

Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений

Е.А.Пигарова[✉], Н.В.Мазурина, Е.А.Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
✉kpigarova@gmail.com

Аннотация

Лекция, адресованная врачам различных специальностей, посвящена роли витамина D в профилактике костных и метаболических нарушений. Современные данные о физиологических эффектах витамина D подтверждают его многофакторное влияние на костную и мышечную систему – как прямое, так и опосредованное. Взаимное влияние ожирения и дефицита витамина D определяется несколькими механизмами, при этом снижение биодоступности витамина D при ожирении становится причиной развития вторичного гиперпаратиреоза. Существующие алгоритмы профилактики и лечения дефицита витамина D учитывают не только исходный уровень 25(OH)D, но и возраст пациента, его индекс массы тела, а также наличие сопутствующих заболеваний. Современные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D являются эффективным инструментом в ведении пациентов. При профилактике и лечении дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы колекальциферола. Коррекцию дефицита (ниже 20 нг/мл) и недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозировки колекальциферола с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии.

Ключевые слова: витамин D, ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз, остеомаляция, гиперпаратиреоз, 25(OH)D, паратгормон, вторичный гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190342

Lecture

Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders

Ekaterina A. Pigarova[✉], Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
✉kpigarova@gmail.com

Abstract

The lecture is addressed to doctors of various specialties and devoted to the role of vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. Modern data on the physiological effects of vitamin D confirm its multifactorial effect on the skeletal and muscular systems, both direct and indirect. The mutual influence of obesity and vitamin D deficiency is determined by several mechanisms, while the decrease in the bioavailability of vitamin D in obesity causes the development of secondary hyperparathyroidism. The existing algorithms for prevention and treatment of vitamin D deficiency involve not only the initial level of 25(OH)D, but also the patient's age, body mass index, and the presence of concomitant diseases. Modern clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists on prevention and treatment of vitamin D deficiency are an effective instrument in patients' management. For prevention and treatment of vitamin D deficiency in obese patients higher doses of colecalciferol are required. In adult patients it is recommended to start correction of vitamin D deficiency (lower than 20 ng/ml) and insufficiency (20–29 ng/ml) with a saturating colecalciferol dose with further switch to the use of maintenance doses. Saturation can be conducted with the use of various therapy regimens.

Key words: vitamin D, obesity, insulin resistance, osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyroidism, 25(OH)D, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism.

For citation: Pigarova E.A., Mazurina N.V., Troshina E.A. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 84–90. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190342

Биохимия и физиология витамина D

Витамин D – секостероидный по строению жирорастворимый витамин, получаемый с пищей или синтезируемый в коже человека под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения. Он принимает участие в регуляции кальций-фосфорного, липидного и углеводного обмена, врожденно и приобретенного иммунитета, противоопухолевой защиты и многих других функций организма [1].

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. Синтез его в организме человека возможен только при определенных условиях, когда УФ-лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде добавок к пище, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона – 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D] в организме должен пройти два процесса гидроксирования: первый – происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол; второй – происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного 1,25(OH)₂D, или кальцитриола [1], уровни которого в кро-

ви определяются большей частью активностью 1α-гидроксилазы в почках, находящейся под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), и жестко регулируются отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием 1α-гидроксилазы высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитриевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами костной ткани, способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови [2].

Считается, что до 80% витамина D в организме человека является следствием его эндогенного синтеза в коже, активируемого воздействием УФ-лучей спектра B с длиной волны 290–315 нм [3]. Однако в силу ряда причин данный источник витамина D имеет крайне ограниченное значение, в том числе в Российской Федерации. Прежде всего территория страны расположена в зоне низкой инсоляции с невысокой интенсивностью солнечного излучения вследствие большого зенитного угла солнца, который дополнительно

увеличивается в зимние месяцы, так что солнечные лучи фильтруются через озоновый слой под более косым углом. Поэтому в различных регионах страны синтез витамина D в коже не происходит от 4 до 6 мес в году [1, 2]. Также количество УФ-излучения, доступного для синтеза витамина D, зависит от толщины слоя облаков и загрязненности атмосферы, в результате чего может увеличиваться время, необходимое для синтеза адекватного количества витамина D [4].

Потребление витамина D с пищей

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, согласующимися с позицией Международного общества эндокринологов (Endocrine society), рекомендуемая суточная норма потребления витамина D составляет не менее 600–800 МЕ для взрослых в возрасте 18–50 лет, не менее 800–1000 МЕ для лиц старше 50 лет, не менее 800–1200 МЕ для беременных и кормящих женщин (по мнению ряда специалистов – 2000 МЕ в течение всей беременности), при этом, согласно мнению экспертов, для поддержания оптимальных уровней витамина D крови более 30 нг/мл может требоваться ежедневный прием свыше 1500–2000 МЕ/сут, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D – более 6000–8000 МЕ/сут [1, 5].

Диагностика дефицита витамина D, согласно действующим национальным, а также международным клиническим рекомендациям, основана на определении уровня 25(OH)D в сыворотке крови, и адекватными принято считать уровни 25(OH)D \geq 30 нг/мл; уровень 25(OH)D $<$ 20 нг/мл в сыворотке крови расценивается как дефицит витамина D, диапазон 20–29 нг/мл трактуется как недостаточная обеспеченность организма витамином [1, 5]. В РФ проведен ряд исследований, результаты которых согласуются с мировыми данными и подтверждают повсеместную распространенность низких уровней витамина D среди населения страны [4]. Кроме того, исследования, посвященные оценке статуса витамина D у отдельных категорий лиц, подтверждают ассоциацию наличия дефицита витамина D с развитием и более тяжелым течением различных хронических заболеваний.

Основное физиологическое действие витамина D в поддержании гомеостаза кальция заключается в содействии всасыванию кальция из кишечника [6]. Этот вывод основан на наблюдении, что рахит и остеомаляция могут быть предотвращены у VDR-нулевых мышей, получающих профилактическую диету с высоким содержанием кальция, фосфора и лактозы [7]. Кроме того, когда пациентов с наследственным рахитом, устойчивым к 1,25(OH) $_2$ D $_3$, лечат внутривенным введением кальция или высокими дозами перорального кальция, скелетные фенотипы этих пациентов изменяются в сторону нормального [8].

В традиционной модели облегченной диффузии 1,25(OH) $_2$ D $_3$ действует, регулируя:

- а) поступление кальция через апикальный кальциевый канал TRPV6;
- б) трансклеточное движение кальция путем связывания с кальций-связывающим белком кальбиндином D;
- в) экструзию кальция из клетки плазматической мембраной кальций-чувствительной АТФазы РМСА2b.

Однако исследования на TRPV6- и кальбиндин-D-нулевых мышах поставили под сомнение эту традиционную точку зрения. В самом деле, нет никаких фенотипических различий между мышцами с отсутствием кальбиндина-D9k или TRPV6 и мышцами дикого типа при нормальном содержании кальция в рационе [9]. Эти данные показывают, что при адекватном поступлении кальция с пищей кальбиндин-D9k и TRPV6 являются избыточными для кишечной абсорбции кальция, что предполагает компенсацию их функций другими каналами или белками, которые еще предстоит идентифицировать.

Также было продемонстрировано, что специфичная для кишечника экспрессия TRPV6 приводит к значимому уве-

личению абсорбции кальция в кишечнике и плотности костей у VDR-нулевых мышей, что указывает на важную роль TRPV6 в процессе абсорбции кальция. Длительное время двенадцатиперстная кишка была в центре внимания исследований, связанных с 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -регулируемой абсорбции кальция, но большая часть абсорбции кальция происходит в дистальном отделе тонкого кишечника [10]. Действительно, исследования, в которых VDR экспрессируется или удаляется специфически в дистальной части кишечника, подчеркивают важность как дистальных, так и проксимальных сегментов кишечника в витамин D-опосредованном гомеостазе кальция и минерализации костей [11].

Влияние витамина D на костную систему

Дефицит витамина D связан с заболеваниями, влияющими на здоровье костей (например, рахит, остеомаляция и остеопороз). Эфес Соранский в I–II вв. н.э. в своих трудах описывал ребенка, у которого позвоночник изогнулся в положении сидя и чьи кости бедра были согнуты под тяжестью тела. В конце XVI в. Рейснер писал о заболевании, возникающем среди населения Швейцарии и Голландии с такими особенностями, как скрученные кости. Спустя полвека болезнь, названная рахитом, была впервые названа одной из причин смерти в Англии. Вплоть до начала XX в. симптомы рахита были обычным явлением среди населения промышленных городов с высокой распространенностью в зимние месяцы [12]. Симптомы рахита включают изменения в костях (например, деформации ног), отек запястья с расширением зон роста, отсроченное закрытие родничков, черепно-лицевые дисморфии и мышечно-скелетные боли. Последующие симптомы, такие как остановка сердца, тетания, или судороги, могут быть вызваны гипокальциемией [13].

1,25(OH) $_2$ D $_3$ способен провоцировать мобилизацию кальция и фосфора из скелета посредством процесса, который включает как стимуляцию остеокластной резорбции кости, так и индукцию образования новых остеокластов из клетко-предшественников [12]. Этот механизм использует способность гормона индуцировать экспрессию аутокринного TNF α -подобного фактора RANKL (рецептор-активатор лиганда NF- κ B), активирующего остеокласты, из хондроцитов, остеобластов и остеоцитов. Недавние исследования показали, что 1,25(OH) $_2$ D $_3$ может также играть активную роль в модулировании экспрессии факторов, регулирующих минерализацию, таких как Spp1 (остеопонтин), MGP (белок матрикса gla), ENPP1 (эктонуклеотид-пирофосфатазная фосфодиэстераза 1) и ENPP2, и ANK (прогрессирующий анкилозный белок) и ALPL (кишечная щелочная фосфатаза), а также, возможно, и др. [13].

Механизм высвобождения кальция из кости активируется в случаях недостатка уровней кальция и фосфата в рационе, что приводит к повышению как ПТГ, так и 1,25(OH) $_2$ D $_3$. В таких случаях приоритетное значение имеет поддержание уровня кальция и фосфора в крови, что приводит к резорбции кости и соответствующему структурному ослаблению скелета с повышением риска переломов. Примечательно то, что остециты, т.е. зрелые остеобласты, которые полностью инкапсулированы в костный матрикс, не только контролируют высвобождение кальция и фосфата из кости посредством производства RANKL и регуляторов минерализации [14], но также могут влиять на ремоделирование костной ткани непосредственно во время определенных физиологических состояний, таких как лактация [15]. Этот процесс опосредуется как 1,25(OH) $_2$ D $_3$, так и ПТГ-подобным пептидом. Также важно отметить, что снижение уровней кальция и фосфора в крови приводит к неспособности кости минерализоваться по физико-химическим принципам, что приводит к рахиту или остеомаляции [16].

Таким образом, исследования подтверждают прямое влияние 1,25(OH) $_2$ D $_3$ на костную ткань, а также косвенное влияние через регуляцию поступления кальция в кость по-

средством стимуляции всасывания его в кишечнике. Если нормальный уровень кальция в сыворотке крови не может поддерживаться абсорбцией кальция в кишечнике, тогда $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ действует вместе с ПТГ, стимулируя остеокластогенез и увеличивая реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек [17].

Остеомаляция, метаболическое заболевание кости, также как и рахит связанное с дефицитом витамина D, приводит к снижению минерализации костей, но только у взрослых. По данным различных источников, остеомаляция наблюдается при уровне витамина D менее 25–30 нг/мл, что в большинстве случаев является единственным лабораторным признаком заболевания [1]. При клиническом обследовании можно обнаружить неспецифические симптомы, такие как мышечно-скелетная боль, обычно локализованная в области таза, плеч или проксимальной части мышц. На рентгенографических изображениях, показывающих зоны Лоузера, характерны локальные снижения минеральной плотности кости (МПК) и повышенное поглощение радиофармпрепарата этими областями при скинтиграфии костей [18]. При остеомаляции отсутствуют нарушения микроструктуры костной ткани, костного матрикса, снижена только минерализация. Как правило, остеомаляция сопровождается деформациями костей, а не переломами.

Остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и патологическими изменениями микроархитектоники трабекул костной ткани, что приводит к повышенному риску низкотравматических переломов [19]. Влияние дефицита витамина D на развитие остеопороза проявляется в недостижении пика костной массы и повышенной ее потере в дальнейшем. Диагноз остеопороза подтверждается измерением МПК в поясничном отделе позвоночника или шейке бедра с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). В случае остеопении Т-критерий составляет от -2,5 до -1. В случаях остеопороза Т-критерий составляет -2,5 и ниже. МПК между $\leq -2,5$ и ≤ -1 и наличие низкотравматического перелома в типичном месте остеопоротических переломов. Локализации, типичные для остеопоротических переломов, включают в себя кости таза, позвонки, проксимальную часть бедренной кости, проксимальную часть плечевой кости и предплечье [19].

Влияние витамина D на мышечную систему

В последнее десятилетие все чаще сообщается о роли витамина D в саркопении – уменьшении массы и силы скелетных мышц вследствие дегенеративных процессов. Витамин D влияет на мышечную силу, размер и дифференцировку мышечных волокон, нервно-мышечные характеристики [20]. Имеются свидетельства того, что с возрастом уменьшение мышечной массы происходит на фоне снижения уровня циркулирующего витамина D, что приводит к мышечной слабости и частым падениям у пожилых людей [21–23]. Систематические исследования, в том числе двойные слепые рандомизированные контролируемые, показали, что риск падений у пожилых может быть снижен при уровне витамина D в сыворотке выше 60 нмоль/л [24, 25]. В том числе исследования указывают на то, что существует связь между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и мышечно-скелетной болью, а также неспецифической болью в спине [24]. O.Gendelman и соавт. сообщили по результатам своих наблюдений о наличии нервной гиперчувствительности, вызванной дефицитом $25(\text{OH})\text{D}$, с частотой распространенного болевого синдрома в 20% случаев [25].

Ожирение и метаболизм витамина D

Патогенетическая взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D, по-видимому, обусловлена несколькими механизмами. Во-первых, при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме ткани, что приводит к снижению его концентрации в

плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце.

Чтобы уточнить механизмы, приводящие к дефициту витамина D при ожирении, J.Worthman и соавт. изучили сывороточную концентрацию D_2 , D_3 и $25(\text{OH})\text{D}$ у лиц с ожирением и нормальной массой тела в ответ на УФ-облучение и пероральный прием эргокальциферола [26]. В исследовании приняли участие 19 здоровых лиц (индекс массы тела – $\text{ИМТ} \leq 25$) и 19 лиц с ожирением ($\text{ИМТ} > 30$).

Изменения концентрации витамина D_3 в течение 24 ч после воздействия УФ-излучения характеризуют синтез витамина D в коже и транспорт его из кожи в кровоток. Несмотря на то что при ожирении площадь поверхности тела больше, увеличение концентрации витамина D_3 после УФ-облучения при ожирении оказалось на 57% ниже, чем у лиц без ожирения.

Оценка биодоступности витамина D_2 при пероральном приеме показала, что кинетика $25(\text{OH})\text{D}$ имела существенные отличия: при ожирении его максимальная концентрация после перорального назначения эргокальциферола была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, что депонирование витамина в большом объеме жировой ткани отвечает и за снижение биодоступности витамина D_2 , поступающего с пищей.

Подтверждением гипотезы о том, что снижение сывороточной концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ при ожирении есть следствие депонирования в большом объеме жировой ткани, являются и результаты работы, проведенной S.Agunabh и соавт. [27]. В этой работе изучена взаимосвязь между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин. В результате обследования 410 женщин с ИМТ от 17 до 30 установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем $25(\text{OH})\text{D}$.

В 2006 г. опубликованы результаты обследования когорты пациентов, родившихся в Англии, Шотландии и Уэльсе в течение 1 нед в марте 1958 г. (The 1958 British Birth Cohort) [28]. В возрасте 45 лет участники этого исследования – 12 069 человек, постоянно проживающих в Великобритании, прошли обследование. У 7591 (81%) пациента исследован уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови. По данным этого масштабного исследования уровень сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ снижался по мере увеличения ИМТ, тогда как уровень гликированного гемоглобина повышался. Уровень $25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл зафиксирован у 80% лиц, имеющих ожирение, и только у 68% лиц без ожирения ($p < 0,0001$). Пациенты с диагностированным ранее сахарным диабетом 2-го типа и пациенты с уровнем гликированного гемоглобина выше 7% имели более низкий уровень сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (36,9 нмоль/л против 52,7 нмоль/л).

Оказалось, что среди пациентов обоего пола, вне зависимости от возраста прослеживается одна и та же тенденция: по мере увеличения ИМТ наблюдается снижение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ [29, 30]. Обратная корреляция с ИМТ была отмечена не только для $25(\text{OH})\text{D}$, но и для содержания $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови. Сезонные различия концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови были в наибольшей степени выражены в группе мужчин моложе 50 лет с нормальной массой тела. Снижение содержания витамина D до уровня, когда можно говорить о его дефиците, чаще всего отмечалось среди пациентов с $\text{ИМТ} \geq 40$ (у 32% женщин и 46% мужчин). Результаты этого исследования подтверждают, что уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови и его сезонные колебания зависят от ИМТ. Согласно этим данным, каждая 3-я женщина и каждый 2-й мужчина с $\text{ИМТ} \geq 40$ имеют дефицит витамина D.

Несмотря на то что пациенты с морбидным ожирением потребляют гораздо больше пищи, чем лица без ожирения,

для них характерен дефицит ряда нутриентов. Наиболее распространенным дефицитом, связанным с ожирением, является снижение концентрации 25(OH)D, которая, по некоторым данным, ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии [30].

Целью исследования, проведенного E.Aasheim и соавт., стала оценка обеспеченности пациентов, обратившихся за помощью к бариатрическому хирургу, витаминами A, B₁, B₂, B₆, C, D и E по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [31]. Витаминная обеспеченность лиц, страдающих морбидным ожирением, была существенно хуже, чем в контрольной группе: у 38% больных выявлен дефицит витаминов B₆, C, D и E. Как уже отмечалось выше, достаточная обеспеченность витамином D может быть констатирована при сывороточном 25(OH)D > 30 нг/мл. Такая концентрация в плазме крови обнаружена только у 4% больных морбидным ожирением.

Уровень ПТГ при морбидном ожирении и вторичный гиперпаратиреоз

Хорошо известно, что синтез и секреция ПТГ регулируются содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови. Также на уровень ПТГ оказывают влияние уровни 25(OH)D и магния. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), наблюдающийся у пациентов с ожирением в отсутствие хронической болезни почек или других соматических заболеваний, безусловно, может рассматриваться как следствие длительно существующего дефицита витамина D и гипокальциемии.

По данным ряда исследователей, частота ВГПТ у лиц с морбидным ожирением достигает 50% [32–35]. В части работ прослеживается положительная корреляция между уровнем ПТГ и ИМТ при ожирении. Также было показано, что уровень 25(OH)D обратно пропорционален концентрации ПТГ, что позволяет считать ВГПТ прямым следствием дефицита витамина D при ожирении. Возможно, такие факторы, как возраст и длительность ожирения, являются достаточно важными и могут отчасти объяснить разную частоту встречаемости ВГПТ среди людей с ожирением.

В данном аспекте представляет интерес исследование, выполненное в университетском госпитале Упсала (Швеция) [36]. Предметом изучения стал гомеостаз кальция у больных с морбидным ожирением (оценка чувствительности парациотовидных желез к индуцированной гипокальциемии, проведенная с помощью клэмп-метода с последовательным введением цитрата и кальция). H.Nultin и соавт. обследовали 108 пациентов с морбидным ожирением. Все больные исходно имели нормальные сывороточные уровни кальция и креатинина, у 70,4% из них был уровень 25(OH)D в диапазоне 25–75 нмоль/л (т.е. ниже нормы), а у 6,5% – выявлен тяжелый дефицит витамина D [25(OH)D < 25 нмоль/л], и только 23% больных с морбидным ожирением имели нормальный уровень 25(OH)D, при этом повышенный уровень ПТГ обнаружен лишь у 14% лиц с ожирением. Далее 11 больным с морбидным ожирением провели клэмп-тест, группу контроля составили здоровые добровольцы (n=21) с нормальной массой тела и больные (n=15), страдающие первичным гиперпаратиреозом.

Результаты оказались следующими: у всех пациентов с морбидным ожирением чувствительность парациотовидных желез к индуцированной цитратом гипокальциемии оказалась более высокой по сравнению как с больными первичным гиперпаратиреозом, так и со здоровыми добровольцами. Это дает основание предполагать, что ведущую роль в развитии ВГПТ у лиц с ожирением играют не ранние патологические изменения в околотитовидных железах, а дефицит витамина D.

Особый интерес представляют исследования, сфокусированные на пациентах с морбидным ожирением, готовящих-

ся к бариатрическим операциям. В 2006 г. опубликована работа A.Carlin и соавт., в которой суммированы результаты обследований 279 пациентов с морбидным ожирением [33]. Дефицит витамина, считавшийся таковым при уровне 25(OH)D < 20 нг/мл, обнаружен в 60% случаев. Повышенный уровень ПТГ отмечался у 48% пациентов. Обратные корреляционные взаимосвязи выявлены между уровнем 25(OH)D и ИМТ, а также между уровнем ПТГ и ИМТ.

Таким образом, еще до проведения бариатрических вмешательств большинство пациентов с морбидным ожирением имеют дефицит витамина D и ВГПТ, которые могут усугубиться после оперативного лечения и при отсутствии должной коррекции привести к тяжелым нарушениям кальциево-фосфорного обмена.

Лечение

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃), что объясняется большей его эффективностью в сравнении с эргокальциферолом (D₂) в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови [37]. В РФ зарегистрировано несколько лекарственных препаратов в виде масляного и водного раствора. В составе водного раствора колекальциферол (Аквдетрим) жирорастворимый витамин D эмульгирован в мицеллы, что по данным многочисленных исследований способствует облегчению всасывания при различных заболеваниях, связанных с нарушением качества и секреции желчи. В одной капле как масляного, так и водного раствора (Аквдетрим) содержится одинаковое количество колекальциферола – 500 МЕ. В последнее время колекальциферол стал появляться в продаже как биологически активная добавка к пище в виде раствора, капсул или таблеток. Необходимо принять во внимание, что точность дозирования витамина в биологически активной добавке по сравнению с лекарственными средствами может существенно колебаться, что может потребовать более частого контроля его уровней в крови.

Лечение дефицита витамина D (ниже 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ, а для недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) – с 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии.

При дефиците витамина D:

- ежедневный прием – 14 капель (7000 МЕ) в течение 8 нед;
- еженедельный прием – 100 капель (50 000 МЕ) в течение 8 нед;
- ежемесячный прием – 150 000 МЕ в течение 3 мес или 200 000 МЕ в течение 2 мес.

При недостаточности витамина D:

- ежедневный прием – 14 капель (7 000 МЕ) в течение 4 нед;
- еженедельный прием – 100 капель (50 000 МЕ) в течение 4 нед;
- ежемесячный прием – 150 000 МЕ или 200 000 МЕ однократно.

Поддержание уровня 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл:

- ежедневный прием – 2–4 капли (1000–2000 МЕ);
- еженедельный прием – 15–30 капель (7000–14000 МЕ).

Методы коррекции дефицита витамина D и нарушений обмена кальция при ожирении

Потребность детей и взрослых, страдающих ожирением, в витамине D в 2–3 раза превышает суточную дозу, рекомендованную для профилактики в соответствующей возрастной группе [38, 39].

Проведенные исследования подтверждают наличие зависимости между дозой, необходимой для коррекции дефицита витамина D и ИМТ. При назначении колекальциферо-

ла пациентам с выраженным дефицитом витамина D [уровень сывороточного 25(OH)D < 15 нмоль/л] в дозировке 10 000 МЕ/сут между значениями сывороточного 25(OH)D, достигнутыми через неделю лечения, и ИМТ выявлена обратная корреляция – $r=0,63$, $p<0,01$ [40]. Авторы сделали заключение, что лица с избыточной массой тела и ожирением для достижения тех же результатов лечения нуждаются в более высоких дозах витамина D.

Повышенная потребность больных ожирением в витамине D должна обязательно учитываться при лечении его дефицита. Для достижения целевого уровня сывороточного 25(OH)D не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) при ожирении могут понадобиться дозы витамина D от 7000 до 15000 МЕ/сут. Для поддержания достигнутого результата пациенту требуется прием витамина D в суточной дозе 3000–6000 МЕ.

При лечении больных ВГПТ на фоне морбидного ожирения подбор адекватной дозы витамина D проводится в индивидуальном порядке под контролем уровней сывороточного 25(OH)D и кальция. В данной ситуации возможно использование активных метаболитов витамина D, что в ряде случаев позволяет скорее достичь нормализации уровня ПТТ.

Заключение

Таким образом, наблюдаемая в настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D населения РФ обусловлена как низким уровнем его эндогенного синтеза вследствие географического расположения территории страны, так и недостаточным потреблением с пищей. Профилактика и лечение недостатка витамина D и поддержание оптимальной концентрации 25(OH)D в крови у населения позволит улучшить состояние костно-мышечной системы, а также снизить риск развития и улучшить контроль некоторых хронических заболеваний. Современные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D являются эффективным инструментом в ведении пациентов. Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня ПТТ крови. При профилактике и лечении дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы колекальциферола. Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объеме жировой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Pigarova E.A., Roshinskaya L.A., Belaia Zh.E. et al. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.A., Belaia Zh.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84 (in Russian).]
2. Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20 (3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo2017390-101 [Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Neklassicheskie efekty vitamina D. Osteoporoz i osteopatii. 2017; 20 (3): 90–101. DOI: 10.14341/osteo2017390-101 (in Russian).]
3. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (1): 51–108.
4. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 [Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.A. Epidemiologiya defitsita vitamina D v Rossiiskoi Federatsii. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 (in Russian).]

5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (12): 3908.
6. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012; 92 (1): 131–55.
7. Masuyama R, Nakaya Y, Katsumata S et al. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (7): 1217–26.
8. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr* 1992; 121 (5 Pt. 1): 803–8.
9. Benn BS, Ajibade D, Porta A et al. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 2008; 149 (6): 3196–205.
10. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr*. 2004; 134 (11): 3137–9.
11. Reyes-Fernandez PC, Fleet JC. Compensatory Changes in Calcium Metabolism Accompany the Loss of Vitamin D Receptor (VDR) From the Distal Intestine and Kidney of Mice. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (1): 143–51.
12. Dunn PM. Sir Robert Hutchison (1871–1960) of London and the causes and treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90 (6): F537–9.
13. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 394–415.
14. Kim S, Yamazaki M, Zella LA et al. Activation of receptor activator of NF-kappaB ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 2006; 26 (17): 6469–86.
15. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012; 122 (5): 1803–15.
16. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 281–90.
17. Qing H, Ardeshirpour L, Pajevic PD et al. Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (5): 1018–29.
18. Чернова Т.О. Визуализация и количественный анализ при остеопорозе и остеопатии. Мед. визуализация. 2005; 1: 111–21. [Chernova T.O. Vizualizatsiya i kolichestvennyi analiz pri osteoporozе i osteomalatsii. Med. vizualizatsiya. 2005; 1: 111–21 (in Russian).]
19. Мельниченко Г.А., Белаia Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов. Остеопороз и остеопатии. 2016; 19 (3): 28–36. [Mel'nichenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.A. et al. Kratkoe izlozhenie klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu osteoporozа Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Osteoporoz i osteopatii. 2016; 19 (3): 28–36 (in Russian).]
20. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 (4): 815–43. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001
21. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016; 96 (1): 365–408.
22. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 9 (2): 33–42. [Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D i metabolizm: fakty, mify i predubezheniya. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 9 (2): 33–42 (in Russian).]
23. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 339: 843–6. DOI: 10.1136/bmj.b3692
24. Winzenberg T, van der Mei I, Mason RS et al. Vitamin D and the musculoskeletal health of older adults. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 92–9.
25. Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus* 2015; 24: 483–9. DOI: 10.1177/0961203314558676
26. Worthman J, Matsuoka L, Chen T et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
27. Arunabh S, Pollak S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
28. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes Care* 2006; 29 (10): 2244–6.
29. Lagunova Z, Porojnicu A, Lindberg F et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29 (9): 3713–20.
30. McGill A, Stewart J, Lithander F et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition J* 2008; 7: 4.
31. Aasheim E, Hofso D, Hjelmestaeth J et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362–9.

32. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Perez A. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin North Am* 2007; 42: 19–27.
33. Carlin A, Rao D, Meslemani A et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 98–103.
34. Sanchez-Hernandez J, Ybarra J, Gich I et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389–95.
35. Snijder MB, van Dam RM, Visser M et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119–23.
36. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P. Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (8): 3973–81.
37. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 204–10.
38. Evaluation, Treatment and Prevention of vitamin D Deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.
39. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 4: 60–84. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016; 4: 60–84 (in Russian).]
40. Lee P, Greenfield J, Seibel M et al. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009; 122 (11): 1056–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пигарова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, и.о. дир. ИВиДПО, вед. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Мазурина Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Ekaterina A. Pigarova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Natalya V. Mazurina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>

Ekaterina A. Troshina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019