

不确定事宜 成年人有必要补充维生素D预防疾病吗?

Uncertainties

Should adults take vitamin D supplements to prevent disease?

来源:BMJ 2016;355:i6201 doi: 10.1136/bmj.i6201

美国预防医疗项目工作组(The US Preventive Services Task Force)建议健康的绝经后妇女补充维生素D和钙剂预防骨折¹。尽管有高质量的系统性综述说明此举无效,许多指南依然继续推荐补充维生素D(或者联合钙剂)预防跌倒或骨折。最近,英国公共卫生组织(Public Health England)推荐人均维生素D摄取量为每天10 μg(400 IU)以保护骨骼和肌肉健康²,在一些西方国家,30%~50%以上的老年人服用维生素补充品^{3,4}。近些年,对于没有骨软化病高危因素的个体补充维生素治疗情况进行了广泛的调查研究(框图1),但结论仍不确定。

由于严重的维生素D缺乏导致骨软化病(框图1),因此,我们有理由关注是否小幅度的25-羟维生素D水平降低与肌肉骨骼相关的跌倒和骨折,或者诸如骨密度、肌肉功能或者甲状旁腺激素水平等替代标志物有关。大量观察性研究显示低水平的维生素D与这些结局相关。但我们必须小心谨慎地对待这些研究结果,因为观察性研究的混杂因素较多,低水平的维生素D可能仅是健康状况不佳或者生活水平差的标志,而非直接原因。

基于这些关联,下一步需要关注的是能否通过补充维生素D提高25-羟维生素D水平从而达到预防或者治疗诸如跌掉和骨折的目的。尽管有临床试验表明维生素D补充治疗可以降低甲状旁腺激素水平,但还不清楚这是否能作为临床有效的证据。因此,维生素D补充治疗的效果只能从随机对照试验中艰难地得出结论。已经进行了大量临床随机对照试验和荟萃分析。观察性研究以及临床前期试验显示低水平维生素D与一系列非骨骼系统的临床不良结局有关,这些结局并非骨软化病的临床表现(框图2)^{6,7}。

你需要知道

- 临床随机对照试验的荟萃分析显示单纯维生素D补充治疗并不能改变肌肉骨骼健康。
- 维生素D对于非肌肉骨骼系统健康影响的临床随机对照试验荟萃分析显示,结果尚有不稳定性:
 - 缺乏高质量证据表明补充维生素D有益健康
 - 虽然不支持有限获益的证据仍不足,但是临床随机对照试验否定了观察性研究得出的能够产生一定程度获益的结论
 - 目前进行的临床试验还不足以得出明确结论。

Mark J Bolland
associate professor¹,
Alison Avenell
professor²,
Andrew Grey
associate professor¹

¹Department of
Medicine, University
of Auckland,
Auckland 1142, New
Zealand;
²Health Services
Research Unit,
University of
Aberdeen, Aberdeen
AB25 2ZD, Scotland

Correspondence to:
M Bolland
m.bolland@
auckland.ac.nz

陈建华 译
高晶 校
北京协和医院
神经科

关于处方维生素D提高25-羟维生素D水平是否能够避免非骨骼肌肉相关的不良后果,现在可以查询到一些临床试验和荟萃分析的数据。

不确定性的证据是什么?

肌肉骨骼结局

单一维生素D治疗

已经有50多个关于维生素D补充与跌倒或者骨折关系的荟萃分析发表;一些认为有轻度收益,其他的认为未获益。这些结果看起来相互矛盾,但是可以用方法学的不同来解释上述结果的差异。当把所有的临床随机对照试验纳入研究时,统计分析遵循意向性治疗分析原则(而非符合方案数据集或者完成数据集),所有受试者均接受分析,发现维生素D补充或者升高25-羟维生素D水平并未改善肌肉骨骼系统的结局⁸⁻¹⁰。在关于维生素D补充治疗(单一治疗,不

框图1 关于维生素D的事实

- 维生素D是由皮肤暴露于太阳光中的紫外线B合成的激素原。
- 饮食来源有限,包括油性鱼类、鸡蛋黄、红肉、肝脏、强化早餐谷物、脂类涂抹物、牛奶。
- 维生素D是保证小肠充分吸收钙以维持正常血钙水平所必需的。
- 最能反应维生素D水平的是血清25-羟维生素D。
- 25-羟维生素D水平<25 nmol/L定义为维生素D缺乏。维生素D充足的范围有所不同,自 ≥ 50 nmol/L至 ≥ 80 nmol/L不等。
- 有维生素D缺乏风险的人群包括足不出户、很少晒太阳,以及患有吸收不良综合征。
- 成年人维生素D缺乏易罹患骨软化症:
 - 这是一组骨质矿化缺陷、骨质脆性增加和近端肌病的症候群
 - 血清25-羟维生素D水平 ≤ 15 nmol/L时出现⁵
 - 建议高危人群增加晒太阳时间,注意饮食,可以服用低剂量维生素D补充治疗(400~800 IU/天)。

同时补充钙剂)的系统性综述中,骨密度无显著改变¹¹,预防跌倒方面无显著疗效¹²,骨折次数或者预防髌部骨折方面亦无显著意义(表1)¹³。但是一些个体临床试验报道却显示间断大剂量的维生素D补充有增加跌倒(相对风险范围1.15~1.40)、骨折(相对风险范围1.26~1.49)的发生风险,结果有显著性意义。

框图2 观察性研究发现的与低水平维生素D相关的疾病

- 癌症——乳腺癌、结直肠癌
- 心血管病——心肌梗死、冠心病、充血性心力衰竭、高血压、静脉血栓栓塞
- 胃肠道疾病——炎症性肠病、慢性胰腺炎
- 感染——传染病、脓毒症、丙型肝炎
- 代谢性疾病——1型和2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、血脂异常
- 死亡——各种原因的死亡、心源性死亡、癌症死亡
- 肌肉骨骼病变——各种骨折、髌部骨折、跌倒、骨关节炎、类风湿关节炎、肌肉强度、体能
- 神经系统病变——多发性硬化、阿尔茨海默病、认知功能障碍、帕金森病、心境障碍、抑郁症
- 妊娠相关疾病——妊娠期糖尿病、先兆子痫
- 呼吸系统疾病——呼吸道感染、结核、肺部感染、哮喘、支气管扩张症
- 其他——系统性红斑狼疮、不孕症、慢性疼痛、自闭症、听力丧失

检索方法和临床试验注册登记备案

2位作者各自独立地进行文献检索,以保证近些年关于维生素D与骨折、跌倒、病死率、心血管病、卒中、癌症、不良事件的相关文章被纳入系统性综述中。所有纳入的文献均进行了全文阅读¹²⁻¹⁸,我们重复检索了Medline、Pubmed、Embase和Cochrane图书馆,并且手工检索了与之有关的参考文献、随机对照临床试验的相关会议摘要、成年人维生素D相关的系统性综述。最近一次检索时间是2015年12月,所有已经发表的关于维生素D补充治疗的随机对照试验均被纳入在内。我们也检索了ClinicalTrials.gov(<https://clinicaltrials.gov/>)、国际标准随机对照试验(ISRCTN)登记注册网(www.isrctn.com/)、澳大利亚新西兰临床试验注册网(ANZCTR)(www.anzctr.org.au/),以维生素D为检索词查找已经完成的和正在进行的临床试验。

表1 近期的荟萃分析显示维生素D单一治疗对肌肉骨骼系统的结局无显著影响

结果	试验数量	受试者数量	相对风险(95%可信区间)
跌倒 ¹²	16	22 291	0.95 (0.89 ~ 1.02)
全部骨折 ¹³	15	28 271	1.03 (0.96 ~ 1.11)
髌骨骨折 ¹³	11	27 693	1.12 (0.98 ~ 1.29)

维生素D联合钙剂

骨折患者维生素D联合钙剂补充治疗与单一维生素D治疗结果稍有不同。纳入2个临床试验的荟萃分析结果显示,重度维生素D缺乏(平均25-羟维生素D基线水平20 nmol/L)的体弱、生活需要护理的老年女性患者,联合治疗可以预防髌部骨折和非椎骨骨折,但7项针对社区居住老年人的临床试验则未发现上述功效¹³。如果考虑维生素D联合钙剂治疗,预防骨折的获益应与轻度但常见的胃肠道不良反应、严重但不常见的肾结石,以及心血管事件的不良反应相权衡¹⁷。

非骨骼系统结局

潜在的非骨骼方面的结局见框图2所示。随机对照临床试验的系统性综述显示维生素D补充对于非骨骼系统的结局缺乏持续一致的结果(表2)⁶⁻¹⁸。这个结论的依据弱于针对肌肉骨骼系统结局的研究,原因在于大多数随机对照临床试验的设计源于评价替代治疗的效果,大量已报道的临床结果只是次要结果。我们清晰地知道这些研究结果否定了观察性研究所提倡的维生素D补充治疗获益的结论。尽管一些荟萃分析报道维生素D补充治疗对一些情况有益,作者们的观点还是认为并无确凿证据得出肯定结论(表2)。

正在进行的研究能否提供相关证据?

我们检索了有可能影响临床决策的正在进行的大规模

表 2 近期关于维生素 D 补充治疗对非骨骼系统结局的临床随机对照试验的广泛的系统性综述和 Cochrane 综述

综述	结局	描述	发现
综合性大型系统性综述			
Autier 2014 ⁶	临床和替代结果(包括心脏病、病死率、癌症发病率、血脂、糖代谢、体能)	172 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 对疾病发生无预防作用 全因病死率小幅度减低(相对风险范围 0.93~0.96) 作者认为需要关于疾病减少的随机对照试验,以检测低维生素 D 状态与疾病情况之间是否存在炎症介导关系
Bolland 2014 ¹⁸	卒中、心肌梗死、癌症、骨折、病死率	临床随机对照试验的序列分析	<ul style="list-style-type: none"> 对社区居民降低骨骼或非骨骼系统的转归幅度不超过 15%
Theodoratou 2014 ⁷	临床和替代结果	87 个临床随机对照试验的荟萃分析	<ul style="list-style-type: none"> 对健康的影响无持续一致的结果
近期 Cochrane 综述			
Bjelakovic 2014,(CD007469)	癌症	18 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 对癌症发病率无影响 4 个临床试验显示降低癌症病死率[相对风险 0.88(95%可信区间 0.78~0.98)],但是作者评价证据质量为低级别
Bjelakovic 2014, (CD007470)	病死率	56 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 小幅度降低病死率[相对风险 0.97(95%可信区间 0.94~0.99)] 维生素 D3 的临床试验显示有获益[相对风险 0.94(0.91~0.98)],维生素 D2 无此功效[相对风险 1.02(0.96~1.08)] 作者强调存在失访偏倚、结果报告偏倚,还有需要进一步进行安慰剂对照临床随机试验
Ferguson 2014,(CD007298)	囊性纤维化	3 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 证据不充分,无法得出可信的结论
Straube 2015,(CD007771)	慢性疼痛	10 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 证据不充分,无法得出可信的结论,影响不大
De-Regil 2016, (CD008873)	妊娠期和新生儿期效果	15 个临床随机对照试验	<ul style="list-style-type: none"> 证据不充分,无法得出可信的结论
Martineau 2016,(CD011511)	哮喘	7 个临床随机对照试验(2 个针对成年人)	<ul style="list-style-type: none"> 每项临床试验均表明维生素 D 对主要及次要临床结局无影响 急性加重率的降低需使用糖皮质激素或者住院治疗。没有主要和次要结局 作者提醒需谨慎运用于临床实践中,因为结果来源于小样本临床试验

随机对照临床试验。至少有 7 个以维生素 D 补充治疗对非骨骼系统影响为主要研究结果的大规模(样本量 1 000 以上)的随机对照临床试验正在进行。这些正在进行的临床试验不大可能改变现有的系统性综述得出的结论,原因有两个。首先,通过累积荟萃分析(试验序列分析)技术对现有的关于维生素 D 补充治疗可以降低跌倒、骨折、心肌梗死、卒中和癌症的发生率(10%~15%)临床试验的结果进行可信度和可靠性分析,得出的结果否定了这一结论,新的临床试验不大可能改变荟萃分析的结果^{12,18}。减低相对风险幅度小于 10%对于个体的吸引力太小,因为他们从治疗中的获益太小,很有可能并未从治疗中获益。其次,大多数现有的临床随机对照试验的受试者基线 25-羟维生素 D 水平在 25~50 nmol/L 之间。如果维生素 D 补充治疗并无益处,那么普通人群中严重维生素 D 缺乏的患者也并不能受益。现有的临床试验都没有针对基线 25-羟维生素 D 水平低于 25 nmol/L 的重度维生素 D 缺乏人群进行研究⁵。

一些早期的临床试验报告高剂量的维生素 D 会增加跌倒

或骨折风险¹⁴⁻¹⁶。正在进行的给予高的日剂量或间歇式高剂量治疗方案的大规模临床试验,应该论证这种治疗是否有害。

面对这些不确定性我们应该如何做?

骨软化症是一种少见但严重的疾病,并且可以事先预防。高风险患者(框图 1)应进行日晒和饮食的咨询,可以考虑针对个体的低剂量维生素 D(400~800 IU/天)补充治疗。此外,我们认为现有证据并不支持维生素 D 能够预防疾病。我们的观点与营养科学咨询委员会的推荐英国人 25-羟维生素 D 水平不应低于 25 nmol/L 相一致⁵。我们相信可以通过为高风险个体或人群提供每天 400~800 IU 的低剂量维生素 D,来切实可行地达到这一目标,当然测定 25-羟维生素 D 水平并非必须。

贡献者(Contributors): MJB drafted the paper. All authors critically reviewed and improved it. MJB is the guarantor for the article. All

authors had access to all the data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

利益竞争 (Competing interests): We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and declare: AG is a shareholder in Auckland Bone Density, an organisation that provides bone densitometry services. All authors have published randomised controlled trials and systematic reviews in the fields of vitamin D and calcium.

资助 (Funding): Funded by the Health Research Council (HRC) of New Zealand. The authors are independent of the HRC. The HRC had no role in study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the article, or the decision to submit it for publication. The Health Services Research Unit is funded by the Chief Scientist Office of the Scottish Government Health and Social Care Directorate.

来源与同行评议 (Provenance and peer review): Commission; externally peer reviewed.

参考文献

- Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158:691-6. doi:10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00588 pmid: 23440163.
- Public Health England. PHE publishes new advice on vitamin D. 2016. www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d.
- Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010; 140:817-22. doi:10.3945/jn.109.118539 pmid: 20181782.
- Castro-Lionard K, Dargent-Molina P, Fermanian C, Gonthier R, Cassou B. Use of calcium supplements, vitamin D supplements and specific osteoporosis drugs among French women aged 75-85 years: patterns of use and associated factors. *Drugs Aging* 2013; 30:1029-38. doi:10.1007/s40266-013-0121-9 pmid:24114665.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and Health. 2016. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 76-89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7 pmid: 24622671.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035. doi:10.1136/bmj.g2035 pmid:24690624.
- Abrahamsen B, Avenell A, Bolland M, et al. A pooled analysis of Vitamin D dose requirements for fracture prevention. *IBMS boneKEy* 2013;10. doi:10.1038/bonekey.2012.256.
- Bolland MJ, Grey A. A case study of discordant overlapping meta-analyses: vitamin d supplements and fracture. *PLoS One* 2014;9:e115934. doi:10.1371/journal.pone. 0115934 pmid: 25551377.
- Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72. doi:10.1210/jc.2014-2562 pmid:25093621.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5 pmid:24119980.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:573-80. doi:10.1016/S2213-8587(14) 70068-3 pmid:24768505.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD000227 pmid: 24729336.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594 pmid:20460620.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176: 175-83. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148 pmid:26747333.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7. doi:10.1093/rheumatology/kem240 pmid: 17998225.
- Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580. doi:10.1136/ bmj.h4580 pmid:26420387.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 307-20. doi:10.1016/S2213-8587(13)70212-2 pmid:24703049.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.

BMJ