

Latvijas Osteoporozes
un kaulu metabolo
slimību asociācija

aslimnīca
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

D vitamīna toksicitāte – vai tā ir realitāte?

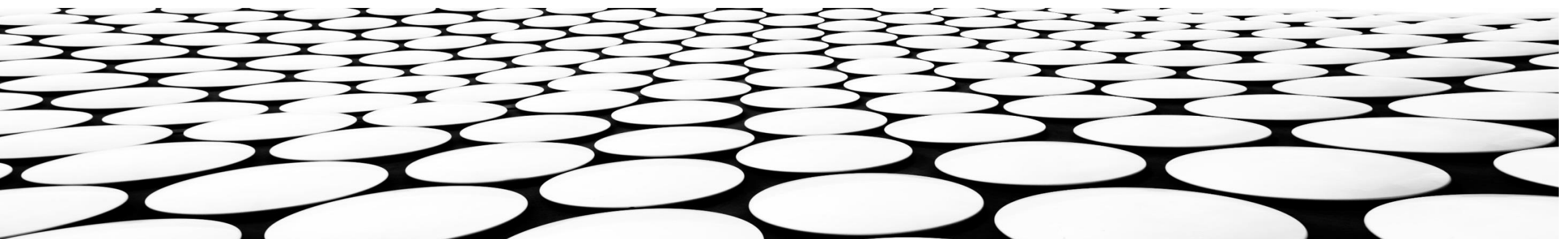
INGVARS RASA

Endokrinologs

RAKUS stacionārs GAĻEZERS

Rīgas Stradiņa universitāte

Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija





Pirmais D vitamīna toksicitātes gadījums

- Pirmais D vitamīna toksicitātes gadījums dokumentēts 1931. g., ko izraisīja D vitamīna piedevu pārdozēšana 2 gadus vecam zīdaiņim. (*Tu-Tunji D. The toxicity of vitamin D. The Lancet. 1931;217:53*)
- Pēc manām ziņām - jau 1929.g.!

XXXV. HYPERVITAMINOSIS AND VITAMIN BALANCE.

PART II. THE SPECIFICITY OF VITAMIN D IN IRRADIATED ERGOSTEROL POISONING.

PART III. THE PATHOLOGY OF HYPERVITAMINOSIS D.

BY LESLIE JULIUS HARRIS AND THOMAS MOORE.

From the Nutritional Laboratory, Cambridge.

(Report to the Medical Research Council.)

(Received February 28th, 1929.)

PART II. THE SPECIFICITY OF VITAMIN D IN IRRADIATED ERGOSTEROL POISONING.

In the course of earlier papers Harris and Moore [1928; 1; 2] confirmed the toxic action of irradiated ergosterol in excess and concluded that "a weight of evidence pointed to the toxic action of excess of vitamin D *per se*." Recently it has been suggested, however, that the poisonous effects are not due to the vitamin, but are confined to certain preparations in which poisonous by-products have been allowed to develop. While we have not wished to deny the possibility of such additional toxic by-products we continue in our belief that vitamin D is the main and essential toxic ingredient present in irradiated ergosterol. Additional evidence in support of this conclusion is described in this communication.

Doubts have been raised on several occasions as to the reality of the parallelism between vitamin content and toxicity. Thus after we had completed in June, 1928, a series of observations upon solid irradiated ergosterol, prepared by activation in alcoholic solutions, it was suggested to us by Messrs British Drug Houses, Ltd., who had kindly supplied the specimen, that toxicity was peculiar to samples which had been prepared in this way. Experiments in their laboratories had in fact independently confirmed the toxic action of ergosterol when irradiated in alcohol, but toxic effects had never been observed in ergosterol activated by the routine method employed for "radiostol," a commercial preparation manufactured without the use of alcohol. In the same direction Dixon and Hoyle report [1928] that using ergosterol irradiated in oil by Messrs British Drug Houses, Ltd., they had been unable to confirm the alleged toxicity of irradiated ergosterol ("vigantol") as described by Kreitmair and Moll [1928]. In their conclusions they throw doubt on the assumption of hypervitaminosis, suggest instead that some independent toxic factor must have been present in the alleged toxic specimen of irradiated ergosterol, and aver that there is "evidence to show that when



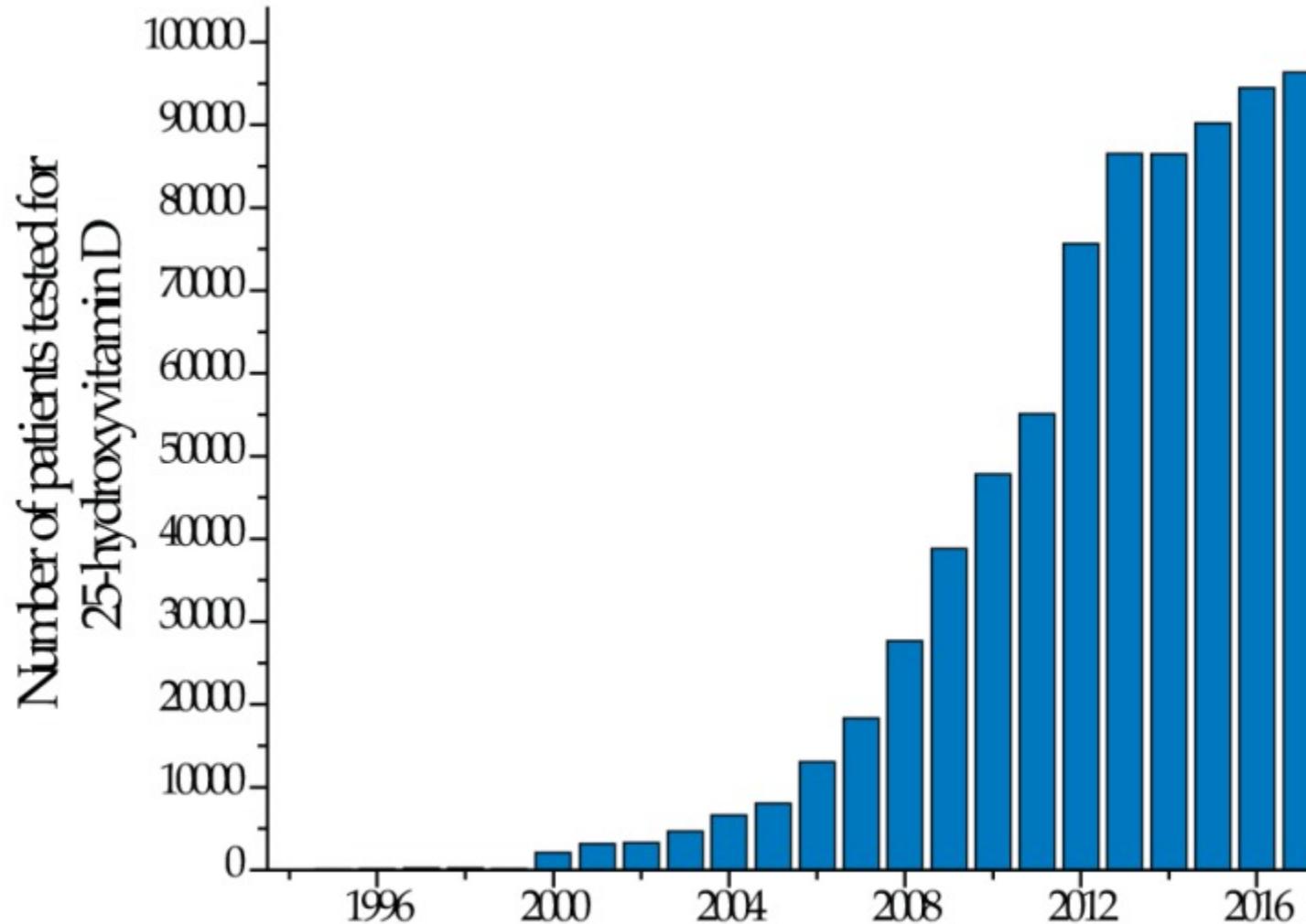
Pieaugoša vitamīna D laboratoriska noteikšana

- D vitamīna deficīts ir saistīts ar aizvien lielāku slimību skaitu, kuru gadījumā konstatē vitamīna D deficītu un, lietojot vitamīnu D, notiek dažādu veselības parametru uzlabošanās.
- Serumā D vitamīna koncentrācijas mērījumi laikā no 2000.g. līdz 2010.g. pieauga vairāk nekā 80 reizes.

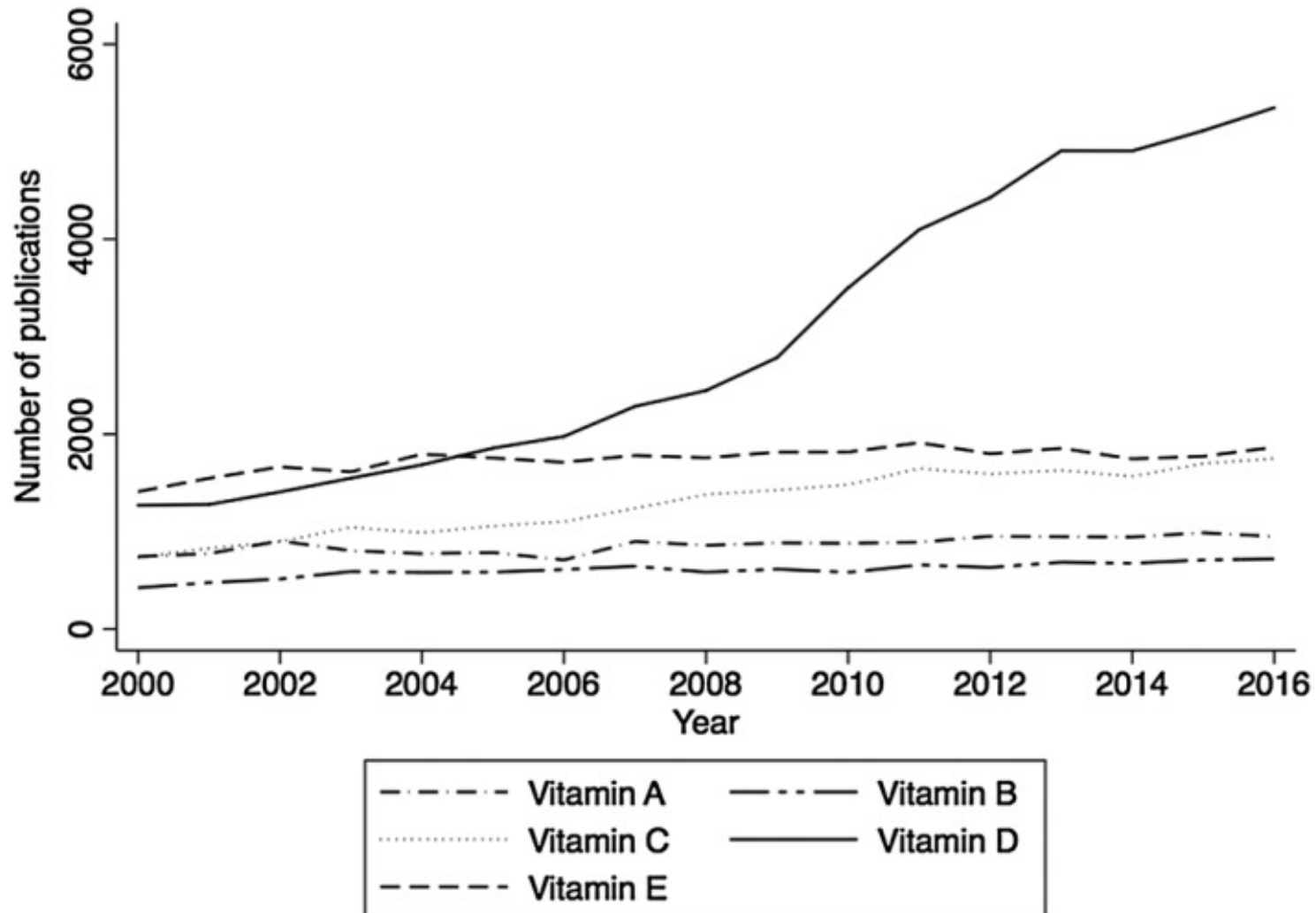
(Shahangian S. Et al., Arch. Pathol. Lab. Med. 2014)

Pieaugoša vitamīna D testēšana Mayo klīnikā ASV

(Kornelia Galior, *Nutrients* 2018,10, 953)



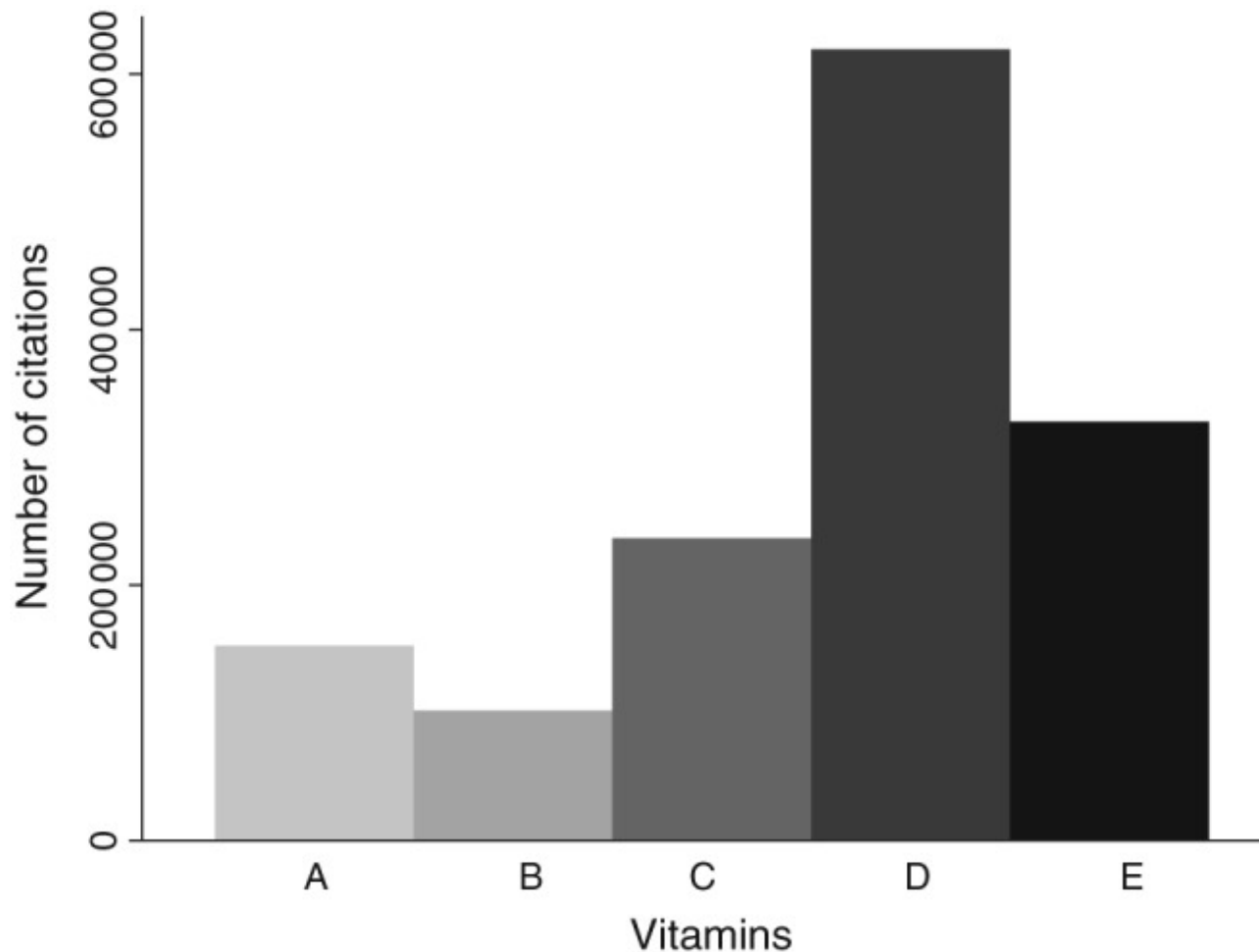
Publicēto zinātnisko rakstu skaita salīdzinājums 2000.g.–2016.g. vitamīniem A–E *(P N Taylore et al., Br J Clin Pharmacol, 2018)*





Atsauču skaits 2000.g.–2016.g. par vitamīniem A–E

(P N Taylore et al., Br J Clin Pharmacol, 2018)



D vitamīna toksicitātes jēdziens

- D vitamīna toksicitātes pazīmes ir saistītas ar hiperkalciēmiju: resp., ir simptomi, kas saistīti ar vieglas pakāpes hiperkalciēmiju, piem., slāpes un poliūrija, līdz simptomiem, kas saistīti ar smagas pakāpes hiperkalciēmiju, piem., krampji, koma un nāve. (*Alshahrani F et al., Forum Nutr, 2013*)
- Klīnisko simptomu pasliktināšanās ir saistīta ar kalcija koncentrāciju, kas savukārt ir saistīts ar 25OHD koncentrāciju.
- **25 OH D koncentrācijas, kas ≥ 100 ng/ml, tiek uzskatītas par pārmērīgām (ekscēsīvām), un koncentrācijas, kas ≥ 150 ng/ml, ir saistītas ar D vitamīna toksicitāti.** (*Endo Soc. Guideline, 2011*)
- **Pēc SSK-10 - E67.8**
- Vitamīna D devas, kas pārsniedz 4000 SV, klasificē kā “lielas devas”, bet lielākas par 100 000 SV - kā “mega lielām devām”. (*P N Taylor, J Stephen Davies Br J Clin Pharmacol, 2018*)
- Devas, kas pārsniedz 50 000 SV/dienā un paaugstina koncentrāciju serumā virs 150 ng/ml, un kas izraisa hiperkalciēmiju, jāuzskata par toksicitāti. (*Vieth, R. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2004*)

25(OH)D vitamīna references robežas

<10,0 ng/ml	Kritiski zems
>10,0 ng/ml <19,9 ng/ml	Deficīts
>20,0 ng/m < 29,9 ng/ml	Nepietiekams
≥30,0 ng/ml	Pietiekams
45,0-55,0 ng/ml	Optimāls
>100,0 ng/ml	Pārmērīga
≥150,0 ng/ml	Toksicitāte



Situācija pasaulē

- Pēdējo 20 g. laikā par vit. D intoksikāciju pasaulē ziņots tikai epizodiski . Lielākā daļa (75%) ziņojumu publicēti kopš 2010. g.
- Pēdējo gadu laikā ievērojami pieaugusi pārtikas bagātinātāju lietošana vit. D veidā, tāpēc diferenciāldiagnozes gadījumos, konstatējot hiperkalciēmiju, jādomā arī par intoksikāciju ar vitamīnu D. *(Down PF et al., Postgrad Med J, 1979; Jacobus CH et al., N Engl J Med 1992; Kaptein S et al., Clin Toxicol (Phila) 2010; Klontz KC et al., N Engl J Med 2007; Koutkia P et al., N Engl J Med 2001; Leu JP et al., Endocr Pract 2008; Lowe H et al., J Clin Endocrinol Metab 2011; Vieth R et al., Lancet 2002; Jacobs TP et al., J Clin Endocrinol Metab 2005)*
- **Domā, ka vit. D toksiskā deva ir tad, kad tā lielāka par 100 000 SV (2500 ug)/dienā vismaz vienu mēnesi.** *(Vieth R, Am J Clin Nutr 1999)*
- ASV Pārtikas un uztura padomes vadlīnijās 2000 SV/dienā norādīts kā vislielākais D vitamīna daudzums, ko veseli pieaugušie cilvēki var lietot bez hiperkalciēmijas riska. *(Rooney MR et al., JAMA, 2017)*

Situācija pasaulē

- ASV Nacionālajā veselības un uztura pārvalde aptaujā (NHANES) noskaidroja, ka 53% ASV pieaugušo ziņoja, ka ikdienā lieto uztura bagātinātājus. (*Qato DM et al., JAMA, 2008; Radimer K et al., Am J Epidemiol. 2004*)
- Ievērojami pieaudzis vit. D saturošu piedevu skaits, ko pārdod aptiekās, veselīgas pārtikas veikalos un internetā. (*Down PF et al., Postgrad Med J 1979; Jacobus CH et al., N Engl J Med 1992; Kaptein S et al., Clin Toxicol (Phila) 2010; Klontz KC et al., N Engl J Med 2007; Koutkia P et al., N Engl J Med 2001; Leu JP et al., Endocr Pract 2008; Lowe H et al., Clin Endocrinol Metab 2011; Vieth R et al. 2002; Lancet 2002*)
- D vitamīna piedevu 2009.g.-2010.g. pārdošanas apjoms ir divkāršojies, pieaugot straujāk nekā jebkuras citas piedevas pārdošana. (*The Evolving Natural Lifestyle: SPINS Natural Products Market Review. In: Series of report. Mintel International Group Ltd December*)
- Kāpēc? Tas saistīts ar publicētajiem NHANES datiem, kas norāda, ka 41% pieaugušo ASV ir vit. D deficīts ar līmeni <20 ng/ml, kā arī jaunākie atklājumi, ka D vitamīna deficīts ir saistīts ar daudziem slimības stāvokļiem. (*Forrest KY et al., Nutr Res 2011; Holick MF et al., J Clin Endocrinol Metab 2011; Ross AC Public Health Nutr 2011*)



Situācija pasaulē

Objektīvie NPDS dati

- Retrospektīva Saindēšanās datu sistēmas nacionālā datu analīze (NPDS) konstatēja toksisku iedarbību no D vitamīna, kas no 196 gadījumiem/g laikā posmā no 2000.g. līdz 2005.g. palielinājās līdz 4535 gadījumiem/g laikā posmā no 2005.g. līdz 2011.g. (*Kenneth Lim, Vitamin D Toxicity, Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)*

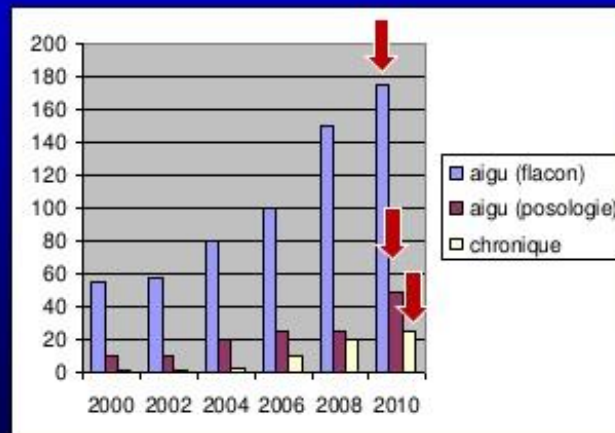
2020; Spiller HA et al., D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. Hum Exp Toxicol. 2016 May)

Novērojumi par vitamīna D intoksikāciju Lozannā 2000.g.–2010.g.

(Francois Cachat, Lausanne, 2011)

Vitamin D intoxication: how common is it?

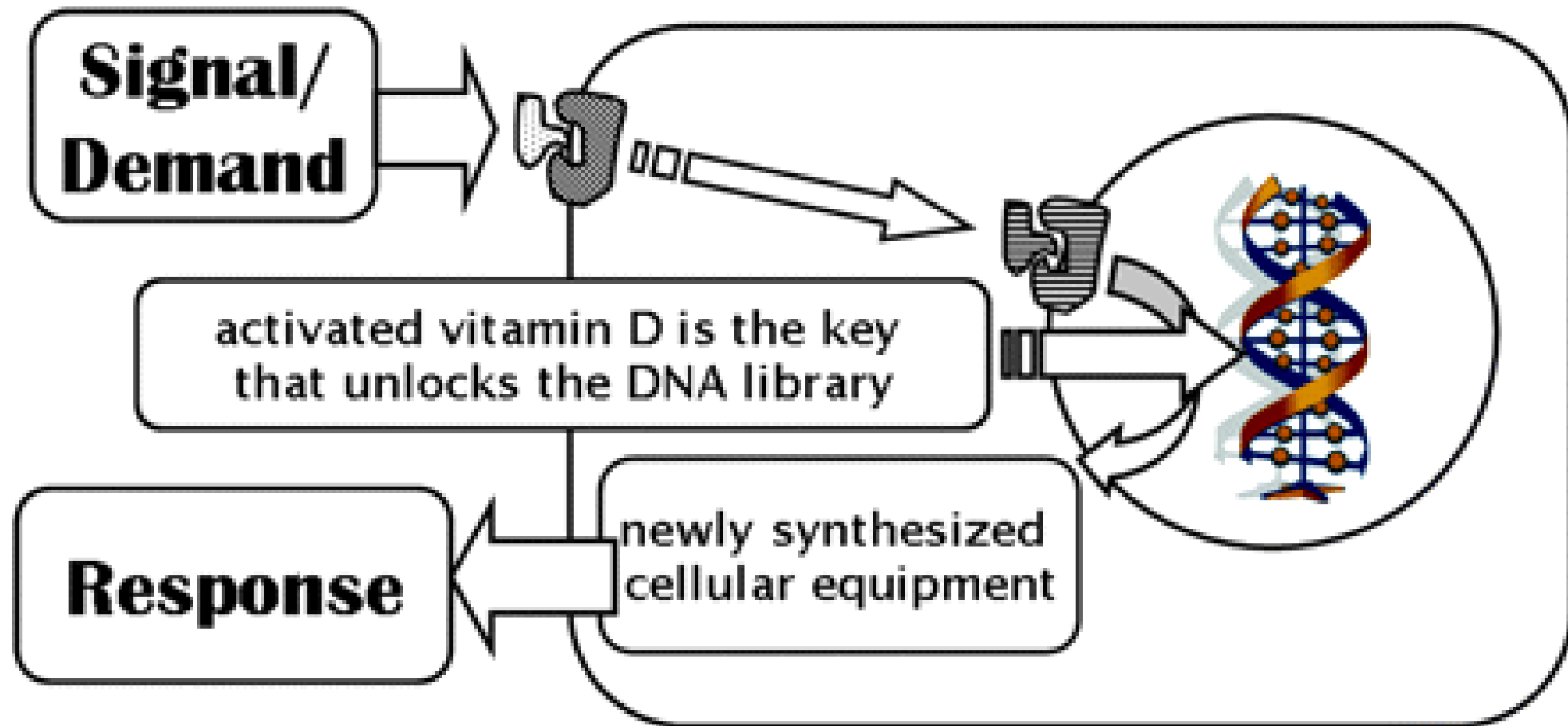
Number of cases reported to the ToxZentrum Zurich
with acute or chronic vitamin D3 intoxication



Sharp increase of
both acute and
chronic VitD3
intoxication over
the last decade

Related to the different currently
available forms of vitamin D?

D vitamīna toksicitātes 3 hipotēzes

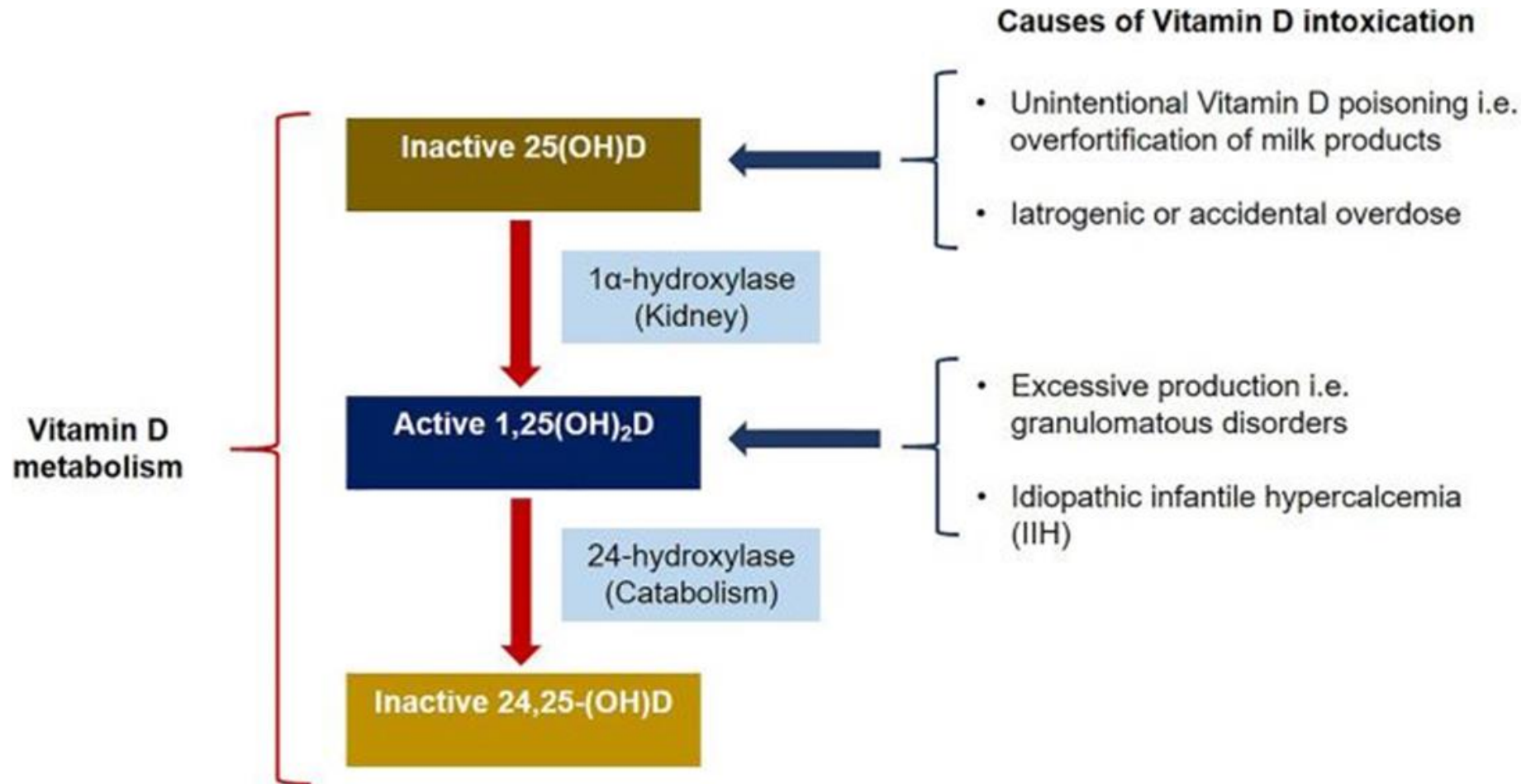




D vitamīna toksicitātes attīstība

- D vitamīna intoksikācijas gadījumā in vivo dati atklāj, ka tieši 25(OH)D, bet nevis 1,25(OH)2D, ir atbildīgs par toksicitāti, jo 25(OH)D suprafizioloģiskā koncentrācija saistās ar D vitamīna receptoriem un izraisa vairāku mērķa gēnu transkripciju un nomāc nieru CYP27B1 (1 alpha hydroxylase). (*Deluca HF et al., Arch Biochem Biophys 2011*)
- Pētījuma dati parāda, ka toksicitātes gadījumā 25(OH)D samazinās laika gaitā pakāpeniski un lēni, bet 1,25(OH)2D līmenis tie uzturēts šaurā diapazonā.
- Atklāts, ka kalcija līmenis serumā ir tieši saistīts ar serumu 25(OH)D, bet ne ar 1,25(OH)2D. Šie dati apstiprina ieteikumu, ka vitamīna toksicitātes gadījumā jānovērtē serumā 25(OH)D, nevis 1,25(OH)2D, lai novērtētu klīnisko stāvokli.

D vitamīna toksicitātes attīstība: palielināta D vitamīna uzņemšanas rezultātā



Ražotāja kļūdas

- 50% ASV iedzīvotāju lieto uztura/pārtikas bagātinātājus.
- Daudzi no viņiem lieto vairāk nekā vienu uztura bagātinātāju. (*Qato DM et al., JAMA, 2008; Radimer K et al., Am J Epidemiol. 2004*)
- 70% pacientu neziņo savam ārstam par šo piedevu lietošanu. (*Gardiner P et al., Arch Intern Med 2006*)
- Ārsti arī palielinājuši interesi izrakstīt D vitamīna piedevas, jo īpaši dažādu slimību gadījumā. (*Rock CL, Am J Clin Nutr 2007*)
- Visbiežāk uztura bagātinātāju ražošanas un/vai marķēšanas rupjās kļūdas izraisa D vitamīna toksicitāti ne tikai ASV, UK, bet it sevišķi trešo valstu nezināmie ražotāji, piem., ražotāji D/C-Amerikā, Āzijā: Indijā, Pakistānā, Afrikā).

Ražotāja kļūdas

- Literatūrā aprakstītie gadījumi par ražotāja kļūdu pacientiem pirms uzņemšanas slimnīcā bija normokalcēmija.
- Aprakstītie slimības gadījumi ir ļoti labi aprakstīti: jo ļoti precīzi noteikts vitamīns D3, piem., ar hemiluminiscento imūnanalīzi un 1,25(OH)₂D ar radioimunoloģisko analīzi.
- Uztura bagātinātājiem tika analizēts D vitamīna saturs, izšķīdinot 100% etanolā, un D vitamīna koncentrāciju pēc tam noteica ar UV spektrofotometriju, kam sekoja augstas spējas šķidrums hromatogrāfija (HPLC). *(Chen TC et al., J Nutr Biochem 1990)*

Ražotāja kļūdas. Piemēri

- **Piemērs Nr. 1:** Pacients ar Ca 3,75 mmol/l, kreatinīnu 136 umol/l, iPTH <3,00 pg/ml, 25(OH)D 1220 ng/ml; 1,25(OH)₂D 106 pg/ml (N=15-75pg/ml); 24 st. Ca ur 499 mg (N=100-300mg/24 st.).
- Pacients 2 mēn. lietoja UK ārsta ieteiktās pārtikas piedevas un vēlāk lietoja ASV ārsta ieteiktās piedevas.
- Vienā piedevā uz etiķetes norādīts, ka 1 kaps. satur 1600 IU (40ug) vit. D3.
- Spec. lab. analīzēs, analizējot ar UV spektrofotometriju un HPLC, atklājās, ka **1 kaps. satur 186 400 SV (4700 ug) vit. D3.**
- Papildus ražošanas kļūdai bija etiķetes jeb marķējuma kļūda, iesakot lietot 10 kaps. dienā, nevis 1 kaps. dienā.
- Pacients 2 mēn. katru dienu lietoja **1 864 000 SV (46 600 ug) D3 vitamīna**, kas ir vairāk nekā 1000 reižu vairāk, nekā ražotājs bija licis pacientam domāt.

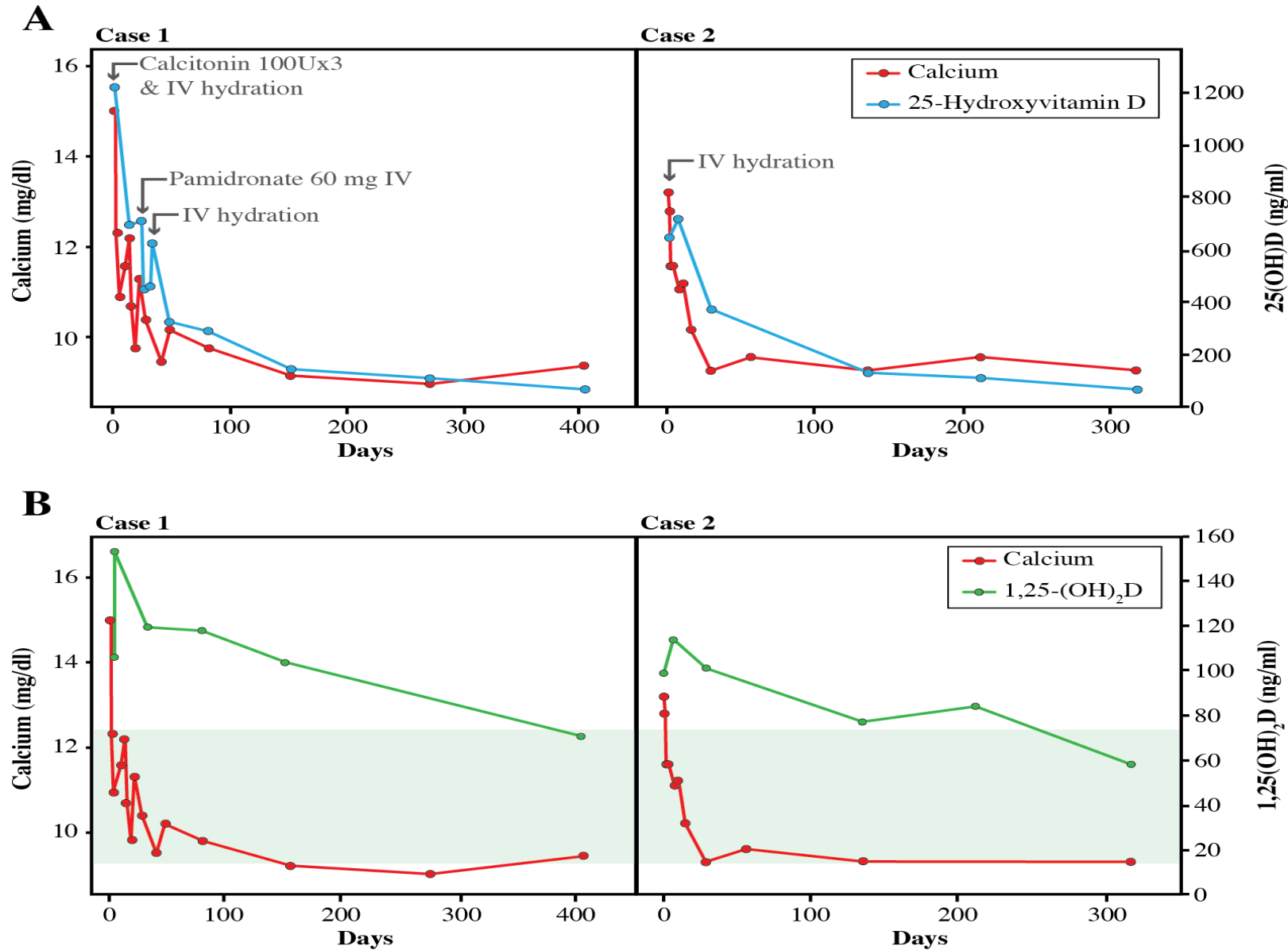


FIG. 1. A, Serum calcium levels and 25(OH)D over time. B, Serum calcium and 1,25(OH)₂D over time. Shaded area reflects normal range for 1,25(OH)₂D.

Ražotāja kļūdas

- **Piemērs Nr. 2:** 40 g.v. vīr., ar sliktu dūšu, vemšanu, Ca 3,3 mmol/l, ar slāpēm, poliūriju, muskuļu sāpēm.
- Ca 3,3mmol/l, kreatinīns 153 umol/l, iPTH <3,00 pg/ml; 25(OH)D 645 ng/ml; 1,25(OH)₂D 99 pg/ml (N=15-75pg/ml).
- Pacients atzina, ka 1 mēn. lietoja vairākus uztura bagātinātājus, ko iegādājās internetā.
- Uz etiķetes norādīts, ka 1 no piedevām (miltu pulvera veidā) satur **1000 SV (25 ug)** D3 vitamīna dienas devā.
- Spec. lab. šī produkta analīze ar UV spektrofotometriju un HPLC, atklāja ražošanas kļūdu, kurā ieteikto 2 kausiņu dienas deva faktiski saturēja **970 000 SV (24 300 ug)** vit. D3.
- Šīs ražošanas kļūdas rezultātā D vitamīna saturs bija 1000 reizes lielāks nekā norādīts etiķetē.
- **Ražotāju kļūdas g. k. nelicencētiem produktiem!**

Ražotāju pieļautās kļūdas un marķējuma kļūdas

Age (years)	Vitamin D dose	Form of Intake	Reason	Vitamin D, Serum (ng/m)	Total Ca, Serum (mg/dL)	Symptoms	Ref.
0.4–4.2 (<i>n</i> = 7)	260,000–800,000 IU/day	Fish oil supplements	Labeling errors	340–962	13.4–18.8	Weakness, loss of appetite, vomiting	[23]
1–2 (<i>n</i> = 2)	200 IU/day (2–4 weeks)	Oral preparation	Labeling errors	>160	13.7–19.3	Abdominal pain, vomiting	[22]
1	200 IU/day (1 month)	Oral preparation	Labeling errors	760	19.4	Poor appetite, vomiting	
58	1,864,000 IU (2 months)	Oral supplements	Labeling errors	1220	15	Fatigue, thirst, polyuria	[24]
40	970,000 IU (1 month)	Oral supplements	Labeling errors	645	13.2	Nausea, vomiting, thirst, polyuria, muscle aches	
42	156,000–2,604,000 IU/day (2 years)	Oral supplements	Labeling errors	487.3	15	Dehydration, fatigue, loss of appetite	[25]
0.3	50,000 IU/day (2 months)	Oral supplements	Inappropriate administration	294	18.7	Vomiting, diarrhea, dehydration	[26]
0.3–0.2 (<i>n</i> = 2)	20,000 IU/day (1.5 weeks)	Oral supplements	Inappropriate administration	644 680	15 L 21 L	Poor appetite, lethargy, crying	[27]
19	15,000,000 IU (1 year)	Injection	Inappropriate administration	150	14.8	Anorexia, nausea, vomiting	[28]
42–86 (<i>n</i> = 16)	2,220,000–6,360,000 IU (1–3 months)	Injection or oral sachets	Iatrogenic (body aches and fatigue)	175–1161	11.1–15.7	Nausea, vomiting, constipation	[29]
48–75 (<i>n</i> = 0)	3,000,000–60,000,000 IU (1–4 months)	Injection or oral sachets	Iatrogenic (various indications)	164–306	12–13.98	Vomiting, polyuria, anorexia	[30]
45	6,000,000 IU (2 weeks)	Injection	Iatrogenic (knee surgery)	150	23.1	Anorexia, vomiting, abdominal pain	[31]
42–85 (<i>n</i> = 15)	600,000 IU (1 month–3 years)	Oral supplements + injections	Iatrogenic (improve health)	103–164	10.9–15.2	Altered sensorium, dehydration, vomiting, anorexia	[32]
45–89 (<i>n</i> = 19)	4,200,000–9,000,000 IU (1–5 months)	Oral tablets or injections	Iatrogenic (bone pain, aches, fatigue)	190–988	11.9–15.2	Vomiting, altered sensorium, AKI, constipation,	[33]
75	50,000 IU/day (1 year)	Oral supplements	Iatrogenic (hypoparathyroidism)	243	15.3	Altered mental status	[34]

Nepiemērota / neatbilstoša lietošana

Piemēri.

- Detalizētas diskusijas ar māti atklāja, ka zīdainis saņem 50 000 SV D vitamīna dienā, savukārt ieteicamā deva uz etiķetes bija 2000 SV.
- 19 gadus vecs vīrietis, kurš lietoja parenterālu zāļu formu A, D un E vitamīnu kompleksa veidā, kas paredzēti tikai veterinārijai (5 000 000 SV D3 vitamīna 100 ml flakonā). *(Ketha, H. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2015; Bilbao N.A. Glob.*

Pediatr. Health 2017; Rocha P.N. et al., J. Bras. Nefrol. 2011)

Ārstu nepareizi izrakstītās zāles

- Īpašas bažas rada lielu devu zāļu devu lietošana.
- D vitamīna deficīta terapija ar lielām D vitamīna devām, salīdzinoši īsā laikā, pārejot uz daudz zemākām uzturošajām devām, veicinājusi D vitamīna terapijas ar lielu devu (>60 000 SV) izstrādi.
- **Nemot vērā pierādījumus, ka 10 000 SV/dienā devas neizraisa D vitamīna toksicitāti** (*Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Forum Nutr 2013*) un ka šādas devas efektīvi novērš D vitamīna deficītu, var šķist, ka, lietojot īpaši “spēcīgas” devas, indivīdi pakļauti riskam. Vai arī šādas situācijas rodas realizējot pašārstēšanos.
- D vitamīna toksicitāte tiek aprakstīta gan saistībā ar lielu devu bezrecepšu/recepšu preparātu piedevām, gan arī ar ārsta kļūdaini izrakstīto devu, gan arī ar farmaceita nepareizi izpildīto, piem., 50 000 SV recepte tiek izsniegta ar ieteikumu lietot kā katru dienu, nevis reizi nedēļā.

Ārstu nepareizi izrakstītās zāles

- Ziņots arī par D vitamīna toksicitāti pēc pārmērīgas dažāda ranga mediķu ieteiktām un ilgstošām, un lielām D vitamīna devām. Piem., Indijā pacienti ar pierādītu vitamīna D deficītu tiek ārstēti ar lielām parenterālām D vitamīna devām. Visi pacienti ārstējās ārsta uzraudzībā! Šie ziņojumi par toksicitāti, kas saistīta ar parenterālu D vitamīna preparātu lielu devu neuzmanīgu lietošanu, ir īpaša, kaut arī ne unikāla, Indijas subkontinenta problēma.
- Dažos gadījumos parenterāla ārstēšanas metodes tika uzsāktas nepiemērotu iemeslu dēļ, piem., Ziaie et al. ziņoja par gadījumu par vīrieti Irānā, kurš katru nedēļu tika ārstēts ar 300 000 SV parenterāli lietojamā D vitamīna un kuram attīstījās smaga un ilgstoša D vitamīna toksicitāte.



Ārstu nepareizi izrakstītās zāles

- 1940.g. masīvas D vitamīna devas (200 000–300 000 SV/dienā) tika uzskatītas par efektīvu ārstēšanas stratēģiju dažu hronisku slimību gadījumos, piem., tuberkuloze un reimatoīdais artrīts.

(Abrams NR et al., JAMA 1938; Holick MF. Mayo Clin Proc. 2015)



Fortifikācijas kļūdas

- 1994. g. Uztura bagātinātāju veselības un izglītības likumā uztura bagātinātājus uzskata par pārtikas produktiem. Pārtikas un zāļu pārvalde (FDA) nevar uzraudzīt šo piedevu ražošanu. FDA ar Med Watch starpniecību ir izveidojuši tīmekļa ziņojumu vietni par nevēlamiem notikumiem. Tomēr ziņojumi, izmantojot šo vietni, novēroti mazāk nekā 1% gadījumos. Tāpēc problēmas apmērs ir lielāks nekā oficiālajā dokumentācijā.
- FDA ir arī uzsākusi brīvprātīgu programmu uztura bagātinātāju uzņēmumiem, lai pārbaudītu šos produktus. Pārbaudītie produkti ir atzīti par atbilstošiem un kvalitatīviem, ja uz produkcijas marķējuma atrodams Amerikas Savienoto Valstu Farmakopejas (USP) zīmogs uz etiķetes.
- Neviens toksicitātes gadījums ASV netika marķēts ar USP.

Fortifikācijas kļūdas

- Līdz ar agrīnu un plašu pārtikas produktu bagātināšanu ar D vitamīnu (piem., ASV – piens, kas bija ļoti svarīgs solis cīņā ar rahītu) tika saņemti daudzi ziņojumi par intoksikāciju ar D vitamīnu. *(Reichrath J. Adv Exp Med Biol. 2014)*
- Pārmērīga D vitamīna fortifikācija pienā , piem., 30-gados ASV vietējiem iedzīvotājiem izraisīja D hipervitaminozi, izraisot vismaz 56 gadījumus; 41 hospitalizācijas gadījumu un bija arī 2 nāves gadījumi; tas pastiprināja nepieciešamību pēc rūpīgas un nepārtrauktas ražošanas uzraudzības.

(Blank S et al., J Public Health 1995; Jacobus CH, Holick MF et al., N Engl J Med 1992)



Fortifikācijas kļūdas

- Kaut arī daudzus gadus vēlāk D vitamīna intoksikācija ir saistīta ar pārtikas produktiem Amerikas Savienotajās Valstīs (Jacobus CH et al., N Engl J Med 1992) un citu valstu piedevās, (Kaptein S et al., Clin Toxicol (Phila) 2010; Koutkia P et al., N Engl J Med, 2001; Leu JP et al., Endocr Pract 2008; Lowe H et al., J Clin Endocrinol Metab 2011) tika atrasts tikai viens gadījums, kas attiecināms uz ASV ražotu piedevu. (Vieth R et al., Lancet 2002)

TABLE 2. Summary of previous reported cases of vitamin D intoxication due to food products or dietary supplements

First author, year (Ref.)	Source of vitamin D	Vitamin D (IU/ml)	25(OH)D (ng/ml)	25(OH)D (nmol/liter)	Treatment	Follow-up	Complications
Down, 1979 (6)	Nut oil from United Kingdom	55			Steroids, neutral phosphate	9 yr	Nephrocalcinosis
		60			Steroids, neutral phosphate		
		9.6			Steroids, neutral phosphate		
Jacobus, 1992 (7)	Milk from United States		310	774			
			665	1660			
			203	507			
			360	899			
			83	207			
			270	674			
			169	424			
Koutkia, 2001 (10)	Dietary supplement from Canada		280	699		30 months	
			487	1216	IV hydration		
Vieth, 2002 (13)	Table sugar from Canada		1482 ^a	3700	IV fluids, steroids, Na phosphate, bisphosphonates	2 yr	
Klontz, 2007 (9)	Dietary supplement from United States		469	1171	IV hydration, pamidronate, Lasix	10 months	Death from unknown cause
Leu, 2008 (11)	Dietary supplement from Dominican Republic		150	374	IV hydration, Lasix, pamidronate	4 months	
Kaptein, 2010 (8)	Dietary supplement from The Netherlands		550	1372	IV hydration, bisphosphonates, Lasix	6 months	Epilepsy
	Dietary supplement from The Netherlands		258	644	IV hydration, pamidronate	4 wk	
Lowe, 2010 (12)	Dietary supplement from Dominican Republic		288	719	IV hydration, bisphosphonates		
			525	1310	IV fluids, steroids		
			94	235			
			370	924			
			295	736			
			184	459			
			154	384			
	119	297					
		194	484				

^a Only case in which 25(OH)D exceeded 1000 ng/ml (2500 nmol/liter).



1,25-dihidroksivitamīna D toksicitāte

- Devas 1,25(OH)₂D₃ virs 0,75 μg/dienā saistīti ar toksicitāti.
- Vienā pētījumā norādīts, ka vairāk nekā 90% gadījumu pacientiem, lietojot 1,25(OH)₂D devās no 1,0 mikrog līdz 2,0 mikrog/dienā, konstatēja hiperkalciēmiju un hiperkalciūriju (kalcija uzņemšana bija 1000 mg/dienā). *(Aloia JF et al., Am J Med 1988)*
- Paātrinoties HNS progresēšanai reģistrēti ziņojumi par pacientiem ar HNS un ar hiperkalciēmiju. *(Christiansen C et al., Lancet 1978)*



Sekundāra D vitamīna toksicitāte pēc pārmērīgas 1,25-dihidroksivitamīns D producēšanās

- Pacientiem ar, piem., granulomatozām slimībām, sarkoidozi, tuberkulozi, lepru, sēnīšu slimībām, milzu šūnu polimiozītu, beriliozi augsts vitamīna D līmenis šajos apstākļos saistīts ar patoloģisku ekstrarenālu $1,25(\text{OH})_2$ sintēzi.
- Limfomas gadījumā paaugstināta D vitamīna patoģenēze joprojām neskaidra, iespējams, saistīta ar audzēju saistītu makrofāgu parakrīnu regulāciju.

Diferenciāldiagnostika D vitamīna hipersensitivitāte



- Paaugstināta jutība pret D vitamīnu ir Williams-Beuren sindroma pamatā.
- Tas ir rets (1:47000–1:10000) hiperkalciēmijas un kalcija hiperabsorbcijas stāvoklis, sirds un asinsvadu anomālijas.
- Sindroms izpaužas zīdaiņa vecumā.
- Konstatēts, ka pacientiem ir normāls cirkulējošais 25-OH-D3 līmenis asinīs, taču šķiet, ka viņiem ir pārspīlēta reakcija uz perorālām D3 vitamīna devām.
- Bieži arī garīga atpalcība. Bērniem ar šādu diagnozi ir pārsteidzošas oratoriskās spējas, lieliski panākumi mūzikas mākslā un augsts empātijas līmenis.



Diferenciāldiagnostika

Idiopātiska infantilā hiperkalciēmija (IH)

- IH attīstās CYP24A1 gēna, kas kodē vitamīna D-metabolizējošo enzīmu 24-hidroksilāzi, mutācijas rezultātā zūd tā funkcijas. *(Tray KA et al., Conn Med. 2015)*

Vitamīna D toksicitātes klīnika

- Iedalījums: akūta un hroniska
- Gaita: no asimptomātiskas līdz smagas pak. hiperkalciēmijai, komai
- Klīniskās izpausmes saistīti ar hiperkalciēmiju: ietver neiropsihiatrisko simptomu kompleksu (piem., apjukums, psihoze, stupors, koma); kuņģa-zarnu trakta simptomu kompleksu (piem., sāpes vēderā, vemšana, polidipsija, anoreksija, aizcietējumi, pankreatīts); kardiovaskulāro simptomu kompleksu (piem., hipertensija, saīsināts QT intervāls, ST segmenta pacēlums, sirds blokādes); nieru bojājumu komplekss (piem., hiperkalciūrija, akūta NN, dehidratācija, nefrokalcinoze) un citas hiperkalciēmijas komplikācijas: keratopātija, dzirdes zudums, periartikulāra kalcinoze, vaskulāra kalcifikācija.



Jāatceras!

- Hipervitaminozes D risks ir atkarīgs ne tikai no D vitamīna uzņemšanas un iedarbības, bet arī no vienlaicīgas kalcija un fosfora devas!



Lab. atrade

- Hiperkalciēmija, hiperkalciūrija, ļoti zems vai nenosakāms iPTH, atsauces diapazonā nedaudz palielināts vai samazināts $1,25(OH)_2D$.
- Jāatzīmē, ka $1,25(OH)_2D$ serumā var būt pseidopaaugstināts radioimunoanalīzēs sakarā ar $25(OH)D$ līmeņa krustenisko reakciju.
- Izteikti palielināts Zn! *(Combs GF. The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health.2008)*

D vitamīna toksicitātes prevencija

- Pacientiem ārsta ieteikumi labi jāsaprot.
- Veselības aprūpes sniedzējiem, farmaceitiem jāpārzina dažādie D vitamīna preparāti, to devas, drošības profils, lietošanas drošums.
- Lielas D vitamīna devas jāpielieto tik ilgi līdz seruma 25 (OH) D normalizēts (vai sasniegts konkrētam pacientam konkrēts mērķa līmenis) un kalcija līmenis ārstēšanas laikā ir normas robežās. Tas palīdzēs izvairīties no iespējamās toksicitātes.
- Devām un lietošanai jābūt skaidri saprotamām.
- Nepieciešama atbilstoša veselības aprūpes speciālistu izglītošana.

Noslēguma secinājumi

- D vitamīnam ir svarīga loma kalcija homeostāzē, kaulu mineralizācijā un neskeletālos efektos.
- D vitamīna toksicitāte joprojām ir aktuāls jautājums, un, iespējams, šī jautājuma pat aktualitātē pieaugs.
- Tās biežums, visticamāk, pieaugs gan D vitamīna noteikšanas dēļ, gan pieaugošās intereses un jaunu atklājumu, un saistības ar dažādām slimībām, gan plašās D vitamīna izrakstīšanas rezultātā.
- Pacienti ar vislielāko toksicitātes risku ir **bērni un gados vecāki cilvēki.**
- Jāievēro tiesību akti, kas nodrošina visu D vitamīna produktu kvalitāti.
- **D vitamīna toksicitātes cēloņi ir vairāki, tie ietver nelicencētu, nepārbaudītu un nedrošu produktu lietošanu, it sevišķi, iepērkoties internetā.**



Noslēguma secinājumi

- Ārstiem un farmaceitiem jāapzinās potenciālie draudi saviem pacientiem un, kur vien iespējams, jāizvairās no apstākļiem, kas varētu radīt pacientu kaitējumu, t. sk. D vitamīna toksicitāti.
- Ārstiem nepieciešam palielināt izpratni par D vitamīna toksicitātes iespējamiem riskiem.
- Pārsteidzoši, ka D vitamīna toksicitāte joprojām pastāv, neskatoties uz šīs problēmas apzināšanos vairāk nekā 50 gadus garumā.



Jāzeps Pīgoznis, *Saskaņa* (1960)

