

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D И НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА, КАК ОЖИРЕНИЕ И ПРЕДИАБЕТ

Odilova Oydinaxon

ADTI 5 kurs talabasi

Аннотация: В данной обзорной статье рассматривается анализ эндокринной патологии, связанный с классическими эффектами витамина D (накопление кальция в скелете, регуляция синтеза паратгормона, обмена минералов (кальция и фосфора) в почках, дифференциацией и функцией остеобластов и остеокластов), а также нарушения, обусловленной внеклеточными плеiotропными эффектами витамина D. Проведен анализ связи недостаточности витамина D с сахарным диабетом, ожирением. Представлены современные критерии диагностики, профилактики и лечения дефицита витамина D. Данные были обобщены на основании результатов, полученных из баз PubMed и Google Scholar.

Ключевые слова: витамин D, эндокринная патология, остеопороз, сахарный диабет, ожирение.

Определение:

Согласно общепринятому определению, витамин D – это группа биологически активных веществ, объединяющая витамины D1, D2, D3, D4, D5, из которых только две формы, D2 (или эргокальциферол) и D3 (или холекальциферол), имеют важное биологическое значение.

Витамин D имеет структуру, сходную со стероидными гормонами (кортизолом, тестостероном, эстрадиолом, альдостероном и др.), не является кофактором ни одного из известных ферментов, может самостоятельно синтезироваться в организме. Имеет специфический ядерный (цитозольный) рецептор в клетках различных органов и тканей (VDR), что характерно исключительно для гормонов, способен к саморегуляции посредством обратной связи, регуляторно связан с другими гормонами – ПТГ, кальцитонином, альдостероном [1, 2]. Для нормально функционирования витамина D необходимы адекватные уровни ретинола и, особенно, его гормональной формы – ретиноевой кислоты.

Физиология: Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерол (7-DHC) в коже превращается в провитамин D3 (PRED 3).

Под воздействием тепла PRED 3 преобразуется в витамин D3. Витамин D2 поступает в организм с питанием. Витамин D3 также может поступать в организм человека с питанием, если им обогащены пищевые продукты, или в виде биологически активных добавок к пище (БАД). Витамин D3 (холекальциферол) и D2 (эргокальциферол) отличаются только по строению боковой цепи. Различия не влияют на обмен веществ, обе формы витамина D функционируют как гормоны. Витамин D не становится биологически активным, пока не претерпит 2 ферментативных преобразования в виде гидроксирования. Первое происходит в печени при посредничестве фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1 [CYP2R1]), в результате образуется 25-гидроксивитамин D [25(OH)D]. 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), преобразующей 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол — 1,25 дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D], который взаимодействует с рецептором

витамина D (VDR) в тонкой кишке и рецепторами остеобластов для регуляции метаболизма кальция и фосфора. Еще одним свойством циркулирующего 1,25(OH)2D является способность увеличивать производство инсулина и изменять липогенез в адипоцитах. (рис 1). [3]



Патология: Выявлены несколько групп риска по развитию недостаточности или дефицита витамина D:

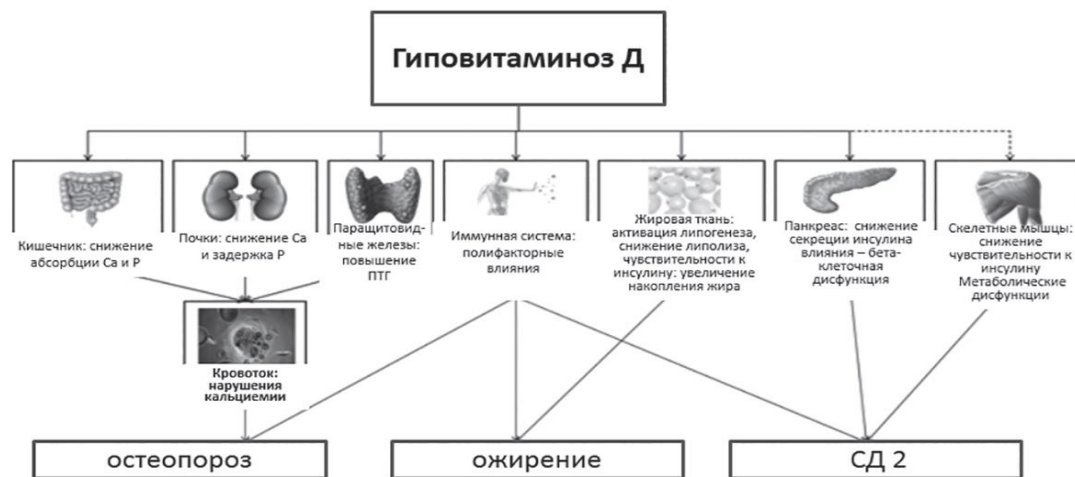
- синдром мальабсорбции;
- ожирение и кахексия;
- нарушения метаболизма витамина D (патология печени и почек с нарушением их функции);
- эндокринные заболевания (гипер- и гипопаратиреоз, гипер- и гипотиреоз, дефицит гормона роста, СД1, аутоиммунный полиэндокринный синдром, нервная анорексия);
- аллергические и аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, ревматоидный артрит, коллагенозы и др.);
- лейкозы, лимфомы, злокачественные опухоли;
- сердечнососудистые болезни (артериальная гипертензия, хронический коронарный синдром);
- использование некоторых лекарственных средств (глюкокортикостероиды, кетоконазол, противовирусные и противоэпилептические препараты) [4].

Анализ связи нарушений обеспеченности витамином D и эндокринной патологии можно разделить на 2 блока, которые затрагивают почти все системы органов: (рисунок 2)

– 1-й – патология, ассоциированная с классическими эффектами витамина Д (накопление кальция в скелете, регуляция синтеза ПТГ, минерального обмена (кальция и фосфора) в почках, дифференциацией и функцией остеобластов и остеокластов);

– 2-й – патология, обусловленная плейотропными эффектами витамина Д.

Рисунок 2 Потенциальные связи дефицита витамина Д и патологии систем органов:



Низкий уровень витамина Д ассоциирован у пациентов с ХБП с эндотелиальной дисфункцией и высокой смертностью из-за сердечно-сосудистых осложнений. Доказано, что ХБП – независимый фактор сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В ряде исследований показано, что дефицит витамина Д ассоциирован с ускорением прогрессирования снижения функции почек, почечной анемией и ее ответом на лечение препаратами эритропоэтина. Кальцитриол стимулирует также синтез рецепторов эритропоэтина на поверхности клеток красного костного мозга, а это значит, что при дефиците витамина Д возможна анемия. Не исключено, что часть из большого числа больных с ЖДА страдают на самом деле от нехватки холекальциферола или его рецепторов, а вовсе не от дефицита железа. Также показано, что применение витамина Д снижает прогрессию альбуминурии у пациентов с диабетической нефропатией [6].

Важным плейотропным эффектом витамина Д является модуляция адаптивности иммунной системы. В экспериментальных исследованиях он снижает активность Th1- и Th17-лимфоцитов, созревание дендритных клеток, что приводит к общему эффекту снижения системного воспалительного ответа, в том числе в сосудах и сердце [7].

Сахарный диабет 1-го типа (СД1).

В результате мета-анализов исследований по заболеваемости СД1 и обеспеченности 25(ОН)D доказана высокодостоверная связь между дефицитом витамина Д с манифестацией СД1 [8, 9].

– прямое влияние на функцию β-клеток и повышение секреции инсулина (влияние на комплекс 1,25(ОН)2D3 –VDR – RXR в промоторе гена инсулина), апоптоз (супрессия

экспрессии FasL) и модуляцию стимулированной секреции инсулина через внутриклеточную регуляцию потока ионов кальция;

– влияние на чувствительность к инсулину (увеличение количества рецепторов инсулина и др.) [10].

Определено, что раннее применение витамина Д в дозе 400 МЕ/сутки или менее не влияет на риск развития СД1, но дозы 2000 МЕ/сутки и выше могут оказывать протективный эффект [11].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2).

Доказано влияние витамина Д на чувствительность к инсулину за счет потенциальной реализации различных патофизиологических механизмов:

– увеличение количества рецепторов инсулина (комплекс $1,25(\text{OH})_2\text{D} - \text{VDR} - \text{RXR}$ в промоторе гена инсулина);

– регуляция содержания внутриклеточного кальция в клетках скелетных мышц, адипоцитах и др.;

– влияние дефицита витамина Д на увеличение секреции ПТГ и повышение резистентности к инсулину за счет уменьшения GLUT1 и GLUT4 в клеточных мембранах и снижение поглощения глюкозы клетками-мишенями;

– снижение активности ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы и ингибирование действия инсулина в тканях [12].

Есть взаимосвязь уровней $25(\text{OH})\text{D}$ и риска развития СД2, подтверждающие снижение риска СД2 при адекватной обеспеченности витамином Д [13]. По данным мета-анализа 18 исследований, доказано, что увеличение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ на каждые 10 нмоль/л приводит к снижению риска СД2 на 4% [14]. Представляет интерес возможность использования витамина Д для предупреждения СД2 у лиц с предиабетом.

Профилактика и лечение недостаточности и дефицита витамина Д

Все категории пациентов групп риска нуждаются в проведении профилактики дефицита витамина Д. При этом контроль уровня $25(\text{OH})\text{D}$ не является обязательным для назначения профилактических доз и для контроля их использования.

Для поддержания нормальной обеспеченности витамином Д в рекомендациях Эндокринологического общества США предложено использовать 600 ЕД витамина Д у лиц в возрасте 1–70 лет и 800 ЕД – 71 год и старше (табл. 1).

Однако, как минимум, 50% людей для достижения уровня витамина Д 75 нмоль/л (30 нг/мл) требуется применение более 1000 ЕД витамина Д в сутки. Показано, что каждые назначенные 100 МЕ повышают уровень $25(\text{OH})\text{D}$ на 1 нг/мл. Недавние исследования выявили, что потребление витамина Д (холекальциферола, эргокальциферола), превышающее рекомендованную норму, имеет ряд положительных эффектов, безопасно, не приводит к гиперкальциемии. Американский институт медицины определил верхний предел суточной дозы витамина Д – 4000 МЕ. Известно, что порогом безопасной концентрации в крови витамина Д является 100 мг/мл. В особых случаях (тучные пациенты,

или лица с синдромом мальабсорбции, или при приеме лекарств, влияющих на метаболизм витамина Д) лечебная доза увеличивается и составляет от 6000 до 10 000 МЕ/сутки для достижения уровня выше 30 нг/мл с последующим приемом поддерживающей дозы 3000–6000 МЕ/сутки. При использовании лечебных доз время года не имеет значения, а контроль обеспеченности проводится в обязательном порядке через 6 недель с последующим решением вопроса о коррекции дозы.

Таблица 3 Рекомендуемые профилактические и лечебные дозы витамина Д

Возраст	Доза
Профилактические	
19–70 лет	600 МЕ, можно до 1500–2000 МЕ/сут до достижения уровня >30 нг/мл
Более 70 лет	800 МЕ можно до 1500–2000 МЕ/сут до достижения уровня > 30 нг/мл
Лечебные	
Взрослые	6000 МЕ/сутки или 50 000 МЕ/неделю в течение 8 недель для достижения уровня 25(ОН)D в крови >30 нг/мл. Затем – поддерживающая терапия: 1500–2000 МЕ/сутки
Особые случаи	Тучные пациенты, или пациенты с синдромом мальабсорбции, или приеме лекарств, влияющих на метаболизм витамина Д: от 6000 до 10 000 МЕ/сутки для достижения уровня >30 нг/мл. Затем – поддерживающая доза 3000–6000 МЕ/сутки

Заключение

Приведенные факты свидетельствуют о связи дефицита витамина Д с различными эндокринопатиями и о потенциальных влияниях на их течение. Получены доказательства пользы поддержания адекватной обеспеченности витамином Д, в том числе снижения смертности от всех причин. До сих пор обсуждается, какой диапазон концентрации витамина Д в крови считать оптимальным и насколько оправдано достижение концентраций в крови 50 нг/мл и выше. В настоящее время большинство исследований проводится в области нижних пределов обеспеченности данным важным витамином.

С учетом фармакодинамики и фармакокинетики витамина Д, а также основного противопоказания (гиперкальциемии) оптимальным вариантом является ежедневный прием. Применение больших доз с периодичностью реже 1 раза в неделю является нефизиологичным и неоправданным в большинстве случаев.

ILM FAN XABARNOMASI

Ilmiy elektron jurnali

Литература:

1. The Vitamins (Second Edition) / Eds: W.H. Sebrell, R.S. Harris. – eBook ISBN: 9781483220130.
2. Norman A.W. // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol.88, N2. – P.491S–499S.
3. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (3): 353-373.
4. 62. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol.96. – P.1911–1930.
5. Scamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A.T., et al. // Semin. Nephrol. – 1994. – N14. – P.253–260.
6. Lou Y.R., Molnar F., Perakyla M., et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol.118. – P.162–170.
7. Карлович Н.В., Мохорт Т.В. // Леч. дело. –2016. – №4 (50). – С.73–80.
8. Liu C., Lu M., Xia X., et al. // Nutr. Hosp. – 2015. –Vol.32, N4. – P.1591–1594.
9. de Oliveira V.R.L.S., Domingueti C.P. // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. – 2018. – N38. – P.280–288.
10. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. // Nutrients. –2019. – Vol.11, N4. – P.794.
11. Harris S.S. // J. Nutr. – 2005. – Vol.135, N2. –P.323–325.
12. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. // Nutrients. –2019. – Vol.11, N4. – P.794.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol.96. –P.1911–1930.
14. Ju S.Y., Jeong H.S., Kim do H. // JCEM. – 2014. –Vol.99, N3. – P.1053–1063.