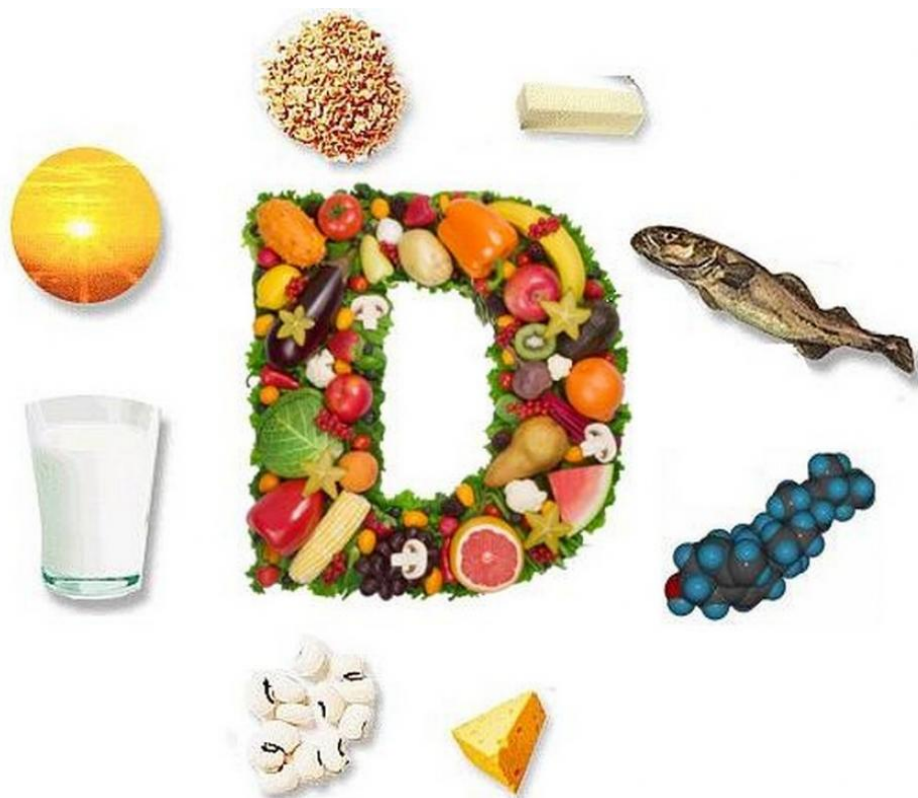


От витамина до D-гормона

Дефицит витамина D и здоровье



К.И.Русакевич, 630

Руководитель: д.м.н., доц.Каронова Т.

Л.

История открытия

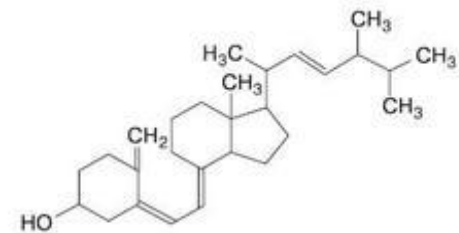
- McCollum в 1913 г. обнаружил в рыбьем жире вещество, которое назвал «жирорастворимым фактором роста»
- В 1928 г. Windaus выделил витамин D и установил его структуру, за что был удостоен Нобелевской премии по химии



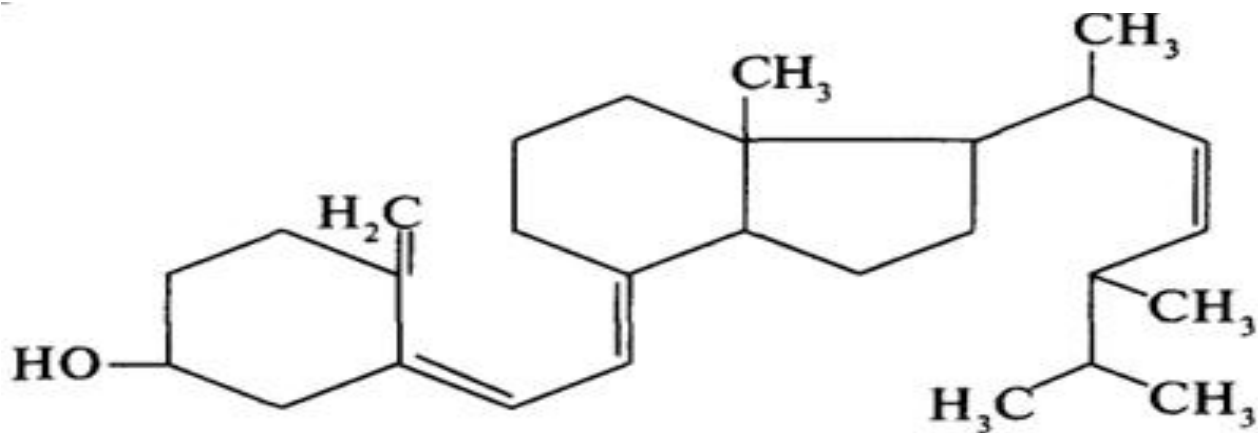
Структура

Термином «витамин D» объединяют группу стероинов

- D1 (соединение эргокальциферола и люмистерола)
- D2 – эргокальциферол
- D3 – холекальциферол
- D4 – дигидротахистерол или дигидроэргокальциферол;
- D5 – ситокальциферол
- D6



Что нам известно о витамине D?



Метаболизм

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

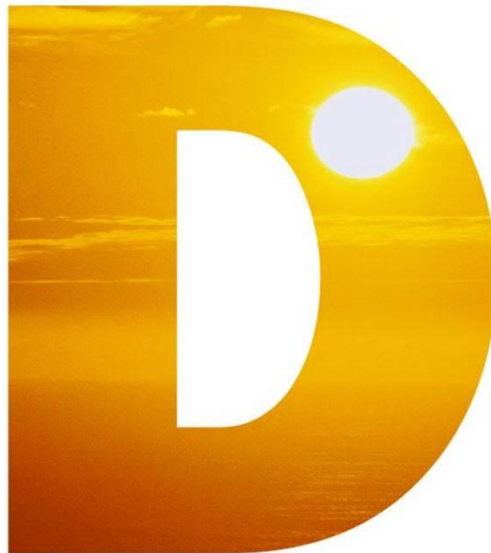
Источники:

- лосось, тунец, треска
- печень говядины
- сливочное
- масло, молоко, сыр
- желтки яиц
- некоторые грибы
- злаковые



Метаболизм

Эндогенный - D_3 - холекальциферол
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 гипervитаминоза при длительной инсоляции не происходит благодаря блокированию поступления избытка витамина из кожи в кровоток 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

≈600-800 микроВт на 1 кв.см



Факторы, влияющие на эффективность синтеза

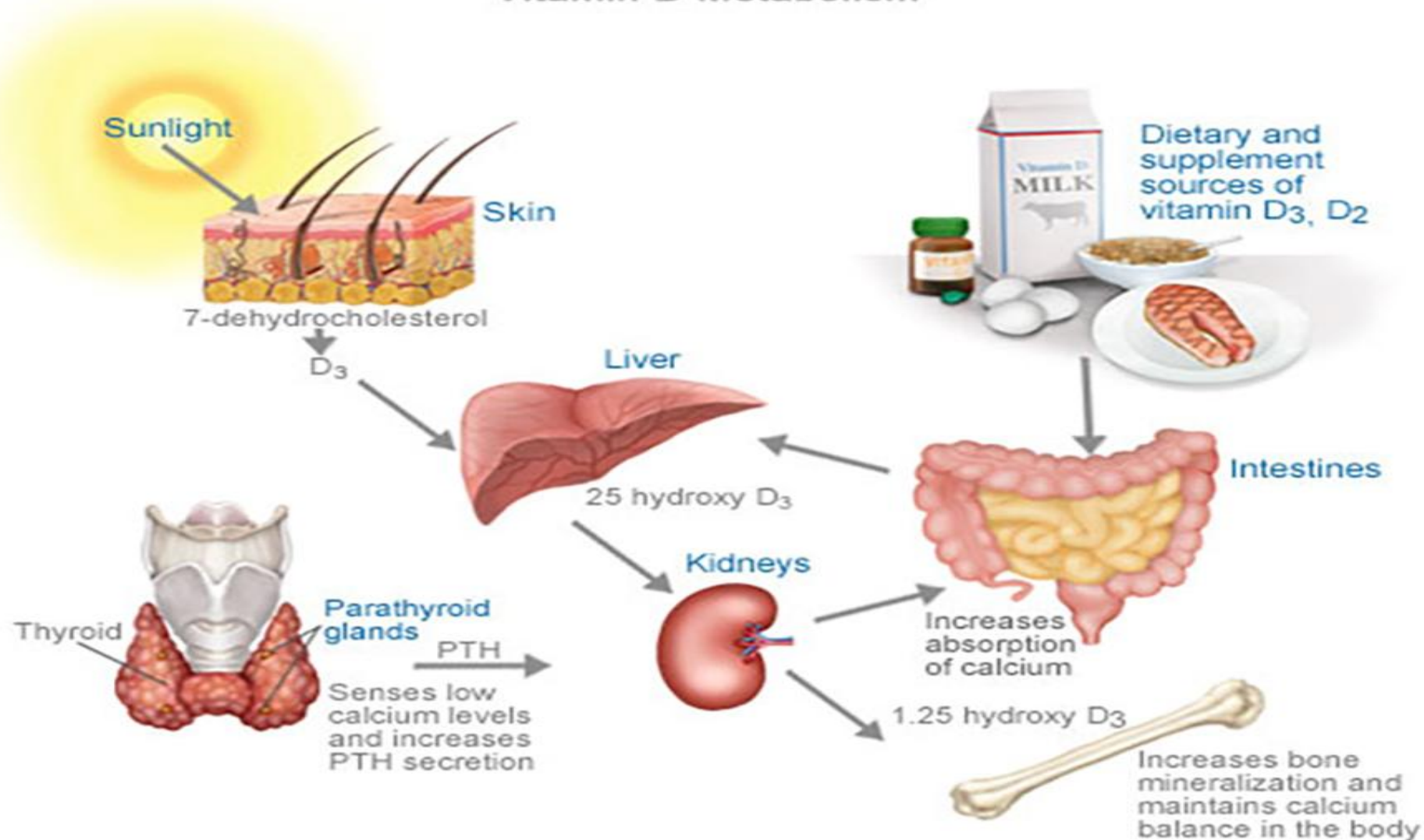
Активность синтеза D_3 находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи

Кроме этого, с возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе снижается, синтез уменьшается и после 65 лет его уровень уменьшается более чем в 4 ра



Что происходит дальше?

Vitamin D Metabolism



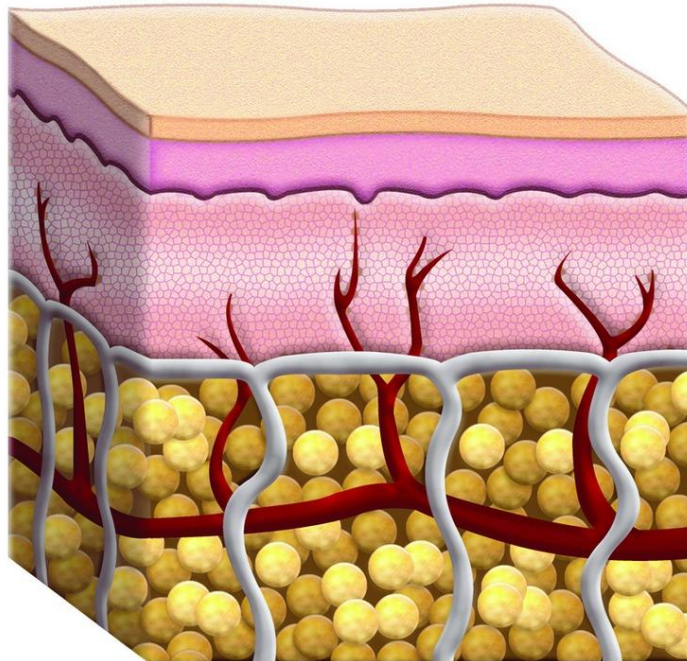
1й этап гидроксилирования

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

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

1й этап гидроксилирования

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

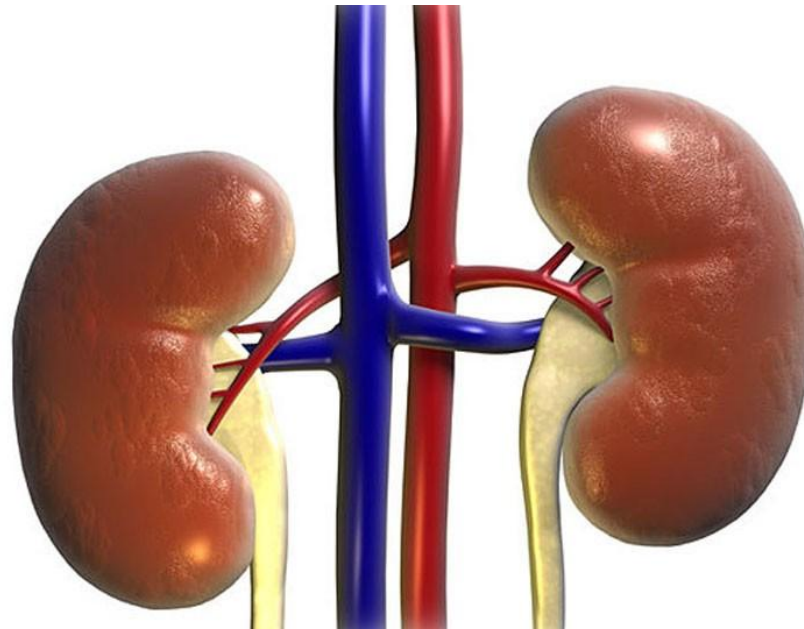


2й этап гидроксилирования

- 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

2й этап гидроксилирования

При наличии заболеваний почек, приводящих к развитию нефротического синдрома, доказано увеличение экскреции кальцитриола с мочой, а в случае хронической почечной недостаточности – уменьшение его образования



Завершение метаболизма

Осуществляется под влиянием 24-гидроксилазы (CYP24), катализирующей процесс перехода $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ в водорастворимую биологически неактивную кальцитроевую кислоту, которая выводится из организма с желчью

Регуляция

Стимуляторы:

- паратгормон, на уровень которого в плазме крови по принципу «обратной связи» влияет как концентрация самого кальцитриола, так и содержание Са и Р
- андрогены и эстрогены
- кальцитонин
- пролактин
- соматостатин



Регуляция

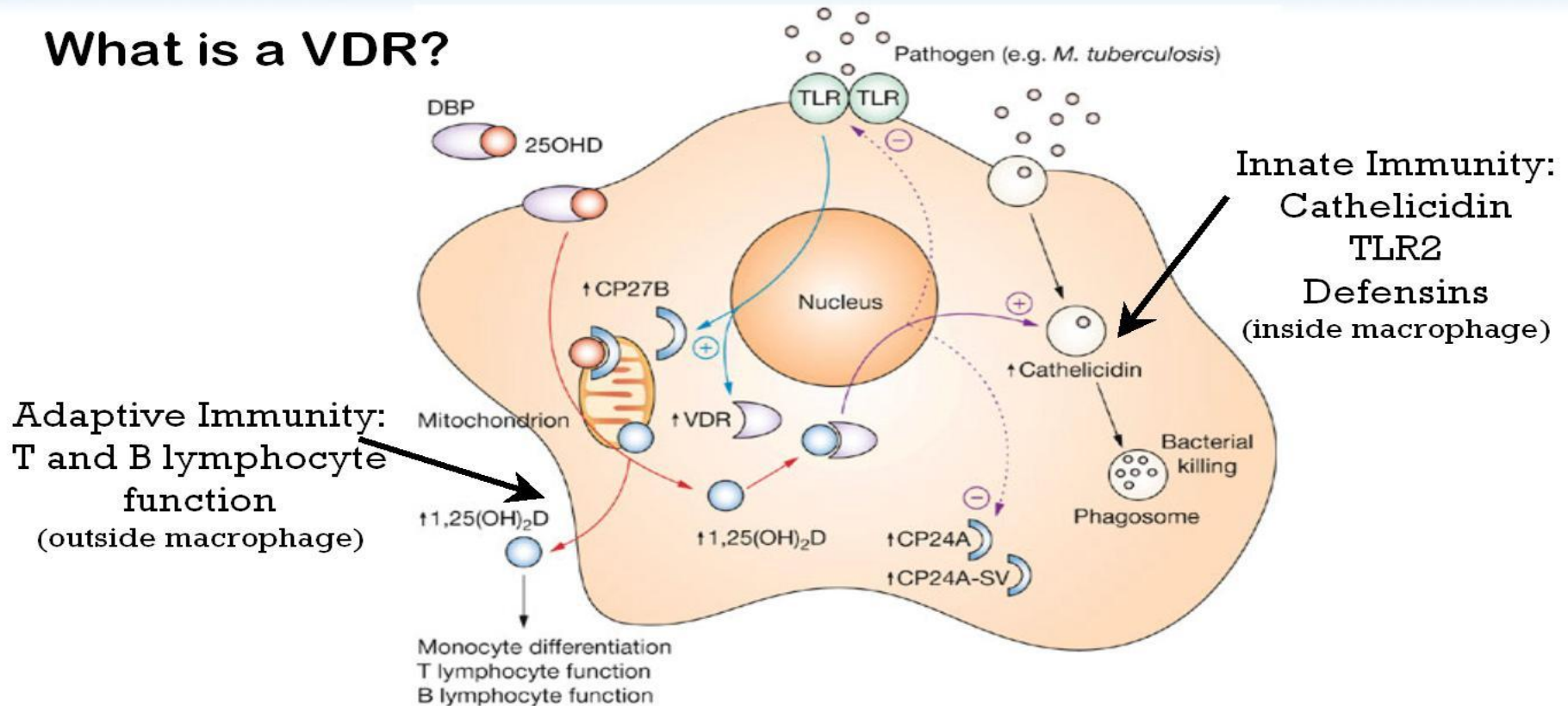
Ингибиторы:

- кортикостероиды
- синтетические аналоги кальцитриола,
- некоторые ростовые факторы
(например, фактор роста фибробластов FGF23)
- лекарственные средства (ГКС, противосудорожные и др.)



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

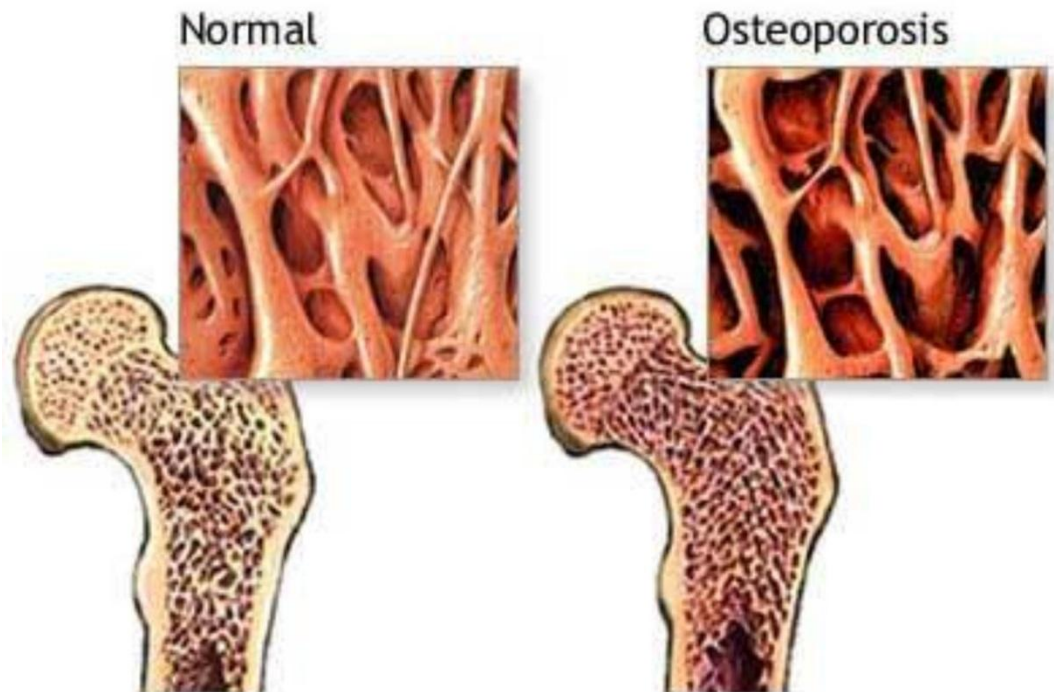


Сферы регуляции

- Кальциево-фосфорный гомеостаз
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Инфекционные заболевания
- Хронические воспалительные заболевания кишечника
- Аллергические заболевания
- Аутоимунные заболевания
- Неопластические процессы



1. «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



2. Внескелетные эффекты кальцитриола

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



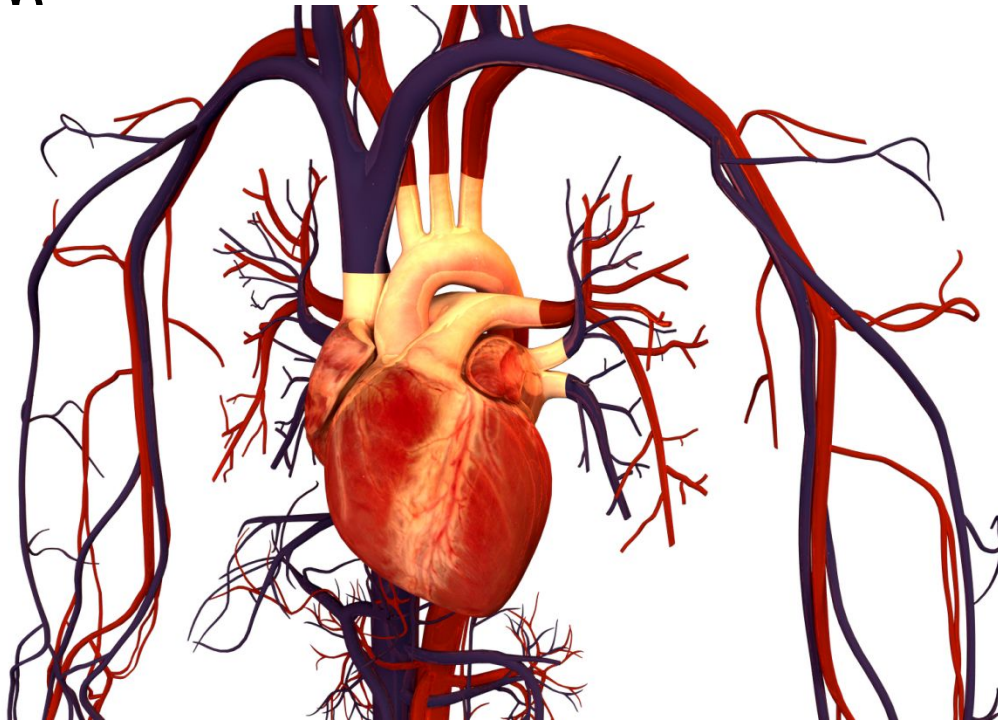
2.1. Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-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.

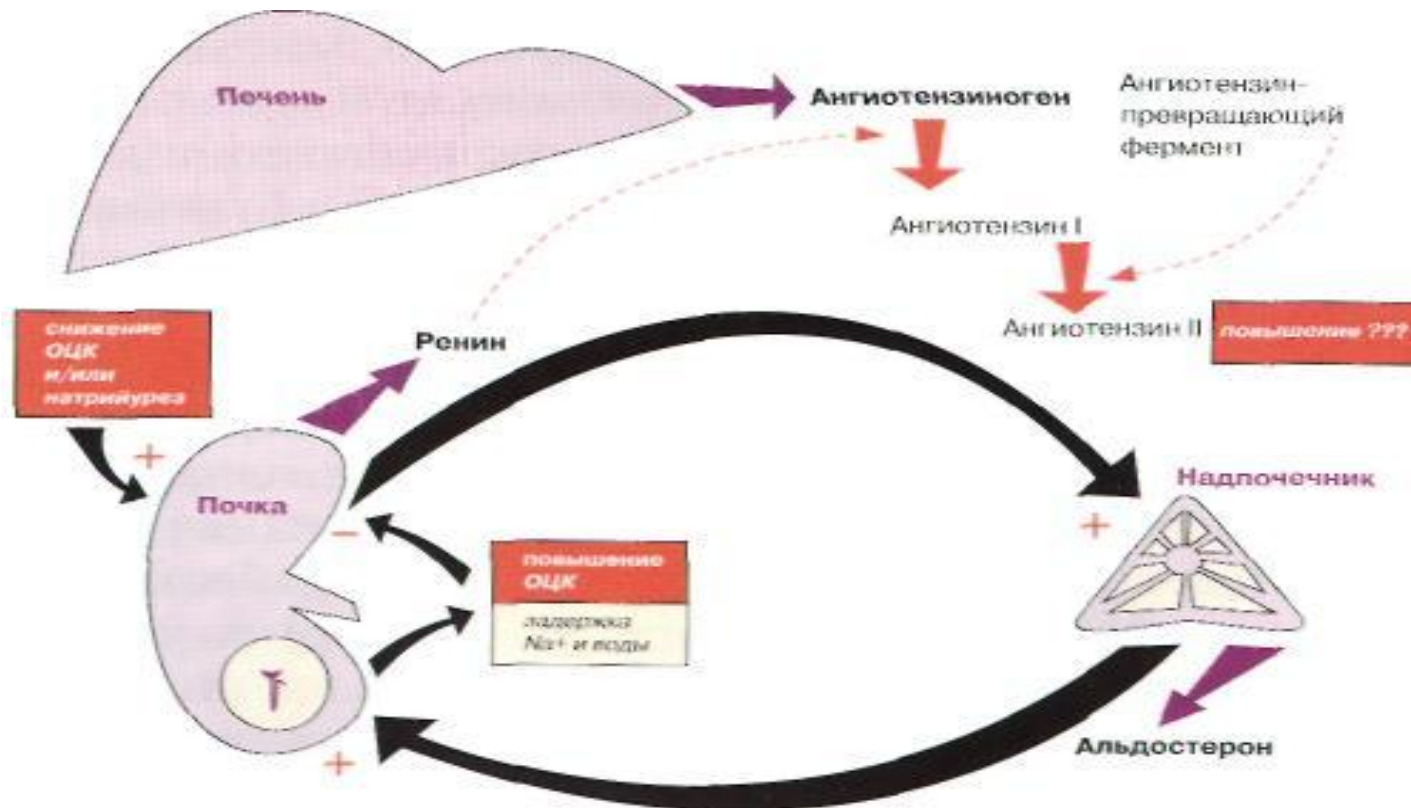
2.1. Воздействие на сердечно-сосудистую систему

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



2.1. Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-витамин D представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина



2.1. Воздействие на сердечно-сосудистую систему

-проведенные исследования по комбинации блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1 типа и аналогов витамина D демонстрируют нивелирование молекулярных и клинических маркеров диабетической нефропатии, снижении протеинурии, высокого артериального давления, воспаления и фиброза

2.2. Иммуномодулирующий эффект

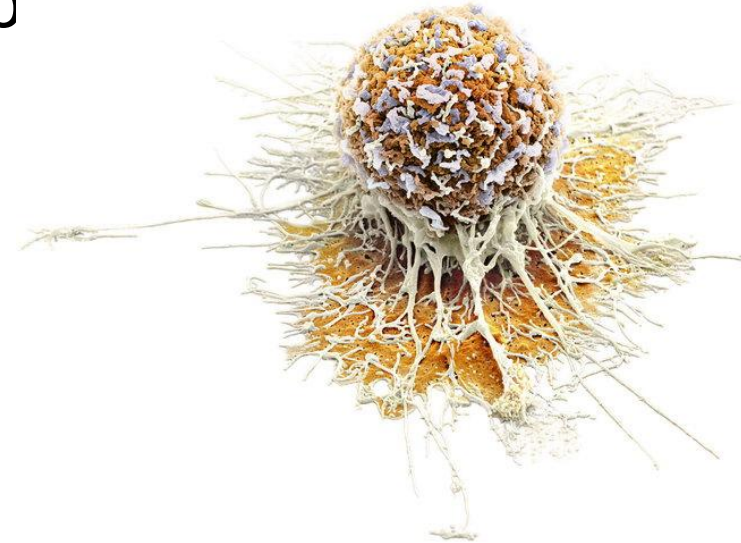
-огромное количество доказательств свидетельствует об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах

-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.)

2.3. Влияние на процессы канцерогенеза

Несмотря на биологическое обоснование возможной роли витамина D в предупреждении злокачественных новообразований, существующие доказательства в клинике разноречивы и не могут привести к единому выводу

Наиболее полные данные имеются по раку толстой кишки



2.4. 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 (клом



2.3. 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

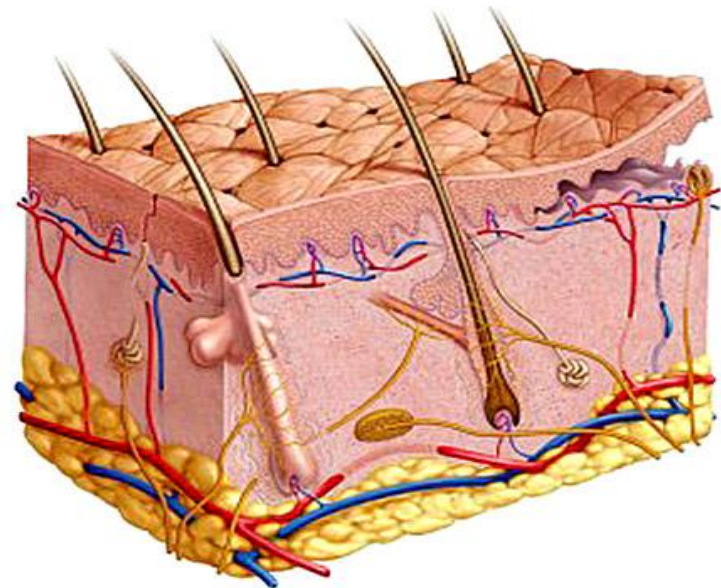
2.6. Антидементивное действие витамина D

- VDRи 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



2.7. 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

Используемые методы оценки референсного интервала

1. Анализ уровней витамина D у здоровой популяции

В связи с высокой распространенностью дефицита витамина D этот метод не является оправданным

2. Анализ биопсий костной ткани с определением уровня минерализации с оценкой содержания витамина D, при котором минерализация не нарушена

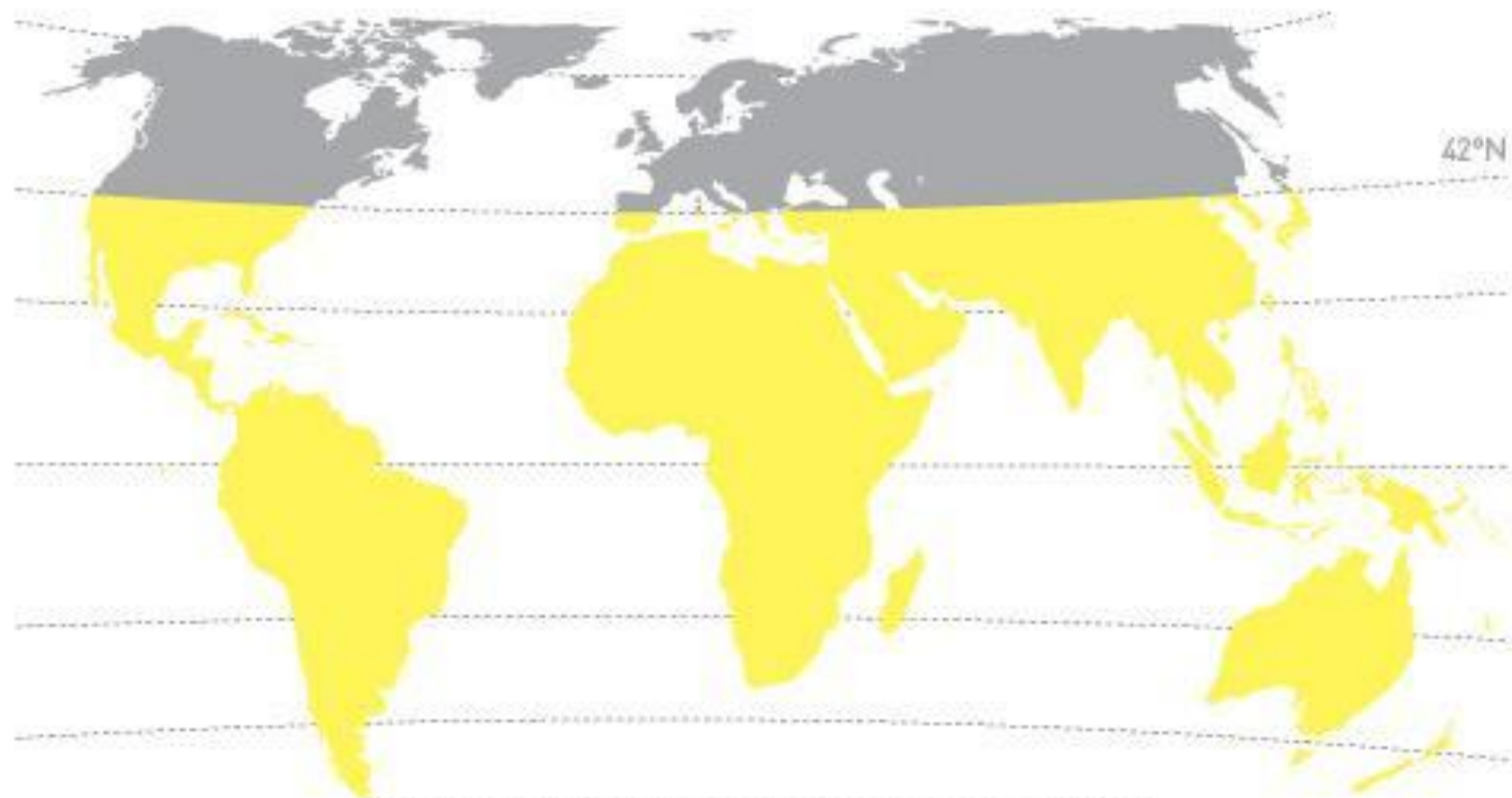
Данная методика не может иметь массовое
применение в виду своей инвазивности

3. Определение уровня паратгормона позволяет оценить тот уровень витамина D, при котором блокируется его избыточная секреция

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

Недостаточность и дефицит

Недостаточность витамина D характерна для всех возрастных групп

По данным результатов исследований NHANES (2002–2006) в США нормальную обеспеченность витамином D имели лишь 29 % мужчин и 17 % женщин обследованной популяции

Распространённость уровней менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 50% в Тайланде и Малазии, 75% в США, 74-83,2% в России, 90% в Японии и Южной Корее

В странах Ближнего Востока и Южной Азии средние

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)

Национальное общество остеопороза Великобритании (практические рекомендации) 2013	<12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	> 20 нг/мл (> 50 нмоль/л)
Федеральная комиссия по питанию Швейцарии	< 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	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)

Российская Ассоциация Эндокринологов, 2015

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(ОН)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, гипернатриемия

Скрининг

Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется

Скрининг показан только пациентам, имеющим факторы риска развития дефицита

Цены

Лаборатория ПСПбГМУ 1300 р.

Медлаб 1700 р.

Helix 2600 р.

Invitro 3500 р.



Группы риска

Заболевания костей	Рахит Остеомаляция Остеопороз Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падения в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ 30 кг/м ² и более Пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные женщины, 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 недостаточность	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	ВЗК(болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз

Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

Спасибо за внимание!

