



20 октября 2017

Смирнова М.А.

Астана

Клинические приложения определения витамина D



Витамин D

Витамин D –собираТЕЛЬный термин для группы близких по структуре родственных секостероидов.

Естественные источники витамина D:

- В коже под влиянием УФ в глубоко расположенных растущих слоях эпидермиса 7-дегидрохолестерол подвергается фотолитическому расщеплению кольца «В» до превитамина D3 (холекальциферола), который изомеризуется в вит D3.

(кратковременное (в течение 10–30 мин.) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 5 мкг витамина D

Holik MF. 2007, Gonzalez C., 2010, Kennel KA 2010)

- Витамины D3 и D2 (эргокальциферол) также могут поступать в организм при приеме некоторых пищевых продуктов (10 – 20%)



основной метаболический путь витамина D

Витамин D депонируется в адипоцитах и поступает в циркуляцию в связанном со специфическим белком (VDBP – витамин D связывающий белок) и альбумином виде.

- В печени витамин D гидроксилируется с образованием 25-гидроксивитамина D (25-OH Vit D3) - основной формой витамина D, циркулирующего в организме в связанном с VDBP состоянии.
- В дальнейшем 25-OH Vit D гидроксилируется в почках (или плаценте) 1-гидроксилированием под контролем паратгормона и уровня ионизированного кальция до формы 1,25(OH)₂ Vit D.
- Дальнейшее гидроксилирование и метаболические превращения витамина D приводят к образованию водорастворимых соединений, которые легко экскретируются.
- Активность 25-гидроксилазы витамина D в печени не является жестко регулируемой и постоянной, поэтому изменения в продукции витамина D3 в коже или при поступлении его с пищей могут приводить к изменениям в уровне циркулирующего 25-OH Vit D.
- Концентрация витамина 25-OH Vit D в сыворотке считается самым надежным показателем общего обмена витамина D, поэтому этот показатель может быть использован для определения обеспеченности организма витамином D.



Информационная структура клеток

Метаболиты витамина D – также элементы метаболома, взаимодействующие с протеомом человека (т.н. «негеномные» эффекты витамина D)



Основная область действия витамина D и его метаболитов – изменение транскрипции (экспрессии) более 2700 генов

К настоящему моменту полагают, что все формы витамина обладают биологической активностью

Гормон витамина D – мастер-регулятор генов



Биологические эффекты витамина D

- Витамин D снижает уровень паратгормона, стимулирует всасывание в кишечнике кальция и фосфора, вовлечен в резорбцию и минерализацию костной ткани.
- 25ОН Витамин D также активен и в других тканях, в которых происходит транспорт кальция (плацента, почки, молочная железа) и эндокринных желез (паращитовидная железа, бета-клетки).

Кроме метаболизма костной ткани витамин D вовлечен в развитие следующих заболеваний:

- *Рак и исходы онкопролиферативных заболеваний* - рак груди, колоректальный рак, рак яичников, рак предстательной железы, лимфома.
- *Иммунная система (аутоиммунные заболевания)* - туберкулез, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, тиреоидит, болезнь Крона, простуда / грипп
- *Диабет I и II типов* - резистентность, снижение секреции инсулина, функция бета-клеток.
- *Сердечно-сосудистая система, кардиометаболические нарушения* - инфаркт миокарда, атеросклероз, гипертензия.
- *Нервная система* - депрессия, шизофрения, аутизм, ...
- *Репродуктивная система* – влияние на качество спермы, эндометрий, яичники, здоровье плода.



распространенность дефицита витамина D

- Преобладание дефицита витамина D в популяциях стало известно в 2000 гг вместе с массовым внедрением определения витамина D.
- около 1 миллиарда людей на планете испытывают дефицит витамина D
- у 40-100% пожилых людей в Европе и США и у приблизительно у 50% взрослых в возрасте от 15 до 50 лет зафиксирован дефицит витамина D
- 8 человек из 10 нуждаются в дополнительном приеме vD
- ***Несмотря на то, что дефицит 25(OH)D так широко распространен, в большинстве случаев он остаётся не диагностированным***



Дефицит гормона D

Большинство населения выше 35 гр. широты имеют дефицит гормона D – уровень инсоляции (воздействия солнечного света на кожу) недостаточен, а пища – бедна витамином D.

Этим объясняются в определенной мере причины высокой заболеваемости

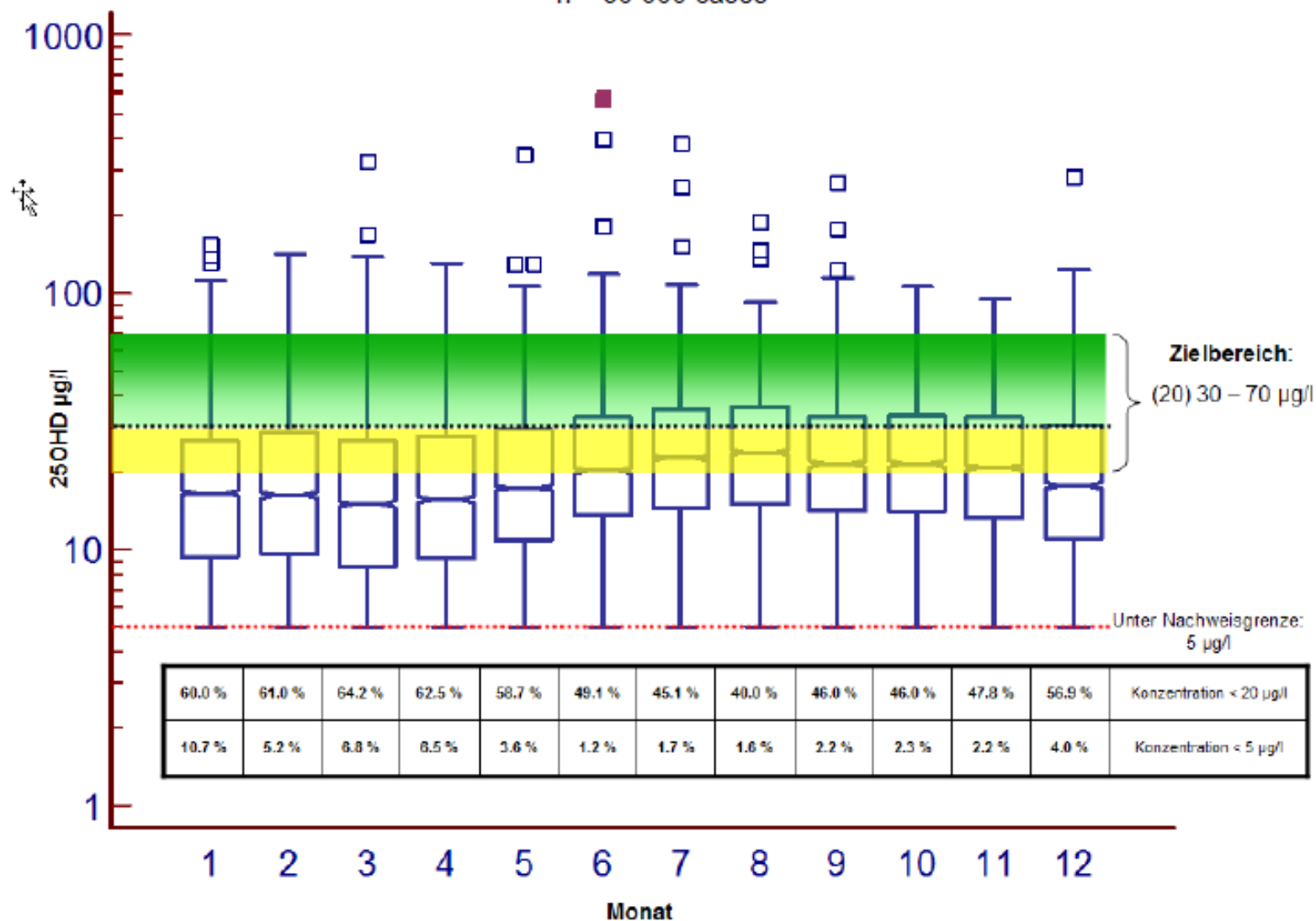
- остеопорозом,
- сердечно-сосудистыми заболеваниями,

распространённость

- онкологических,
- аллергических и
- аутоиммунных заболеваний,
- депрессивных состояний.

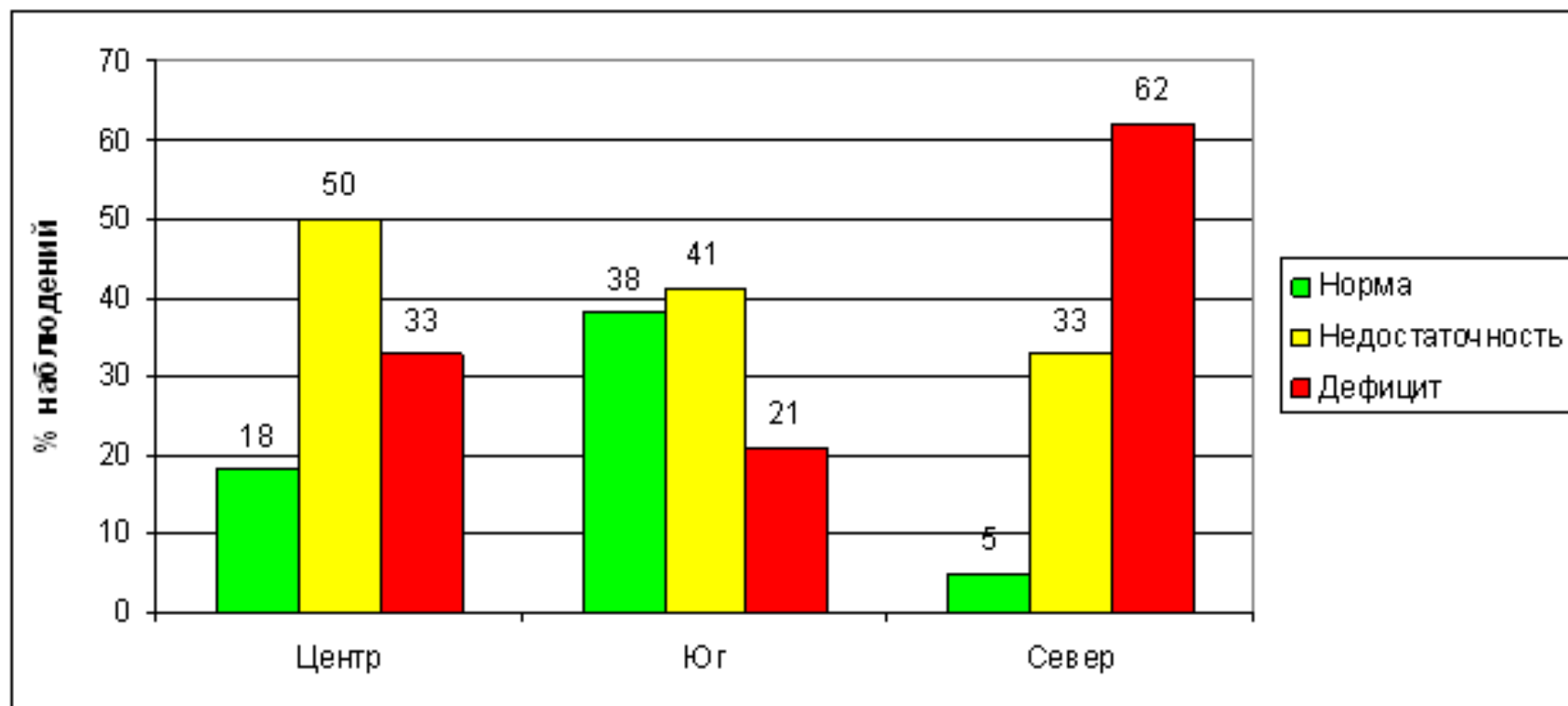


Representative distribution 25(OH)D [$\mu\text{g/L}$] Germany (2006)
 $n \sim 50\,000$ cases





обеспеченность витамином D в Беларуси (2011 – 2012гг)





дефицит витамина D

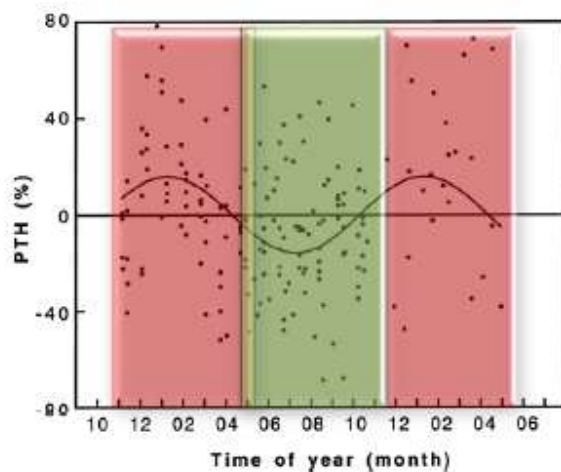
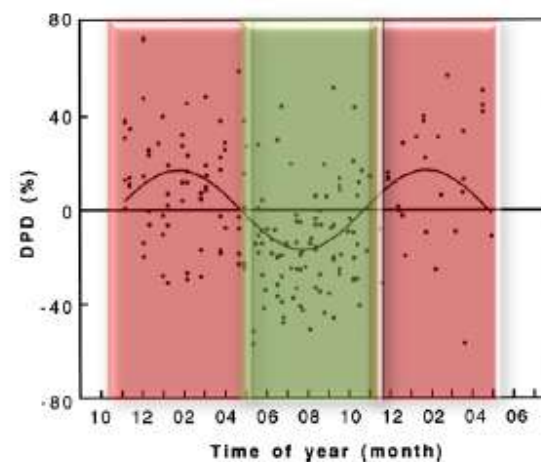
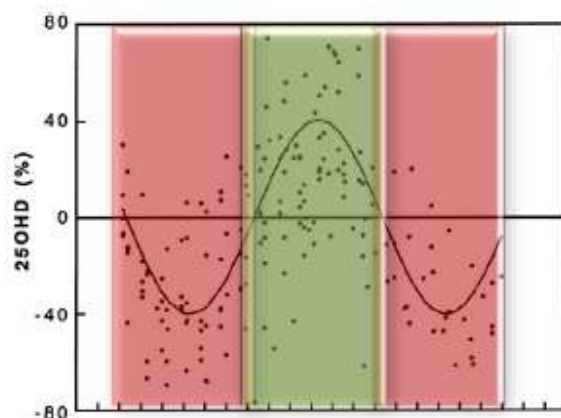
Дефицит витамина D

- является важным фактором риска развития рахита у детей, остеомалации, сенильного остеопороза, исхода злокачественных новообразований
- приводит к системному сбою в синтезе стероидных гормонов!

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory
investigation, 2012, 72 (Suppl 243); 3-6



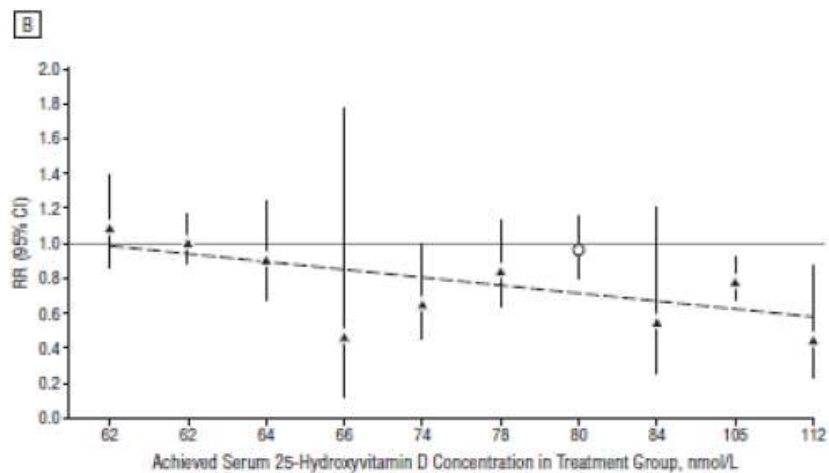
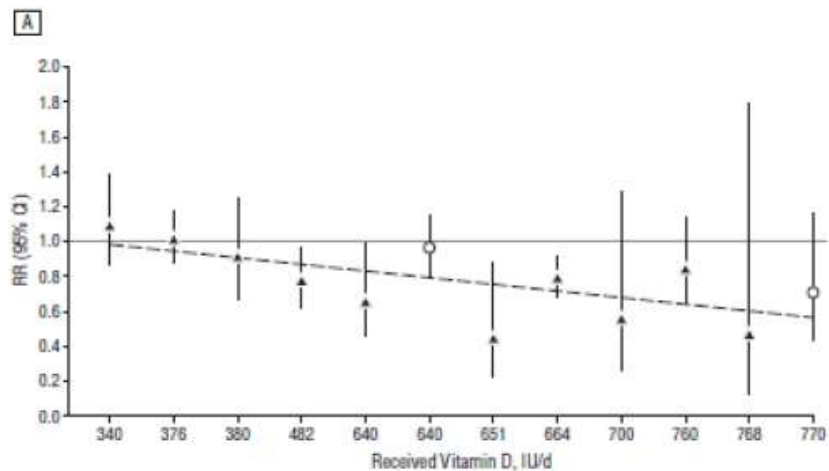
взаимосвязь витD и ПТГ, и дезоксипиридинолина – показателей обмена кальция и остеопороза



Woitge HW, et al., J Bone Miner Res 2000; 15: 2443–2450



Относительный риск переломов (исключая перелом позвоночника) в соответствии с дозой витамина D по концентрации 25 (OH) D



Bischoff-Ferrari et al.
Arch Intern Med 2009;
169(6):551-561

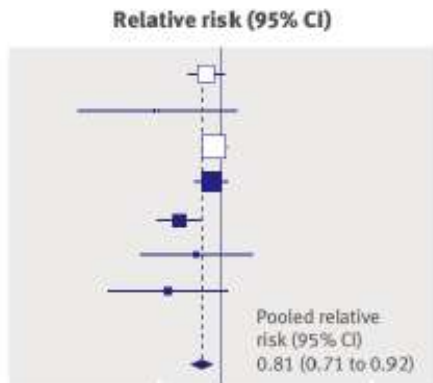


профилактика переломов при падении витамином D

High dose vitamin D

Prince et al^{w3}
 Broe et al^{w1}
 Flicker et al^{w4}
 Bischoff-Ferrari et al^{w2}
 Pfeifer et al^{w5}
 Bischoff et al^{w6}
 Pfeifer et al^{w7}

Combined



Low dose vitamin D

Broe et al^{w1}
 (200 IU D₂/day)
 Broe et al^{w1}
 (400 IU D₂/day)
 Broe et al^{w1}
 (600 IU D₂/day)
 Graafmans et al^{w8}

Combined

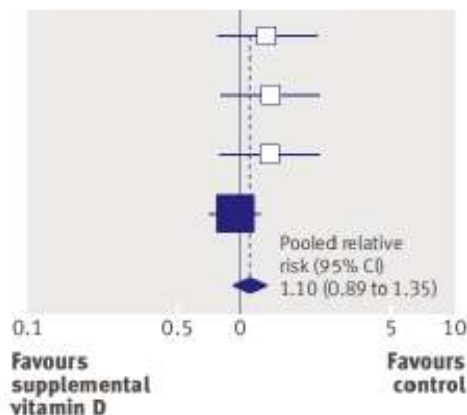
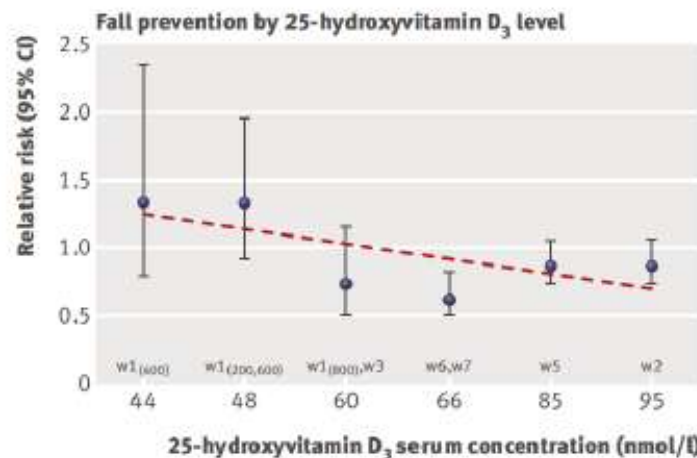
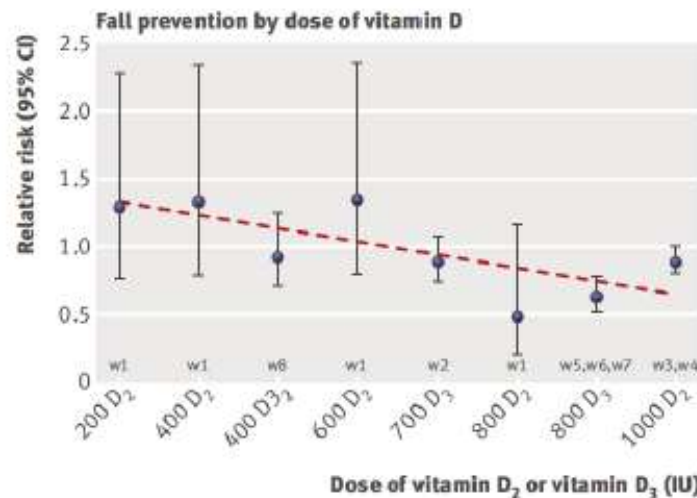


Fig 2 |Fall prevention with high dose (700-1000 IU a day) and low dose (200-600 IU a day) of supplemental vitamin D. Boxes



При
 потреблении
 витD доза витD
 обратно
 коррелирует с
 числом
 переломов, т.е.
 более высокие
 дозы защищают
 от переломов

Bischoff-Ferrari HA et al.,
 BMJ 2009; 3391 - 11

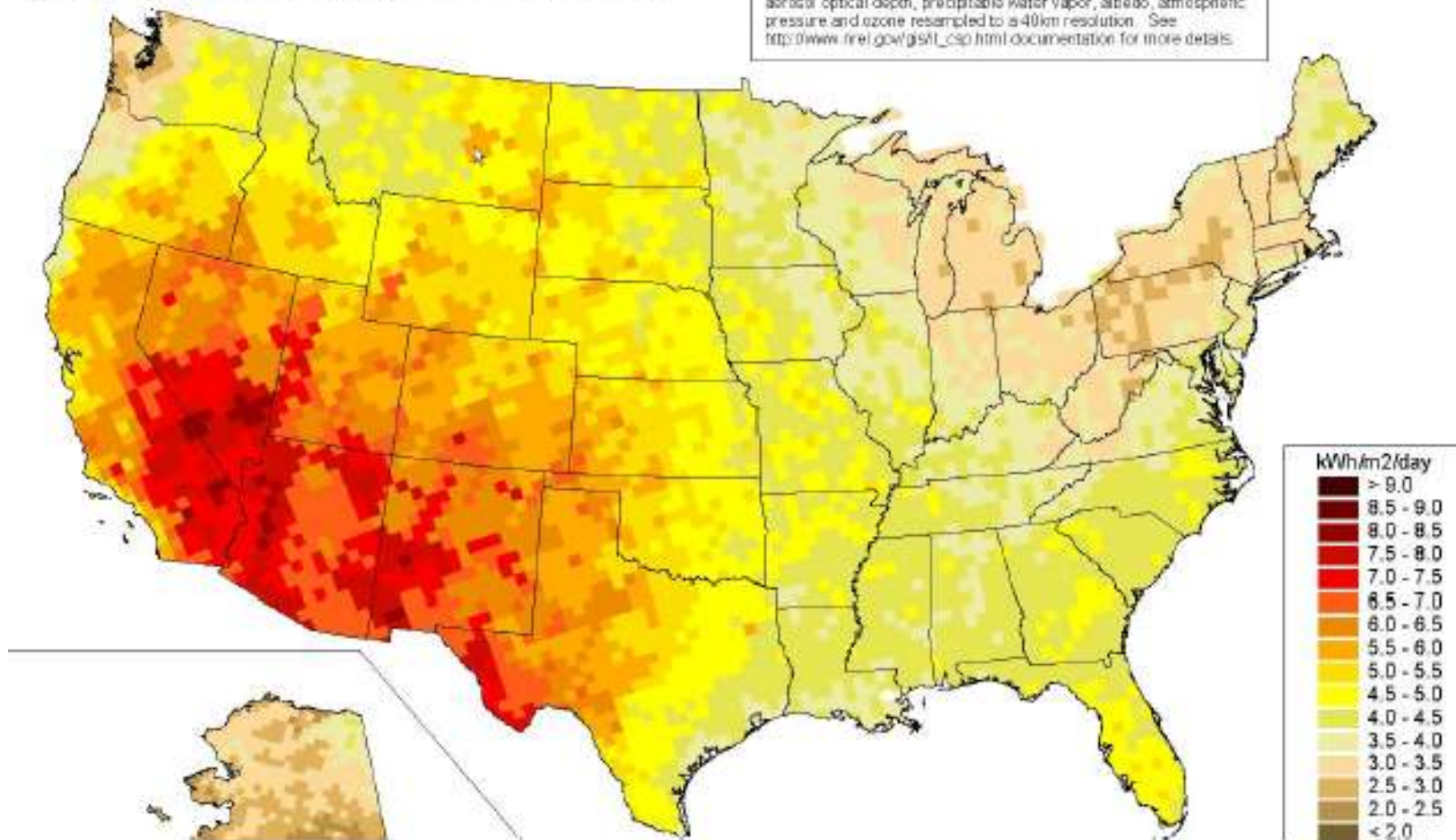


Карта инсоляции и, соответственно, уровня витD, США

Direct Normal Solar Radiation (Two-Axis Tracking Concentrator)

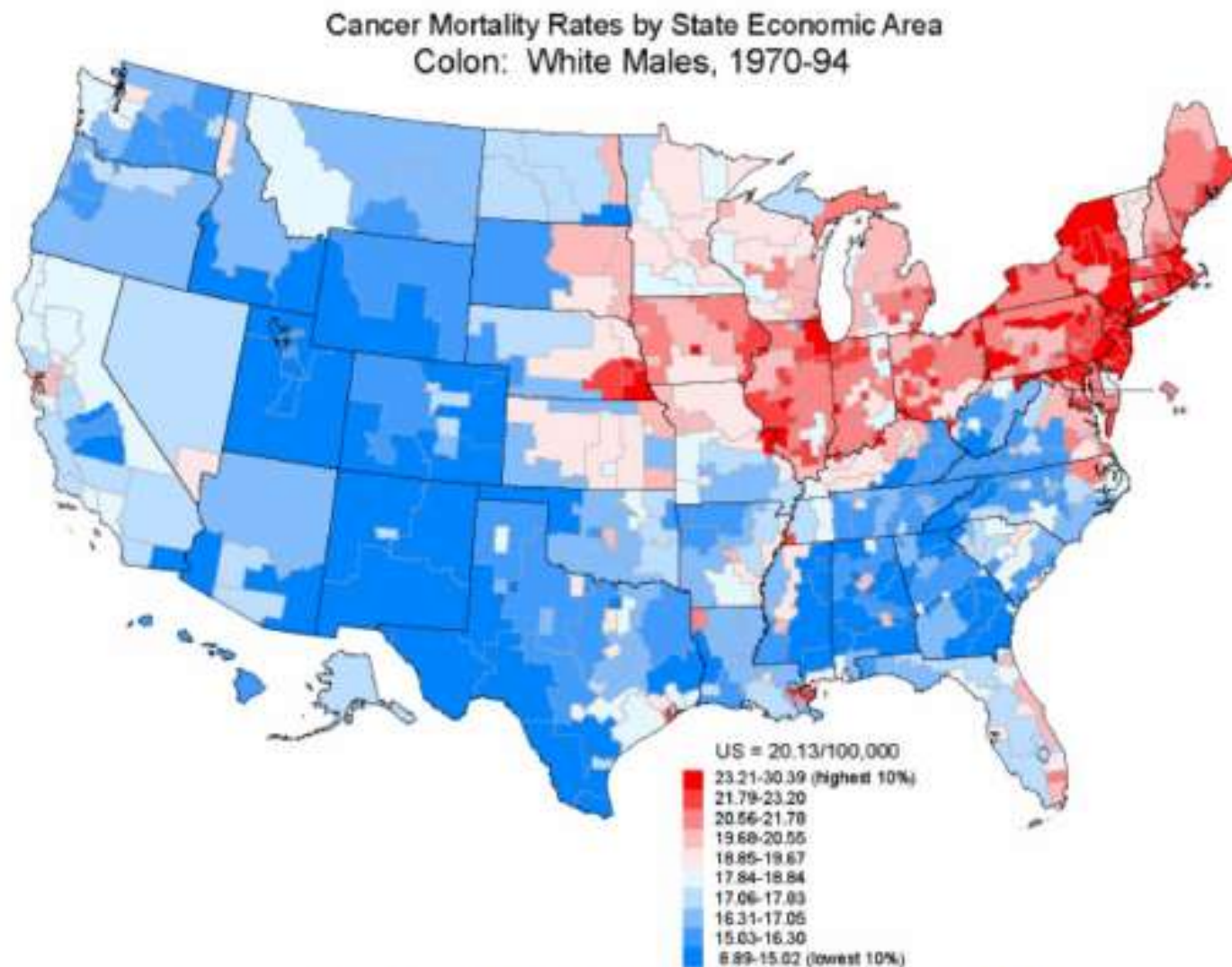
Annual

Model estimates of monthly average daily total radiation using inputs derived from satellite and/or surface observations of cloud cover, aerosol optical depth, precipitable water vapor, albedo, atmospheric pressure and ozone resampled to a 40 km resolution. See http://www.nrel.gov/gisat_csp.html documentation for more details.





Наложение на карту уровня витD карты распространенности рака кишечника

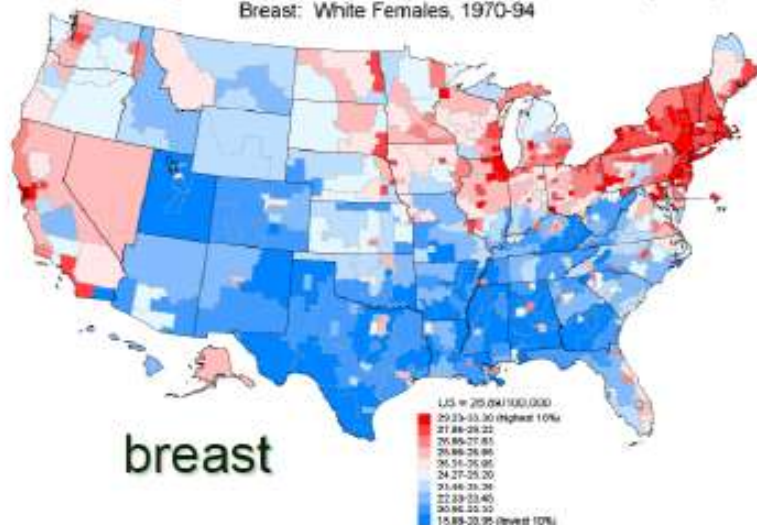


Map obtained from [National Cancer Institute's Cancer Mortality Maps & Graphs](#)



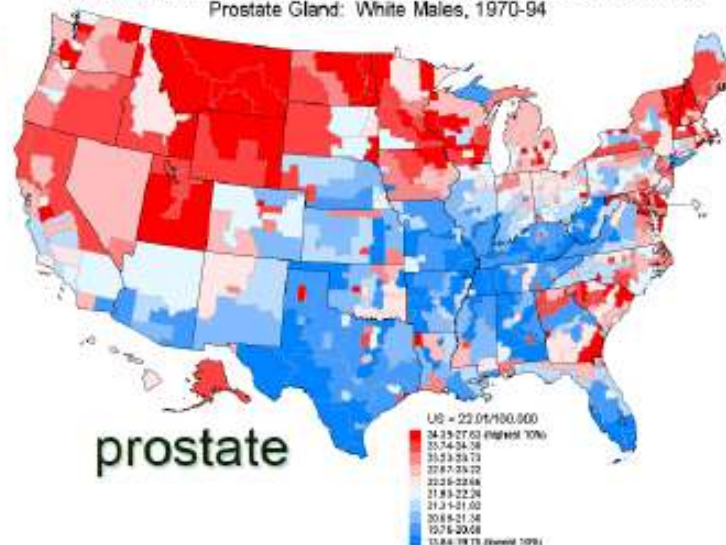
карты распространенности рака груди, простаты, почек, желудка

Cancer Mortality Rates by State Economic Area (Age-adjusted 1970 US Population)
Breast: White Females, 1970-94



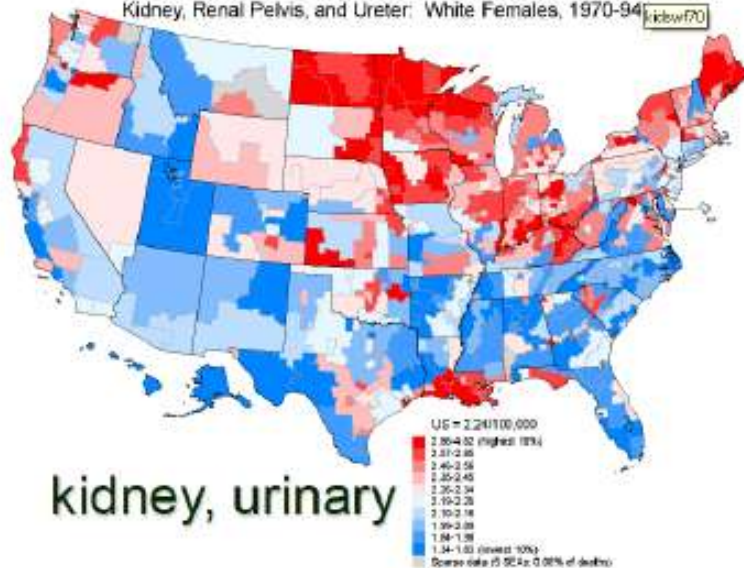
breast

Cancer Mortality Rates by State Economic Area (Age-adjusted 1970 US Population)
Prostate Gland: White Males, 1970-94



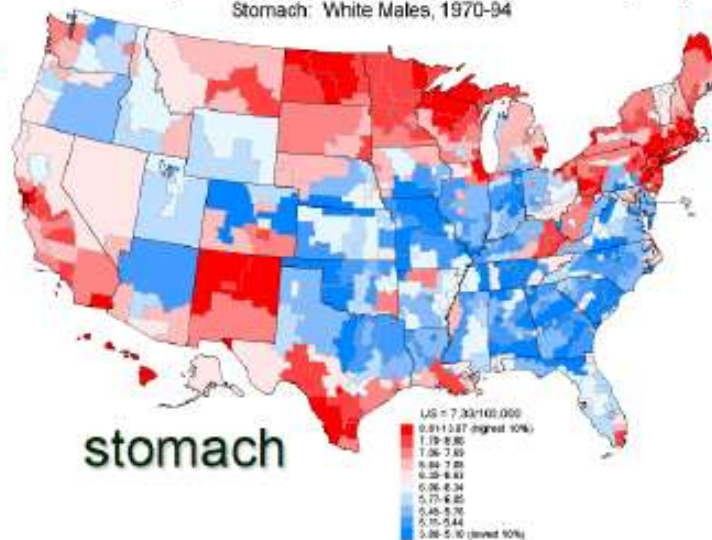
prostate

Cancer Mortality Rates by State Economic Area (Age-adjusted 1970 US Population)
Kidney, Renal Pelvis, and Ureter: White Females, 1970-94



kidney, urinary

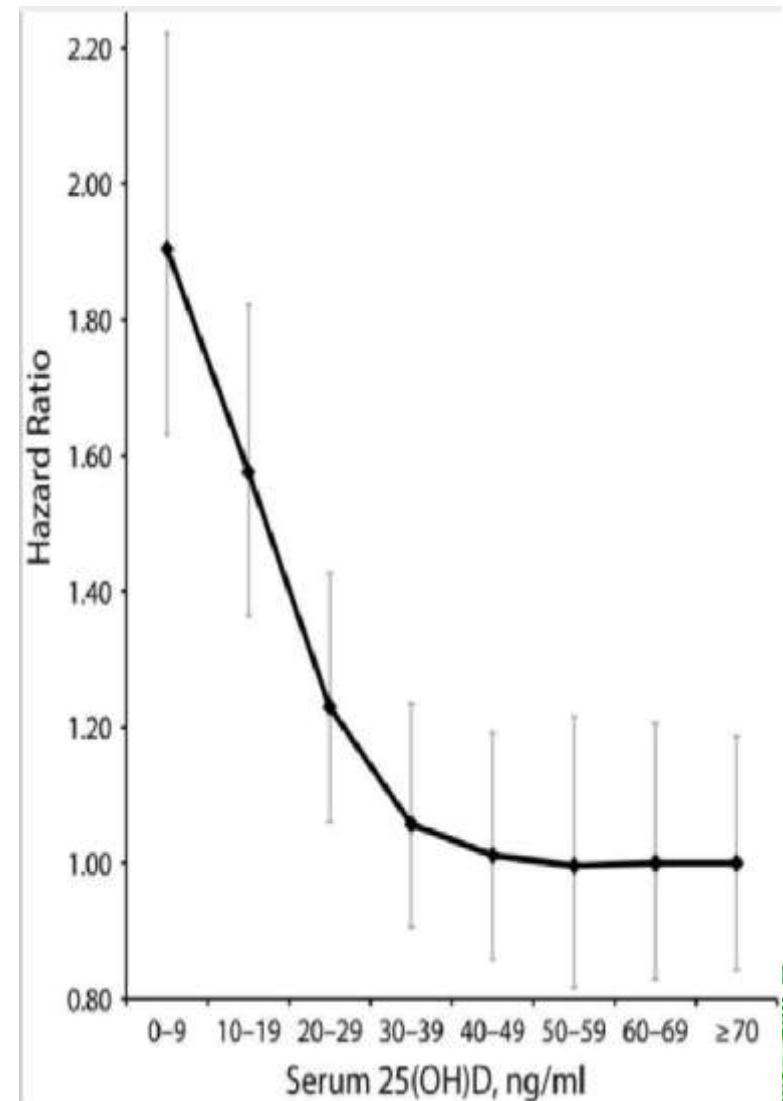
Cancer Mortality Rates by State Economic Area (Age-adjusted 1970 US Population)
Stomach: White Males, 1970-94

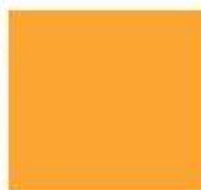


stomach

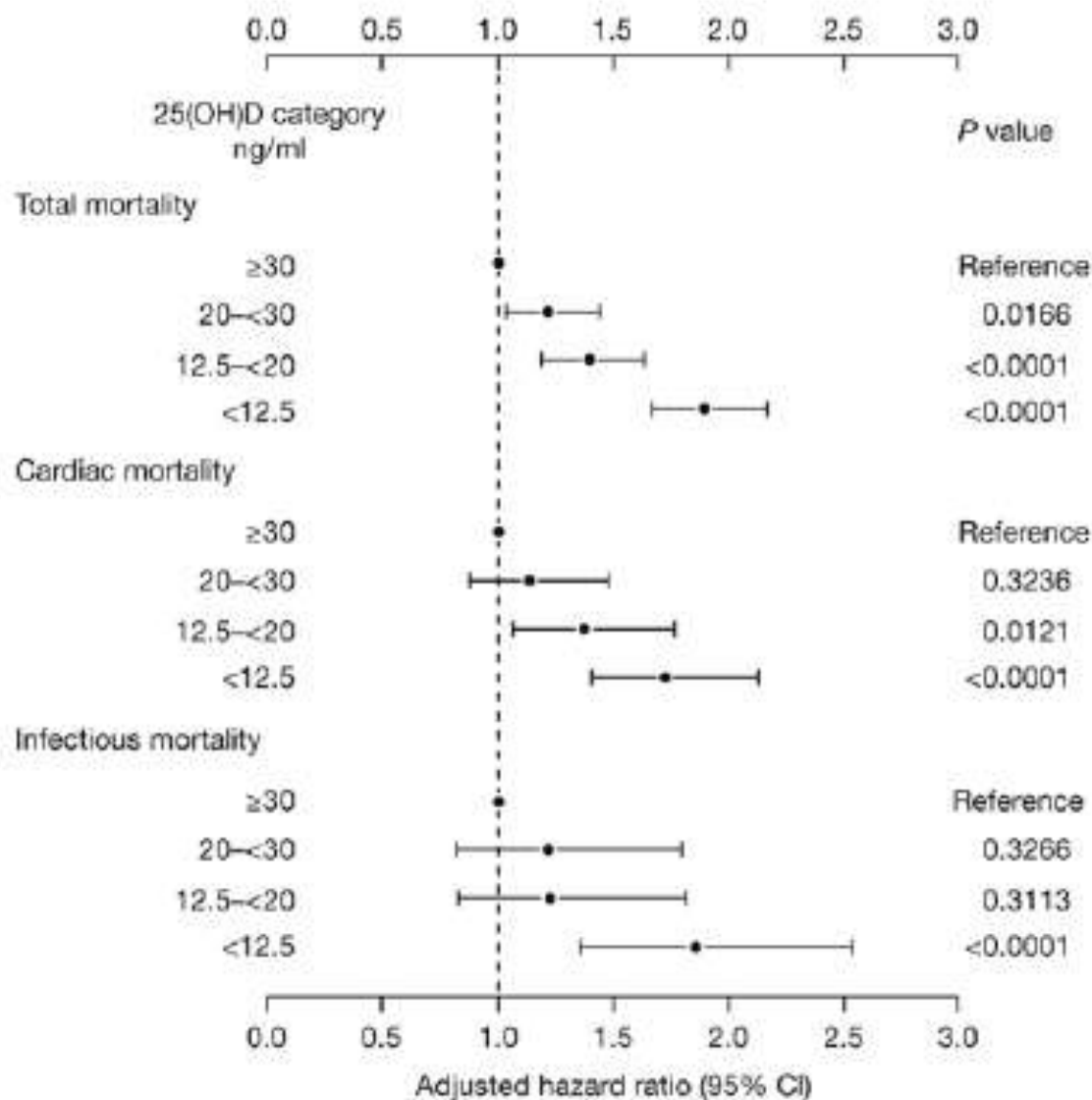
эффекты витамина D на общую смертность

- Overall age-adjusted hazard ratios for mortality, in 32 studies of serum 25-hydroxyvitamin D in association with all-cause mortality combined: 1966–2013.
- [Am J Public Health](#). 2014 August; 104(8): e43–e50. August. doi: **Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D** [Cedric F. Garland](#)





взаимосвязь общей смертности, смертности от
кардиологических, инфекционных причин и уровня vitD



ERA-EDTA :

Cardiac mortality (n=779)

code 11, 14 - 16

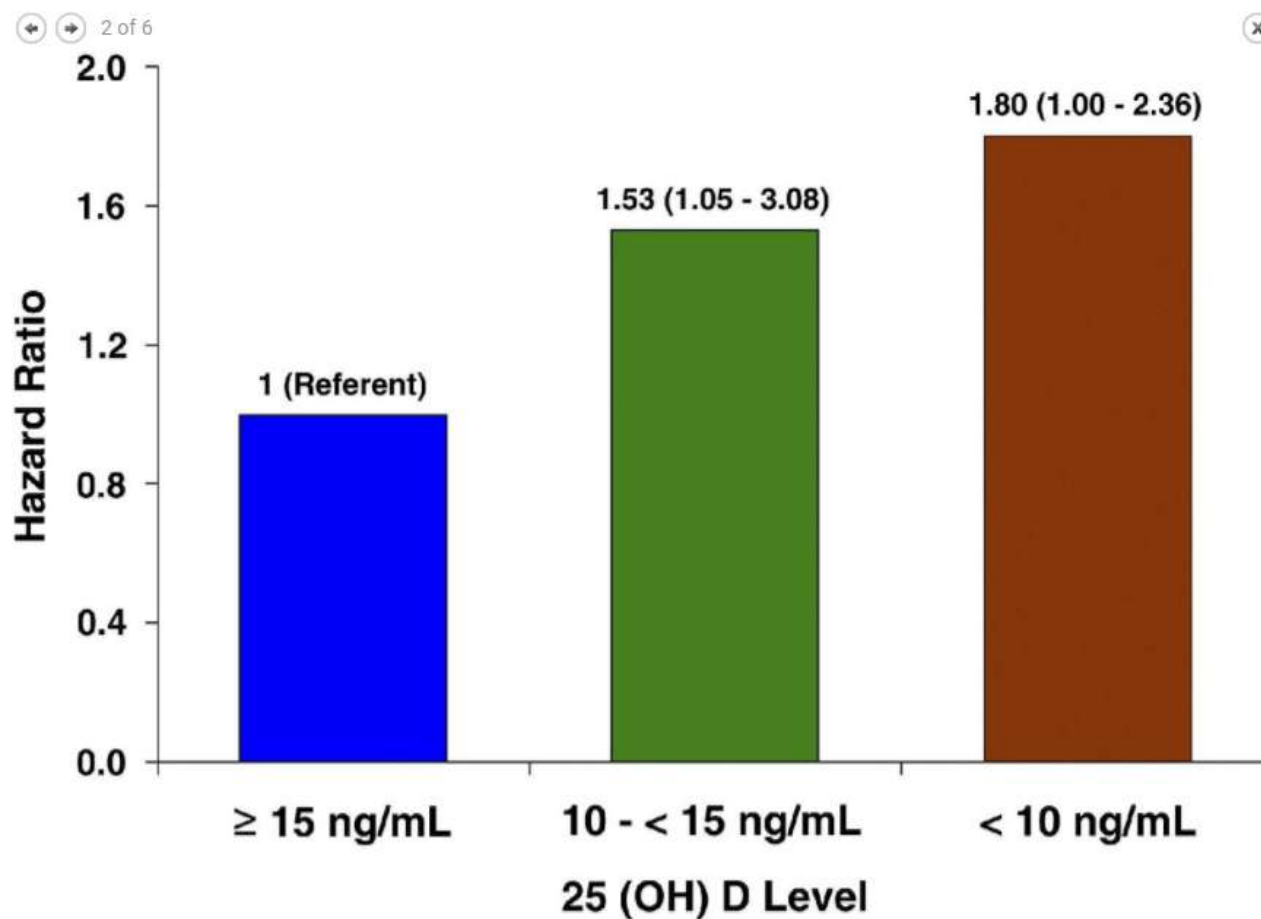
Infectious mortality (n = 348)

code 31 - 38

Submitted to Clinical Nephrology



Витамин D – широко распространенный и корректируемый фактор риска ССЗ



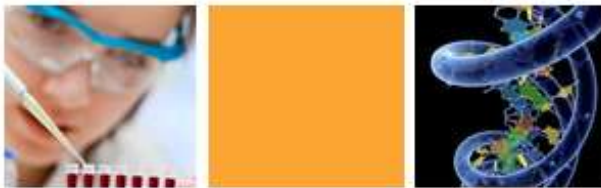
Journal of the American College of Cardiology

Volume 52, Issue 24, December 2008 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.050 [PDF Article](#)

Vitamin D Deficiency

An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor?

John H. Lee, James H. O'Keefe, David Bell, Donald D. Hensrud and Michael F. Holick

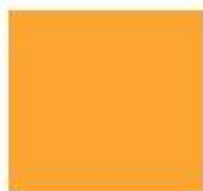


влияние витамина D на репродуктивную систему

Прямое влияние гормона D на репродуктивную функцию предопределяется тем, что его рецепторы в большом количестве экспрессируются в:

- гладких мышцах
- придатках яичка
- сперматогониях
- клетках Сертоли
- семенных канальцах
- предстательной железе
- семенных пузырьках
- витамин D регулирует продукцию АМГ в клетках гранулезы и меняет их чувствительность к ФСГ

*Thomas M. O'Dorisio, M.D., Professor of Internal Medicine,
Endocrinology and Metabolism, UI Iowa City IA USA*



Распространенность дефицита витамина D у женщин Санкт-Петербурга

Распространенность дефицита и недостаточности
витамина D в Санкт-Петербурге 2013 - 2015 г.г.

Уровень 25-ОН-D	Беременные женщины *n=800	Женщины репродуктивного возраста до 35 лет ** n=350	Женщины старшего репродуктивного возраста после 35 лет *** n=350
Дефицит (менее 20 нг/л)	38,8% (n=311)	24,6% (n=86)	90,6% (n=317)
Недостаточность (21- 29 нг/л)	55,6% (n=445)	63% (n=221)	
Норма (более 30 нг/л)	5,6% (n=44)	12,4% (n=43)	9,4% (n=33)

* Кафедра акушерства и гинекологии ФГБУ СЗМИЦ
** Кафедра семейной медицины ПСПбГМУ им. И.П.Павлова
*** Институт эндокринологии ФГБУ «СЗМИЦ им. В.А.
Алмазова»

*СПб ГБУЗ родильный дом №1



Дефицит витамина D при нарушениях репродуктивной системы

- **СПКЯ** - 65-87% женщин с СПКЯ имеют дефицит vD , включен в схемы лечения СПКЯ
- **Миома матки** - низкая концентрация vD ассоциирована с миомой матки (риск 2,4 в группе дефицита vD)
- **Синдром потери плода** - отрицательно коррелирует с частотой выкидышей – при угрозе прерывания беременности дефицит vD встречается в 6 раз чаще (70,8% против 11,4% СПб Алмазовский центр)
- **Преэклампсия** - уровень у женщин с преэклампсией в 2 раза ниже (17 против 42 нг/мл) при преждевременной недостаточности яичников положительно коррелирует с уровнем андрогенов
- *Связь с эндометриозом - исследуется*
- **Качество спермы** - влияет на подвижность, количество и качество сперматозоидов – олиго, астенотератозооспермию (лучшие показатели - в августе)



диагностика дефицита витамина D

- Основана на измерении сывороточного общего 25-гидроксивитамина D (**$25 [OH] D = 25(OH)D2 + 25(OH)D3$**) - это лучший тест для определения статуса обеспеченности витD. Уровни 25(OH)D интерпретируются следующим образом:
- 21-29 нг/мл (52.5-72.5 нмоль/л): **недостаточность витD**
- <20 нг/мл (<50 нмоль/л): **дефицит витD**
- Верхняя граница четко не установлена (80-100 нг/мл, 150 – токсические эффекты). Для лиц с дефицитом витD – верхняя граница 60 нг/мл *, для пожилых – 40 нг/мл? **
- Хотя это и не всегда требуется для диагностики недостаточности витD, измерение уровня паратиреоидного гормона (PTH) может помочь установить диагноз недостаточности витD.*
- Уровни ПТГ часто повышены у пациентов с недостаточностью витD, что указывает на вторичный гиперпаратиреоз.*

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

* 2015

2017 The Biphasic Effect of
Vitamin D on the Musculoskeletal
and Cardiovascular System
Armin Zittermann





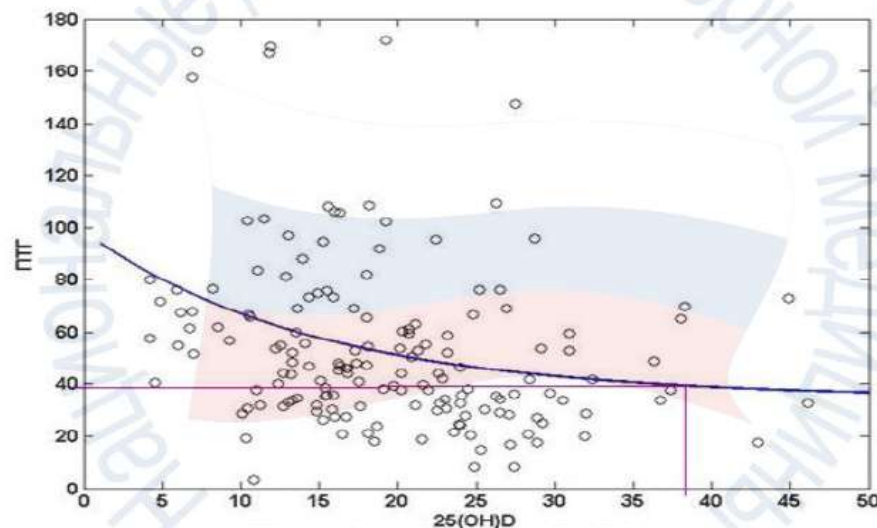
меняются представления о
нормальном диапазоне витамина D

Нормальный диапазон витамина D, определенный по

- По гистологическому изучению остеоцитов
- По активности паратгормона

Оказался выше общепринятого порога **30** нг/мл – **38.1** нг/мл

Подавление избыточной секреции ПТГ происходит
при концентрации 25(OH)D **38,1 нг/мл**



известные результаты коррекции дефицита витамина D

Снижение риска развития и улучшение исходов рака груди, колоректального рака, рака яичников, рака предстательной железы, лимфомы. Корректирующая доза **1100** МЕ/день

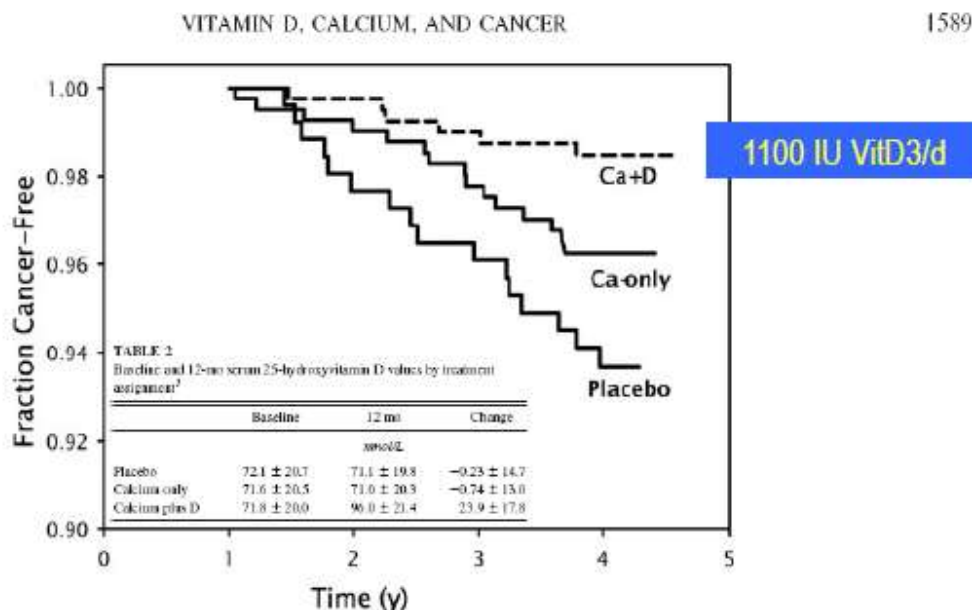


FIGURE 2. Kaplan-Meier survival curves (ie, free of cancer) for the 3 treatment groups randomly assigned in the cohort of women who were free of cancer at 1 y of intervention ($n = 1085$). Sample sizes are 266 for the placebo group, 416 for the calcium-only (Ca-only) group, and 403 for the calcium plus vitamin D (Ca + D) group. The survival at the end of study for the Ca + D group is significantly higher than that for the placebo group, by logistic regression. (Copyright Robert P Heaney, 2006. Used with permission.)

Lappe et al. Am J Clin Nutr 2007;85: 1586-91

Повышение уровня 25(OH)D до 30 - 50 нг/мл снижает риск возникновения у женщин в постменопаузе:
Рак молочной железы – на 30-50%
Рак яичников – на 20-25%
Рак эндометрия – на 35%

[Http://www.grassrootshealth.net](http://www.grassrootshealth.net)

установлена обратная связь между уровнем 25(OH)D и риском колоректального рака:
при уровне 25(OH)D более 32 нг/мл риск снижается в 2 раза

25OHD-values: 72 nmol/L = 29 µg/L 96 nmol/L = 38 µg/L

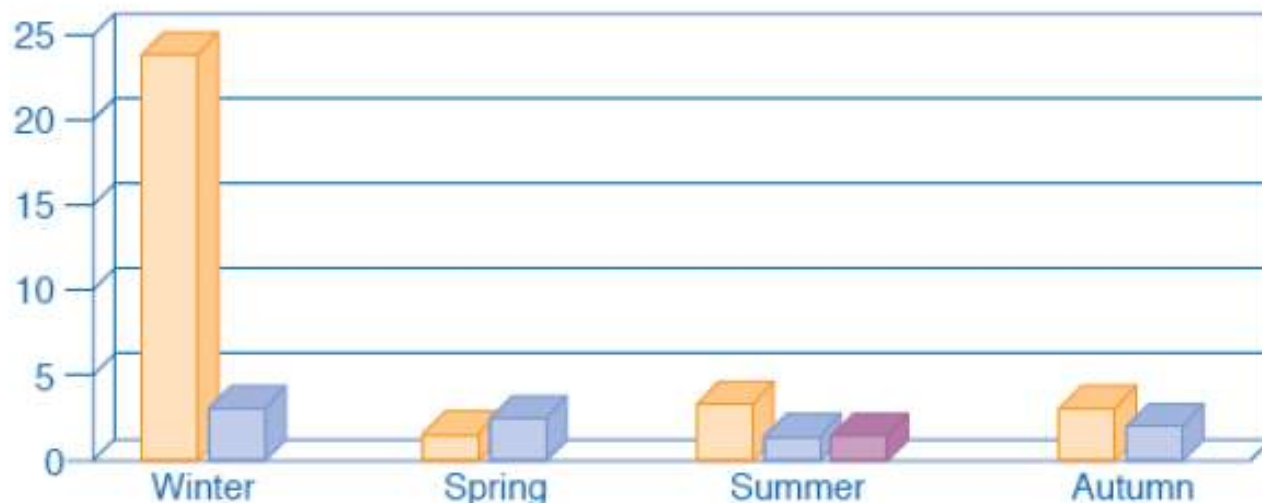
Wada K Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis//Oncol Rep. – 2009; 22: 1021-1022



известные результаты коррекции дефицита витамина D

Снижение заболеваемости сезонными инфекционными заболеваниями (грипп) в несколько раз: достаточная доза **800** МЕ/день

Figure 1. Incidence of Colds/Influenza After 2,000 IU Vitamin D Daily for One Year



Incidence of reported cold/flu symptoms according to season. The placebo group reported more cold/flu symptoms in the winter. Only one subject had cold/flu symptoms while taking a higher dose of vitamin D (2000 IU/d).

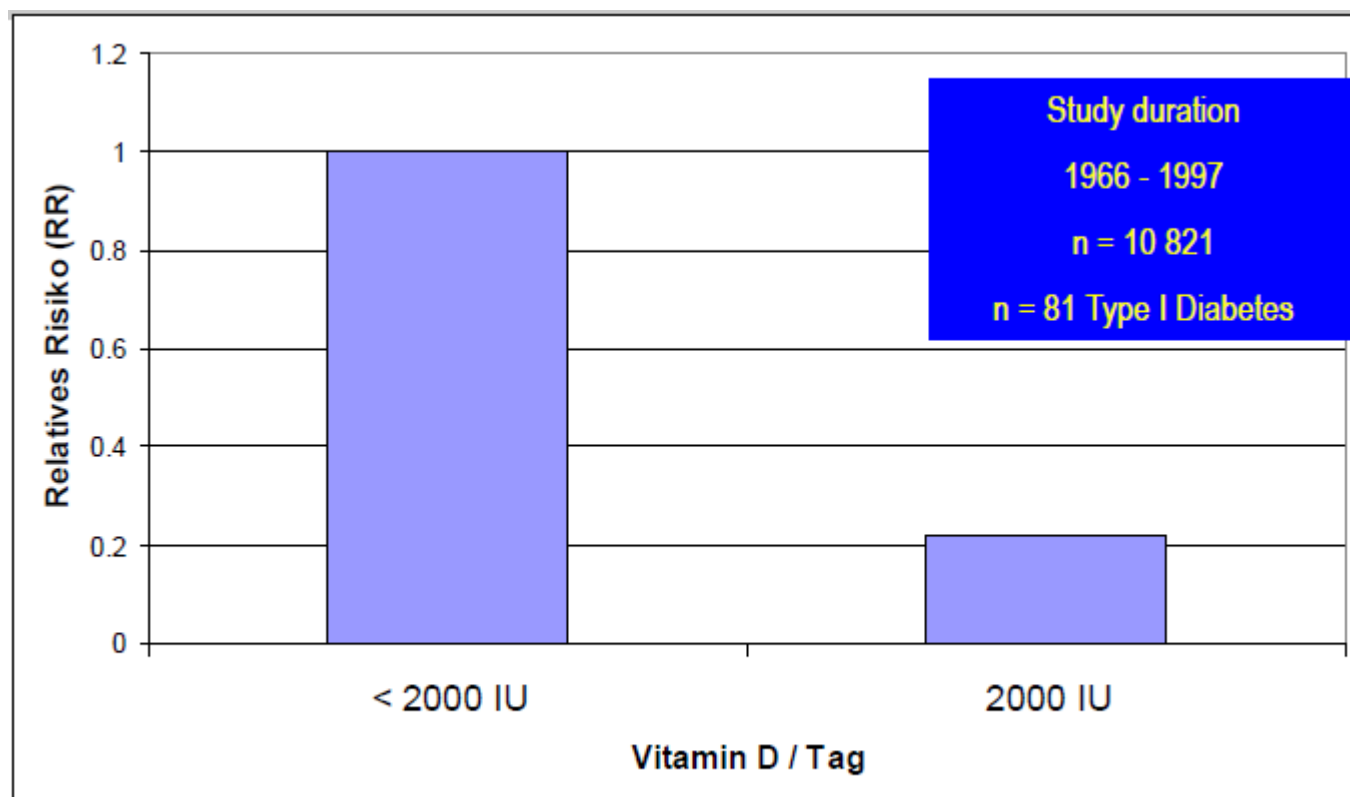
■ Placebo ■ 800 IU/d ■ 2000 IU/d

Adapted from: Aloia JF, Li-Ng M. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135:1095-1096. Used with permission.



известные результаты коррекции дефицита витамина D

- Снижение заболеваемости сахарным диабетом I типа (на 78%),
Корректирующая доза **2000** доза МЕ/день



Hyppönen et al. Lancet 2001; 358: 1500 - 3



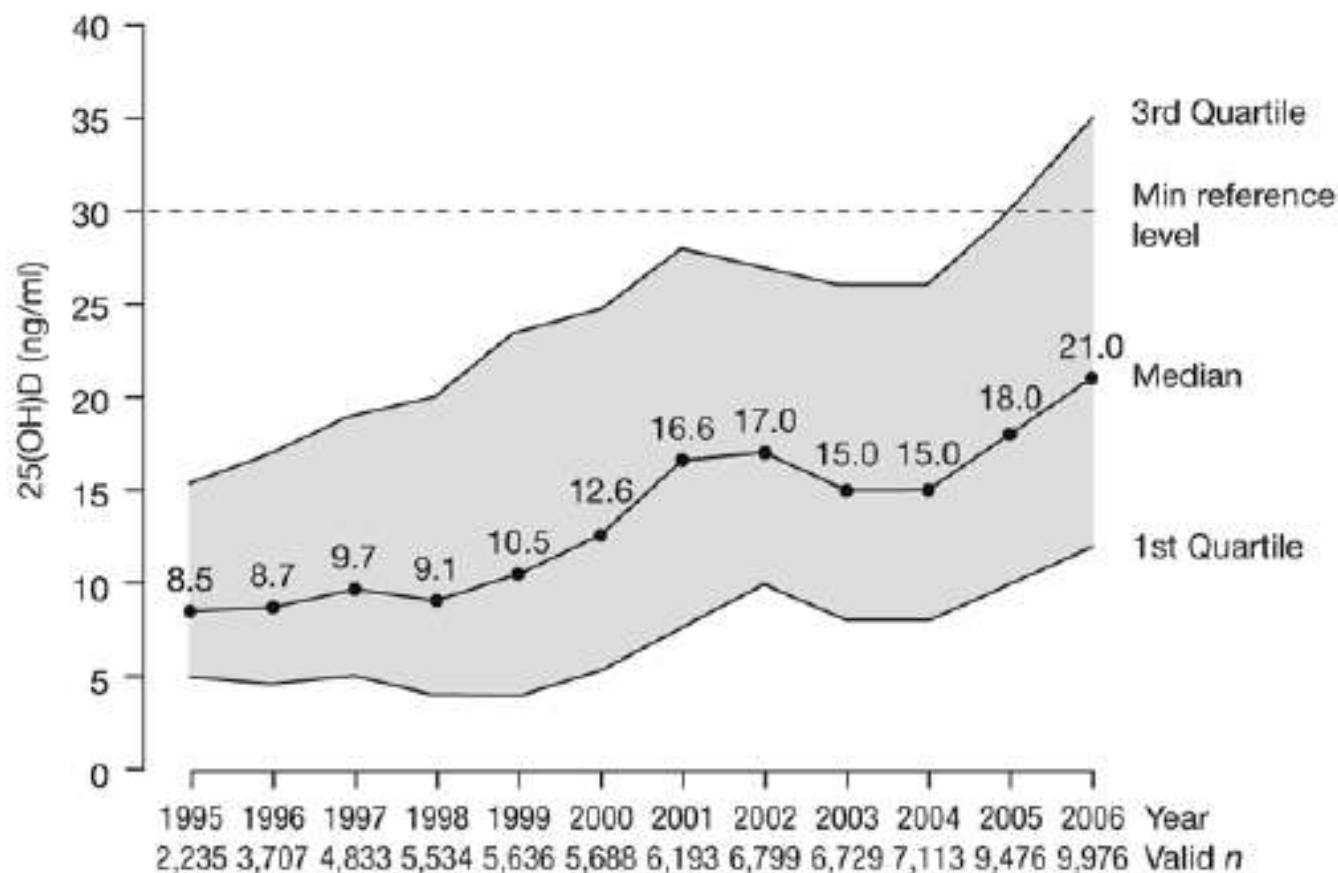
известные результаты коррекции дефицита витамина D

улучшение исходов заболеваний репродуктивной системы

- Уровень у женщин с преэклампсией в 2 раза ниже (17 против 42 нг/мл)
– *при приеме риск снижается в 2 раза*
- Влияет положительно на массу тела новорожденных (реже частота рождения детей с массой меньше 2,5 кг)
- vD – независимый маркер прогноза эффективности стимуляции овуляции
(шансы при высоком уровне, около 40 нг/мл, - выше в 4 раза,
Рост vD на 1 нг/мл в фолликулярной жидкости + 6% вероятности беременности)
- *Повышение частоты беременности в ЭКО более чем в 2 раза в группе с достаточным уровнем vD*



улучшение обеспеченности вит. D при контроле и профилактике



Submitted to Clinical Nephrology



Скрининг дефицита vD официально рекомендуется для лиц высокого риска по дефициту vD

- У пациентов с остеопорозом
- У больных с синдромом мальабсорбции
- У лиц негроидной расы и людей с темным цветом кожи
- У лиц, страдающих ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$)
- У пациентов с нарушениями, которые влияют на метаболизм витамина D и фосфата:
 - например,
 - хронические заболевания почек;
 - тяжелое нарушение функции печени,
 - употребление лекарств,
 - влияющих на метаболизм витамина D –
антиконвульсанты, глюкокортикоиды...)
- Старший возраст (> 60 лет)
- Беременные с факторами риска



лица с повышенной потребностью в витамине D (не включены в группу риска)

- проживающие в высоких широтах
- жители промышленных регионов
- работающие в ночную смену
- малоподвижные люди, не бывающие на открытом воздухе
- укрывающие тело одеждой
- лица с недостаточным рационом питания (вегетарианство)
- спортсмены (частота дефицита и недостаточности до 86,6%)* , **

* УРОВЕНЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У СПОРТСМЕНОВ КАРОНОВА Т.Л 2016

** Витамин D: роль в спорте и спортивной медицине Александр Дмитриев НАУКА В ОЛИМПИСКОМ СПОРТЕ № 1, 2017

изменяются представления о потребности в витамине D

Раньше:

необходимая
суточная доза витD
400-1000 МЕ с
учетом
нормального
поступления Са

Сейчас:

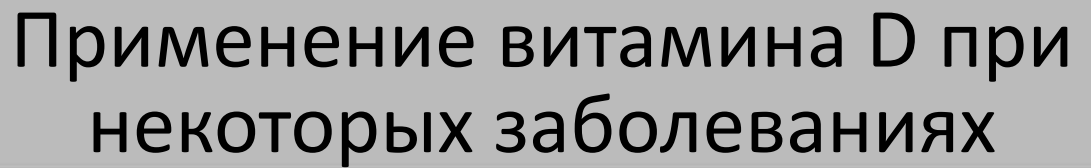
Для **поддержания**
уровня витD более
30 нг/мл может
потребоваться доза
не менее 1500-
2000 МЕ витD/
сутки

МАРС 2016 –
беременность 800-
1200 МЕ витD

Рекомендуемое потребление витамина D (IOM EPGC (США))



	Среднесуточное потребление (МЕ)	Максимальный безопасный уровень (МЕ)
Дети до 12 месяцев	400 - 1000	2000
1 – 18 лет	1000 - 2000	5000
19 – 50 лет	1500 - 2000	10000
51 -70 лет	1500 - 2000	10000
71 и старше	1500 - 2000	10000
Беременные и кормящие	1500 - 2000	10000



- Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез)
- Хронические грибковые инфекции,
- Некоторые лимфомы (с продукцией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$)
- Под контролем уровня кальция и фосфора

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА



определение витамина D методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Alegria



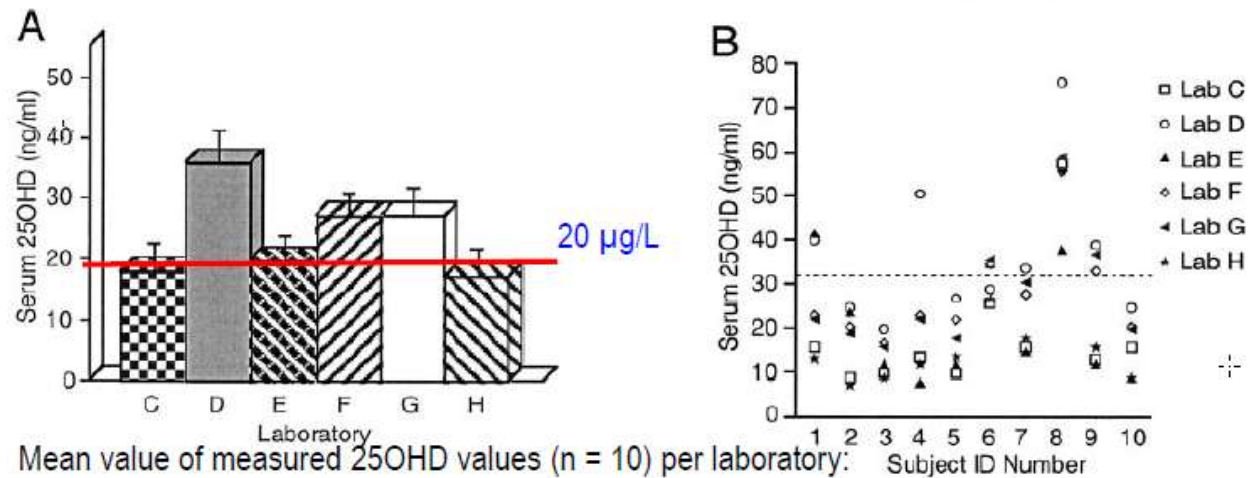


сложности в определении витамина D

- Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом
- (проверка используемого метода определения витD относительно международных стандартов (DEQAS, NIST))
- Повторные измерения должны проводиться тем же методом

Laboratories n=6; Individuals n = 10

JL
LABOR LIMBACH
HEIDELBERG



Mean value of measured 25OHD values (n = 10) per laboratory:

Highly variable mean values 17.1 µg/L to 35.6 µg/L

*Vitamin D deficiency or sufficiency is defined by method
not by concentration.*

Витамин Д

Аналиты:

25(OH) витамин D2

25(OH) витамин D3



Состав набора:

Кат. № 2130152

Уровень 1: 3 x 2 мл (лиофилизированные)

Уровень 2: 3 x 2 мл (лиофилизированные)

Уровень 3: 3 x 2 мл (лиофилизированные)

Кат. № 2130152/1

Уровень 1: 1 x 2 мл (лиофилизированные)

Уровень 2: 1 x 2 мл (лиофилизированные)

Уровень 3: 1 x 2 мл (лиофилизированные)



❓ Дефицит / недостаточность витамина D широко распространен и имеет большие экономические последствия во всем мире,

❓ витамин (гормон) D активно вовлечен в патогенез многих заболеваний, и его контроль может повысить эффективность профилактики и лечения

❓ Рекомендации по потреблению от правительств и других регулирующих органов (400 - 1000 МЕ/день) **не адаптированы** к современным знаниям о фактической потребности витамина D **для достижения целевого значения > 30 нг/мл.**

- отсюда, необходимо дальнейшее развитие рекомендаций по приему vD

❓ Поскольку дефицит витамина D является наиболее распространенным патологическим состоянием в мире, настоятельно рекомендуется

определение индивидуальной концентрации и индивидуально подобранное адекватное потребление витамина D.





Спасибо за ВНИМАНИЕ!

**119991,
г.Москва,
Ленинские горы,
МГУ им. Ломоносова,
дом 1 стр.11,
Тел. (495) 647-27-40
www.biochemmack.ru**

