



Нарушение обмена витамина D как метаболическая проблема

Лесняк С.В.

*ХМСМГЦ-ЦР(О)З
Харьков, Украина*

*ХНМУ
Харьков, Украина*



Эволюция знаний о витамине D



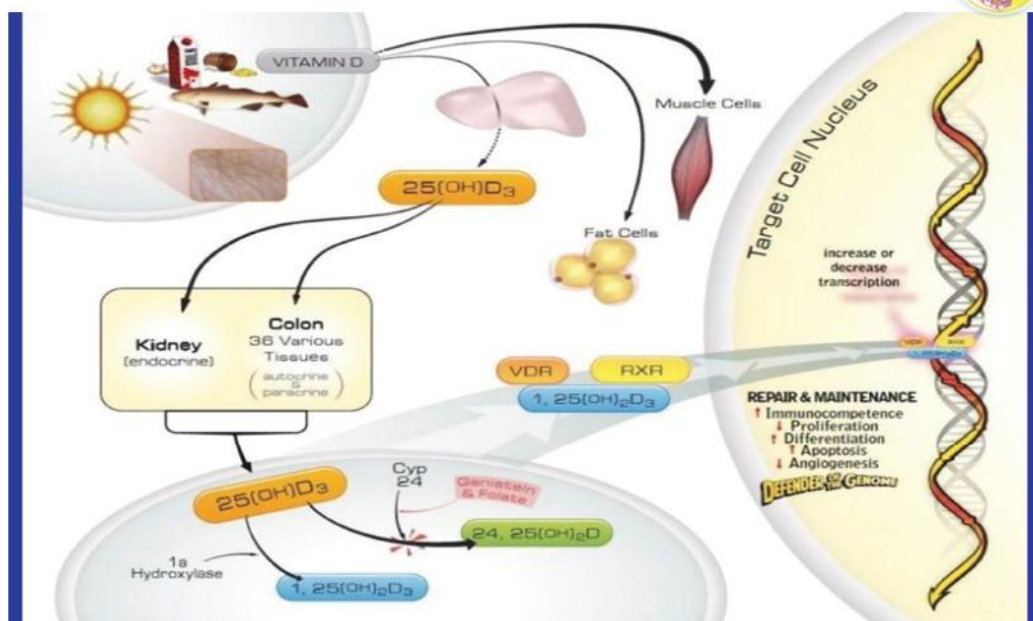
- 1913 г. – витамин D необходим для роста организма
- 1919 г. – уменьшение выраженности рахита солнечными ваннами
- 1948 г. – влияние на туберкулёз
- 1950 г. – противоопухолевый эффект
- 1952 г. – антидиабетический эффект
- 1967 г. – иммуностимулирующий эффект
- 1970 г. – выделены активные формы витамина D
- 1979 г. – обнаружен VDR
- 2000-е гг. – нейростероидная, нейропротекторная, нейротрофические роли
- 2010-настоящее время – эпигенетическая роль

Система вітаміна D



- эргокальциферол (вітамін D3, **инертная форма**) – синтезується в шкірі, поступає з препаратами
- холекальциферол (вітамін D2, **инертная форма**) – поступає з їжею і препаратами 25-OH-D – малоактивна проміжочна форма (утворюється з допомогою 25-гідроксилази (CYP2R1) з D3, печінка)
- 1,25-(OH)₂-D – **активная форма** (утворюється з допомогою 1-α-гідроксилази (CYP27B1), нирки)
- ядерні рецептори вітаміна D (VDR) – активуються з допомогою 1,25-(OH)₂-D

Компоненти метаболізму вітаміна D

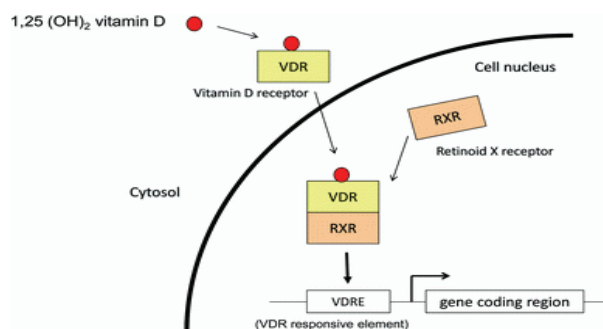


Ядерные рецепторы VDR



«Генетика предполагает, а эпигенетика располагает» (Питер Медавар)

- обнаружены в 36 тканях и органах
- влияют на транскрипцию более 2700 генов (О.А. Громова, 2017)



Всего ~ 25000 генов



• 2727 генов VDR (10%)

• 7-10% гомеостаз Са и Р (Шварц, 2005; Giovannucci, 2009)

Классификация дефицита витамина D

(Endocrine Practice Guidelines Committee, 2011)

норма 25-ОН-D (Michael F. Holick, 2009) **30-100 нг/мл**

- Дефицит – менее 21 нг/мл
- Недостаточность – 21-29 нг/мл

~~1,25-ОН-D~~ – период полураспада
менее 4 часов (25-ОН-D 15 суток)



Международные нормы



Международное эндокринологическое общество:

- норма – более 30 нг/мл
- недостаточность – 20-30 нг/мл
- дефицит – менее 20 нг/мл



*Канадское общество экспертов по изучению
витамина D «The Vitamin D Society»*

- норма – 40-60 нг/мл



Институт медицины США:

- норма – более 20 нг/мл
- недостаточность – 12-20 нг/мл
- дефицит – менее 12 нг/мл



Федеральная комиссия по питанию Швейцарии, Испанское общество исследования костей и минерального обмена:

- норма – более 30 нг/мл
- недостаточность – 20-29 нг/мл
- дефицит – менее 20 нг/мл

Диагностика дефицита витамина D

(О.А. Громова, 2017)

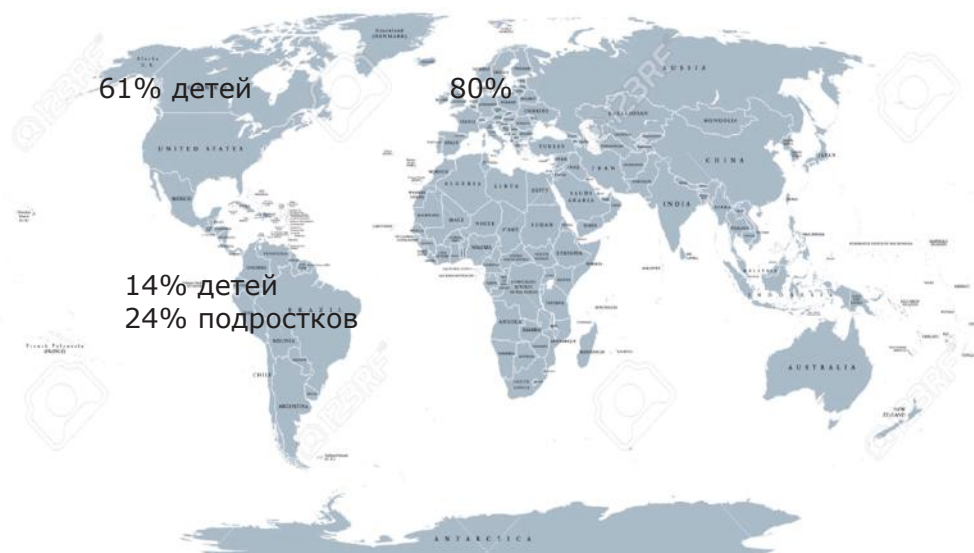


- 25-ОН-D – состояние **обеспеченности** витамином D
- 1,25-ОН₂-D – состояние **биосинтеза активной формы** витамина D (железодефицитная анемия, гестационный диабет, рассеянный склероз, нарушение остеогенеза)
- 24,25-ОН₂-D – **биodeградация** витамина D (почечная недостаточность)



Известно более 50 метаболитов витамина D

Распространённость дефицита витамина D



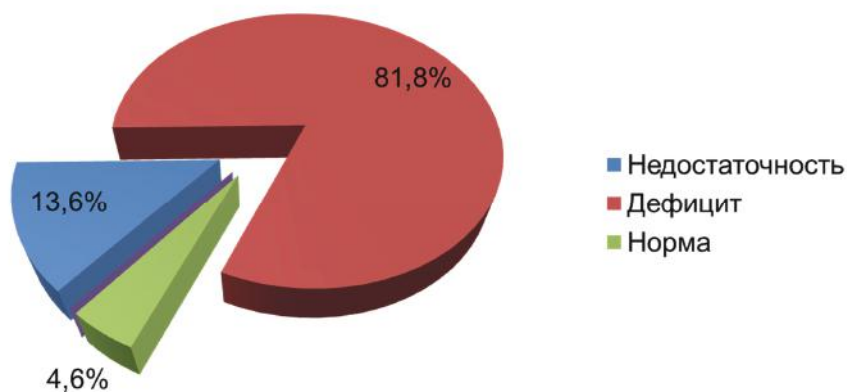
Если длина вашей тени длиннее роста, не вырабатывается достаточное количество витамина D (международные рекомендации по питанию DSM, 2005)



Частота дефіцита и недостаточности витамина D среди населения Украины



(В.В. Поворознюк, Н.И. Балацкая, 2016)



Дефицит витамина D у беременных и кормящих женщин (Lee et al., 2007)



- 73% беременных и кормящих
- 80% их детей

Причины дефицита витамина D

(Holick, 2007; Kulie et al., 2009; Wagner, Greer et al., 2008)



- снижение синтеза витамина D в коже (солнцезащитные крема, пигментация, климат)
- недостаток в питании продуктов с высоким содержанием витамина D (печень трески, угорь, лосось)
- дисфункция билиарного тракта, ожирение
- новорожденные: дефицит витамина D в молоке матери
- снижение синтеза 25-OH-D при дисфункции печени
- снижение синтеза 1,25-OH-D при дисфункции почек
- мальабсорбция
- лечение антиконвульсантами и глюкокортикоидами
- коморбидная патология (онкопатология, гиперпаратиреоз, гипертиреоз и т.д.)

Значение дефицита витамина D



Важные эффекты витамина D



- регулирует эмбриональное развитие (ацетилирование гистонов, развитие сердца и ангиогенез, сигнальный путь апоптоза)
- синтез АТФ (цепь переноса электронов)
- транспорт глюкозы, активность рецепторов инсулина
- синаптическая передача сигнала
- противовирусный иммунитет (в т.ч. синтез интерферона)



- дефицит витамина D во время беременности в 1,6 раза повышает риск СЗРП (*Chen Y., 2017*) и приводит к замедлению моторного развития и тонкой моторики к 2,5 годам, к ухудшению социального развития к 3,5 годам (*Darling Al et al., 2017*)
- низкий уровень витамина D в крови беременной приводит к 4-кратному увеличению уровня аутоантител к тканям головного мозга плода (вследствие нарушения синтеза кинуренина в плаценте)
- дефицит витамина D во время беременности программирует алекситемию у детей

- в иммунных клетках стимулирует апоптоз активированных В-лимфоцитов, что приводит к уменьшению синтеза аутоантител (*Gatti D, Idolazzi L, Fassio A, 2016*)
- ингибирует вирус гепатита С (*Gutierrez J.A. et al., 2004*)
- стабилизирует структуру эндотелия сосудов при физиологически значимых концентрациях (*Gibson C.C. et al., 2015*)
- ингибирует пролиферацию раковых клеток (*Thomas M.G., Tebutt S., Williamson R.C.*)



- стимулирует экспрессию антиоксидантных генов
- дефицит витамина D приводит к глобальному гипометилированию генома (*Haidong Zhu, Jigar Bhagatwala et al. 2016*)
- способствует наступлению ремиссии рассеянного склероза, ревматоидного артрита (*Smolders J. et al, 2008*)
- дефицит ассоциирован с мышечной гипотонией и саркопенией (*Muller M.J., Volmer D.A., 2015*)

Лечебные дозы витамина D3 (при выявления дефицита)



	МЕ в сутки
новорожденные	1000
1-12 месяцев	1000-3000 (в зависимости от веса)
1-18 лет	3000-5000
старше 18 лет	7000-10000

Группы риска (взрослые пациенты, *Michael F. Holick*)



	МЕ в сутки
Онкология и онкогенетические синдромы	800-2000
Ожирение, сахарный диабет, глюкозотолерантность	5000-8000
Спорт высоких достижений	5000-6000
Туберкулёз, вираж пробы Манту	2000-5000
Нейродегенеративные заболевания	2000-4000
Артериальная гипертония, ИБС	2000-4000

«Эпидемия» расстройства аутистического спектра



- 2009 г. – 1:110
- 2012 г. – 1:88
- 2014 г. – 1:63
- 2017 г. – 1:50



- каждые 20 минут регистрируется новый случай РАС
- на начало 2015 г. в мире насчитывалось 67 млн больных с РАС
- за 5 лет (с 2009 по 2013 г.) заболеваемость РАС, согласно официальным статистическим данным МОЗ Украины, возросла на 194%: с 17,0 до 48,2 на 100 000 детского населения



Факторы в пользу связи РАС и дефицита витамина Д



- частота РАС выше в популяциях с низкой инсоляцией
- удельная доля пациентов с РАС среди темнокожей популяции выше, чем среди светлокожей
- манифестация РАС – около 1-1,5 лет, нередко совпадает с периодом отлучения от груди
- активирует транскрипцию гена триптофан-гидроксилазы 2 (TRH2) – повышается синтез серотонина в головном мозге (Patrick RP, Ames BN, 2014)

- большинство детей с РАС рождаются зимой или в марте

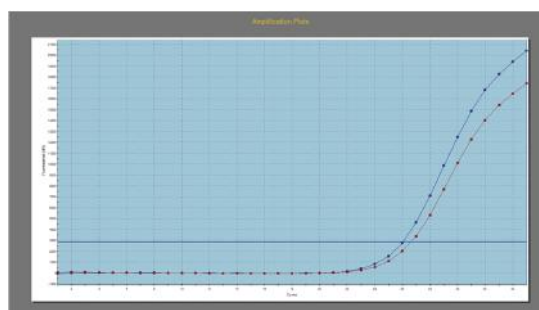
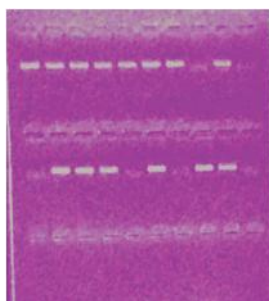


- дети с рахитом вялые, апатичные, малоконтактные; дети с синдромом Вильямса (на первом году жизни повышенный уровень витамина Д и гиперкальциемия) – чрезмерно контактные, обладают повышенной общительностью
- препятствует повышению уровня кальция в головном мозге, который опосредует эксайтотоксичный эффект глутамата
- увеличивает концентрацию глутатиона – препятствует накоплению тяжёлых металлов, фенолов

Собственные данные (основная группа 74, контрольная 46)



- уровень витамина D (25-ОН-D) в крови детей с РАС был снижен в 88,8% случаев, в контрольной – в 56,4%;
- уровень гомоцистеина в крови у детей основной группы был повышен в 98,65% случаев, в контрольной – в 45,62%.



	ОГ (n=74)	КГ (n=46)	Популяционная частота (Е.Я. Гречанина, R.Matalon, 2008, n=1938)
VDR Bsm I BB	21 (28.38%)	19 (41.31%)	
VDR Bsm I Bb	40 (54.05%)	26 (56.52%)	
VDR Bsm I bb	13 (17.57%)	1 (2.17%)	
MTHFR 677 C/C	32 (43.24%)	25 (54.35%)	48.0%
MTHFR 677 C/T	35 (47.30%)	17 (36.95%)	43.3%
MTHFR 677 T/T	7 (9.46%)	4 (8.70%)	8.7%
MTRR 66 A/A	20 (27.02%)	10 (21.74%)	21.2%
MTRR 66 A/G	30 (40.54%)	23 (50.00%)	41.8%
MTRR 66 G/G	24 (32.44%)	13 (28.26%)	37.0%
MTR 2756 A/A	35 (47.30%)	31 (67.39%)	
MTR 2756 A/G	32 (43.24%)	12 (26.09%)	
MTR 2756 G/G	7 (9.46%)	3 (6.52%)	

Выводы



- система витамина D играет важную роль в поддержании эпигенетического здоровья организма
- удельный вес дефицита витамина D занимает одно из ведущих мест среди метаболических нарушений при широком спектре патологии человека

- сочетание нарушения обмена витамина D и полиморфизмов в генах ферментов фолатно-метионинового цикла, возможно, имеет этиопатогенетическое значение в развитии РАС ввиду синергического влияния на процессы метилирования
- исследование уровня активного метаболита витамина D у женщин при проведении преконцепционной подготовки и во время беременности имеет важное значение как один из компонентов пренатального программирования рождения здорового ребёнка

СПАСИБО ЗА ВНИМАННЯ!

