

**ГУ «Луганский государственный
медицинский университет»**

Кафедра медицинской химии



Метаболизм витамина Д

Докладчик: ассистент Демьяненко Е.В.

Актуальность:

Несмотря на вековую историю изучения витамина D, исследования последних десятилетий позволяют по-новому взглянуть на уникальные биологические свойства этого вещества. В настоящее время в научной литературе возрос интерес к витамину D, поскольку установлено, что он обладает способностью не только формировать и поддерживать здоровье костной системы для предупреждения развития рахита у детей и остеопороза у взрослых, но также выполнять другие важные эффекты в организме человека. Витамин D, в отличие от других витаминов, превращается в организме в гормон, действующий независимо на различные ткани тела.

Высокая частота недостаточности витамина D широко распространена, поскольку в условиях современной жизни велико число факторов риска гиповитаминоза D.

Изменения в представлениях о метаболизме и роли витамина D, появившиеся возможности оценки его статуса позволяют разработать новые рекомендации по коррекции уровня витамина D, обеспечивающего оптимальный рост и развитие, а также профилактику многих заболеваний у различных возрастных групп населения

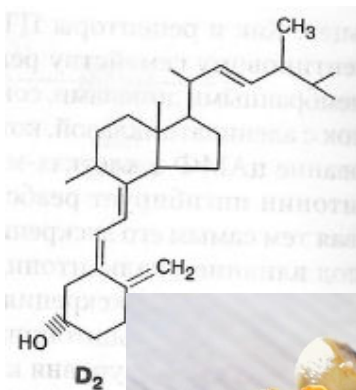
Заболевания, ассоциированные с низким потреблением витамина D

Заболевания	Уровень доказательности*
Остеопороз, рахит	++++
Мышечная слабость	++++
Диабет 1 типа	++
Онкологические заболевания	++++
Гипертония	++
Снижение иммунитета	++++
Артриты	++

По данным Американской ассоциации клинической химии (2011г).

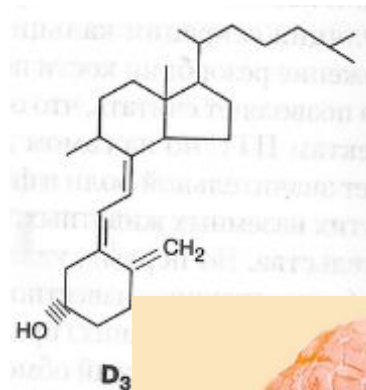
Витамин D₂ (эргокальциферол)

- Образуется в результате облучения эргостерола, обнаруживается в растениях
- Поступает в организм с некоторыми видами пищи (растительной) и мультивитаминами
- Биологически инертен
- Модифицируется (ОН) в печени и почках с образованием активной формы
- D₂ менее активен, чем D₃



Витамин D₃ (холекальциферол)

- Синтезируется в организме человека - образуется в коже под действием ультрафиолета из предшественника витамина D
- Содержится в некоторых видах пищи (животного происхождения)
- Биологически инертен
- Модифицируется (ОН) в печени и почках



ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D: ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D₂ или D₃)
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

Дефицит витамина D у взрослых - диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации (2015)

Для обеспечения суточной дозы 800 МЕ витамина Д нужно съесть:

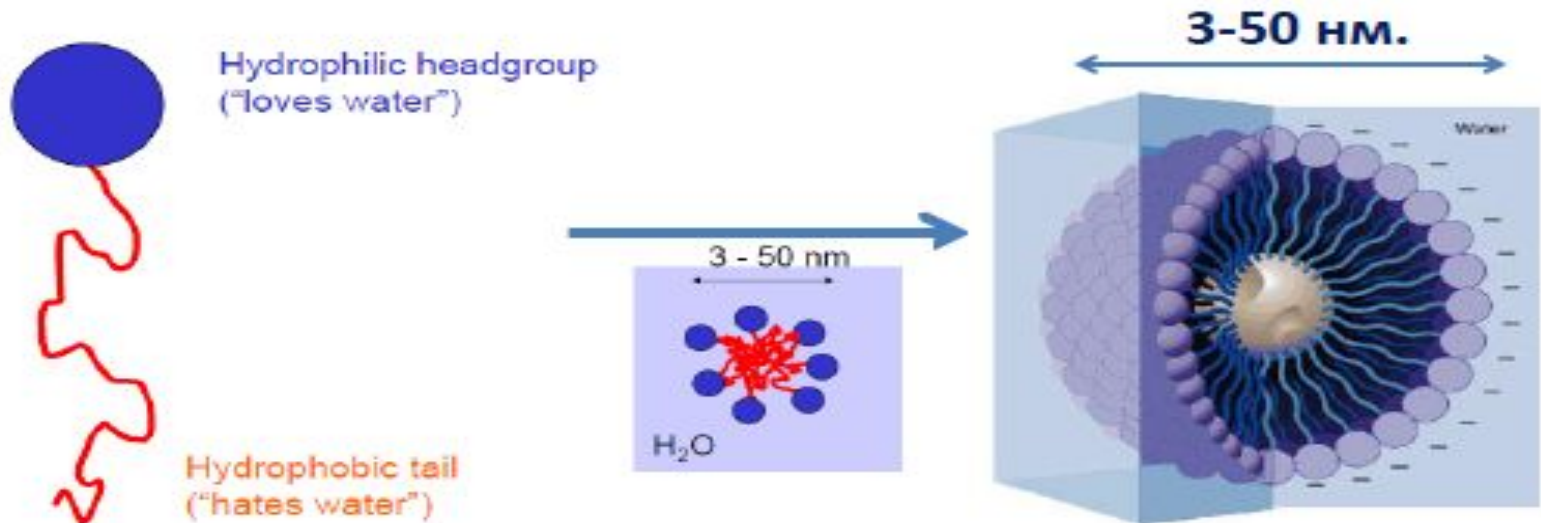


- 100 г дикого лосося или 300-800 г лосося, выращенного на ферме
- 1-2 ст. ложки рыбьего жира
- 8 стаканов молока, обогащенного витамином Д
- 2 кг сыра
- 40 яичных желтков

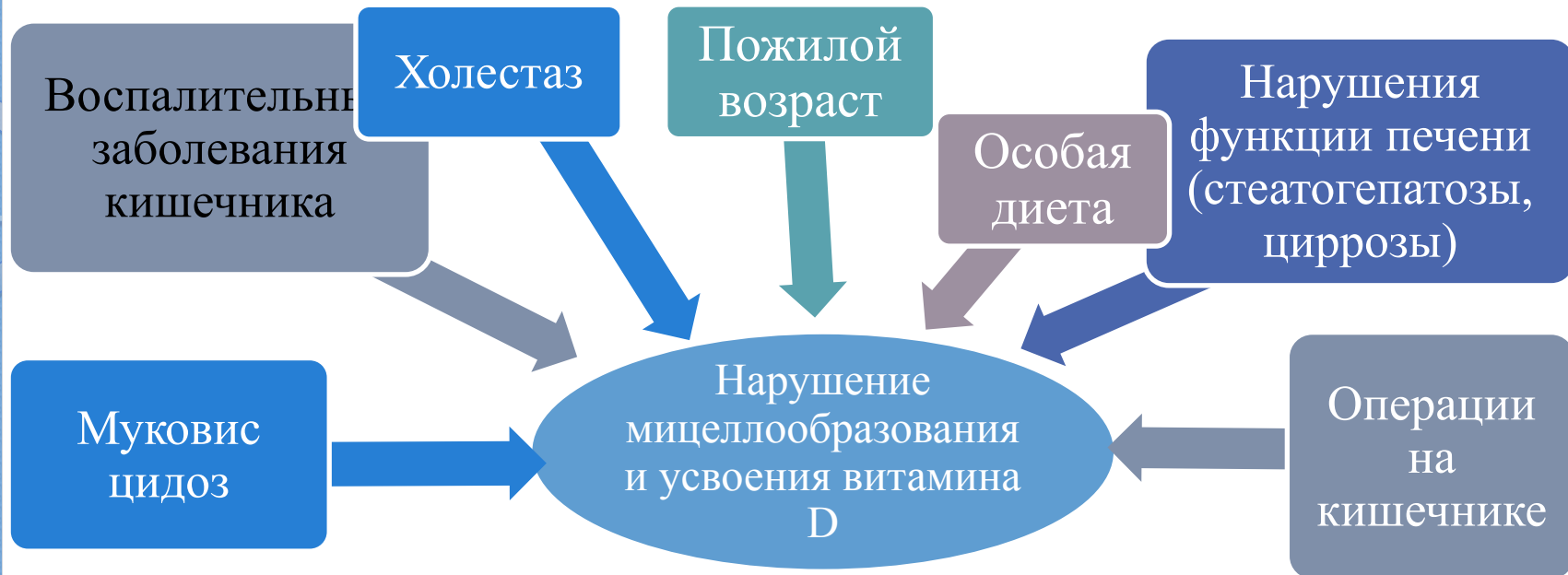
АБСОРБЦИЯ ВИТАМИНА D

Абсорбция витамина D в тонкой кишке происходит из раствора мицелл – наночастиц с «жировым ядром», в состав которого входит витамин D, и гидрофильной оболочкой, которая обеспечивает равномерное распределение частиц по всему объему водного раствора. За счет образования мицелл происходит переход витамина D в водорастворимую форму (солюбилизация).

Мицеллы, содержащие витамин D, в норме образуются под действием природных эмульгаторов – желчных и жирных кислот. Благодаря процессу эмульгации также происходит всасывание в кишечнике сложных липидов (лецитина) и других жирорастворимых витаминов (А, Е, К)



Состояния, влияющие на абсорбцию витамина D



Учитывая эту особенность, для коррекции витамин D-дефицитных состояний целесообразно применять водорастворимые (мицеллированные) растворы витамина D по сравнению с масляными формами.

Водорастворимые (мицеллярные) формы стабильны в растворе и обеспечивают быстрое и практически полное всасывание витамина D₃ в тонком кишечнике во всех возрастных группах, вне зависимости от функции ЖКТ, рациона, приема лекарственных препаратов.

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА Д: УФ-ИЗЛУЧЕНИЕ

Бытующее мнение о «достаточности пребывания ребенка на солнце» становится несостоятельным по ряду причин:

1.

- Достаточно большая территория земного шара расположена в зоне низкой инсоляции и характеризуется малым числом солнечных дней (40 – 70).

Количество месяцев, когда УФ-В лучи не приводят к образованию в коже D3



2.

- Для синтеза витамина D необходимо УФ-излучение спектра «В», которое достигает поверхности Земли не во всех регионах.

3.

- Интенсивность УФ-излучения «В», достаточная для синтеза витамина D, наблюдается в период с 11.00 до 14.00 часов.

4.

- Синтез витамина D в коже снижается практически до нуля при повышенной облачности, тумане, пыльных бурях, загрязненности воздуха и др.

5.

- Солнечный спектра «В» УФ-излучения не проникает через стекло, одежду, при использовании кремов от загара.

6.

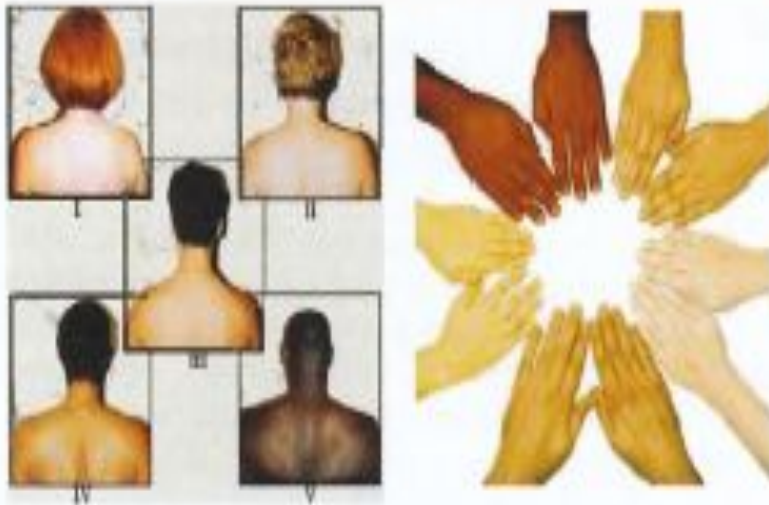
- Индекс массы тела ≥ 30 прямо коррелирует со сниженным содержанием сывороточного 25(OH)D. Наличие ожирения не влияет на способность кожи синтезировать витамин D, но большее количество подкожного жира поглощает больше витамина и замедляет его «выпуск» в обращение.



7.

- Активность синтеза витамина D_3 в коже находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи: у людей с исходно светлой кожей синтез витамина D прогрессивно падает по мере усиления загара. Люди с темным цветом кожи составляют группу риска по гиповитаминозу D_3 , так синтез его в коже у них минимален

Интенсивность пигментации кожи

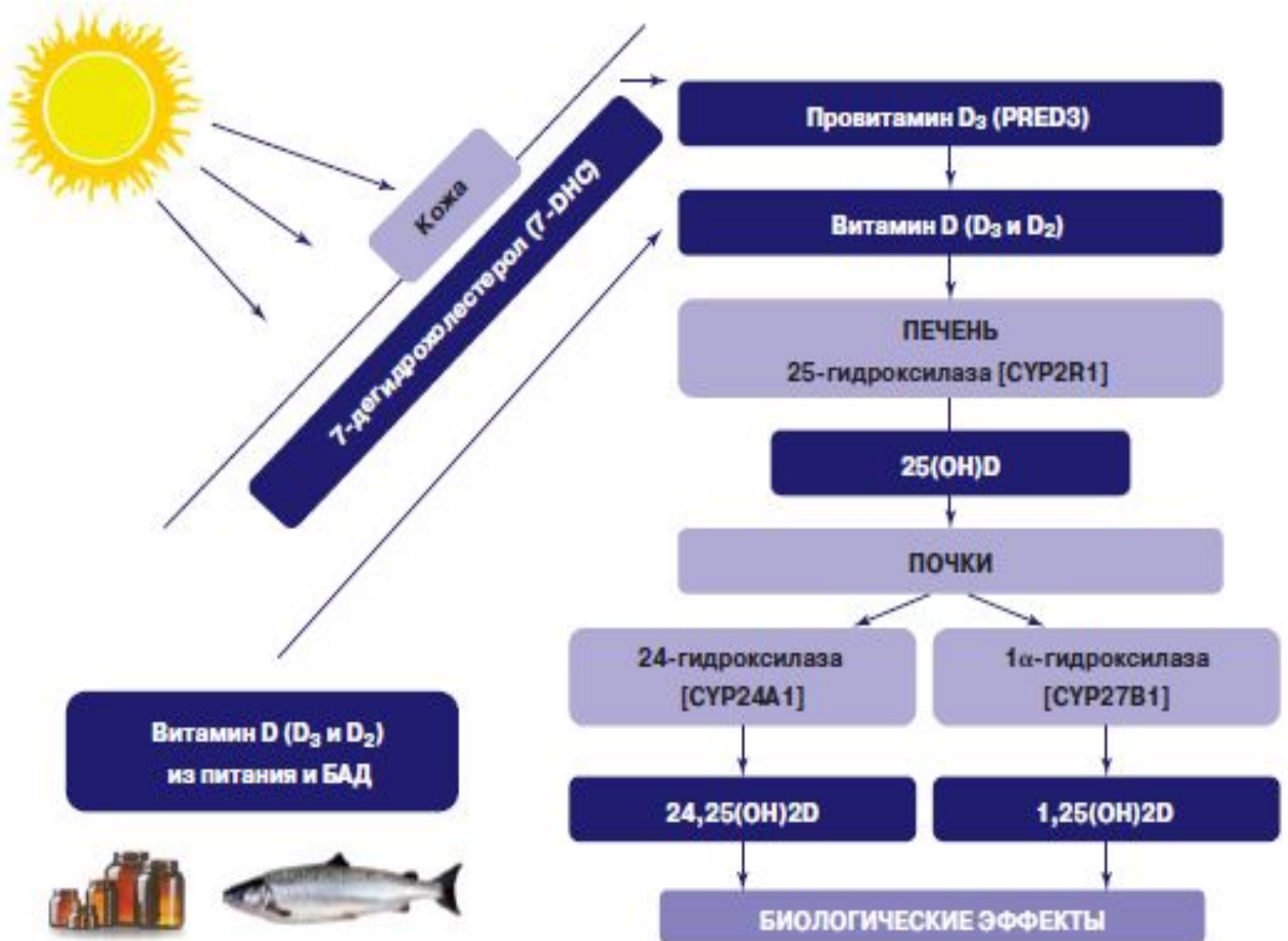


Одна единственная минимальная эритемная доза (МЭД) УФ-В излучения приводит к образованию у светлокожих людей 20000 МЕ витамина D₃ в течение 24 часов. Однако темнокожим людям может потребоваться до 10 раз больше времени для получения 1 МЭД излучения.

7.

- Активный переход синтезированного витамина D₃ из эпидермиса в кровоток возможно только при интенсивной физической нагрузке; гиподинамия существенно снижает поступление синтезированного в коже витамина в кровеносное русло.

ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ



ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ НА ЭТАПЕ ТРАНСФОРМАЦИИ

- Всасывание витамина D происходит в тонкой кишке с помощью солей желчных кислот
- В крови метаболиты витамина D связаны с витамин D-связывающим белком (ВДСБ, VDDBP) (85%) и альбумином (15%).
- 25-гидроксилазы печени не ингибируются по механизму отрицательной обратной связи
- ПТГ и ИФР-1 стимулируют 1 α -гидроксилазы почек
- Избыток Са, Р, кальцитриола ингибируют 1 α -гидроксилазы почек
- Избыток кальцитриола стимулирует 24-гидроксилазу, превращающую кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, выводимую с желчью

Сывороточная концентрация **25(OH)D (кальцидиол)** является лучшим показателем статуса витамина D:

- отражает суммарное количество витамина D
- имеет период полураспада в крови порядка 15 - 21 день

1,25(OH)2D (кальцитриол) не является индикатором запасов витамина D- имеет короткий период полураспада (4 часа) и жестко регулируется уровнями паратгормона, кальция и фосфатов.

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



Локализация рецепторов к витамину D (Шварц Г.Я., 2005)

De Luca Hector (1998) открыл специальные рецепторы для витамина D в тканях-мишенях: кишечнике, костях, почке, в раковых клетках простаты, молочной железы, эпителия толстой кишки

Система	Орган/ткань/клетки
ЖКТ	Пищевод, желудок, кишечник
Гепатобилиарная	Клетки паренхимы печени
Мочевыделительная	Почки, мочеточники, предстательная железа
Сердечно-сосудистая	Миокард
Эндокринная	Гипофиз, щитовидная и паращитовидные железы, надпочечники
Репродуктивная	Яички, яичники, плацента, матка (эндометрий)
Иммунная	Тимус, костный мозг, В- и Т-лимфоциты
Дыхательная	Альвеолярные клетки легких
Костно-мышечная	Остеобласты, остециты, хондроциты, поперечно-полосатая мускулатура
Эпидермис	Кожа, волосяные фолликулы
ЦНС	Мозговые нейроны

ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

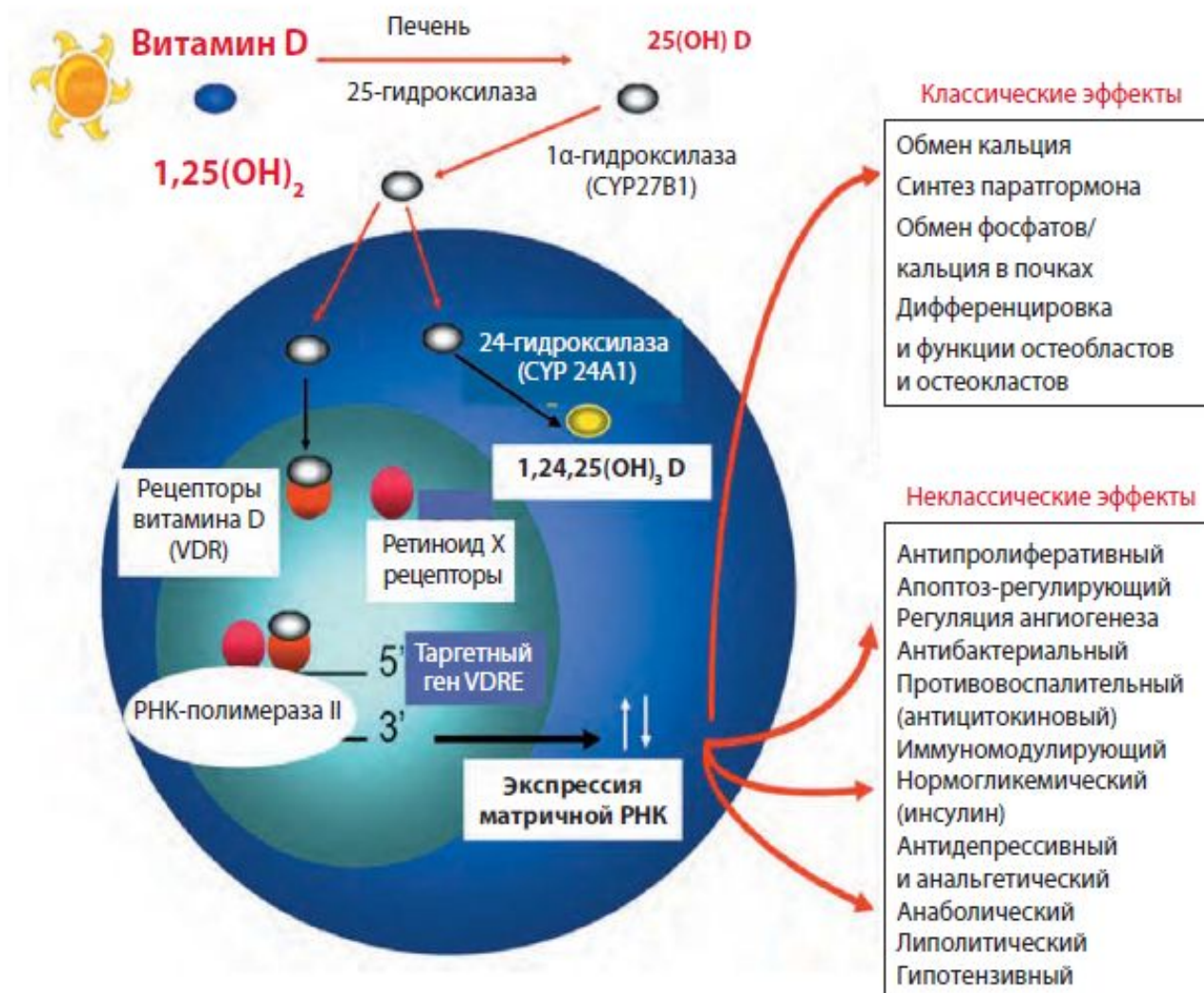
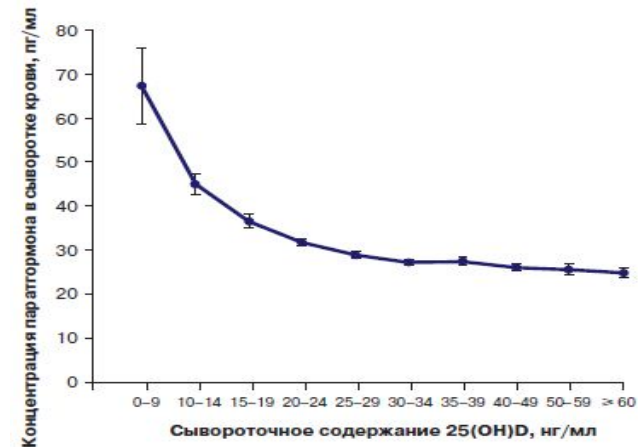
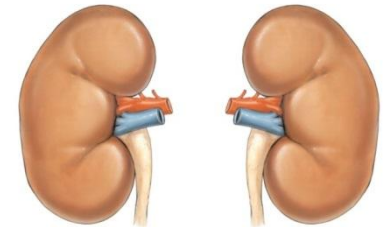
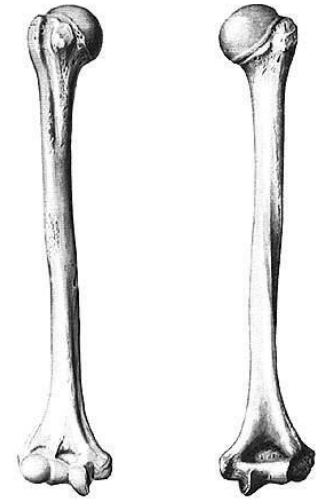


Рис. 1. «Классические» и «неклассические» эффекты витамина (гормона) D [1, 2, 5]

КЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАЛЬЦИТРИОЛА

- После синтеза в почках кальцитриол транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой стимулирует синтез кальций-связывающего протеина, который способен связывать кальций, поступающий с пищей.
- Стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в почечных канальцах
- Регулирует формирование и резорбцию костной ткани.
- на его секрецию кальцитриола почками влияет содержание кальция и фосфора в пище.
- Избыток кальцитриола ингибирует синтез и секрецию паратгормона
- Избыток ионов кальция в крови, вызванный избытком $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, также ингибирует высвобождение паратгормона.



Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг

Лица с патологией костной ткани	Рахит, остеомаляция, остеопороз, гиперпаратиреоз
Лица старше 60 лет	Падение в анамнезе, низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Лица с ИМТ $30\text{кг}/\text{м}^2$, пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска	Беременные с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные, не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточности	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, НЯК, целиакия), бариатрические операции, радиационный энтерит, муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Туберкулез, саркоидоз, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, противоэпилептические препараты

ВЫВОДЫ

- Весьма вероятно, что хронический дефицит витамина D является фактором риска развития изнуряющих хронических заболеваний с длительным латентным периодом, таких как онкологические и аутоиммунные.
- Знание принципов метаболизма витамина D и механизмов действия его активных форм на различные органы и ткани позволяют выделить группы населения с факторами риска дефицита витамина D.
- Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития.
- Практикующие врачи должны узнать о витамине D не только как о пищевой добавке.
- Активное воздействие на статус витамина D становится необходимостью для профилактики большого числа заболеваний.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ