

НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ В ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я.

ДУ «Інститут Геронтології НАМН України»

Протягом останніх 160 років очікувана тривалість життя в економічно розвинутих країнах постійно збільшувалась із середньою швидкістю 3 місяці на рік. Цей феномен, а також значне старіння населення економічно розвинутих країн, тобто збільшення в його структурі частки людей літнього віку, що особливо помітно в останній чверті ХХ століття (Schulz-Aellen, 1997; Vaupre et al., 1998; Tinker, 2002; Kalache, Gatti, 2003), викликали закономірне збільшення інтересу до геронтології й перш за все до вивчення первинних механізмів старіння організмів та популяцій.

Актуальність проблеми. Згідно з Gass M. (2006) у США понад 26% жінок, старших 65 років, мають остеопороз, а зі збільшенням віку вірогідність діагностики остеопенічних станів зростає практично експоненціально. Цей же автор наводить наступну статистику:

- щорічно реєструється близько 1,5 мільйонів переломів, пов'язаних з остеопорозом;

- ці переломи мають своїм наслідком близько 500.000 щорічних госпіталізацій;

- 180.000 випадків розміщення пацієнтів у будинки для престарілих пов'язані з такими переломами;

- прямі збитки сягають 12-18 млрд. доларів США щорічно.

Питання остеопорозу та гіповітамінозу стосується не лише жінок. Так, «типovим» чоловіком з остеопорозом є мешканець високих широт з надмірною масою тіла та зниженим рівнем загальної рухливості.

Нещодавно на дослідженні із 27686 пацієнтами було підтверджено, що люди з дуже низьким рівнем сироваткового віт. D (менше 15 нг/л) мають на 77% більшу вірогідність смерті, на 45% більшу вірогідність розвитку коронарних захворювань і на 78% більшу імовірність розвитку інсульту по-

рівняно із суб'єктами, рівень віт. D у яких був нормальний.

В останні роки з'являється все більше інформації щодо ролі генетичних чинників у виникненні та розвитку гіповітамінозних станів.

Зокрема, буквально на днях з'явилися дані про те, що близько 70% варіацій у рівні 25(OH)D у зимові місяці зумовлені виключно генетичними факторами. Це дослідження проводилось упродовж року в 510 (!) близнюків чоловічої статі. Варто відзначити й те, що автори дійшли висновку, що генетичні чинники не впливають на рівень вітаміну D у периферичній крові в літні місяці, – це залежить в основному від інсоляції.

Природний потяг до засмаги/інсоляції та ефекти останньої, між іншим, теж прямо залежать від спадкових факторів. Наступний рисунок це наглядно ілюструє:

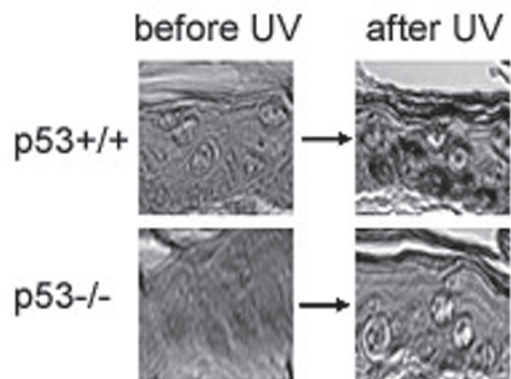


Рис. 1. Зразки шкіри – верхній ряд із геном p53; нижній ряд – без гену.

Вищезгадане масштабне дослідження за участю 510 чоловіків. Інше дослідження (136 постменопаузальних жінок) довело, що мінеральна щільність кісткової тканини хребців та стегнової кістки достовірно залежить від генотипу VDR (рецептор вітаміну D). Більше того, рівень сироват-

кового кальцію також залежить від цього (пацієнти з генотипом AA мали достовірно вищі показники, ніж досліджувані із генотипом aa).

Джерела надходження вітаміну D.

Інсоляція. Є ряд даних, які підтверджують, що 20-хвилинне перебування на відкритому повітрі з мінімумом одягу (т.з. full-body exposure) дає від 3000 до 20000 МО вітаміну D у вигляді власного синтезу. В той же час, користування кремом проти засмаги сприяє затримці до 98% ультрафіолету.

Є також рекомендації щодо обмеженого використання мила після сонячних ванн, оскільки вітамін D, що утворюється в поверхневих шарах шкіри, вимивається, будучи жиророзчинним (час всмоктування зі шкіри до 2-3 діб).

Нещодавно виявилось, що багато людей не одержують достатньо цього вітаміну, особливо мешканці північних районів і ті, хто основну частину світлого дня проводять на роботі або вдома. Показово, що не обов'язково "прицільно" засмагати – є чіткий взаємозв'язок із тривалістю перебування на відкритому повітрі та експозицією сонячного проміння, виміряною спеціальними дозиметрами.

Більше того, William Davis, а також ряд інших авторів вважають, що тривалість експозиції до ультрафіолету й інтенсивність отриманої засмаги не корелюють із підвищенням рівня вітаміну D у периферичній крові, зокрема в старших вікових групах. Це пов'язано з поступовою втратою можливості ефективно синтезувати вітамін D під впливом сонячного проміння з віком. Нарешті, люди, які страждають на ожиріння (що часто розвивається з віком), повинні отримувати в 3-4 рази більше кальциферолу, ніж худорляві.

В 2005 році проводилось дослідження (Lucas J.A. et al.) у Новій Зеландії (приблизно та ж сама географічна широта, як і в Україні) за участю 1606 здорових постменопаузальних жінок. Проводилось визначення рівня 25(OH)D протягом кількох років. У результаті було показано, що влітку 28-58% жінок мали субоптимальний статус щодо вітаміну D, а в зимові місяці ці величини зростали до 56-74%. Рівні 25(OH)D корелювали з віком пацієнта (15%), масою тіла (11%), індексом маси тіла (13%), режимом фізичного навантаження (10%) та мі-

сяцем забору зразка крові ($p=0,0001$). Таким чином було визначено основні фактори впливу на величину рівня 25(OH)D, і сезонний чинник виводиться на перше місце. Ці ж автори пропонують додавання препаратів вітаміну D у щоденний раціон досліджуваної популяції як рутинну процедуру (особливо в зимові місяці). Крім того, von Muehlen et al. (2005) додають, що необхідно досліджувати в подальшому взаємозв'язок між надходженням вітаміну D, його рівнем у периферичній крові та вторинним гіперпаратиреозом.

В одній із лікарень (Gaugris S. et al., 2005) було досліджено, що п'ятдесят сім відсотків нових пацієнтів страждають на дефіцит вітаміну D. Його можна компенсувати перебуванням на сонці протягом кількох хвилин щодня, але не більше, оскільки надмірна сонячна радіація може викликати рак шкіри, особливо в блондинів.

Нещодавнє дослідження із залученням здорових постменопаузальних жінок у Великобританії – широта Білорусії – продемонструвало, що медіана рівня 25(OH)D була наступною: влітку на широті 57° – 43,0, в той же час на широті 51° – 62,5 нмоль/л. Взимку ці величини були відповідно 28,3 та 39,9 нмоль/л. Більше того, в цьому дослідженні показано, що надходження вітаміну D з інсоляцією в літні місяці становить 80% загальнорічної потреби.

Чи можна отримати вітамін D з харчових продуктів? Єдиним природним джерелом вітаміну є риба та риб'ячий жир. В інших продуктах можна знайти лише слідові кількості цього вітаміну.

Вплив дієти. Надходження цього вітаміну з їжею є надзвичайно низьким (близько 10%) порівняно з ендогенною продукцією (близько 90%), згідно з Tucaj S., 2008. Проте існують харчові продукти, штучно збагачені вітаміном D, і їхнє застосування вважається доцільним у певній популяції пацієнтів (наприклад, у чоловіків після андропаузи, а конкретно – після 62 років – Daly R.M., 2006).

Дієта, що включає велику кількість білків та хлібних злаків, сприяє утворенню у організмі великої кількості кислот, які збільшують вивільнення кальцію з кісток, що зрештою призводить до їх руйнування. Дослідження показали, що зростання вмісту лужних компонентів – при споживанні великої кількості фруктів та овочів

має протилежний ефект: забезпечує формування здорової кісткової системи.

Таблиця 1. Рекомендовані рівні споживання вітаміну D (згідно із The National Institute of Health).

Вік	Діти	Чоловіки	Жінки
0-13 років	5 мкг (200 МО)	–	–
14-18 років	–	5 мкг (200 МО)	5 мкг (200 МО)
19-50 років	–	5 мкг (200 МО)	5 мкг (200 МО)
51-70 років	–	10 мкг (400 МО)	10 мкг (400 МО)
71+ років	–	15 мкг (600 МО)	15 мкг (600 МО)

Примітка. МО = міжнародні одиниці

Ці величини є досить дискусійними, й в останні роки спостерігається тенденція до їх збільшення. Так, науковий комітет Асоціації Остеопорозу Канади рекомендує рівні щоденного надходження вітаміну D близько 1000-2000 МО на добу, хоча ці величини ще не затверджені на національному рівні. Справа в тому, що в Канаді (як і в багатьох інших країнах) діють рекомендації 10-річної давності.

Для корегування хронічної недостатності вітаміну D ці величини повинні бути значно вищими. Деякі автори рекомендують цифри близько 8000 МО/день. У будь-якому випадку, коригування хронічного гіповітамінозу D – тривалий процес, який вимагає комплексного підходу.

Споживання основних макроелементів, які впливають на кісткове ремоделювання (Ca, P, Mg), в добовому раціоні жінок старших вікових груп, за даними Поворознюка В.В., достовірно нижче рекомендованого. Це, очевидно, має прямий вплив на частоту й вираженість кісткових змін у людей старших вікових груп. Тому необхідні подальші дослідження даного питання.

Хоча існує певна розбіжність в оцінці рівнів метаболітів вітаміну D у крові, загальноприйнятим є наступний підхід: діагноз дефіцитного стану ставиться при рівнях 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 ммоль/л); нестача надходження супроводжується рівнями 25(OH)D у межах 20-32 нг/мл; адекватним станом щодо вітаміну D вважається діагностування концентрації 25(OH)D у межах 50-80 нг/мл, а надлишок – понад 100 нг/мл. є й інші підходи.

При відсутності адекватної інсоляції внаслідок сезону, географічної широти чи стилю життя вітамін D може надходити у організм зі спеціально збагаченою (т.зв. фортифікованою) їжею, жирними сортами риби, препаратами віт. D та/або штучними джерелами ультрафіолету.

“Спадковість, дієта й стиль життя є факторами, які визначають міцність кісткової тканини та схильність до переломів,” – відзначає професор Бостонського університету, Бесс Довсон Хьюджес. “Коли мова йде про дієту, що стосується здоров’я кісток, у першу чергу згадують про кальцій та вітамін D, але як показали дослідження, не менш важливе значення має кислотно-лужний баланс”.

Попередні дослідження проблеми у світі. Існує усталена думка, що рівень 25(OH)D є єдиним достовірним показником статусу метаболізму вітаміну D у організмі (Holick M.F., 2006). Також добре відомо, що при критичному зниженні рівня цього метаболіту підвищується активність парацитоподібних залоз. Пороговий рівень 25(OH)D відрізняється від суб’єкта до суб’єкта й більшою мірою залежить від надходження кальцію із продуктами харчування (Aloja J.F. et al., 2006). Остання група авторів навіть підкреслює, що в зв’язку з великими індивідуальними відмінностями показник 25(OH)D не є надійним параметром для оцінки статусу метаболізму вітаміну D у кожної конкретної людини, але це швидше альтернативна думка, ніж усталений підхід.

Deplas A. et al. (2004) провели обстеження 64 білих суб’єктів, 44 з яких – жінки, вік у вибірці – 73-87 років. Із цих пацієнтів 35 мали недостатність вітаміну D (середня концентрація 8,56±5,2 мкг/л), а третина з них (11) при цьому мала супутній гіперпаратиреоз. У 54 був діагностований остеопороз. Крім того, була чітка кореляція між низьким BMD та вторинним гіперпаратиреозом.

Цікавим є дослідження Шару, де проводилось обстеження на предмет дефіциту вітаміну D у період між листопадом та квітнем у 1569 пацієнтів, які були відібрані в 20 французьких містах, погрупованих на 9 географічних регіонів (між широтами 43° та 51°. Були виявлені серйозні відмінності в концентрації 25(OH)D між регіонами, а також виражений «ефект сонця» (r=0,72;

$p=0,03$) та ефект географічної широти ($r=-0,79$; $p=0,01$). У цій здоровій популяції дорослих 14% суб'єктів мали дефіцитний стан (менше 30 нмоль/л). Також був виявлена значима негативна кореляція між сироватковим інтактним паратиреоїдним гормоном та рівнями 25(OH)D. У результаті цього дослідження було виявлено, що в дорослих мешканців Франції, які живуть у міських умовах із недостатньою експозицією до сонячного світла, дотримання спеціальної дієти не надає достатньої кількості вітаміну D.

У штаті Нью Йорк Gaugris S. et al. (2005) провели ретроспективний аналіз результатів тридцяти доступних досліджень, в яких визначились рівні 25(OH)D у різних популяціях протягом 1994-2004 років. Було визначено, що рівні вітаміну D, нижчі за 12 нг/мл, були зареєстровані в 12,5-76% пацієнтів з остеопорозом (серед тих, хто мав принаймні один перелом в анамнезі, ці рівні були близькими до 50-70%). Це ж саме було підтверджено рядом інших досліджень. Кардинальний вплив на ці величини мав спосіб життя. Так, у популяції постменопаузальних жінок низькі концентрації метаболіту (20 нг/мл та нижче) були зареєстровані в 1,6% тих, що жили звичайним життям, та у 86% госпіталізованих або тих, що проживали в будинках престарілих.

Показовим є той факт, що не всі автори погоджуються із вирішальним значенням рівня 25(OH)D при оцінці вітамінодефіцитного стану. Так, Aloanzi Z.H. et al. (2006) нагадують, що основна кількість цього вітаміну пов'язана з D-байндінг білком (ДББ), а процент вільного метаболіту в плазмі крові є досить низьким. Відповідно дослідники висунули гіпотезу, що вимірювання рівня вільного метаболіту може бути точнішим показником, ніж оцінка загального рівня. Щоправда, в цьому напрямку необхідні подальші спостереження.

Цікаве дослідження було проведено в 2005 році в Японії (Sato Y. et al.). Пацієнти із хворобою Альцгеймера спостерігались протягом року після поділу на групи по 132 чол: у першій всі отримували регулярну інсоляцію (3615 хвилин протягом року), а в другій пацієнти були максимально ізольовані від ультрафіолету. Через рік рівні 25(OH)D відрізнялись між групами в 2,2 рази. Крім того, в «сонячній» групі було

зареєстровано 3 переломи, в той час як у «тіньовій» їх було 11 ($p=0,0362$). Що стосується BMD, то цей показник підвищився на 2,7% у першій групі й знизився на 5,6% у другій ($p=0,0001$).

Крім того, проводяться чисельні дослідження кореляції показників метаболізму вітаміну D із показниками інсоляції конкретних географічних зон у певну пору року – існують навіть спеціальні карти, які відображають середньодобову дозу ультрафіолету, яку отримує певна місцевість (рис. 2).

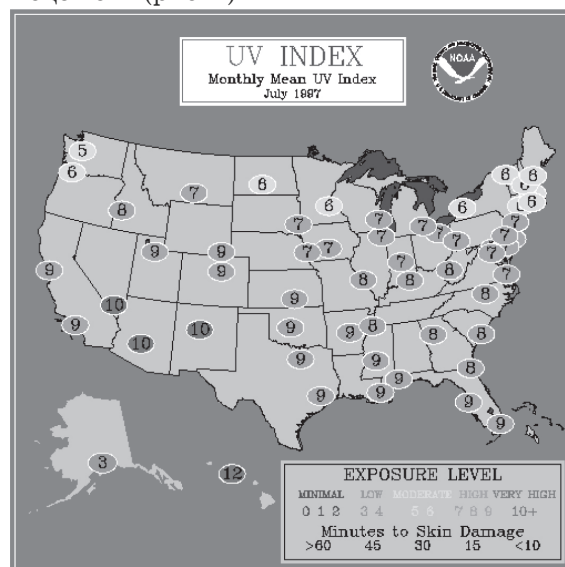


Рис. 2. Карта США щодо середньодобової дози ультрафіолету.

Як ми бачимо, географічна широта має важливе значення для загальної інсоляції, і в великій країні (якою є в даному випадку США) трапляються показники від «низький» до «надзвичайно великий» в один і той же період. На жаль, таких даних по Україні (принаймні в графічному вигляді) виявити не вдалось.

Висновки. Значення вітаміну D неможливо переоцінити, і з кожним роком з'являється все більше даних про те, що він відіграє важливу роль не лише в метаболізмі кісткової тканини, а й в запобіганні розвитку новоутворень, профілактиці множинного склерозу та багатьох інших захворювань. Разом з тим, широка громадськість (особливо в нашій країні) не знайома з даним положенням і, відповідно, заходи з профілактики гіповітамінозу не проводяться. Більше того, поточні рекомендації щодо

«нормальних» рівнів надходження вітаміну D у організм здаються заниженими.

Так, Rizzoli R. et al. (2006) відзначають, що одним із основних чинників, що сприяють розвитку пандемії гіповітамінозу D, є відсутня або недостатня поінформованість людей про значення цього вітаміну й про шляхи покращення його надходження у організм. У літературі зустрічається навіть порівняння зі слоном у вітальні – він великий, але його ніхто не помічає.

У зв'язку з тим, що на пострадянському просторі є досить мало робіт, що досліджують зв'язок надходження у організм і метаболізм вітаміну D із показниками стану кісткової тканини та частотою розвитку переломів, необхідні подальші дослідження в даному напрямку. Тут особливо цікавою є оцінка фактичного надходження вітаміну D із продуктами харчування та спосіб життя людей старших вікових груп (за умови, що інші фактори, такі як, наприклад, географічна широта проживання, залишаються незмінними).

Заслугове уваги й ефективність терапії препаратами кальцію та вітаміну D у популяції зі зниженим рівнем його метаболітів, а також вплив цього лікування на частоту виникнення переломів у старших вікових групах.

Усі ці фактори потребують детального вивчення та екстраполяції на ширші категорії населення України.

Література

1. Macdonald H.M. et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? // *Osteoporos Int.* – 2010. – 18.
2. Fisher D.E. Guardian of the genome” protein found to underlie skin tanning / Dana-Farber Cancer Institute.
3. Dundar U. et al. Evidence of association of vitamin D receptor Apa I gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *Clin Rheumatol.* – 2009. – 28(10). – P.1187-91.
4. Mittelstaedt M. et al. Dramatically increasing vitamin D may prevent osteoporosis. / *The Globe and Mail.* – 2010. – 14.
5. New vitamin D guidelines from Osteoporosis Canada. – 2010.
6. Karohl C., Su S. et al. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins American // *Journal of Clinical Nutrition.* – 2003. – 92(6). – P. 1393 – 1398.
7. Rayman M.P., Pattison D.J. et al. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2008. – 22(3). – P.535–561.
8. Lewiecki E.M. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2008. – 35(2). – P.301–315.
9. Yazdi F. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. // *Am J Clin Nutr.* – 2008.
10. Rayalam S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. // *J Nutr Biochem.* – 2008. – 19(11). – P.717–726.
11. Craig Cohen J. et al. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. // *Nat Clin Pract Rheumatol.* – 2008. – 4(10). – P.550–556.
12. Tran T.T., Schulman J., Fisher D.E. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2008. – 21(5). – P.509–516.
13. Jephcott H., Bacharach A.L. Evaluation and correction of low vitamin D status. // *Curr Osteoporos Rep.* – 2008. – 6(3). – P.95–99.
14. Aloia J.F., Li-Ng M., Pollack S. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88(2). – P.545–550.
15. Prentice A. et al. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88(2). – P.500–506.
16. Greer F.R. et al. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88(2). – P.529–533.
17. Cranney A. et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88(2). – P.513–519.
18. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88(2). – P.491–499.