

A glass spoon is shown pouring several yellow, oval-shaped capsules. The capsules are scattered on a reflective surface, creating clear reflections. The background is a soft, out-of-focus grey.

# Метаболизм витамина D

Скрипниченко Элина, 1.6.08

A D E K

- жирорастворимые витамины

# Что это значит?

- Витамин D синтезируется из холестерина
- Проходит через мембраны - > действуют внутриклеточно, в ядрах клеток
- Имеет свойство накапливаться в жировой ткани (как и другие жирорастворимые витамины). Запасы витамина D, накопленные организмом в течение лета, могут постепенно расходоваться в зимние месяцы

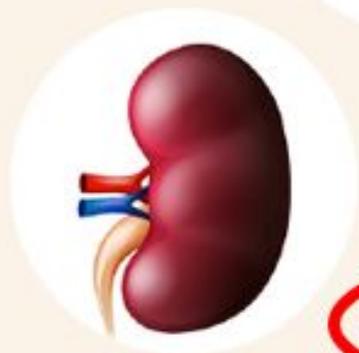
## Разные формы витамина D



Кожа,  
питание



Печень



Почки

Витамин D<sub>3</sub> = холекальциферол  
= кальциол

**Витамин 25(OH) D<sub>3</sub> (кальциДИол)**

Форма для запаса;  
Индикатор состояния

+ низкий Ca  
+ Фосфаты ↓  
+ ПТГ ↑

**1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>**  
(Активная форма витамина D)

24,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

1,25 – дигидроксихолекальциферол = кальцитриол

Витамин D<sub>3</sub> =  
холекальциферол =  
кальциол.

КальциДИол = 25-  
гидроксихолекальциферол – запас.

КальциТРИол – 1,25-  
дигидроксихолекальциферол – активная форма.

\*Витамин D<sub>2</sub> –  
эргокальциферол –  
только с пищей (грибы) –  
отличается по строению  
от вит D<sub>3</sub>, но может  
работать так же.

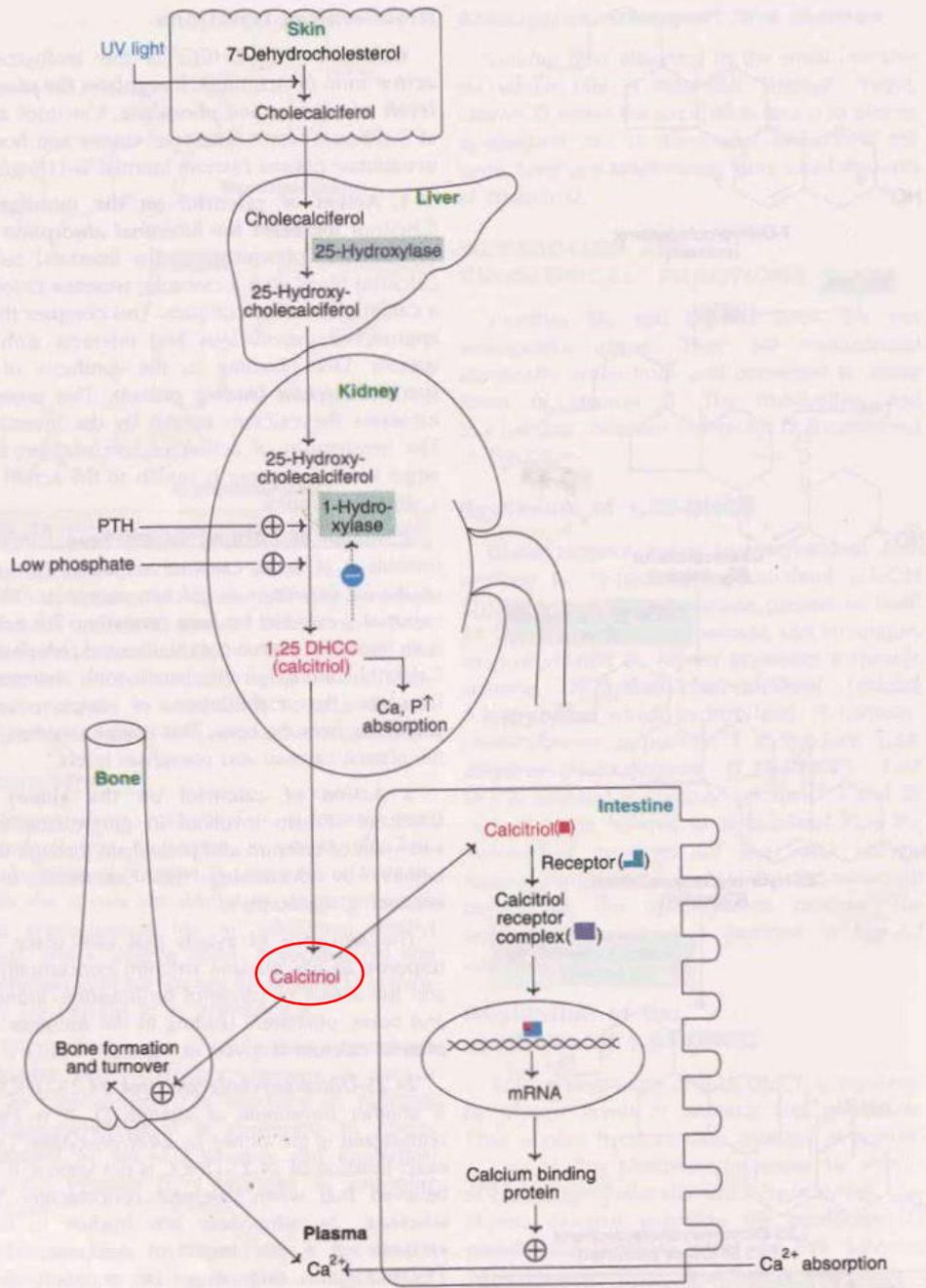


Fig. 7.8 : Metabolism and biochemical functions of vitamin D (1, 25 DHCC-1, 25-Dihydroxycholecalciferol, also called as calcitriol is the active form of vitamin D; PTH-Parathyroid hormone).

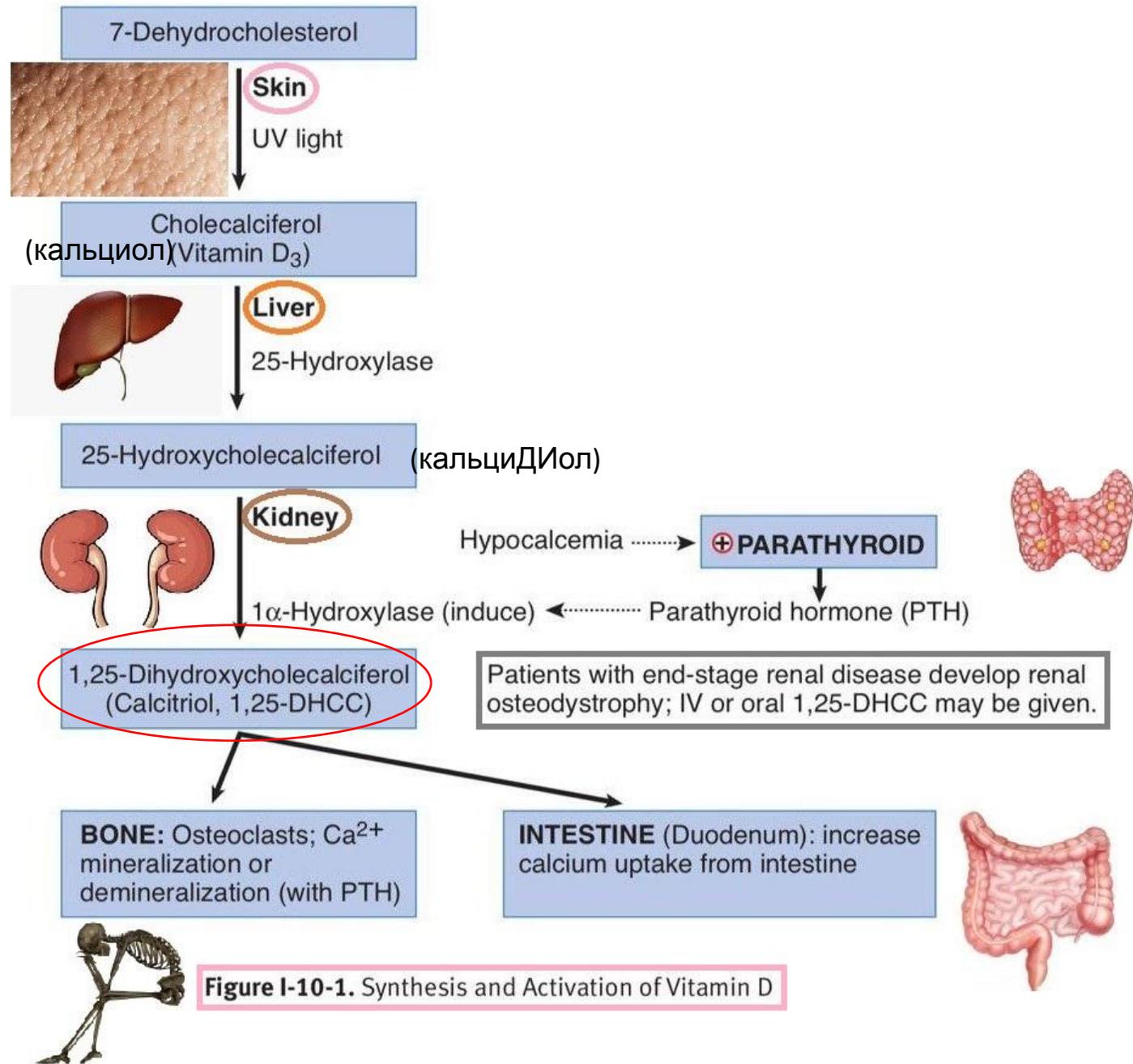


Figure I-10-1. Synthesis and Activation of Vitamin D

# Кальцитриол

Геномные и негеномные механизмы действия

**Кальциемическое действие**

Всасывание  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике  
Реабсорбция  $\text{Ca}^{2+}$  в почках  
Снижение секреции ПТГ

**Иммуномодулирующее действие**

Клетки иммунной системы

Влияние на врожденный и приобретенный иммунитет

**Рост и дифференцировка клеток**

Остеобласты  
Промиелоциты  
Миобласты

Есть рецепторы на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах...

✓ Дефицит витамина D → всасывается  
10-15% кальция

✓ Нормальные запасы витамина D →  
всасывается 30-40% кальция

# Классификация дефицита, недостаточности и оптимальных уровней витамина D по мнению различных международных профессиональных организаций

Наименование профессиональной организации	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Институт медицины США [2]	< 12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л)
Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации) 2011 год [3]	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Федеральная комиссия по питанию Швейцарии [4]	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Испанское общество исследования костей и минерального обмена 2011 [5]	< 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	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) В некоторых случаях и для достижения максимального
(ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) 2013 год [6]			эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл)
Национальное общество остеопороза Великобритании (практические рекомендации) 2013 год [7]	<12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	> 20 нг/мл (> 50 нмоль/л)

Интерпретация  
концентраций  
25(OH)D,  
принимаемая  
Российской  
Ассоциацией  
Эндокринологов

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, остеомаляции, 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 падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

\* - рекомендуемый референсный интервал для лабораторий 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)

# Часто ли встречается недостаточность витамина Д?

Уровень < 30 нг/мл у женщин в постменопаузе:

- 50% в Тайланде и Малазии
- 75% в США
- 74-83,2% в России
- 90% в Японии и Южной Корее

Выраженный дефицит витамина D (< 10 нг/мл) очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл.

# Метаболизм витамина D у пожилых людей

1. Из-за снижения функции почек, печени, кишечника, снижается интенсивность описанных выше процессов метаболизма.
2. К 65 годам синтез витамина D в коже снижается на 75% из-за уменьшения концентрации 7-дегидрохолестерола.
3. Уменьшается время пребывания на солнце.
4. Прием лекарственных средств, влияющих на метаболизм витамина D.
5. Суточная потребность (RDA) в витамине D составляет 600 МЕ, а в возрасте > 50 лет необходимо 800-1000 МЕ витамина в сутки.

# Причины недостаточности витамина Д

- Малая экспозиция света
- Обедненное питание
- Темная кожа
- Пожилой возраст
- Снижение абсорбции в кишечнике (синдром мальабсорбции)
- Гастрэктомия
- Печеночная недостаточность
- ХБП с СКФ < 60 мл/мин (снижение синтеза кальцитриола)
- Синдром Фанкони
- Генетическая недостаточность 1-альфа-гидроксилазы (Витамин Д-резистентный рахит)

# Стоит ли проверить пациентке уровень витамина D и/или рекомендовать прием препарата?



# Последствия недостаточности витамина Д

У детей → рахит

У взрослых → остеомаляция (уменьшение  
содержания минералов в костном  
матриксе)

Дефицит  
витамина D

Кишечник не может  
эффективно  
поглощать кальций

Снижение уровня  
кальция в крови

В попытке  
компенсации ↑ ПТГ  
(вторичный  
гиперпаратиреоз)

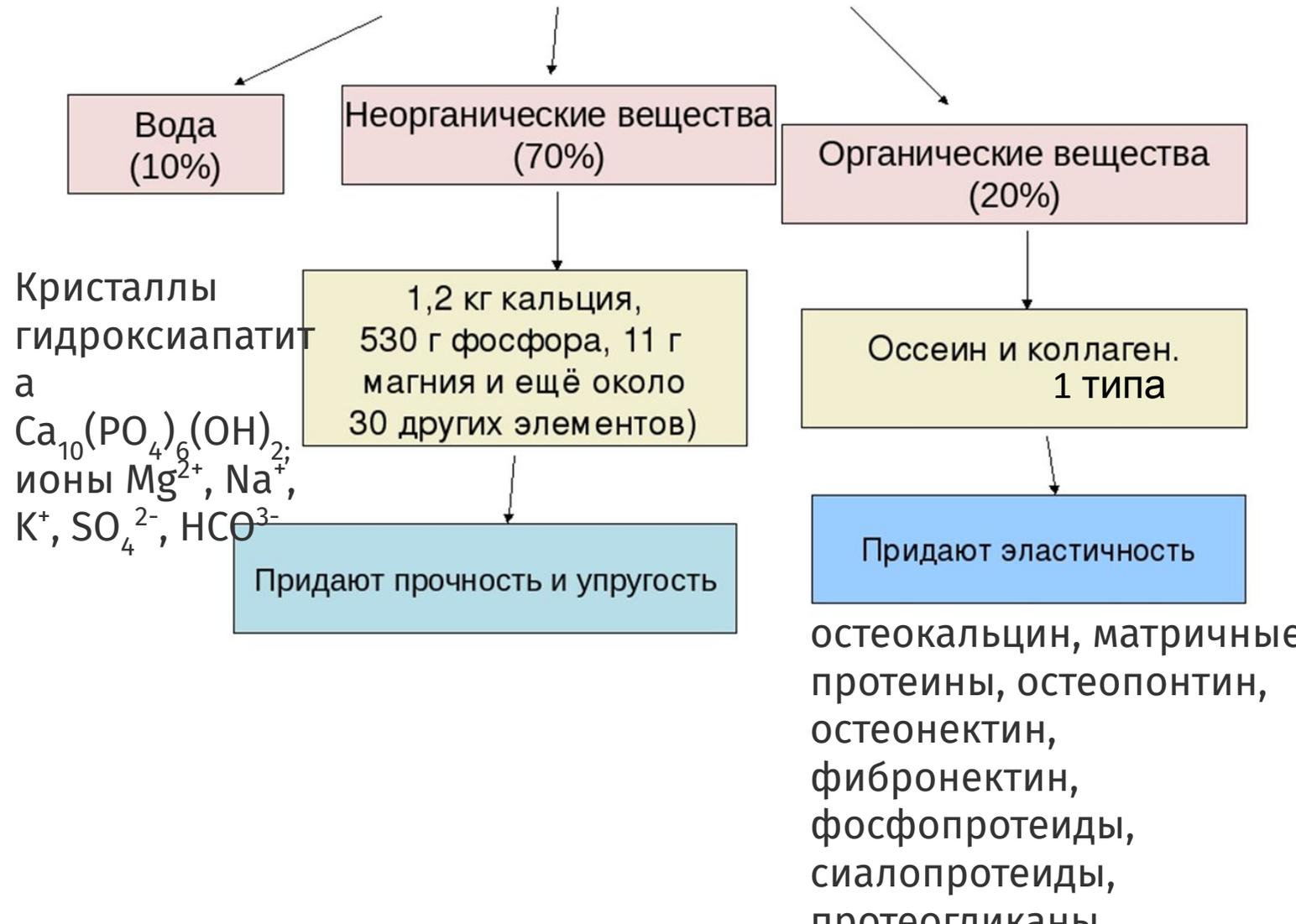
- 1) Стимуляция почек к производству кальцитриола (но для этого нужны запасы)
- 2) ↑ реабсорбции кальция
- 3) Мобилизация кальция из кости --> снижается их минерализация
- 4) ↑ экскреции фосфатов

# Остеомалация

- ✓ Симптомы: генерализованная боль в костях, которая сильнее ночью; слабость в мышцах (особенно – в мышцах таза -> пациентам трудно подниматься по лестнице и сидеть на постели без помощи рук).
- ✓ Лабораторно: увеличение щелочной фосфатазы, снижение фосфатов и кальция в крови.
- ✓ Рентгенологически: зоны Лузера на рентгене.
- ✓ Проверить на витамин D – важнейший критерий и диф. диагноз с болезнью Педжета и другими похожими состояниями.

**Кость** – это орган формирующий скелет человека.

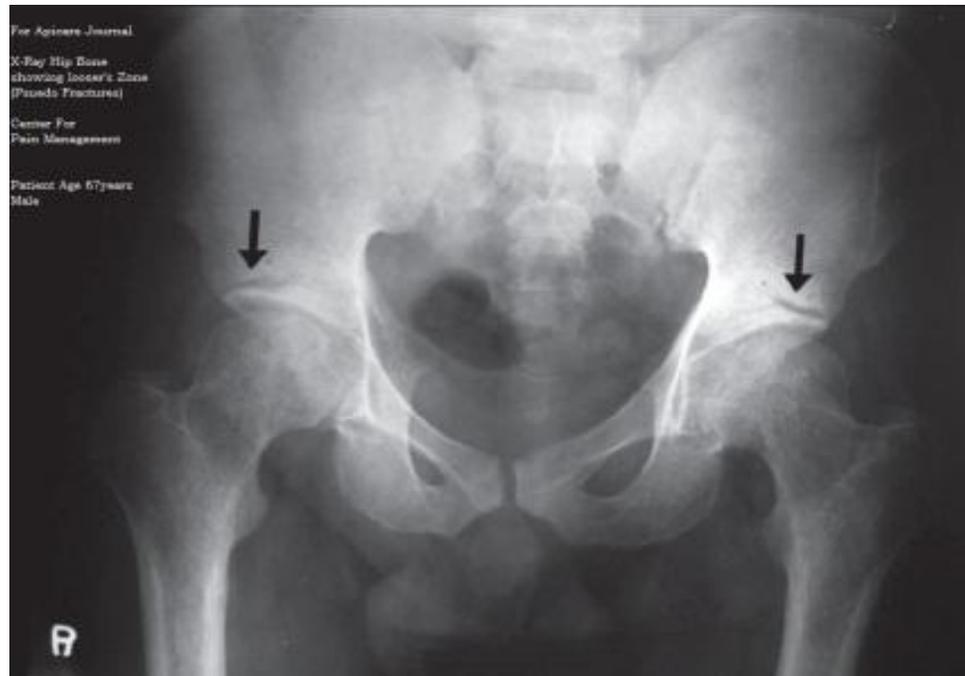
### Химический состав костей



- При **остеомалации** масса костной ткани нормальная, но ее качество хуже - снижена минерализация костного каркаса (снижение количества неорганической составляющей).
- При **остеопорозе** кости разрушаются быстрее, чем происходит их восстановление. Поэтому уменьшается костная масса наряду с нормальным соотношением между неорганическим и органическим компонентами кости. Качество кости нормальное, а количество снижено.



**Looser's zone/  
Pseudofracture**



**Figure 28.25**

Bowed legs of middle-aged man with osteomalacia, a nutritional vitamin D deficiency that results in demineralization of the skeleton.

# Скрининг на витамин D – кому и как?

Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется.

- Скрининг на дефицит витамина D **показан** только пациентам, имеющим **факторы риска** его развития. (Уровень доказательности A I)
- Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST).
- При определении уровней 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода.
- Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить через как минимум три дня с момента последнего приема препарата.

# Справедлива ли рекомендация принимать витамин D для профилактики остеопороза?

Метаисследование, опубликованное в журнале The Lancet (2018 год):  
статистически значимые доказательства эффективности добавок для  
укрепления костной ткани отсутствуют.

Авторы исследования проанализировали результаты 81  
рандомизированного клинического исследования (общее число  
участников – более 53,5 тыс. пациентов, в основном – женщины старше 65  
лет).

Результаты этих исследований в подгруппах применения витамина D в  
высоких и низких дозах были примерно одинаковыми и не  
свидетельствовали об улучшении исходов среди пациентов,  
дополнительно получающих витамин D.

«Существует мало оснований использовать витамин D добавки для  
поддержания или улучшения здоровья опорно-двигательного аппарата.  
Этот вывод должен быть отражен в клинических руководствах.»

# Стоит ли проверить пациентке уровень витамина D и/или рекомендовать прием препарата?



- Рекомендуемые **целевые значения** 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л). (Уровень доказательности A I)
- **Лицам старше 50 лет** для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности B I)
- **Беременным и кормящим женщинам** для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности B I)
- **При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D**, рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы. (Уровень доказательности B I)
- Без медицинского наблюдения и контроля уровня 25(OH)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (> 6 месяцев). (Уровень доказательности B I)

# Лечение

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина Д является холекальциферол (Д3)

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле*
Вигантол (колекальциферол) <i>Merck KGaA (Германия)</i>  Представительство: ТАКЕДА (Япония) Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл)	около 500 МЕ**
Аквадетрим (колекальциферол)  <i>Medana Pharma TERPOL Group J.S., Co. (Польша)</i>  Представительство: АКРИХИН ОАО (Россия) Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Водный раствор 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл)	около 500 МЕ
<p>* - NB! Объем капель и, таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляные раствор), температура раствора, тип пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.).</p> <p>** - NB! Ранее в инструкции к препарату Вигантол указывалась доза 667 МЕ колекальциферола в одной капле масляного раствора препарата.</p>		

**Таблица 7. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D.**

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
<b>Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)</b>		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю  Аквдетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 месяца
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквдетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца
4	7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь	Вигантол**: 14 капель в день – 8 недель Аквдетрим: 14 капель в день - 8 недель

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
<b>Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)</b>		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю  Аквдетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол **: 10 мл (1 флакон) внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквдетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4	7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь	Вигантол**: 14 капель в день – 4 недели Аквдетрим: 14 капель в день - 4 недели
<b>Поддержание уровней витамина D &gt; 30 нг/мл</b>		
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол**/Аквдетрим 2 -4 капли в сутки
2	6000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	Вигантол**/Аквдетрим 15-30 капель однократно в неделю
*, ** - см. соответствующие примечания к таблице 6.		

# Активные метаболиты витамина D

Абсолютные	Относительные
Терминальная хроническая почечная недостаточность Гипопаратиреоз Псевдогипопаратиреоз Выраженная гипокальциемия	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин Возраст старше 65 лет Высокий риск падений у пожилых пациентов
	Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D  В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг
АЛЬФАДОЛ RANASEA BIOTEC, Ltd. (Индия)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг
ВАН-АЛЬФА TEIJIN PHARMA, Limited (Япония)	Альфакальцидол таблетки 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг
ОКСИДЕВИТ НПК ЭХО, ЗАО (Россия)	Альфакальцидол раствор для приема внутрь в масле 9 мкг/1 мл во флаконе-капельнице по 5 мл или 10 мл
ЭТАЛЬФА LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) (Дания) Представительство: ТАКЕДА (Япония)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг; раствор для в/в введения 2 мкг/1 мл в ампулах по 0,5 и 1 мл
РОКАЛЬТРОЛ F.Hoffmann-La Roche, Ltd.(Швейцария)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
ОСТЕОТРИОЛ TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
ЗЕМПЛАР Abbott Laboratories (Великобритания)	Парикальцитол капсулы 1 мкг и 2 мкг; раствор для в/в введения 5 мкг/1мл в ампулах по 1 мл

# Гипервитаминоз витамина Д

У взрослых дозы в 1 250 мкг (50 000 МЕ) в сутки в течение нескольких месяцев могут привести к гипервитаминозу.

Диагноз – уровень 25(ОН)D в крови.

Повышение Са в сыворотке крови до уровня 12-16 мг/дл (3—4 ммоль/л) – верный признак появления симптомов интоксикации.

Симптомы (вызваны гиперкальциемией):

- Потеря аппетита, снижение веса
- Тошнота, рвота
- Полиурия, полидипсия
- Слабость, нервозность
- Зуд
- Кальциевые камни в почках

**Витамин D2 –  
эргокальциферол**

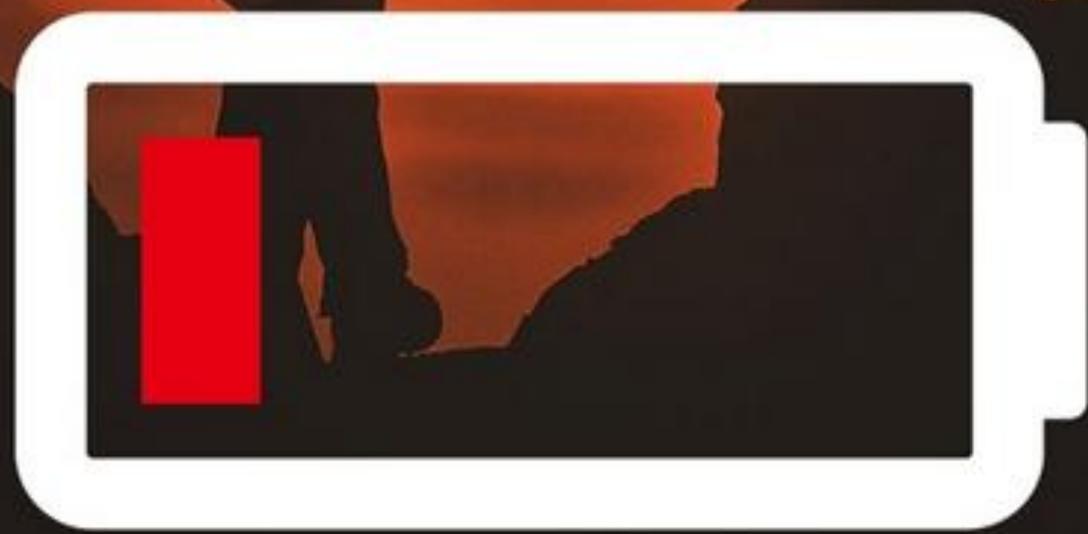
Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D <sub>2</sub> или D <sub>3</sub> )
Дикий лосось	600-1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100-250 МЕ на 100 г
Сельдь	294-1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300-600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400-1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10-100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80-100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45-15 МЕ на 100 г

**Только в  
желтках!**

**Витамин D2 –  
эргокальциферол**

# Использованная литература

- <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/нарушения-питания/витаминовая-недостаточность,-нарушение-метаболизма-и-передозировка/витамины-d>
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» Министерства здравоохранения Российской Федерации. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА. Москва, 2015 г.
- [https://www.health.harvard.edu/newsletter\\_article/vitamin-d-and-your-health-breaking-old-rules-raising-new-hopes](https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/vitamin-d-and-your-health-breaking-old-rules-raising-new-hopes)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56060/#ch2.s2>
- [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30265-1/fulltext?utm\\_campaign=lancet&utm\\_content=77940214&utm\\_medium=social&utm\\_source=twitter](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30265-1/fulltext?utm_campaign=lancet&utm_content=77940214&utm_medium=social&utm_source=twitter)
- **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.** [Show details](#) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Washington (DC): [National Academies Press \(US\)](#); 2011.



Витамин D