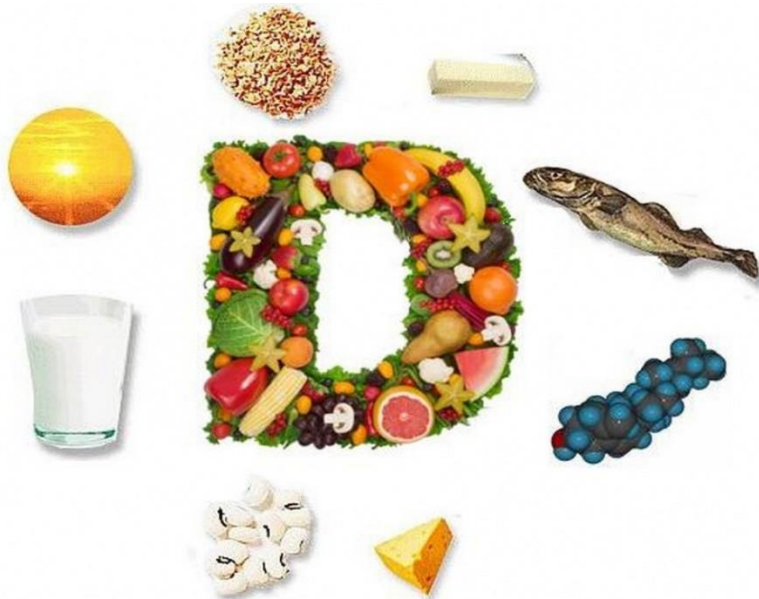




Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького»
Кафедра педиатрии № 3

От витамина до D-гормона. Недостаточность витамина D и здоровье



д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 3
Дубовая Анна Валериевна

к.мед.н., асс. кафедры педиатрии № 3
Науменко Юлия Владимировна

История открытия

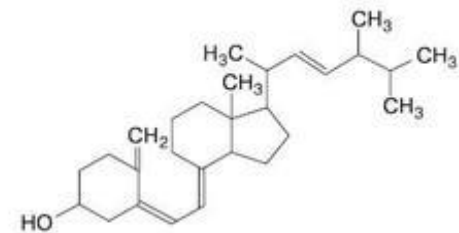
- ✓ McCollum в 1913 г. обнаружил в рыбьем жире вещество, которое назвал «жирорастворимым фактором роста»
- ✓ В 1928 г. Windaus выделил витамин D и установил его структуру, за что был удостоен Нобелевской премии по химии



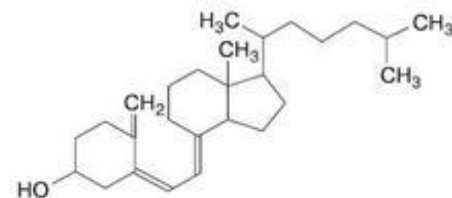
Структура

Термином «витамин D» объединяют группу стероинов

- ✓ D1 (соединение эргокальциферола и люмистерола)
- ✓ D2 – эргокальциферол
- ✓ D3 – колекальциферол
- ✓ D4 – дигидротахистерол или 22,23–дигидроэргокальциферол;
- ✓ D5 – ситокальциферол

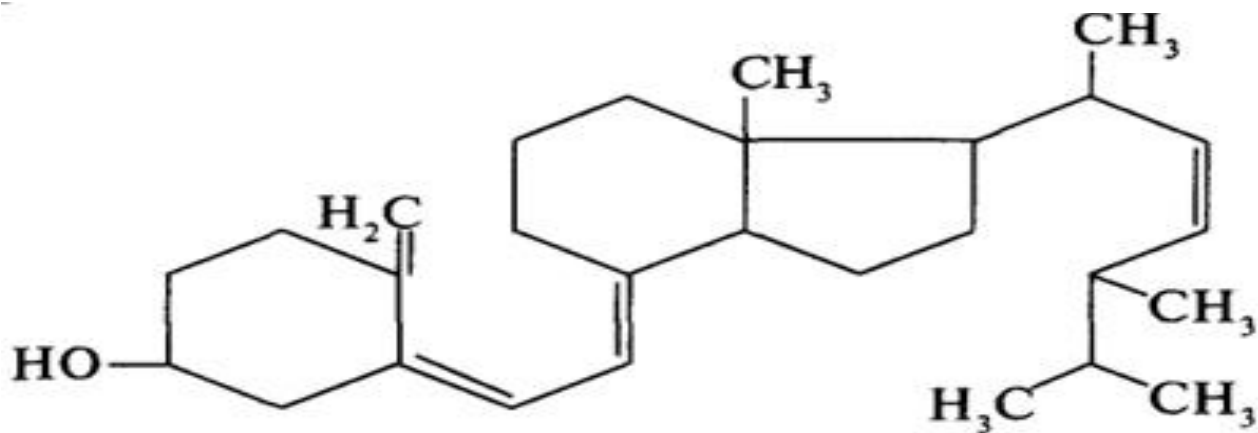


D₂ (эргокальциферол)



D₃ (холекальциферол)

Что нам известно о витамине D?

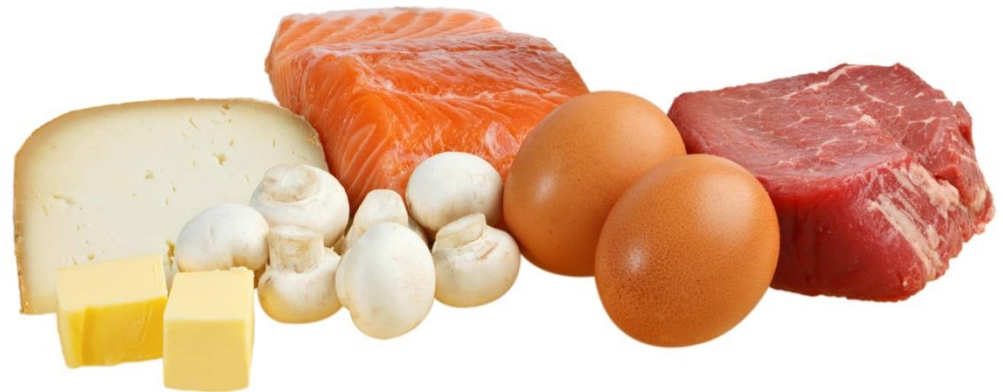


Метаболизм

Экзогенно с пищей в организм поступает D_2 - эргокальциферол и D_3 - колекальциферол

Источники:

- лосось, тунец, треска;
- печень говядины;
- сливочное масло;
- молоко, сыры;
- желтки яиц;
- некоторые грибы;
- злаковые.



Метаболизм

Эндогенный - D₃ - колекальциферол
образуется в мальпигиевом и базальном слое
эпидермиса в результате неферментативной
реакции фотолиза, зависимой от UV света с
длиной волны 280-315 нм



Метаболизм

- При воздействии солнечных лучей на кожу в одной эритемной дозе, содержание витамина D_3 в крови увеличивается так же, как после приема внутрь 10 000 МЕ витамина в лекарственной форме
- Однако развитие гипервитаминоза при длительной инсоляции не происходит благодаря блокированию поступления избытка витамина из кожи в кровотоки и трансформации его в неактивные соединения



Эритемная доза и биодоза ультрафиолета

UV-волны с длиной волны 280-315 нм относятся к спектру В

Эритемная доза – минимальное количество UV, вызывающее покраснение $\approx 600-800$ микроВт на 1 кв.см



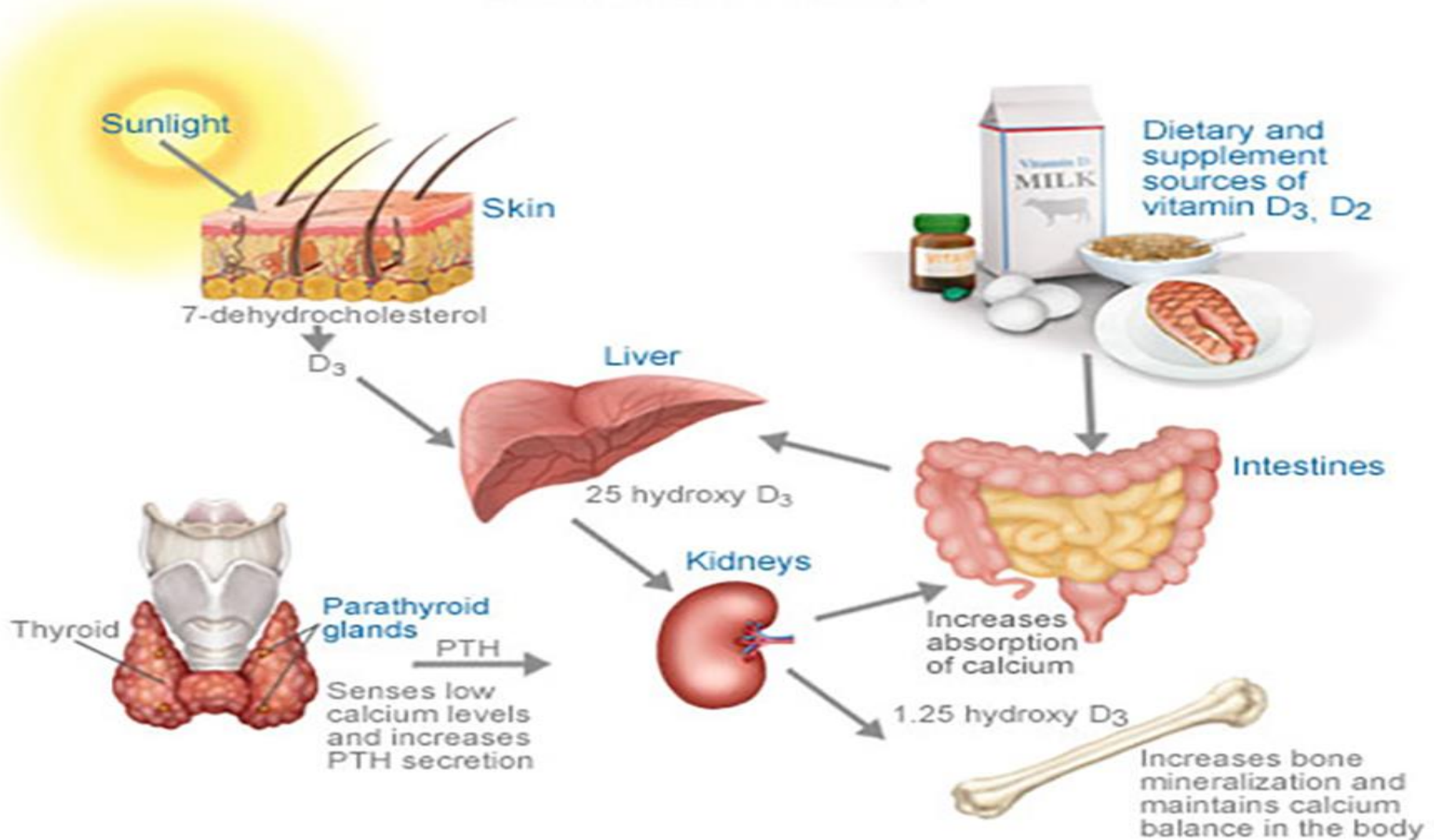
Факторы, влияющие на эффективность синтеза

- Активность синтеза D_3 находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи
- Кроме этого, с возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе снижается, синтез уменьшается и после 65 лет его уровень уменьшается более чем в 4 раза



Что происходит дальше?

Vitamin D Metabolism



1-й этап гидроксилирования

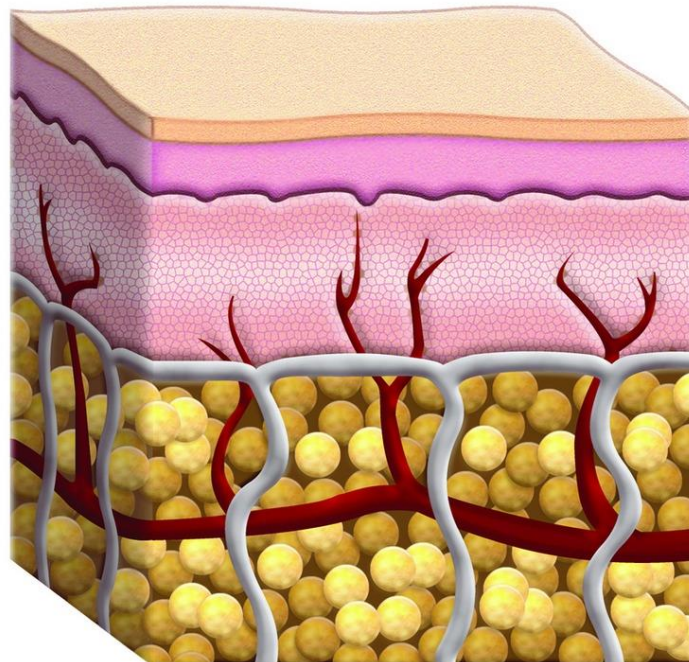
- происходит в печени
- фермент - 25-гидроксилаза
- продукт – промежуточная форма 25(OH)D — кальцидиол

Внеклеточный транспорт

витамина D и его метаболитов осуществляется с помощью витамин D-связывающего глобулина, липопротеинов и альбуминов, концентрация которых также влияет на статус витамина D.

1-й этап гидроксилирования

Частично 25(OH)D депонируется в жировой и мышечной ткани, в основном же транспортируется кровотоком в почки



2-й этап гидроксилирования

- осуществляется в проксимальных почечных канальцах и экстраренально:
 - клетки кожи,
 - моноциты,
 - плацента,
 - кость,
 - клетки иммунной системы и некоторые другие ткани

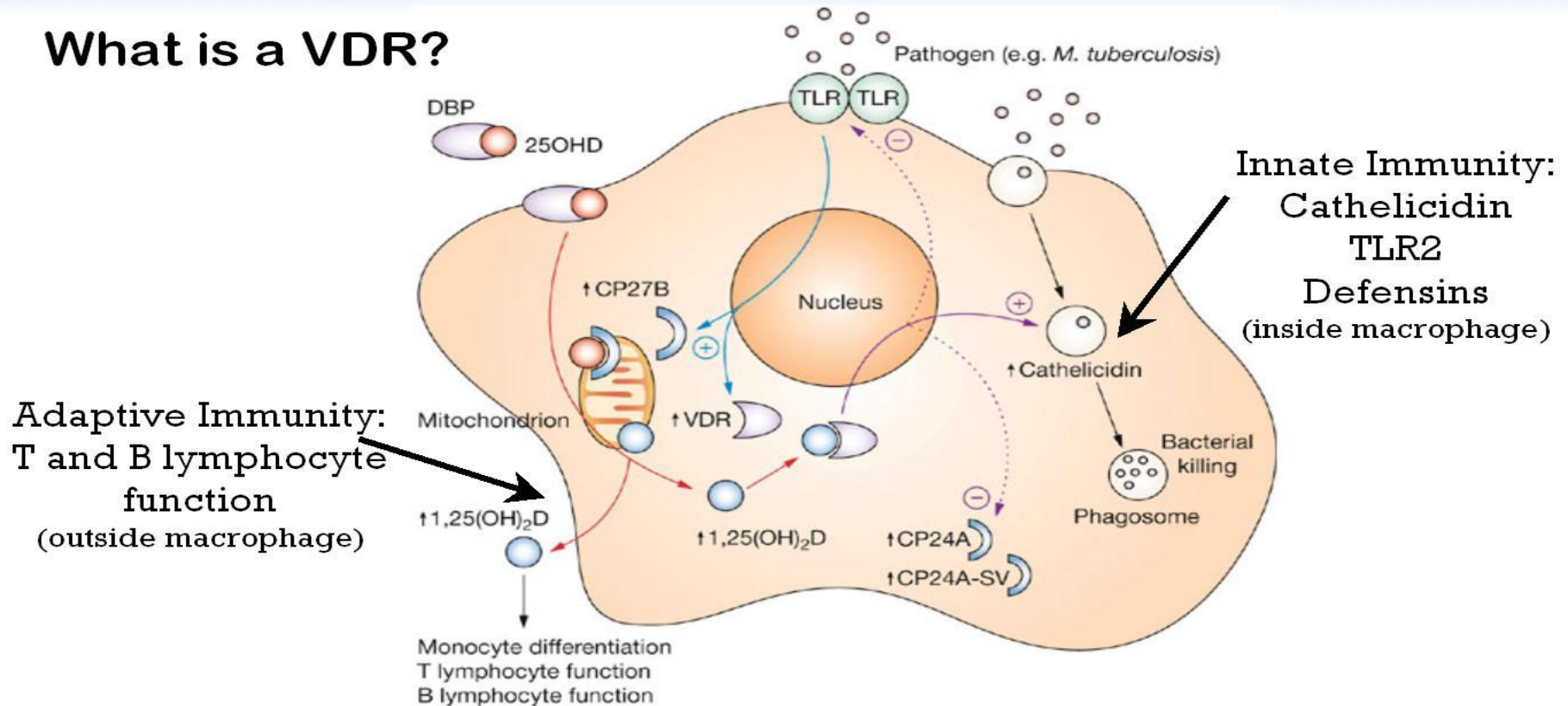
- фермент - 1α -гидроксилаза (CYP27B1)
- конечный продукт - кальцитриол

Завершение метаболизма

Осуществляется под влиянием
24-гидроксилазы (CYP24),
катализирующей процесс перехода
1,25(OH)₂ D в водорастворимую
биологически неактивную кальцитроевую
кислоту, которая выводится из организма с
желчью

Рецепторы

What is a VDR?



Adams JS and Hewison M (2008) Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity

Nat Clin Pract Endocrinol Metab **4**: 80–90 doi:10.1038/ncpendmet0716

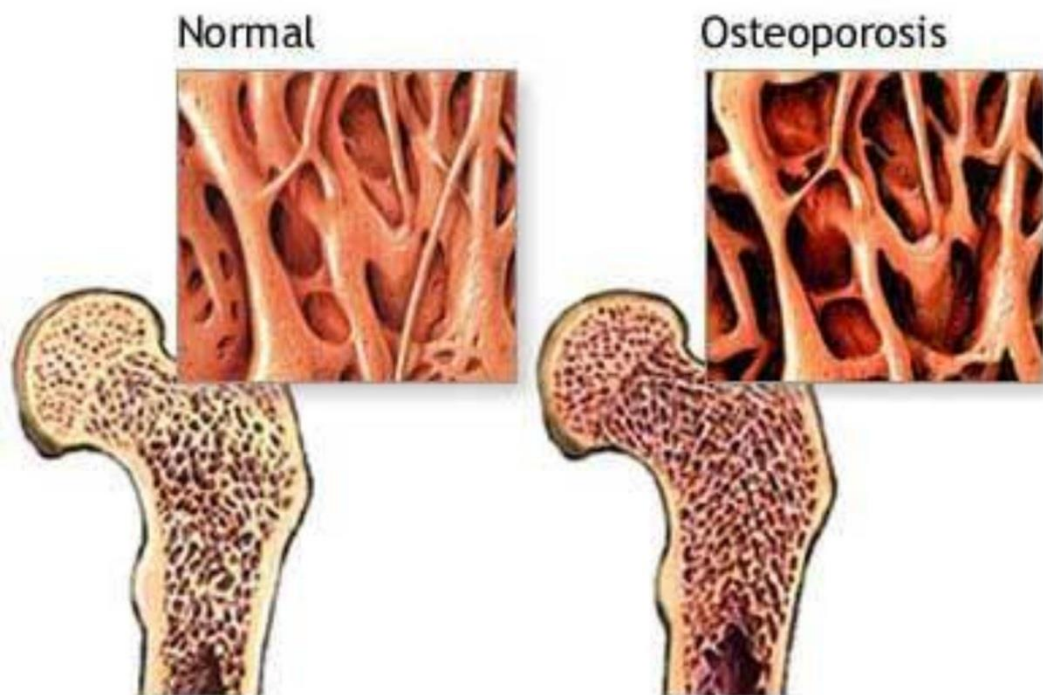
Витамин или гормон?

Кальцитриол как гормон:

1. Фермент-опосредованный этапный синтез активного субстрата
2. Отдаленный механизм действия
3. Взаимодействие со специфическими ядерными рецепторами



«Классическое действие» - участие в кальциево-фосфорном обмене и ремоделировании костной ткани



Участие в кальциево-фосфорном обмене

- Кальцитриол стимулирует экспрессию белковых транспортеров (системы TRV5,6, кальций-связывающий белок calbindin — CaBP-9k, CaBP-28k и др.)
- Основной функцией транспортных белков является связывание ионов Ca, в меньшей степени Mg и P, с последующим их транспортом через ионные каналы энтероцитов в лимфатическую систему, а затем в кровь, а также реабсорбция Ca в дистальных отделах нефрона

Участие в кальциево-фосфорном обмене

Кальцитриол

- увеличивает синтез неколлагеновых белков, таких как остеокальцин, остеопонтин, остеопектин
- повышает активность костной фракции ЩФ и снижает образование коллагена I типа
- активирует дифференцировку остеокластов и ускоряет резорбцию кости с выходом минеральных составляющих в сосудистое русло



Внескелетные эффекты кальцитриола

Витамин D пересек границы метаболизма кальция и фосфатов и стал фактором обеспечения важнейших физиологических функций



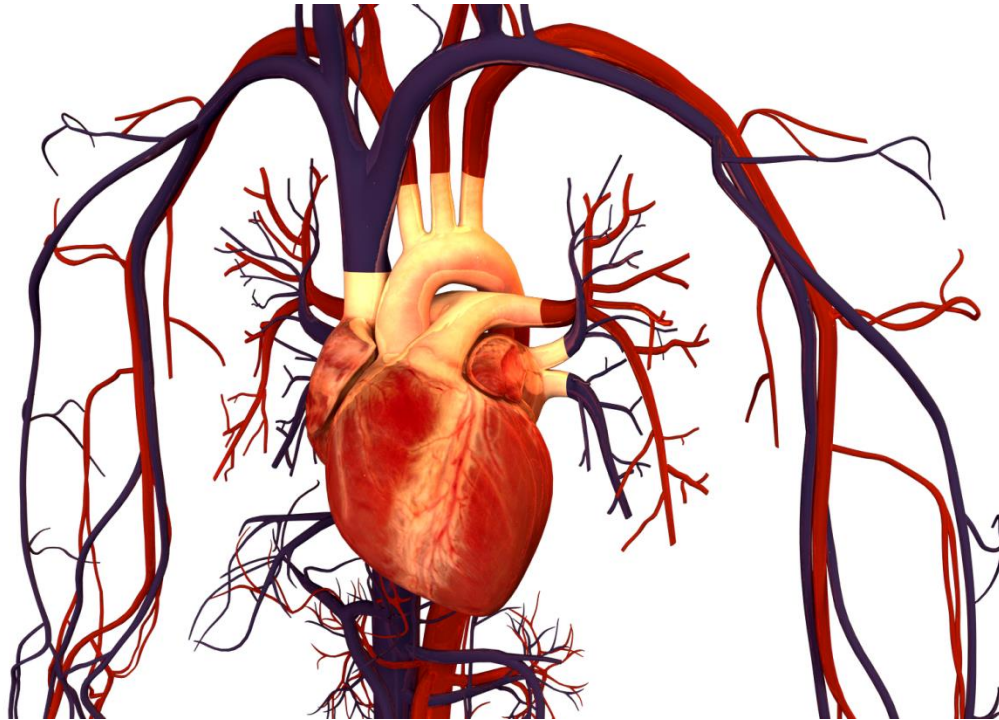
Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-рецепторы и метаболизирующие ферменты витамина D экспрессируются практически во всех клетках и тканях, имеющих отношение к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний

-в животных моделях показаны антиатеросклеротическое действие, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда и др.

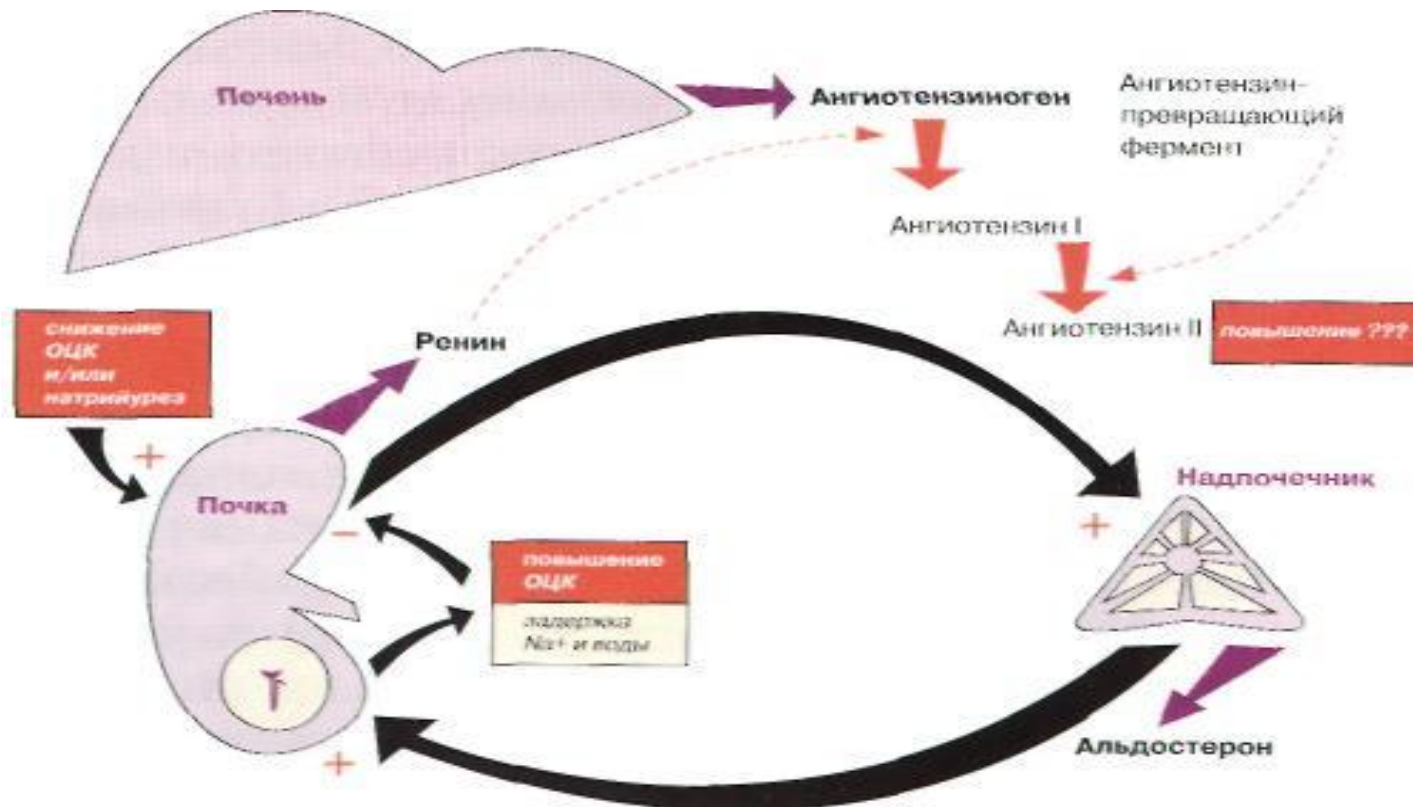
Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-низкие уровни витамина D связаны с факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, и являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф



Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-витамин D представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина



Иммуномодулирующий эффект

- огромное количество доказательств свидетельствует об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах
- кальцитриол участвует в предотвращении аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и др.) и снижении риска инфекций (туберкулез, ОРВИ, ВИЧ, гепатит С и др.)

Витамин D и репродуктивное здоровье

- VDR экспрессируется в яичниках, эндометрии, плаценте, яичках, сперматозоидах и гипофизе
- дефицит витамина D связан с риском развития синдрома поликистозных яичников, снижением количественных и качественных характеристик спермы
- в исследованиях отмечена связь дефицита кальцитриола и снижения эффективности некоторых ОК (кломифена цитрата)



Значение витамина D при беременности и в раннем младенческом периоде

- дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с осложнениями: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, гестационного диабета
- оптимальное содержание кальцитриола во время беременности достигается при уровне 25(OH)D более 40 нг/мл
- риск развития рахита у ребенка обусловлен уровнем кальцитриола у матери

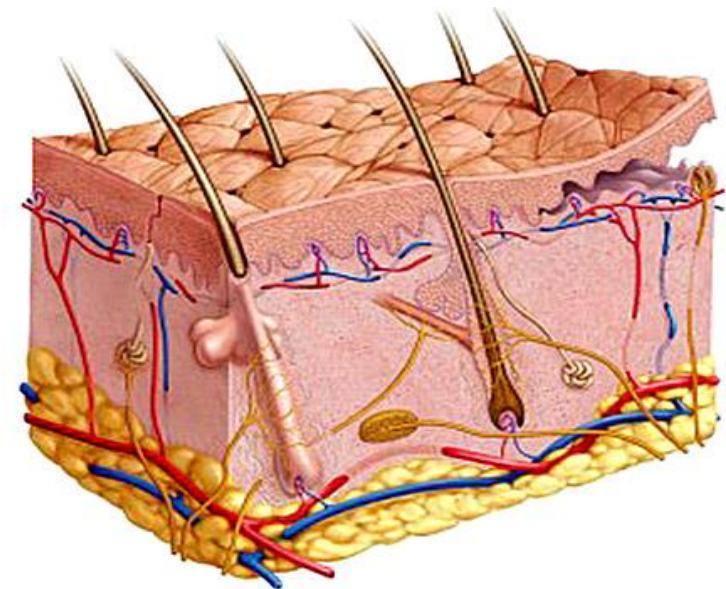
Антидементивное действие витамина D

- VDR и 1α -гидроксилаза широко распространены во всех отделах головного мозга, влияя на когнитивные функции гиппокампа
- витамин D способствует фагоцитозу амилоидных бляшек, регуляции нейротрофинов; при низких уровнях витамина D риск снижения когнитивной функции и деменции повышается



Воздействие на кожу и волосяные фолликулы

- антипролиферативное влияние на кератиноциты
- доказанное в эксперименте снижение малигнизации кожи под воздействием УФ
- влияние на обновление волосяных фолликулов через VDR



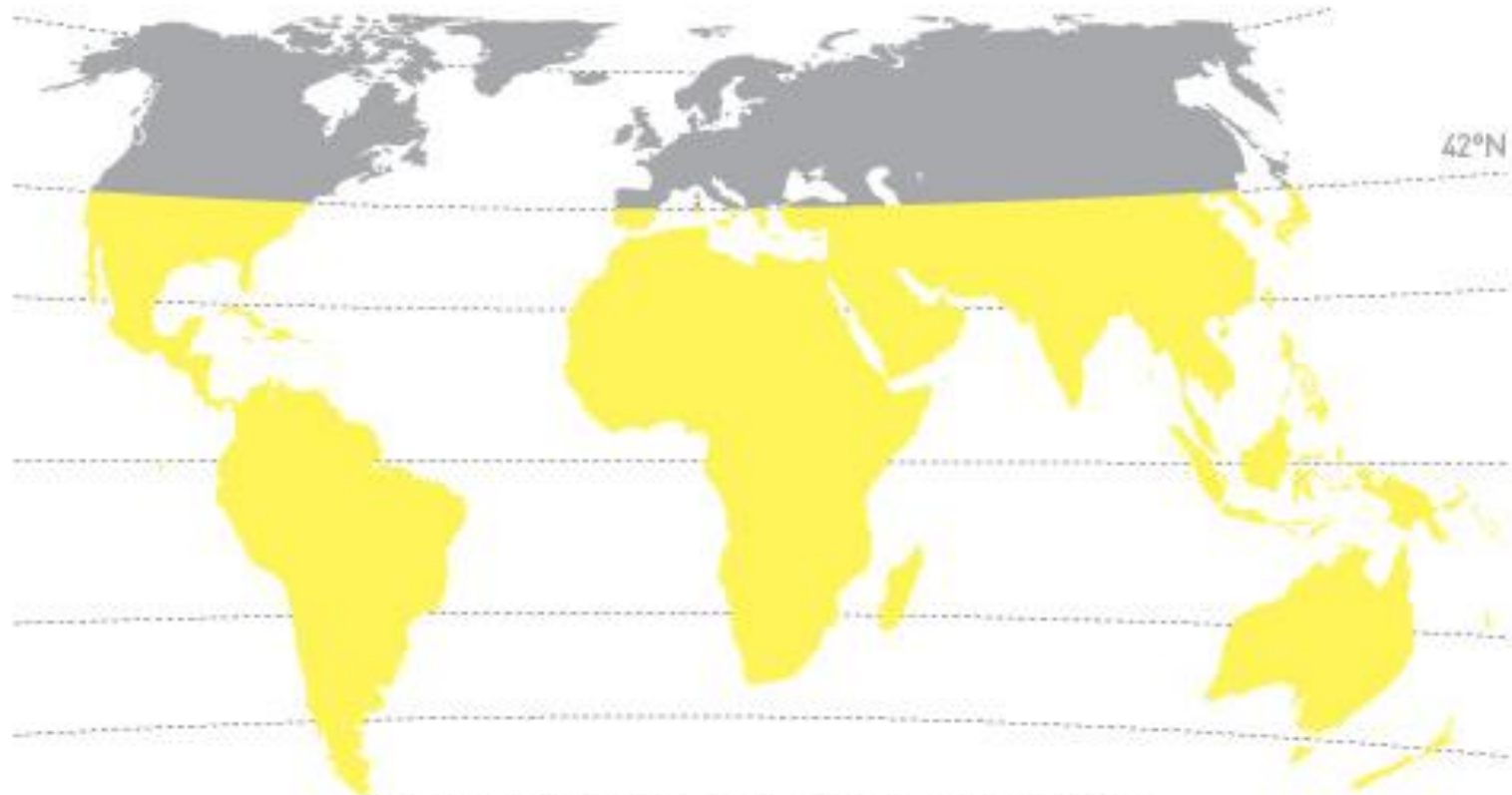
Определение уровня обеспеченности витамином D

- концентрация 25(OH)D в сыворотке отражает суммарное количество экзогенно поступившего и эндогенно образовавшегося витамина D и имеет период полураспада в крови 15-21 день
- активная форма витамина 1,25(OH)₂ не является индикатором его запасов в организме, т.к. ее период полураспада менее 4 часов и концентрация жестко регулируется ПТГ, FGF23 в зависимости от содержания Ca и P
- концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит не достигнет критических значений

Недостаточность и дефицит

Global Deficit

FROM NOV TO FEB, THERE'S NOT ENOUGH UVB IN SUNLIGHT ABOVE LATITUDE 42°N TO MAKE VITAMIN D IN THE SKIN



SUPPLEMENTATION OF VITAMIN D MIGHT BE NEEDED

source: National Institute Of Health

| Организация | Дефицит витамина D | Недостаточное содержание витамина D | Достаточное содержание витамина D |
|--|------------------------------|-------------------------------------|---|
| Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации) 2011 | < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) | 21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л) | ≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л) |
| Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) 2013 | < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) | < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) | 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) В некоторых случаях > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл) |
| Институт медицины США | < 12 нг/мл (< 30 нмоль/л) | 12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л) | ≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л) |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| <p>Национальное общество остеопороза Великобритании (практические рекомендации) 2013</p> | <p><12 нг/мл (< 30 нмоль/л)</p> | <p>12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)</p> | <p>> 20 нг/мл (> 50 нмоль/л)</p> |
| <p>Федеральная комиссия по питанию Швейцарии</p> | <p>< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)</p> | <p>21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)</p> | <p>≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)</p> |
| <p>Испанское общество исследования костей и минерального обмена 2011</p> | <p>< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)</p> | <p>21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)</p> | <p>≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)</p> |

Российская Ассоциация Эндокринологов, 2018

1. Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л)
2. Недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л)
3. Адекватные уровни 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)
4. Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D - 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л)

| Классификация | Уровни 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л) | Клинические проявления |
|---|---|--|
| Выраженный дефицит витамина D | < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л) | Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов |
| Дефицит витамина D | < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) | Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов |
| Недостаточность витамина D | ≥ 20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л) | Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы |
| Адекватные уровни витамина D | ≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л) | Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падение и переломов на 20% |
| Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D | >150 нг/мл (>375 нмоль/л) | Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия |

Спасибо за внимание!

