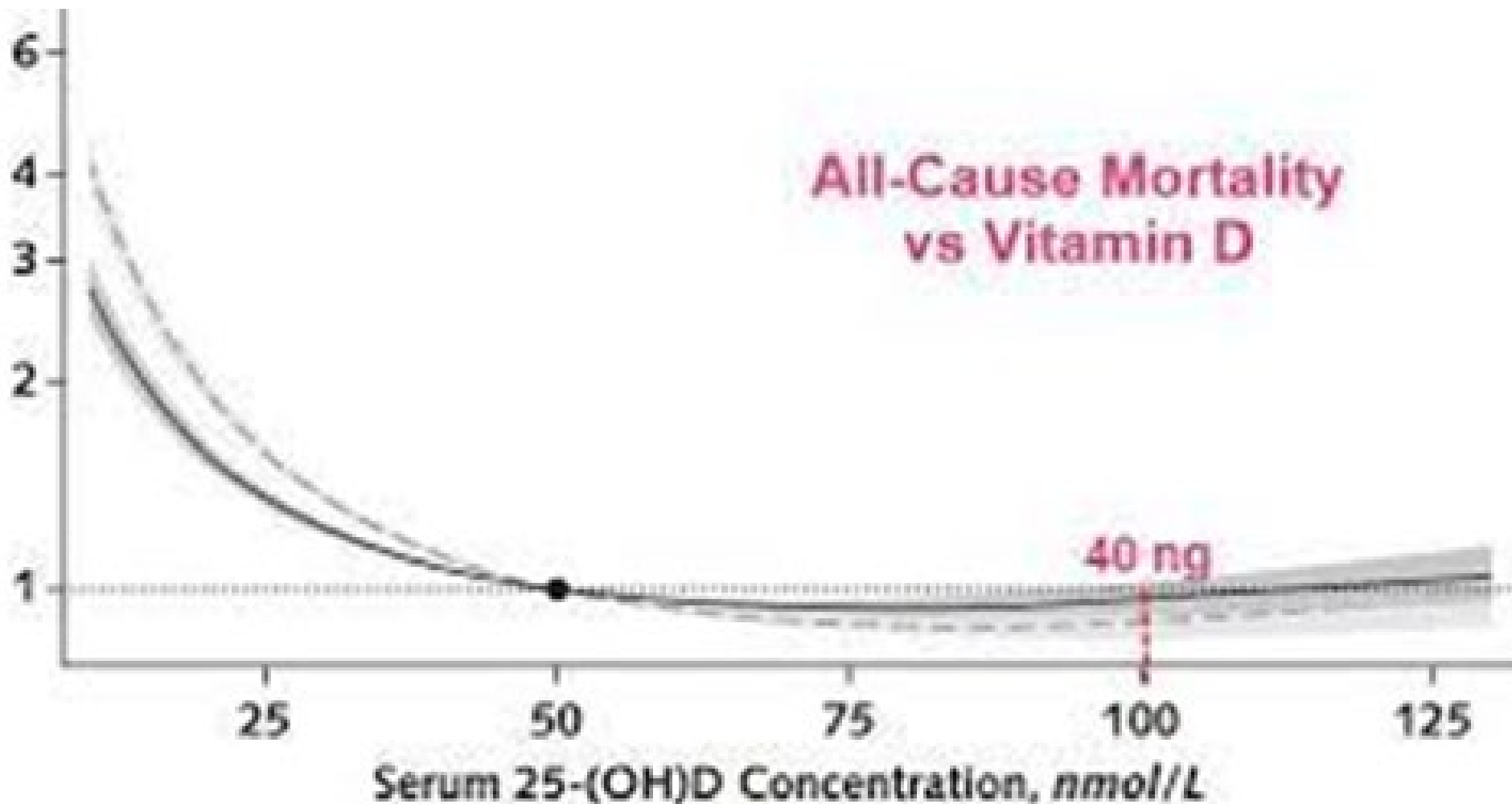


JOSHUA P SUTHERLAND ET AL., VITAMIN D DEFICIENCY INCREASES MORTALITY RISK IN THE UK BIOBANK: A NONLINEAR MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY (ANN INTERN MED. 2022 OCT 25.DOI: 10.7326/M21-3324)

- Apvienotās Karalistes Biobank, liela mēroga, pacientu grupa no Anglijas, Skotijas un Velsas ar dalībniekiem, kas pieņemti darbā no 2006. g. marta līdz 2010. g. jūlijam.
- Dalībnieki: **n=307 601**; vecumā 37–73 g. darbā pieņemšanas brīdī). 14 novērošanas gadu laikā bija 18 700 nāves gadījumu. Ģenētiski prognozētā 25(OH)D saistība ar visu iemeslu mirstību bija L-veida (p nelinearitātei $<0,001$), un nāves risks strauji samazinājās, palielinoties koncentrācijai 20 ng/mL. Pierādījumi par saistību no mirstības no vēža, KVS un elpceļu slimībām analīzēs ($p \leq 0,033$ visiem rezultātiem). Tika lēsts, ka ģenētiskajā analīzē visu iemeslu mirstības iespējamība palielinājās par 25% (izredžu attiecība 1,25 [95% TI, 1,16 līdz 1,35]) dalībniekiem ar 25(OH)D koncentrāciju 10 ng/mL, salīdzinot ar 20 ng/mL.

JOSHUA P SUTHERLAND ET AL., VITAMIN D DEFICIENCY INCREASES MORTALITY RISK IN THE UK BIOBANK: A NONLINEAR MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY

(*ANN INTERN MED.* 2022 OCT 25.DOI: 10.7326/M21-3324)

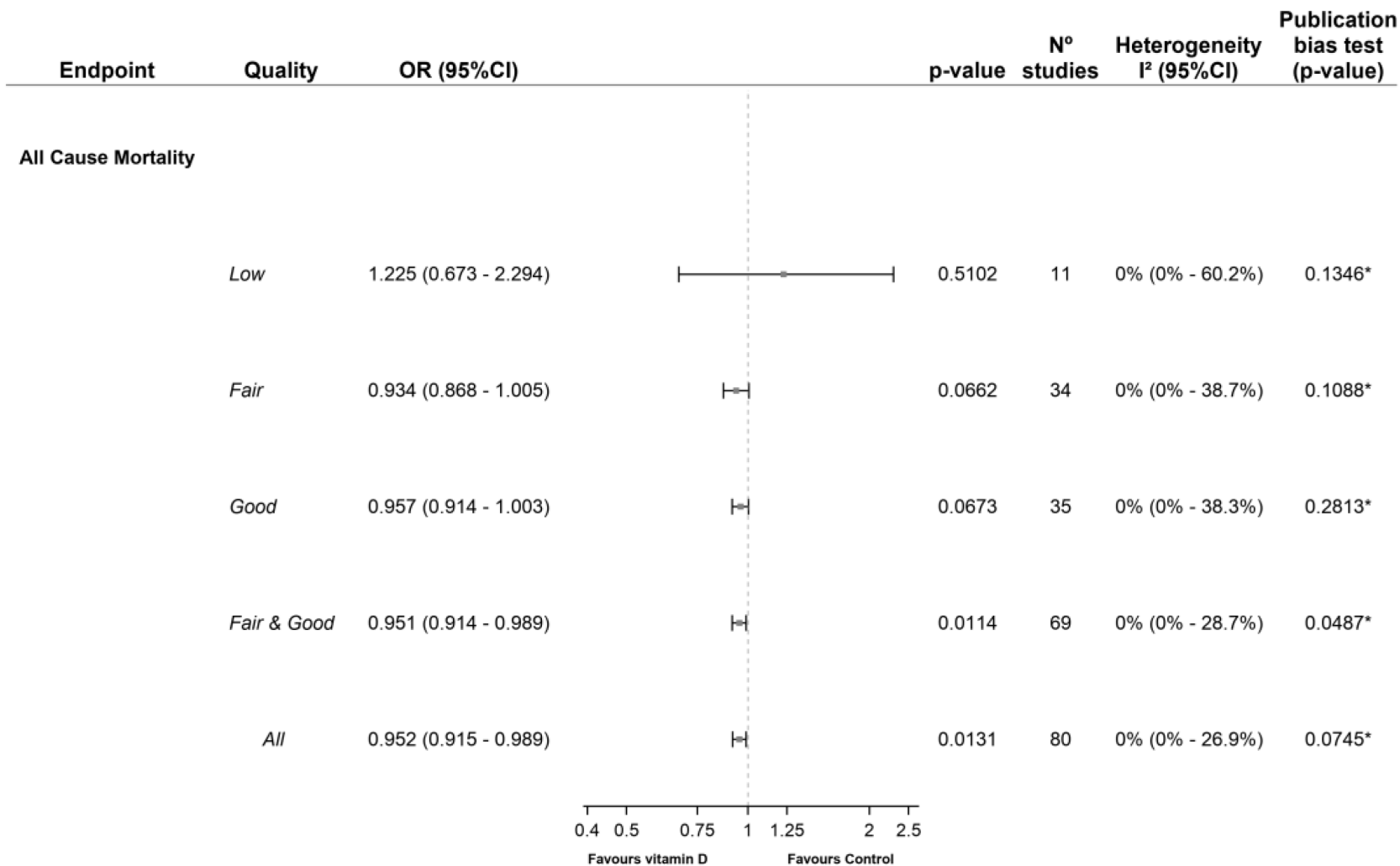


D VITAMĪNS UN MIRSTĪBA (ANTONIO RUIZ-GARCÍA ET AL., VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND ITS IMPACT ON MORTALITY AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF 80 RANDOMIZED CLINICAL TRIALS. NUTRIENTS 2023, 15, 1810)

- **80 RKP** ietvēra **163131** dalībnieku (82210 intervences grupā; 80921 kontroles grupā), 69% bija sievietes. Vidējais vecums bija attiecīgi 66 g. Vecuma diapazons bija 36,7-85,2 g. Intervences vidējais ilgums bija attiecīgi 2,2 g.
- Secinājums: **visu RKP metaanalīze parādīja, ka D vitamīna papildināšana samazināja visu cēloņu mirstības risku (OR 0,95 [95% TI 0,93 līdz 0,99], (p = 0,013), I² = 0%) par 5%!**

D VITAMĪNS UN MIRSTĪBA

(ANTONIO RUIZ-GARCÍA ET AL., VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND ITS IMPACT ON MORTALITY AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF 80 RANDOMIZED CLINICAL TRIALS. NUTRIENTS 2023, 15, 1810)



*: Egger's Test

Vai tiešām vitamīna D “kampanžas” Latvijā sasniedz reālus un “taustāmus” rezultātus?



NOSKATĀTIES MŪSU ZIŅOJUMU PAR PĒTĪJUMA REZULTĀTIEM!



VITAMĪNA D POTENCIĀLĀS PIELIETOJAMĀS JOMAS ATKARĪBĀ NO VITAMĪNA D KONCENTRĀCIJAS ASINĪS

Potential roles of Vitamin D

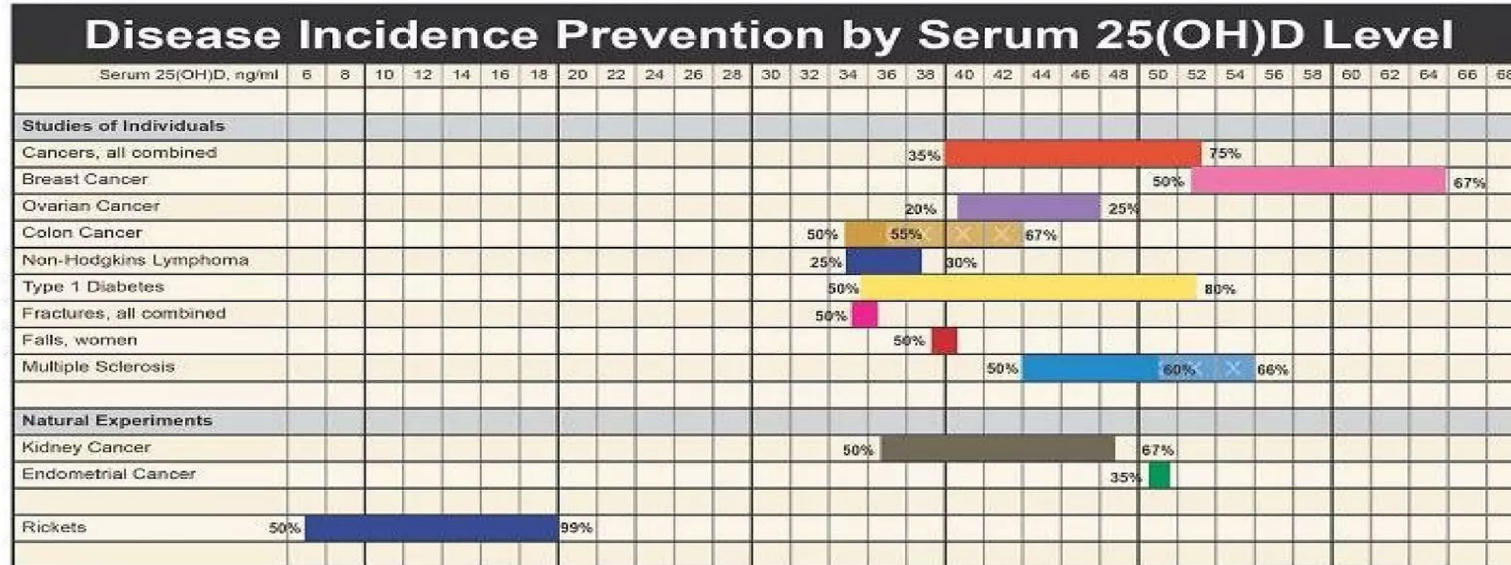


Chart prepared by: Garland CF

References:

- All Cancers: Lappe JM, et al. Am J Clin Nutr. 2007;85:1586-91. Breast: Garland CF, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103:708-11. Colon: Gorham ED, et al. Am J Prev Med. 2007;32:210-6. Diabetes: Hyppönen E, et al. Lancet 2001;358:1500-3. Endometrium: Mohr SB, et al. Prev Med. 2007;45:323-4. Falls: Broe KE, et al. J Am Geriatr Soc. 2007;55:234-9. Fractures: Bischoff-Ferrari HA, et al. JAMA. 2005;293:2257-64. Multiple Sclerosis: Munger KL, et al. JAMA. 2006;296:2832-8. Non-Hodgkin's Lymphoma: Purdue MP, et al. Cancer Causes Control. 2007;18:989-99. Ovary: Tworoger SS, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:783-8. Renal: Mohr SB, et al. Int J Cancer. 2006;119:2705-9. Rickets: Arnaud SB, et al. Pediatrics. 1976 Feb;57(2):221-5.



SAKIET STOP! VITAMĪNA D DEFICĪTAM!

