

## · 指南与共识 ·

## 2022 中欧和东欧专家共识《维生素 D 缺乏的预防、诊断和治疗的临床实践》解读:凝聚共识,规范诊治

徐娜<sup>1</sup> 胡咏新<sup>2</sup> 刘超<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高邮市中西医结合医院内分泌科,扬州 225600; <sup>2</sup>南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028

通信作者:胡咏新,Email:hyx497@163.com

**【摘要】** 维生素 D 缺乏是全球范围内流行的公共卫生难题,日益受到学术界和公众的广泛关注。2022 年中欧和东欧专家共识发布了《维生素 D 缺乏的预防、诊断和治疗的临床实践》,为改善这一现状提供了详尽的临床指导。熟悉该临床实践中的相关内容,对维生素 D 缺乏的规范诊疗有着非常重要的临床意义。

**【关键词】** 维生素 D 缺乏;预防;诊断;治疗

**基金项目:**江苏省干部保健局科技项目(BJ18030);江苏省中医药管理局科技项目(MS2021023)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221105-11013

**2022 Central and Eastern European Expert Consensus Interpretation of Clinical Practice on Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: build consensus and standardize diagnosis and treatment** Xu Na<sup>1</sup>, Hu Yongxin<sup>2</sup>, Liu Chao<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Gaoyou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Yangzhou 225600, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Hu Yongxin, Email:Hyx497@163.com

**【Abstract】** Vitamin D deficiency is a global public health problem, which has been paid more and more attention. In 2022, the Central and Eastern European Expert Committee issued the Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency, which provides detailed clinical guidance for improving this situation. It is of great clinical significance for the standardized diagnosis and treatment of vitamin D deficiency to be familiar with the relevant important contents in the clinical practice.

**【Keywords】** Vitamin D deficiency; Prevention; Diagnosis; Treatment

**Fund program:** Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Cadre Health Care Bureau (BJ18030); Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Administration of Traditional Chinese Medicine (MS2021023)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221105-11013

基于维生素 D 缺乏的广泛存在及对公共健康的危害,近年来,世界各大权威学术机构纷纷推出相关诊疗指南,有效促进了公众对维生素 D 缺乏现状的关注。但当前规范评估维生素 D 缺乏存在筛查人群不一、防治措施不同等差异,因此,2022 年中欧和东欧专家共识发布了《维生素 D 缺乏的预防、诊断和治疗的临床实践》(以下简称共识)<sup>[1]</sup>,旨在规范维生素 D 缺乏的预防、诊断及治疗。本文对这一共识涉及的相关要点进行解读,以提高公众及临

床医师对维生素 D 缺乏的认识和管理。

### 1 维生素 D 缺乏的流行现状

维生素 D 缺乏在全球范围内广泛流行。一组来自欧洲的研究数据显示,40.4%的普通人群 25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]浓度低于 20 ng/ml(1 ng/ml = 2.5 nmol/L),低于 12 ng/ml 的占 13.0%<sup>[2]</sup>。与营养学会推荐的 25(OH)D 目标浓度存在较大差距<sup>[3]</sup>。因此,需采取公共卫生行动来改善普通人群中维生素 D 营养状况,同样需考虑纬

度、遗传、生活方式及饮食摄入等因素的区域差异。

## 2 成人维生素 D 缺乏的筛查与评估

本共识并不推荐对普通人群进行筛查。但考虑到某些个体或特殊人群容易罹患维生素 D 缺乏,及可能格外受益于维生素 D 治疗,故推荐对以下高危人群进行筛查:骨质疏松症及软骨病,肌肉骨骼疼痛,慢性肝脏及肾脏疾病,吸收不良综合征(如囊性纤维化、炎症性肠道疾病、减肥手术、放射性肠炎),甲状旁腺功能亢进,慢性病治疗中使用影响维生素 D 代谢的药物(如抗癫痫药物、糖皮质激素、抗艾滋病药物、抗真菌药物、消胆胺等),慢性自身免疫性疾病(如多发性硬化症、类风湿性关节炎),孕妇和哺乳期妇女,福利院或住院病人,普通老年人(>65 岁),老年人有摔倒史或非外伤性骨折史,肉芽肿形成障碍性疾病(如结节病、结核病、组织胞浆菌病、铍中毒、孢子菌病),肥胖[体重指数(BMI)≥30 kg/m<sup>2</sup>];皮肤黑色素沉着。

血清总 25(OH)D 含量作为公认的评估维生素 D 营养状态的血清标记物,用以评估维生素 D 的营养状态,也能反映所有不同来源的维生素 D。共识强调 25(OH)D 测定的标准化及实验室质量保证的必要性。一般 50 ng/ml<25(OH)D≤60 ng/ml 属于安全范围,60 ng/ml<25(OH)D≤100 ng/ml 被认为是具有潜在益处或风险不确定,但不能作为 25(OH)D 的目标水平,25(OH)D>100 ng/ml 被认为是维生素 D 过量/中毒。对维生素 D 缺乏的患者,应测量血清钙、磷酸盐、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素、血肌酐和血清镁。反之,对于 25(OH)D>100 ng/ml 的患者,也建议测量血清钙和血肌酐,以评估维生素 D 过量/中毒带来的风险。目前根据 25(OH)D 浓度对维生素 D 营养状态进行分类仍存在争议,考虑到维生素 D 缺乏-不足-适宜-中毒是个体动态持续的过程,共识建议建立一个分类系统。

## 3 成人维生素 D 缺乏的预防

一般认为,当 25(OH)D 浓度达到 20 ng/ml 时,97.5% 的人群维生素 D 需求能够得到满足<sup>[4]</sup>。大多数指南或共识建议每天维生素 D 的摄入量为 600~800 U(40 U=1 μg),但应确保在光照不足条件下仍能保证这一推荐量。汇总数据的荟萃分析,不能充分体现治疗反应中的个体差异,故推荐使用个体参与者数据(图 1)。增加维生素 D 摄入更易实现目标浓度。共识建议每天至少应摄入 800 U 的维生素 D。而事实上,普通人群通过饮食摄入的维生素 D

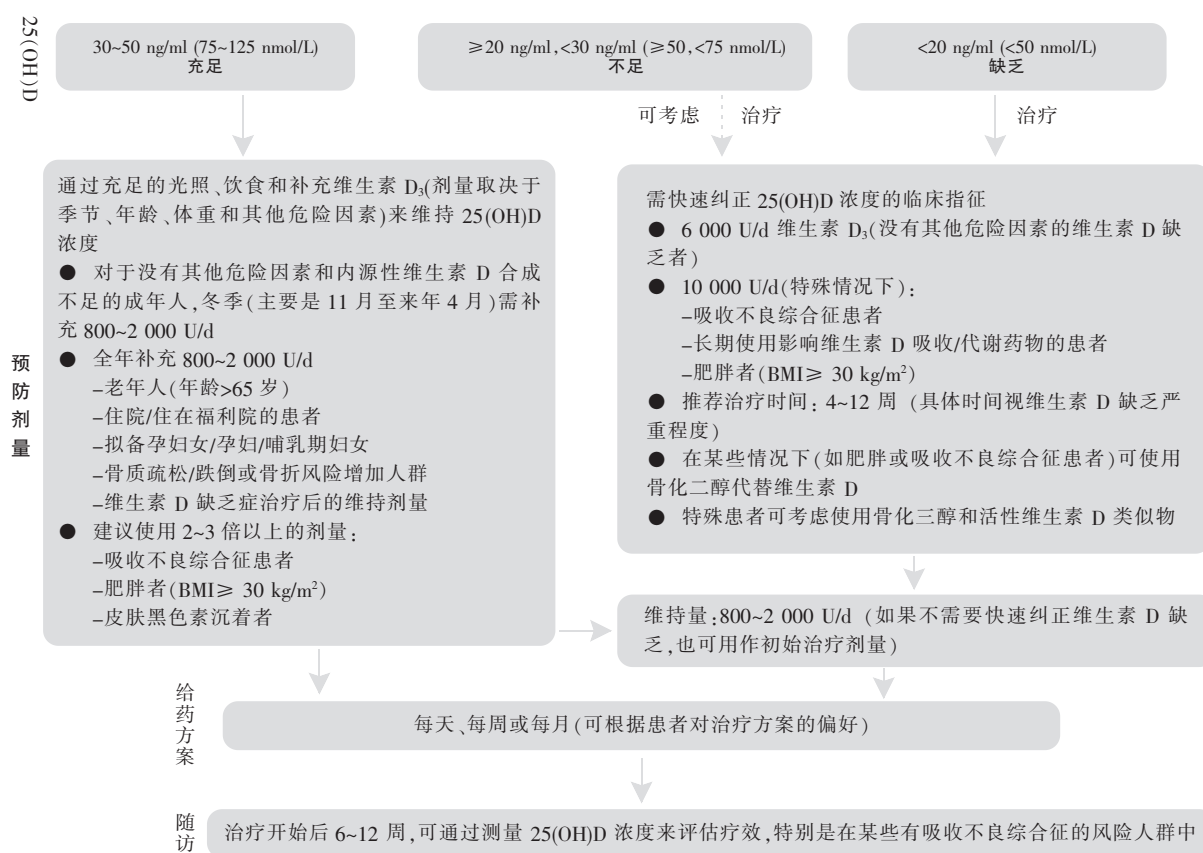
多在 100~200 U/d。维生素 D 相对宽泛的剂量范围解释了补充维生素 D 与达到目标浓度之间剂量反应关系的差异(如伴随体重增加达到目标浓度所需的剂量增加)<sup>[5-6]</sup>。

维生素 D 代谢产物储存在脂肪和其他组织中,并逐渐释放入血。对于预防维生素 D 缺乏,每天、每周或每月单次补充维生素 D 同样安全有效,其增加血清 25(OH)D 浓度的功效相似。基于现有研究证据及病理生理学角度分析(间歇性高剂量维生素 D 会改变维生素 D 代谢),优先推荐每日维生素 D 给药方案,也可采取每周或每月的给药方案,但应避免间歇性单次给予过高剂量的维生素 D<sup>[7-8]</sup>。同样,专家组成员无法就过高维生素 D 剂量的明确界限达成共识,一般建议应避免维生素 D 单次剂量超过 50 000 U。基于临床获益与剂量反应的证据,共识更倾向于使用维生素 D<sub>3</sub> 而不是维生素 D<sub>2</sub> 来预防维生素 D 缺乏症<sup>[9]</sup>。

## 4 成人维生素 D 缺乏的治疗

25(OH)D 浓度低于 20 ng/ml 的个体需补充维生素 D,而浓度为 20~30 ng/ml 是否补充仍存在争议。每天 800~2 000 U 的推荐剂量范围已涵盖该治疗目标背后的各种影响因素。目标 25(OH)D 浓度≥30 ng/ml 时所需的维生素 D 剂量可能在 1 500~2 000 U/d 以上。经典的经验法则是每天补充 100 U 维生素 D 可使血清 25(OH)D 浓度增加约 1 ng/ml,但有些因素会影响个体的治疗反应<sup>[10]</sup>。比如维生素 D 补充剂量和基线浓度均会影响剂量-反应曲线。对于吸收不良或依从性不佳的患者,可在替代治疗 6~12 周后通过测量 25(OH)D 浓度来评估治疗是否成功。血清 25(OH)D 浓度存在季节性变化,通常在夏季水平更高,但共识主张全年连续且固定剂量补充。

对于维生素 D 缺乏的治疗,本共识依然提倡健康的生活方式,包括增加光照及健康均衡饮食,预防肥胖等。如果临床需要快速纠正维生素 D 缺乏症,建议初始给予较高剂量的维生素 D,即每天 6 000~10 000 U,随后以每天 800~2 000 U 剂量维持(图 1)。高剂量持续数周不仅安全,而且可以确保更快速地纠正维生素 D 缺乏。如前所述,每日补充维生素 D 的给药方案通常优于间歇给药。除了骨软化症之外,其他需要快速纠正维生素 D 的适应证尚未明确,本共识推荐的适宜人群是 25(OH)D 浓度极低、骨折风险极高的骨质疏松症、继发性甲



注: 25(OH)D: 25-羟维生素 D; BMI: 体重指数

图 1 维生素 D 缺乏的治疗流程

状腺功能亢进和 (或) 血清钙浓度降低等患者。

关于药物的选择, 共识推荐使用维生素 D<sub>3</sub> 进行治疗。尽管对于吸收不良 (例如炎症性肠病) 的患者可以考虑肠外补充 (尤其是肌肉注射), 但共识仍建议在此类情况下增加口服维生素 D 剂量<sup>[11]</sup>。同样, 对于需要补充更高剂量维生素 D 的患者, 每天口服 5 000~10 000 U, 也同样能达到 25(OH)D 的目标浓度。间歇肌注剂量与口服剂量对于提高血清 25(OH)D 浓度作用大致相似或者更有效, 但升高速度比口服慢。

部分专家认为, 骨化二醇在某些情况下也可用于纠正维生素 D 缺乏症。对于肥胖人群、吸收不良综合征患者、慢性肝病、肾病患者以及所有需要快速纠正维生素 D 缺乏者, 使用骨化二醇似乎更合理<sup>[12]</sup>。此外, 骨化二醇也可能对服用影响肝细胞色素 P-450 酶系统药物以及服用糖皮质激素、抗惊厥药物、抗癌药物或抗逆转录病毒药物的患者有益。对于肥胖患者和吸收不良综合征患者, 与使用维生素 D<sub>3</sub> 相比, 骨化二醇组血清 25(OH)D 浓度升高较快, 剂量反应曲线更加明显; 但停止治疗时, 使用骨化二醇治疗的 25(OH)D 浓度下降速度更快<sup>[13]</sup>。

虽然越来越多的证据表明, 骨化二醇可能是替代“天然”维生素 D 的适宜选择, 但由于中欧、东欧国家缺乏使用该药的经验, 在现阶段, 共识继续推荐维生素 D<sub>3</sub> 治疗维生素 D 缺乏症。

与维生素 D<sub>3</sub> 相比, 骨化三醇 [1, 25(OH)<sub>2</sub>D] 及其类似物的使用剂量要低得多, 但治疗窗偏窄, 高钙血症的风险相对较高, 不推荐用于治疗维生素 D 缺乏<sup>[6]</sup>。一般而言, 活性维生素 D 治疗仅适用于某些疾病, 例如慢性甲状腺功能障碍、慢性肾病或矿物质和骨异常。

## 5 维生素 D 对骨质疏松症的作用

补充维生素 D 对骨折风险的影响仍存在争议, 最新的研究发现, 该剂量对骨折和跌倒没有显著影响<sup>[14]</sup>。但目前大多数针对骨质疏松症的指南都建议对患者补充维生素 D。亦有研究提示需要足够的 25(OH)D 浓度才能获得最佳的双膦酸盐治疗效果<sup>[15]</sup>。补钙一般适用于骨质疏松症和膳食钙摄入不足的患者, 通过牛奶、酸奶和奶酪增加钙和蛋白质的摄入量可以显著降低老年人摔倒和骨折的风险。需要强调的是, 大多数关于骨质疏松药物的随机对照试验都是在钙与维生素 D 联合治疗下进行



的,为此,共识强烈主张对骨折和跌倒风险增加的患者补足维生素 D,但不推荐高剂量间歇补充,特别要避免老年和重症患者服用过量的维生素 D。

## 6 维生素 D 对成人的骨骼外作用

维生素 D 受体和维生素 D 代谢酶几乎在所有人体组织和细胞中都有表达,表明维生素 D 对人体健康具有广泛的作用。此外,大量流行病学研究表明,低 25(OH)D 浓度与全因死亡率和主要急、慢性疾病(如癌症、心血管疾病和自身免疫性疾病)以及感染的风险增加有关,但其因果关联尚待进一步证实<sup>[16]</sup>。荟萃分析同样证实,维生素 D 的补充可能会降低急性呼吸道感染的发生率、癌症死亡率以及哮喘和慢性阻塞性肺疾病恶化的发生风险。因此,本共识建议对某些高风险人群进行 25(OH)D 筛查和预防性补充。维生素 D 治疗对骨骼外健康影响的困境是:维持骨骼健康所需的维生素 D,可能低于某些骨骼外健康获益所需剂量。越来越多的证据表明,维生素 D 或骨化二醇对预防和治疗新型冠状病毒肺炎具有潜在的益处,但这一假设仍需在大型临床试验中得到证实。

## 7 总结与展望

本共识涵盖了筛查人群、预防和治疗剂量,以及后续干预方案,为临床和基层保健工作者提供了有益的循证指导。后续工作应继续优化治疗方案,制定不同人群个体化替代剂量及疗程,以更好地改善维生素 D 缺乏现状,进而改善维生素 D 缺乏带来的骨骼及非骨骼系统的不良影响。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Pludowski P, Takaes I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement[J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1483. DOI: 10.3390/nu14071483.
- [2] Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(4): 1033-1044. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.
- [3] Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, 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 [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(4): P23-P54. DOI: 10.1530/EJE-18-0736.
- [4] Pilz S, Trummer C, Pandis M, et al. Vitamin D: current guidelines and future outlook [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 1145-1151. DOI: 10.21873/anticancer.
- [5] Bacha DS, Rahme M, Al-Shaar L, et al. Vitamin D<sub>3</sub> dose requirement that raises 25-hydroxyvitamin D to desirable level in overweight and obese elderly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): e3644-e3654. DOI: 10.1210/clinem/dgab296.
- [6] Ramasamy I. Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation [J]. *Clin Biochem Rev*, 2020, 41(3): 103-126. DOI: 10.33176/AACB-20-00006.
- [7] Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: bolus is bogus—a narrative review [J]. *JBM Plus*, 2021, 5(12): e10567. DOI: 10.1002/jbm4.10567.
- [8] Rothen JP, Rutishauser J, Walter PN, et al. Oral intermittent vitamin D substitution; influence of pharmaceutical form and dosage frequency on medication adherence: a randomized clinical trial [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 51. DOI: 10.1186/s40360-020-00430-5.
- [9] Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: dosing, levels, form, and route of administration; does one approach fit all? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(4): 1201-1218. DOI: 10.1007/s11154-021-09693-7.
- [10] Heaney RP, Armas LA. Quantifying the vitamin D economy [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(1): 51-67. DOI: 10.1093/nutrit/nuu004.
- [11] Nielsen OH, Hansen TI, Gubatan JM, et al. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(4): 394-400. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101055.
- [12] Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1617. DOI: 10.3390/nu12061617.
- [13] Vieth R. Vitamin D supplementation; cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11): 1493-1497. DOI: 10.1038/s41430-020-0697-1.
- [14] Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(2): 96-110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z.
- [15] Carmel AS, Bockman RS. Vitamin D and bisphosphonate response [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(8): 2155. DOI: 10.1007/s00198-014-2711-8.
- [16] Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1): 76-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.

(收稿日期: 2022-11-05)