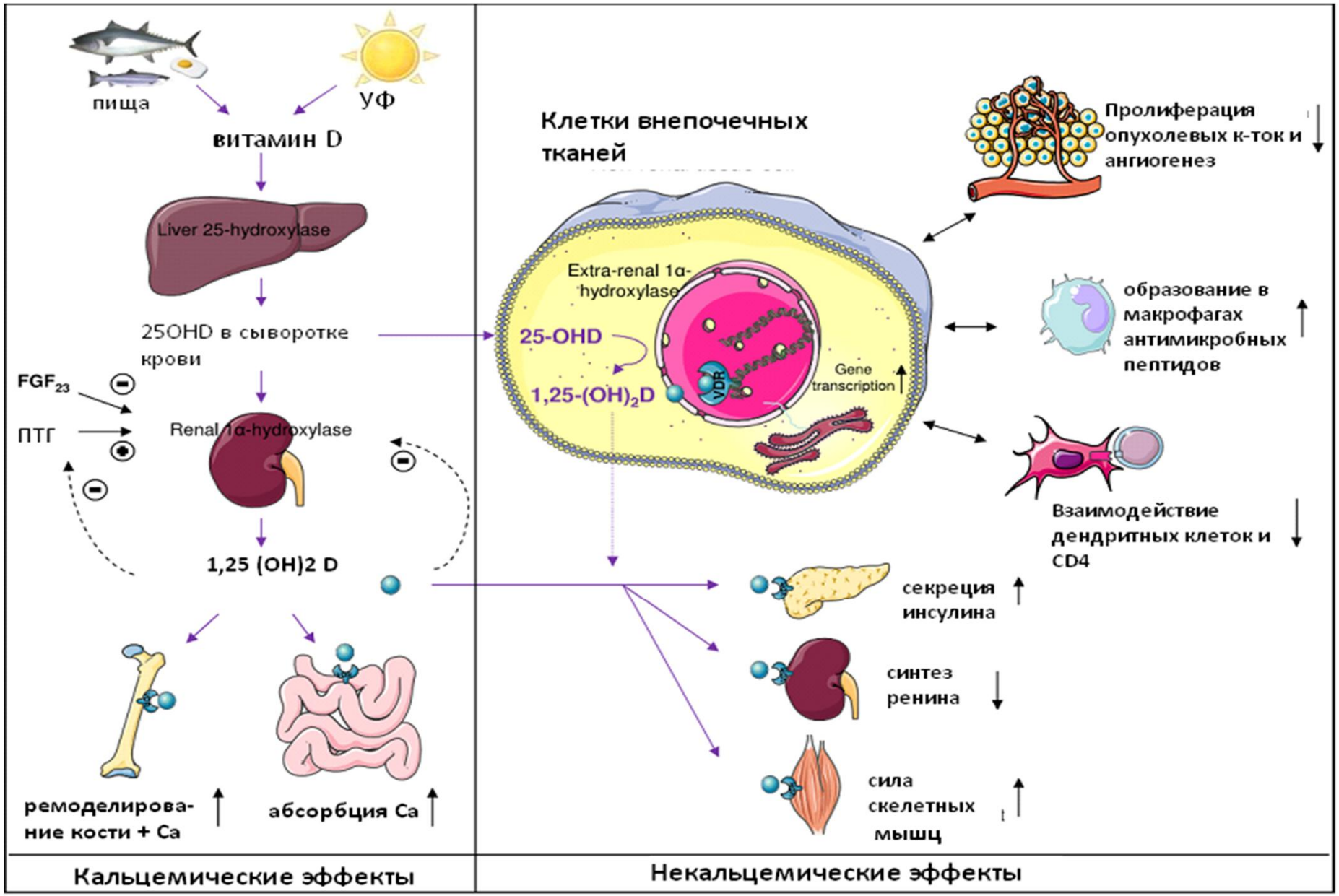
Стратегия назначения витамина D и ВИДЫ D-ДЕФИЦИТА

Шупина М.И.,

доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ МЗ РФ, к.м.н.

18.10.2019

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЕГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА – 1,25 (ОН)2D3



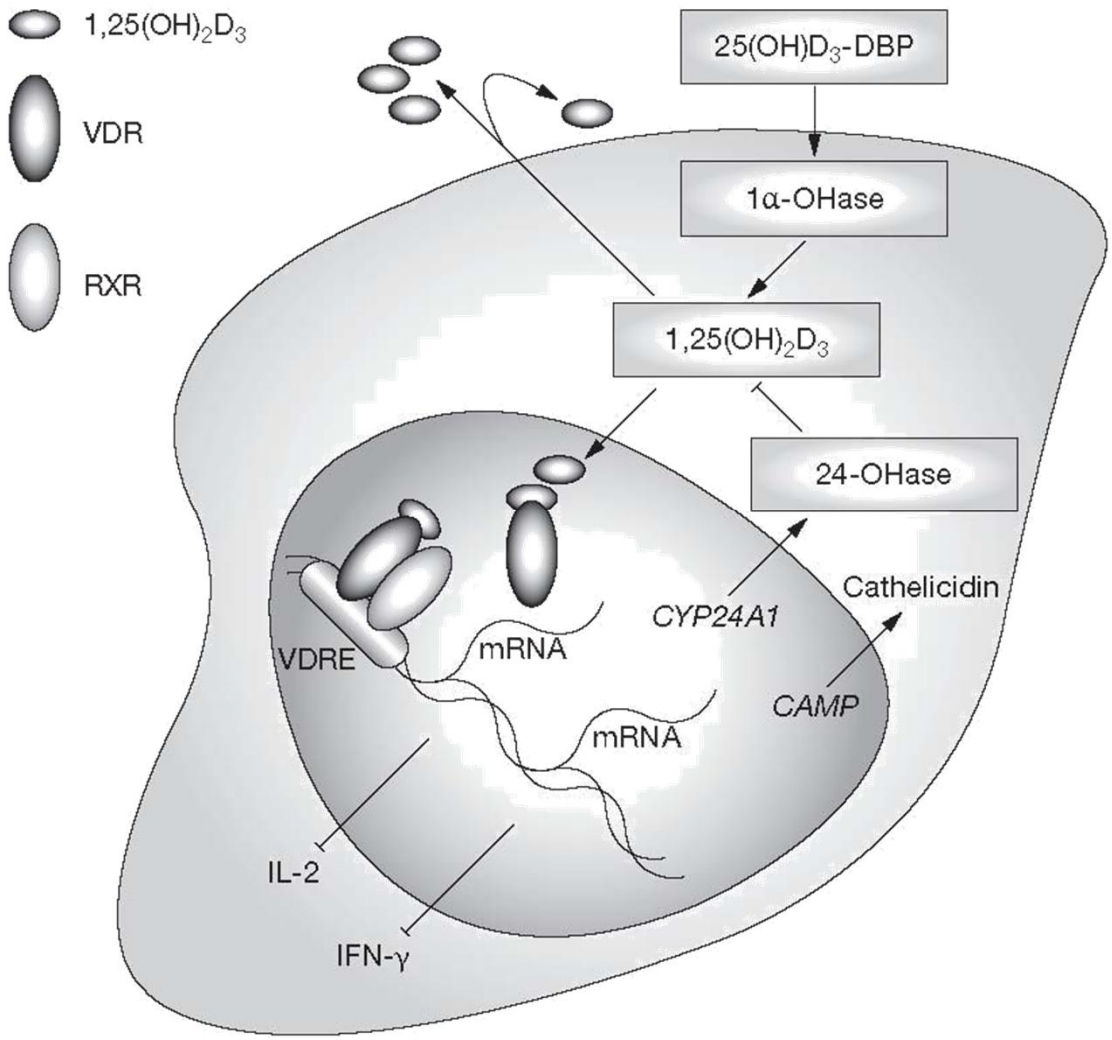
D-**ГОРМОН**: **геномный механизм действия на функции клеток в более**, **чем** 250 **тканях**

Для стероидных гормонов характерны 2 механизма действия: геномный (через ядерные рецепторы) и негеномный (рецепторы на плазматических мембранах клеток).

D-**гормон является лигандом ядреных рецепторов** (VDR), локализованных во всех ядерных клетках организма

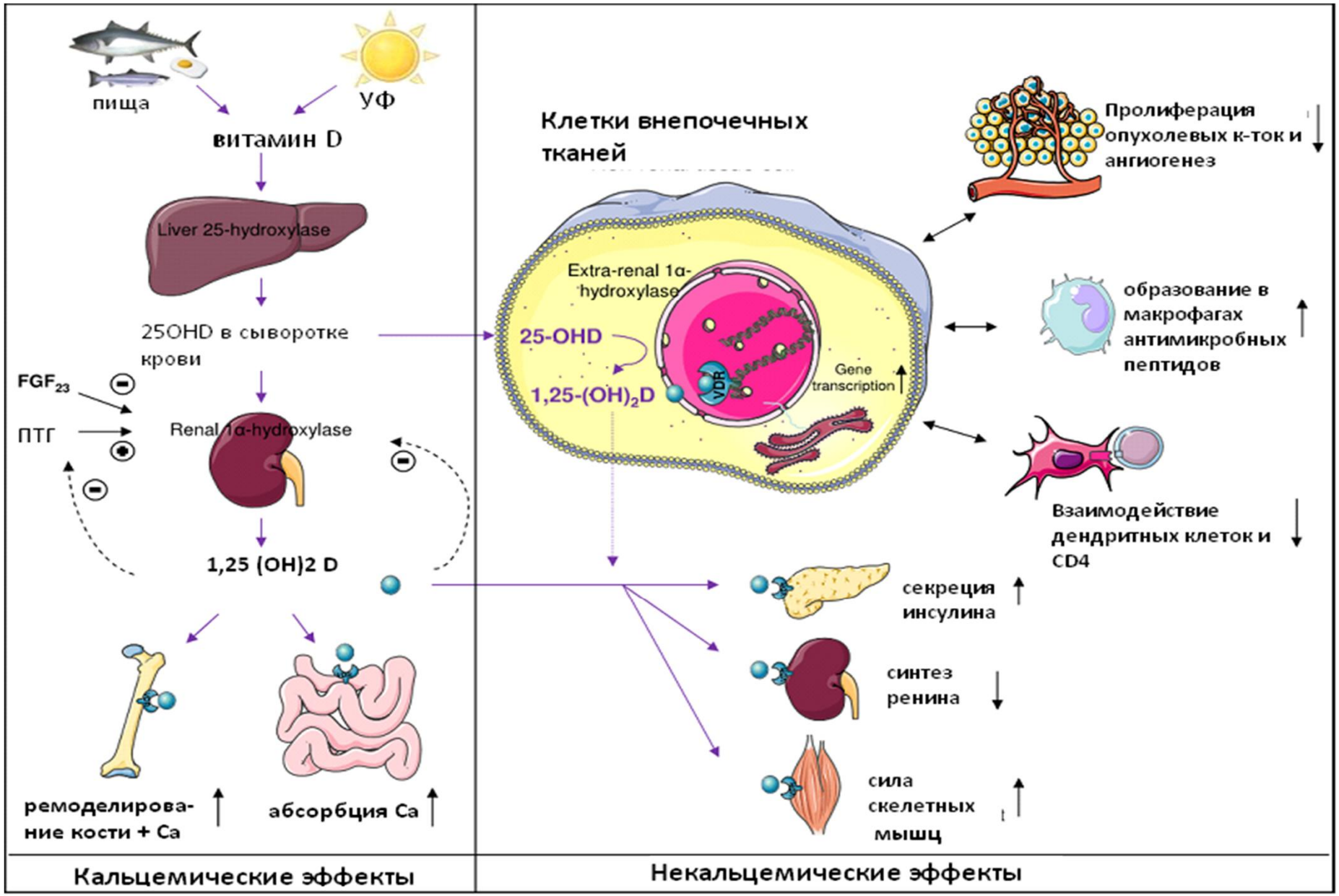
<u>VDR – **факторы транскрипции**</u> множества генов (более 900), а D-гормон –специфический лиганд VRD

Активированный VRD поступает в клеточное ядро, связывается в молекулой ДНК соответствующего гена и осуществляет регуляцию процесса транскрипции (экспрессию либо торможение образования соответствующих белков)



Adorini L. Nat Clin Pract Rheumatol 2008

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЕГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА – 1,25 (ОН)2D3



Реализация биологических эффектов витамина D

VDR + **1α**,25(**OH**) $_2D_3$

↓

+++ коактиваторы и корепрессоры

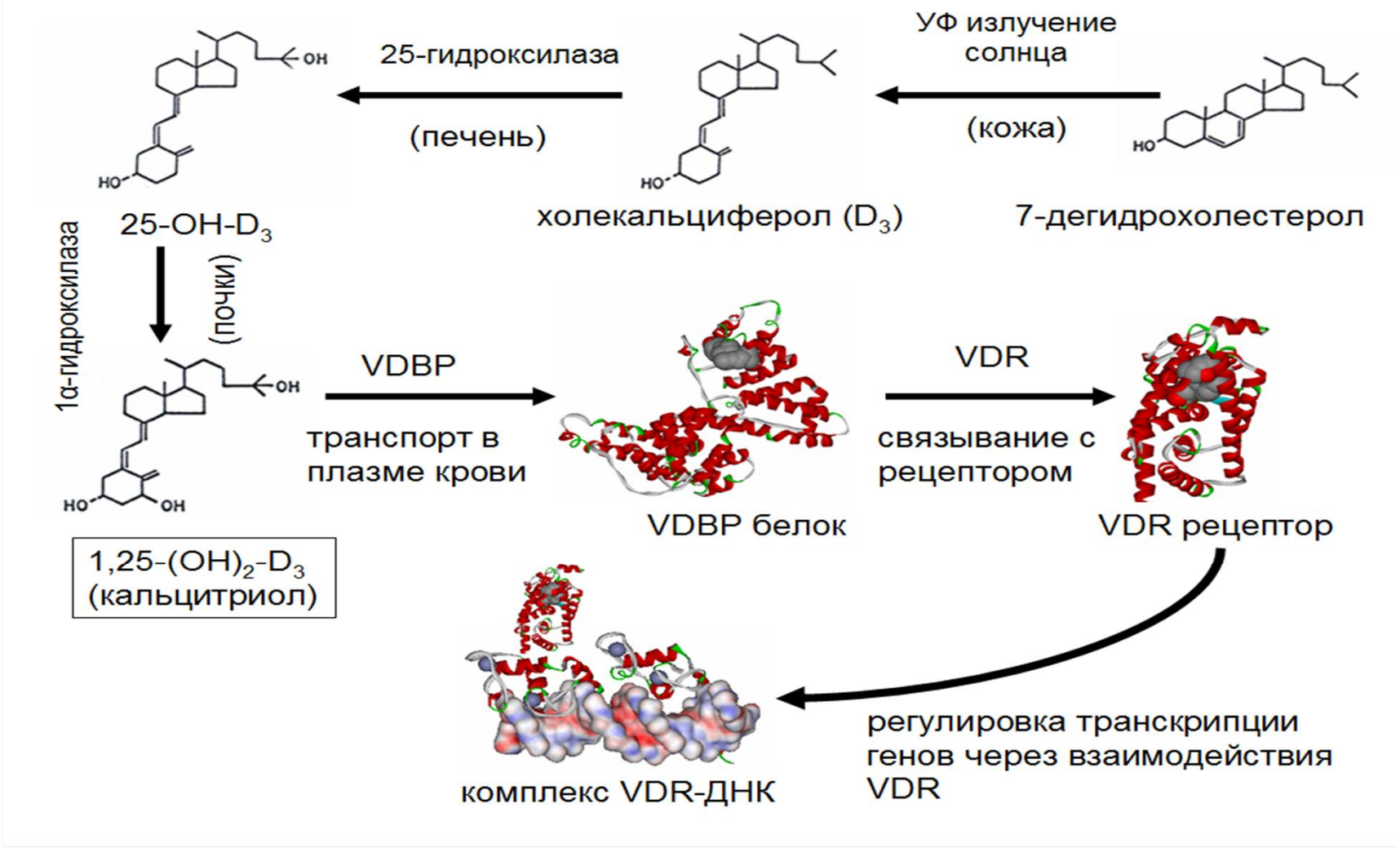
↓

транскрипция генома

всасывание кальция и фосфора в кишечнике,
направление кальция в депо костей
иммуномодуляция и дифференцировка клеток

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011

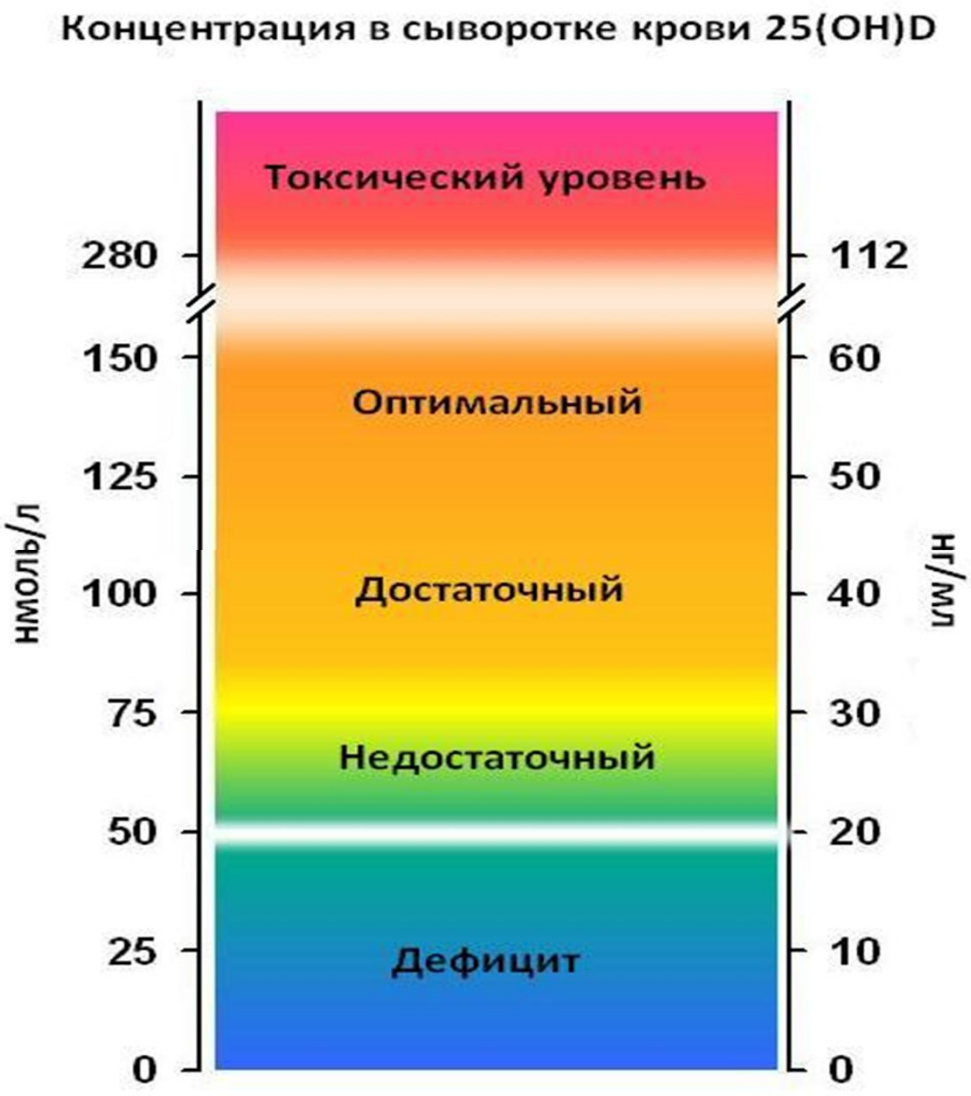
Молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека



Тканевая и клеточная локализация рецепторов к витамину D

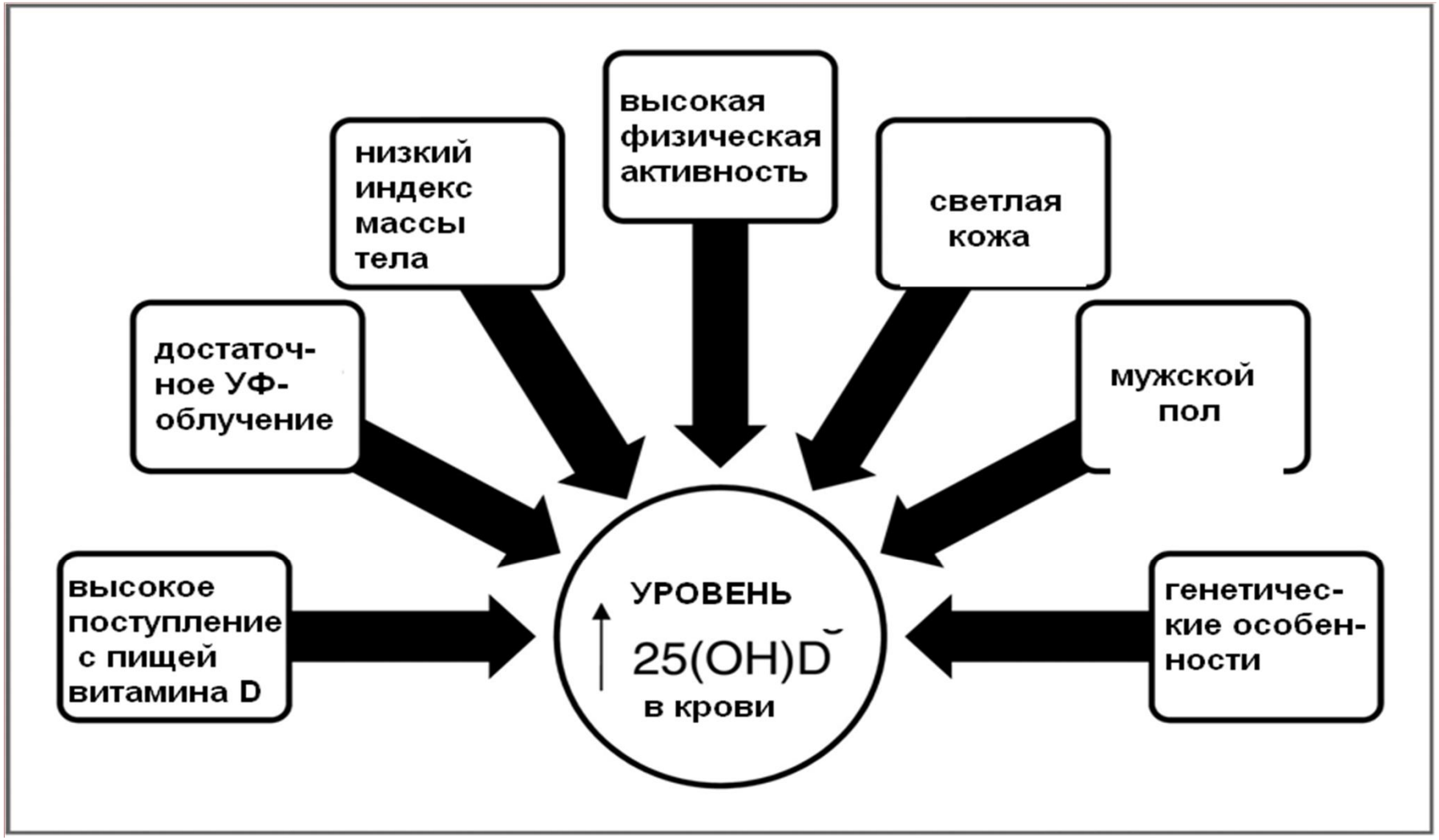
Система	Орган/ткань/клетки
Желудочно-кишечный тракт	Пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник
Гепатобилиарная	Клетки паренхимы печени
Мочевыделительная	Почки, мочеточники, предстательная железа
Сердечно-сосудистая	Миокард
Эндокринная	Гипофиз, щитовидная и паращитовидные железы, надпочечники
Экзокринные железы	Околоушные, сальные
Репродуктивная	Яички, яичники, плацента, матка, эндометрий
Иммунная	Тимус, костный мозг, В- и Т- лимфоциты
Дыхательная	Альвеолярные клетки легких
Мышечно-скелетная	Остеобласты, остеоциты, хондроциты, поперечно-полосатая мускулатура
Эпидермис и его произв-ые	Кожа, молочные железы, волосяные фолликулы
ЦНС	Мозговые нейроны
Соединительная ткань	Фибробласты, клетки стромы

СТАТУС ВИТАМИНА D



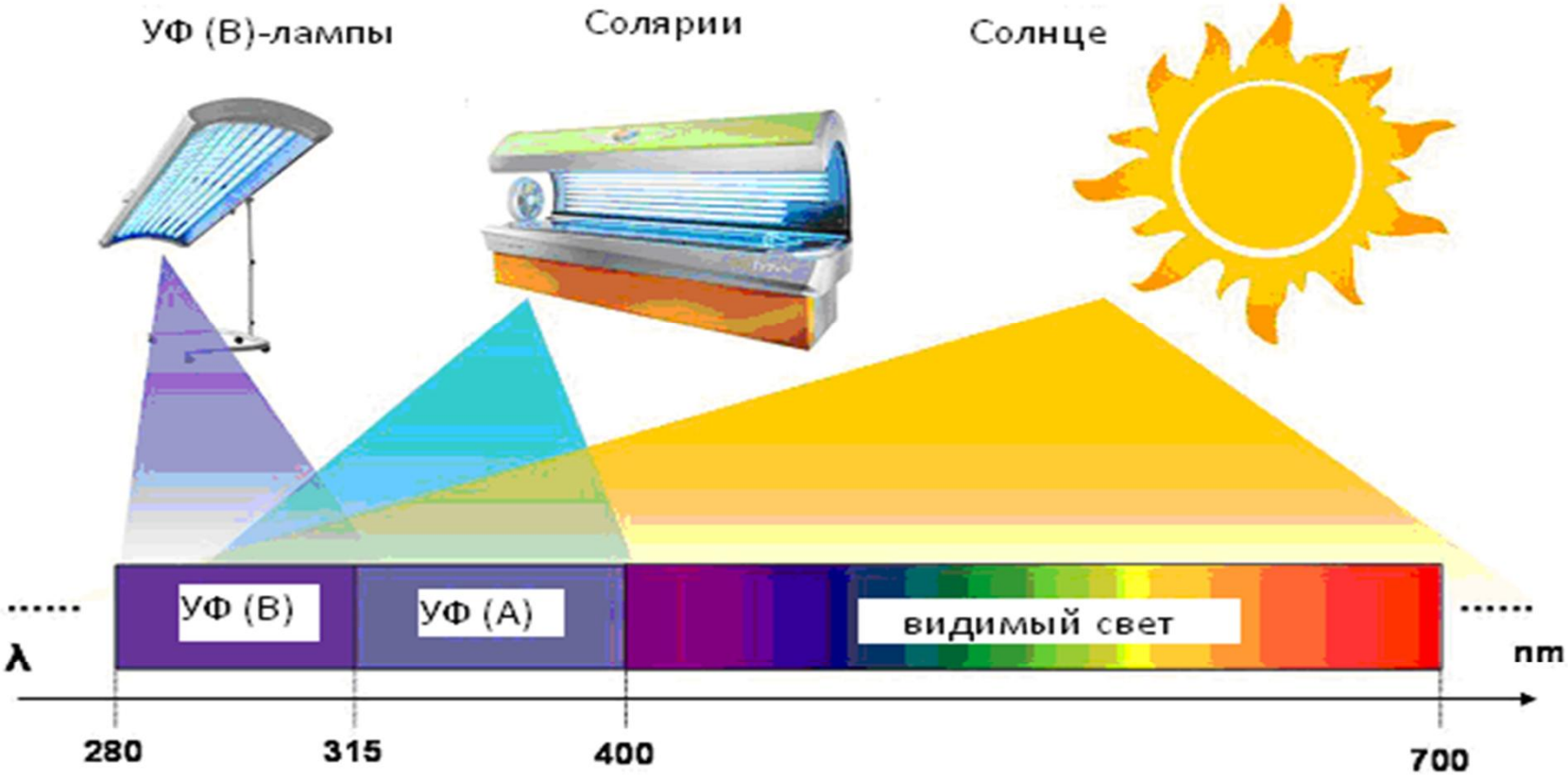
Кишечный транспорт Са++ 45-65%

Факторы, влияющие на уровень 25OHD в крови



Jacobs E T et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:585-590

ИСТОЧНИКИ УФ-ОБЛУЧЕНИЯ



Уровни 7-DHC и преD3 (нг/см2) в коже в зависимости от возраста

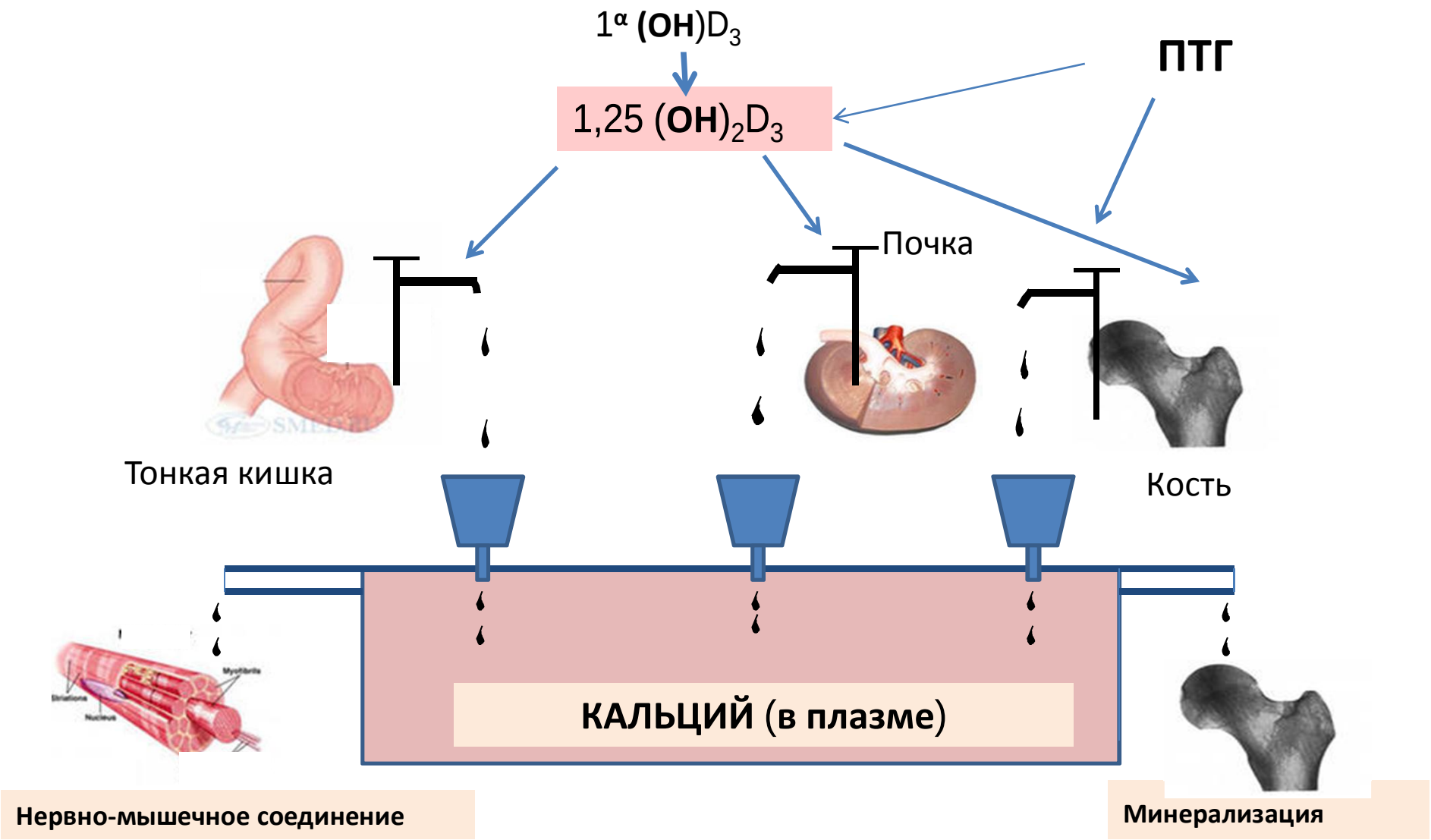
Возраст, лет	эпидермис		дерма		Эпидермис +Дерма преD3 в % по отношению к возрасту 8 лет
	7-DHC	преD3	7-DHC	преD3	
8	1,308	406	1,800	442	100
18	1,056*	346*	1.125**	368**	80
75	605**	144**	1,630**	168**	37
77	490**	141**	-	-	-
82	659**	163**	1,040**	183**	40

*P < 0,05; ** P < 0.001

J.MacLaughlin, M.F.Holick, J.Clin.Invest., 1985

Классические эффекты 1α-гидроксилированных производных витамина Д в регуляции уровней кальция и фосфора плазмы

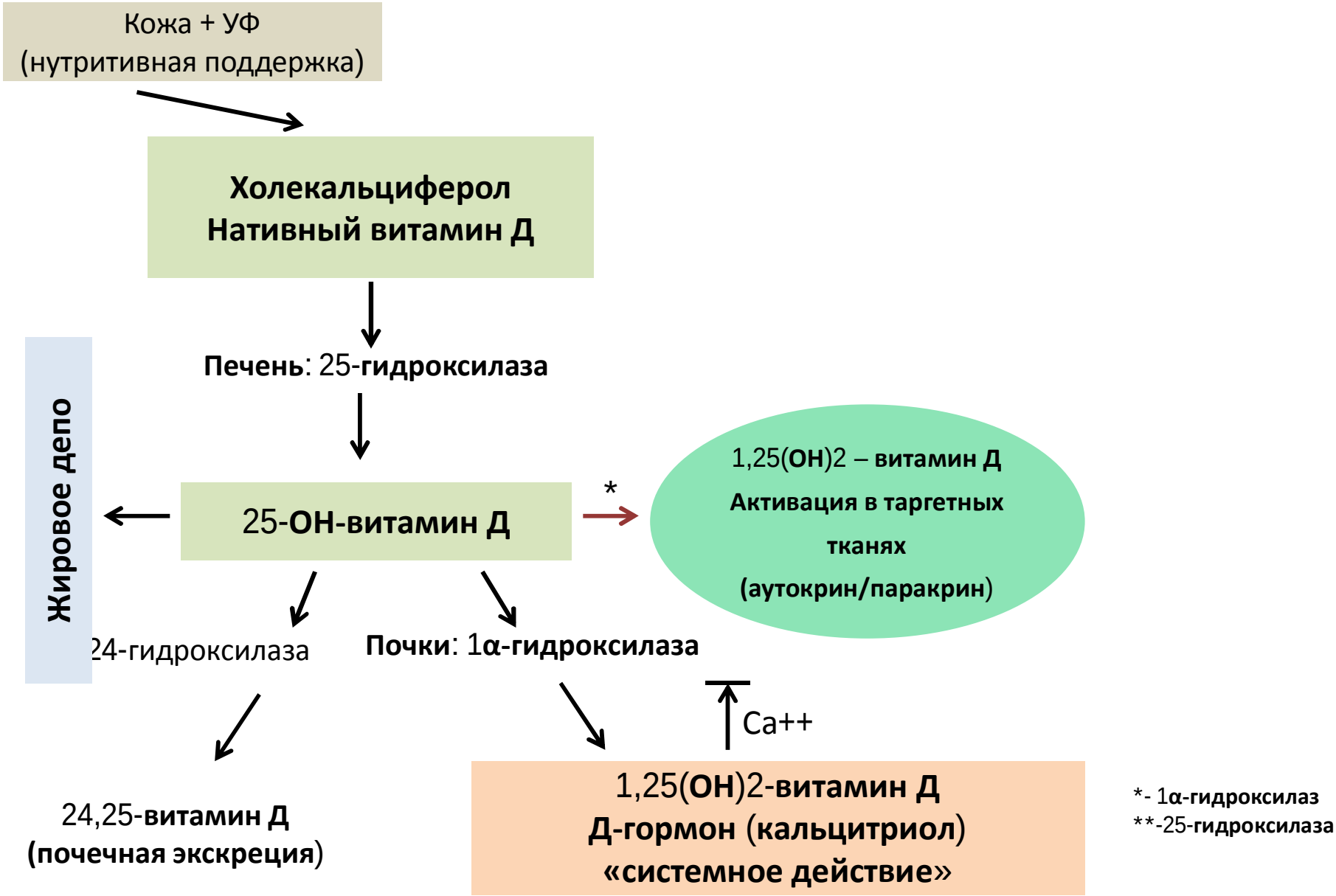
(по C.Christiansen, B.Riis)



Факторы риска дефицита витамина D

- Возраст старше 50 лет
- Отсутствие природного УФ-облучения, работа и отдых в помещении
- Грудное вскармливание
- Болезнь Крона
- Малабсорбция
- Муковисцидоз
- Темный цвет кожи
- Болезнь оперированного желудка
- Хронические болезни почек и печени
- Проживание севернее 40 градуса северной широты
- Ожирение
- Длительное применение препаратов ГКС, лития, антацидов, противосудорожных средств и др.
- Соблюдение вегетарианской диеты/питания
- Низкая физическая активность

Витамин Д


Кожа + УФ
(нутритивная поддержка)
Холекальциферол
Нативный витамин Д
Печень: 25-гидроксилаза
Жировое депо
25-ОН-витамин Д
*
1,25(ОН)2 – витамин Д
Активация в таргетных тканях
(аутокрин/паракрин)
24-гидроксилаза
Почки: 1α-гидроксилаза
Ca++
24,25-витамин Д
(почечная экскреция)
1,25(ОН)2-витамин Д
Д-гормон (кальцитриол)
«системное действие»
*- 1α-гидроксилаз
**-25-гидроксилаза

D-**гиповитаминоз и** D-**недостаточность (дефицит)**

2 основные формы:

1. **Дефицит витамина** D, т.е. природной прогормональной формы.

Причины: недостаточная инсоляция и недостаток поступления с пищей (несбалансированное питание), ношение закрывающей тело одежды

Снижение концентрация 25OHD3 ниже 30 нг/мл сопровождается **снижением образования** активного метаболита - 1,25(**OH**)2D3;

Пороговые значения 25**OH**D3,
необходимые для **поддержания уровня продукции**
1,25(**OH**)2D3 составляют 12-15 **нг/мл** (30-35 **нмоль/л**)

(Chapui V., Meunier P., 1997)

Если уровень 25**OH**D3 **менее** 10 **нг/мл** –
нативный витамин **D неактивен**!

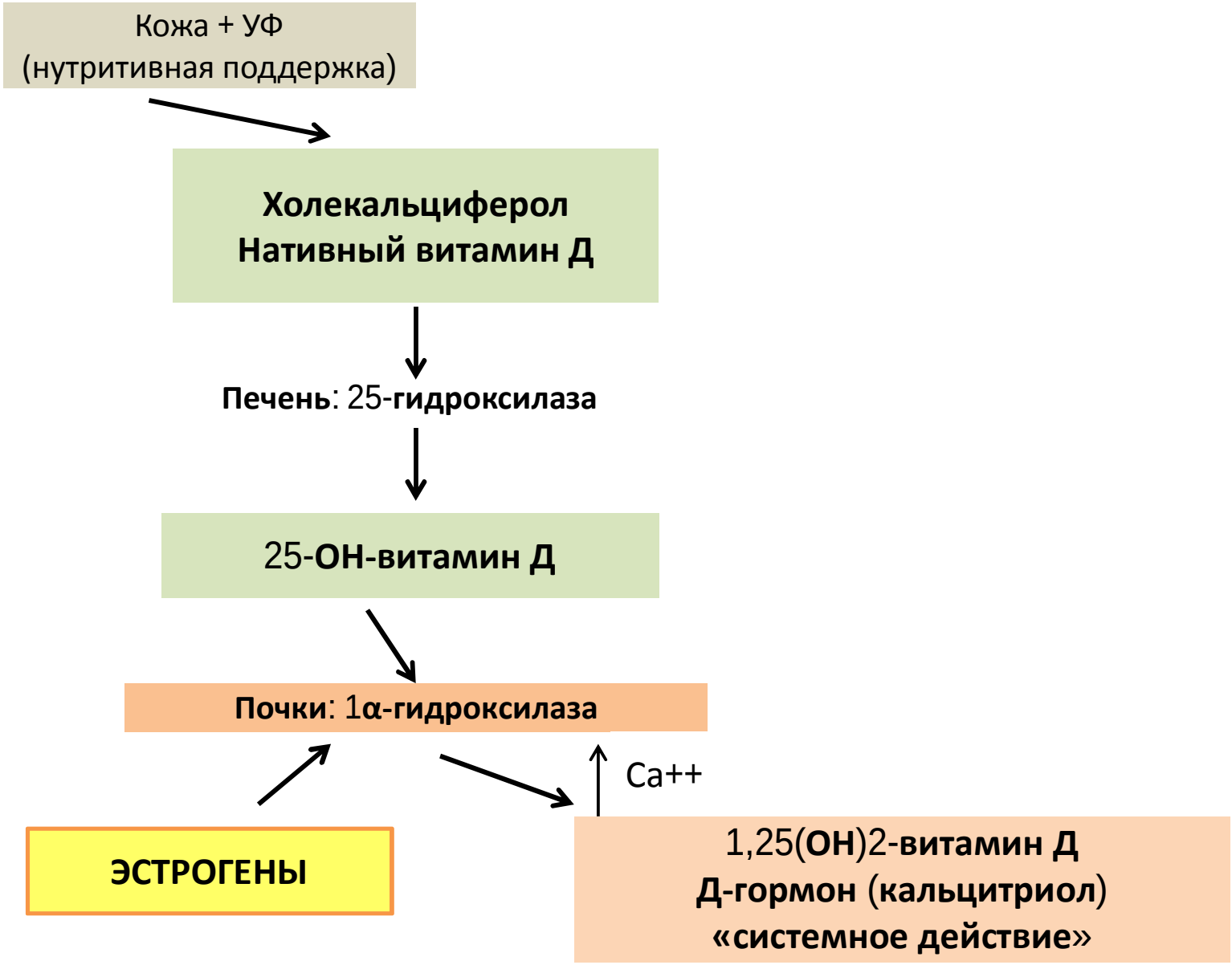
2-й тип D-дефицита:

- снижение **рецепции D-гормона** в тканях

- **резистентность к D-гормону** (обычно у стариков, функция возраста), прежде всего, в тканях-органах мишенях (в почках, кишечнике и костях)

Причина – **снижение синтеза белков рецептора к** 1,25(**OH**)2D3

Постменопаузальный остеопороз



Главную роль в развитии постменопаузального остеопороза играют:

1. увеличение вымывания кальция из костной ткани
2. сопутствующая супрессия ***паратиреоидного гормона***
3. и/или продукция цитокинов
4. снижение уровня ***эстрогенов***

⇓

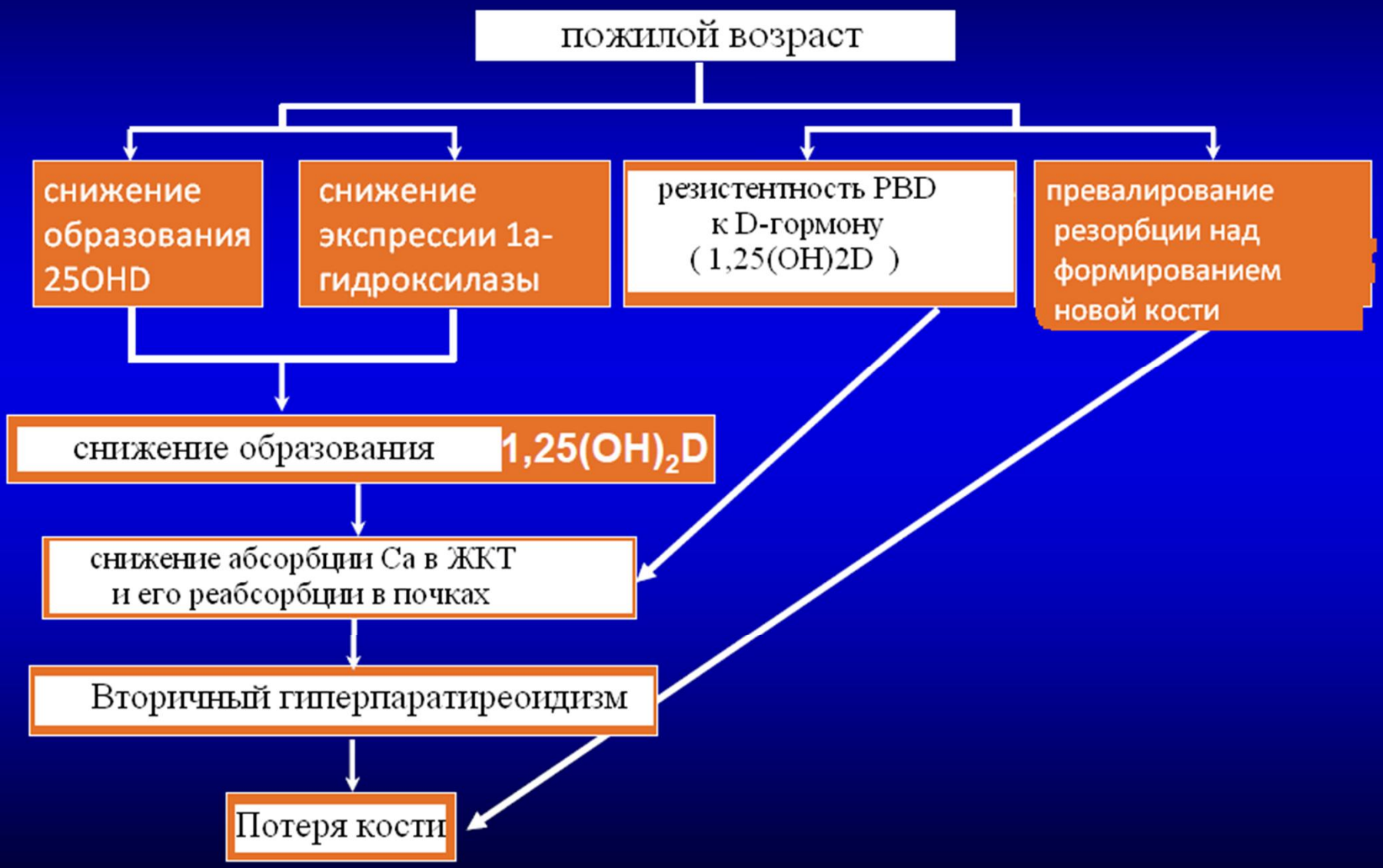
Мальабсорбция кальция + подавление других эффектов кальцитриола

Сенильный остеопороз характеризуется

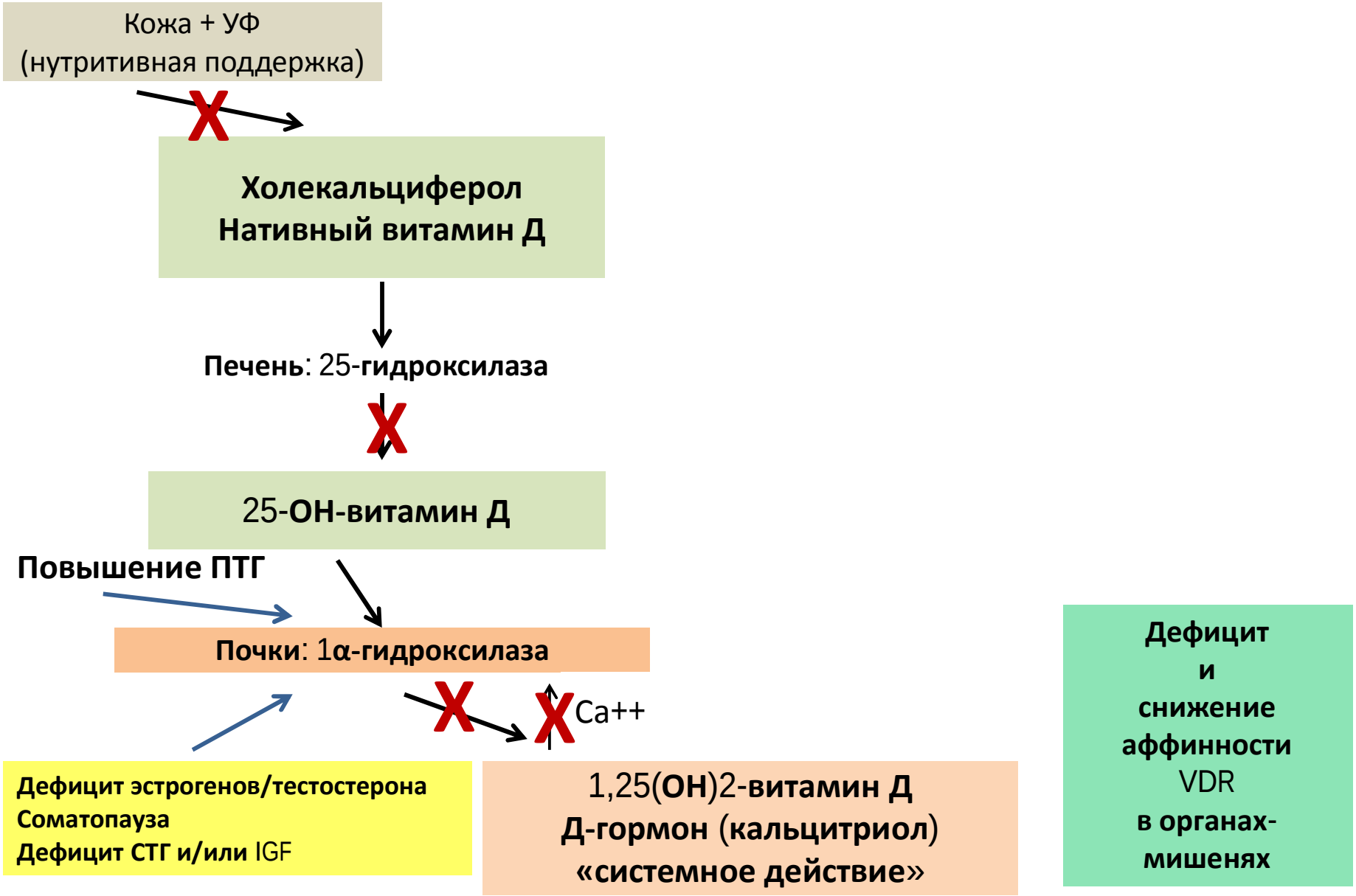
- разобщением процессов ремоделирования костной ткани (снижение образования костной ткани на фоне повышения в некоторой степени резорбции костной ткани)

Центральным и первичным патогенетическим звеном инволютивного остеопороза является снижение в почках синтеза из витамина D кальцитриола в результате дефицита почечного фермента 1α-гидроксилазы

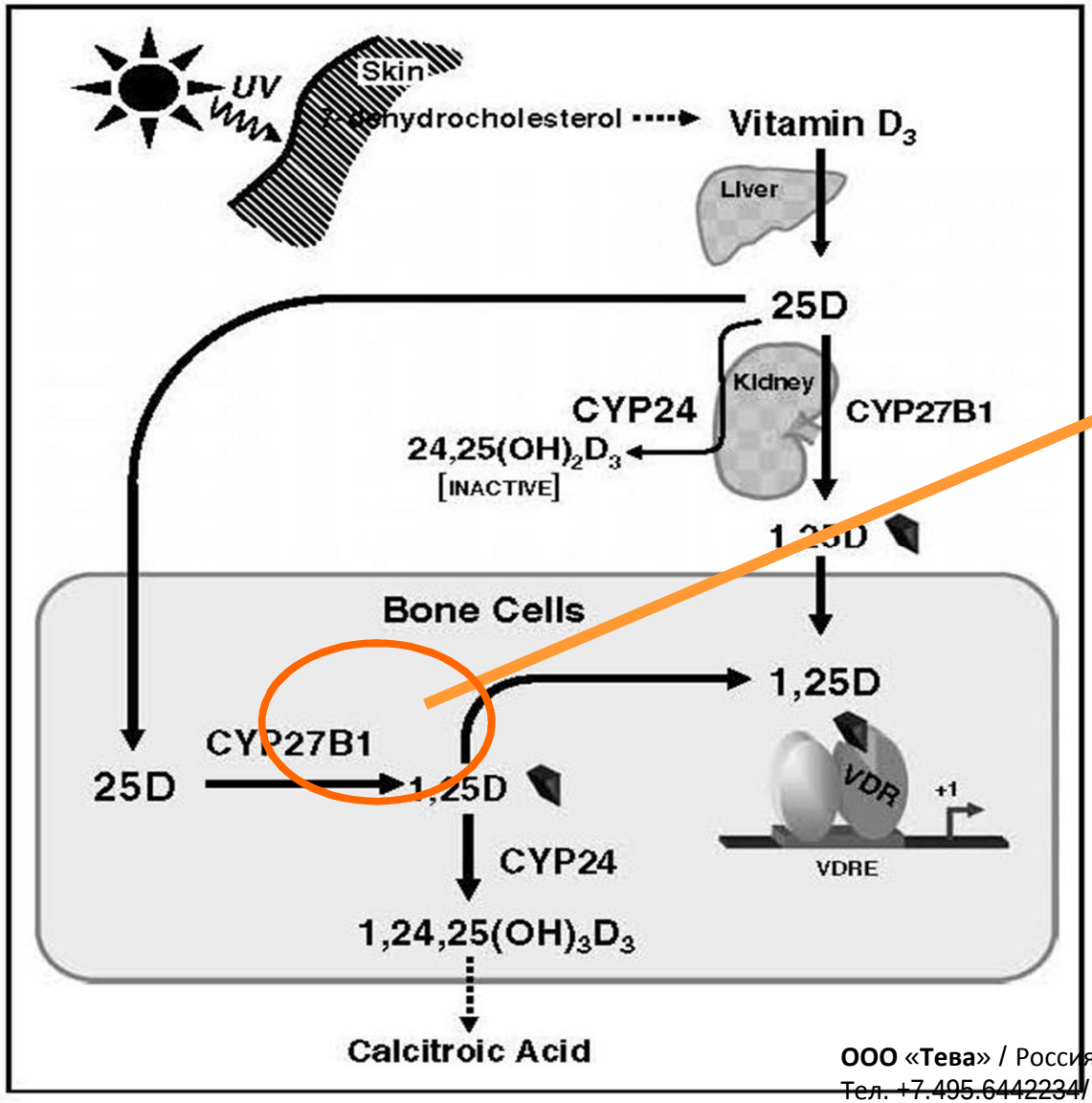
Возрастные изменения кальциевого гомеостаза и костного ремоделирования



Сенильный остеопороз



АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ 1,25(OH)D3 ВНУТРИ КЛЕТОК КОСТНОЙ ТКАНИ



1ά- ГИДРОКСИЛАЗА

АКТИВНОСТЬ В КОСТНОЙ ТКАНИ НЕ ЗАВИСИТ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ 1,25(OH)D **В КРОВТОТОКЕ**

УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ СНИЖАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ СТАРЕНИЯ И МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТЕЙ

ООО «Тева» / Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2/
Тел. +7.495.6442234/ Факс +7.495.6442235/36/ www.teva.ru/

Факторы снижения активности 1α-гидроксилазы

- возраст старше 65 лет (снижение активности данного фермента начинается **уже с** 50 **лет**, достигая 40% нормы в возрасте 65 лет — основа **инволюционного** остеопороза)
- дефицит эстрогенов (ведущий механизм патогенеза ПМО)
- дефицит тестостерона
- прием ГКС (прямое ингибирующее влияние на 1α-гидроксилазу)
- снижение уровня соматотропного гормона
- дефицит инсулина (снижение синтеза 1α-гидроксилазы)
- высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α и др.)

Дефицит 1α-гидроксилазы и нарушение образования кальцитриола — одно из центральных звеньев в патогенезе **любых типов остеопороза**

Дефицит рецепторов витамина D (VDR)

- зависит от количества и активности рецепторов и эстрогенной недостаточности
- сказывается на мальабсорбции кальция

НО!
В случае ПМО **эстрогенный дефицит** - основная причина, по отношению к нему снижение активности кальцитриола является вторичным

Клинические проявления дефицита витамина D

- нарушения минерализации костной ткани
- нарушения архитектоники
- потеря кортикальной кости, остеопороз, переломы
- уменьшение мышечной массы
- уменьшение скорости реакции
- нарушение нервно-мышечной передачи
- снижение когнитивных функций

+

Риск ССЗ

Риск онкологических заболеваний

Риск смертности

Падения

•В возрасте старше 65 лет ≈30% лиц падали хотя бы один раз на протяжении года

•Каждое 10-е падение приводит к переломам костей скелета

Мышечная слабость, обусловленная дефицитом витамина D

- Проксимальные мышцы нижних конечностей
- Тяжесть, боли в ногах, утомляемость
- Затруднения при подъеме по лестнице и со стула
- Затруднения в самообслуживании
- Уменьшение проходимого расстояния и скорости ходьбы
- Повышение риска падений и переломов

!!! **Устраняется при нормализации питания, приеме витамина D, инсоляции**

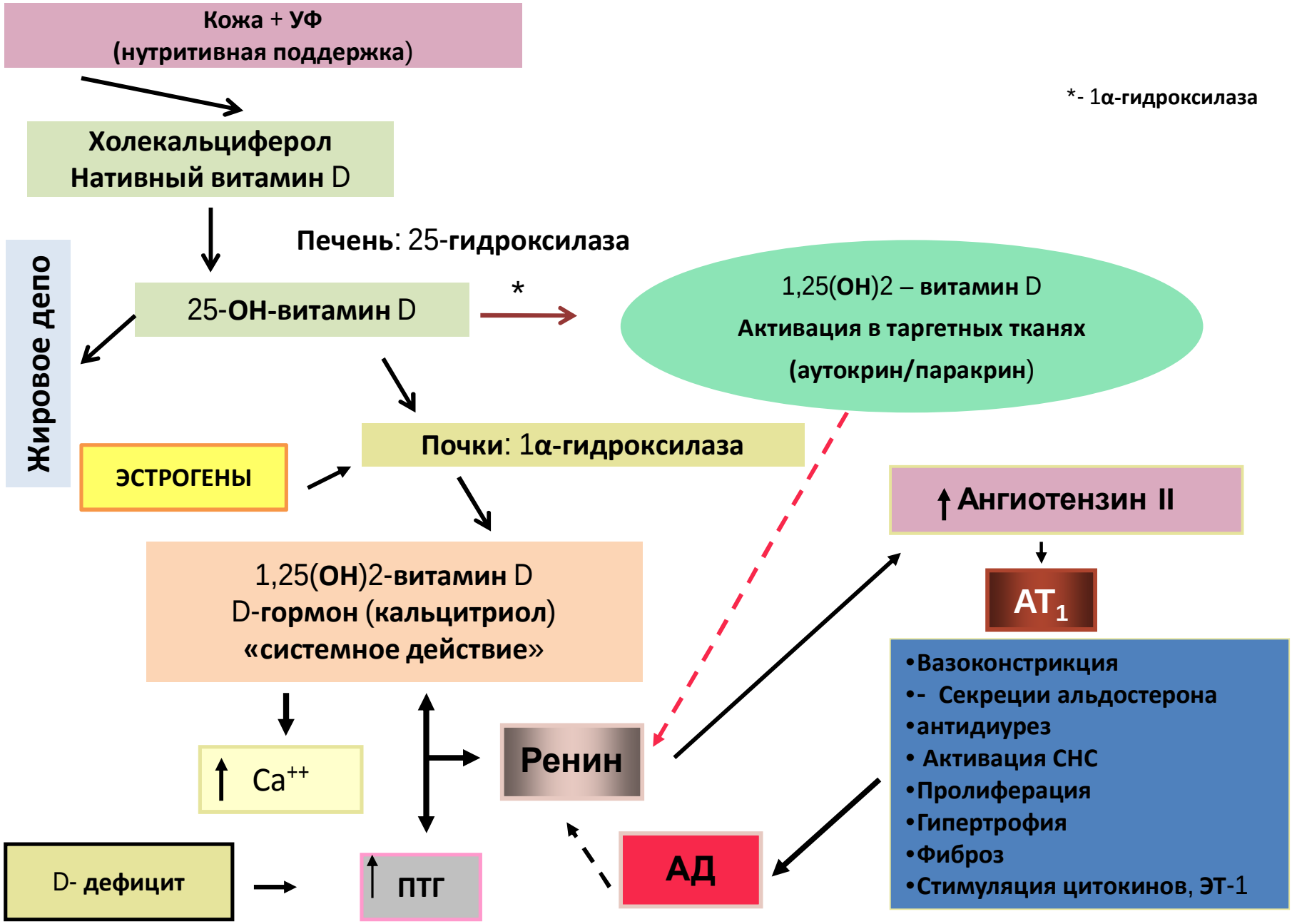
Заболевания/состояния, ассоциирующиеся с низким уровнем витамина D

- Остеопороз/Остеомаляция
- Мышечная слабость и повышение риска падений
- Полимиалгия
- Хроническая боль
- Сахарный диабет 1 и 2 типа
- Воспалительные заболевания ЖКТ
- Дегенерация макулы
- Артериальная гипертензия
- Острые сердечно-сосудистые события
- Заболевания периферических сосудов
- Легочная недостаточность

- Ревматоидный артрит
- Инфекции
- Толерантность к спортивным нагрузкам
- Когнитивные нарушения
- Рассеяный склероз
- Аутизм
- Депрессия
- Шизофрения
- Сезонная эмоциональная лабильность
- Рак
- Старение
- Общий риск смерти

Vitamin D deficiency and risk of diabetes I and II, Ulla Kampmann, october 2008

Патогенез витамина D и его взаимодействие с РААС



Диагностика дефицита витамина Д

- **Дефицит витамина** D -
  концентрация 25(**OH**)D <20 **нг/мл** (50 **нмоль/л**)

- **Недостаточность витамина** D –
  концентрация 25(**OH**)D 20-30 **нг/мл** (50-75 **нмоль/л**)

- **Адекватные уровни витамина** D –
  концентрация 25(**OH**)D **более** 30 **нг/мл** (75 **нмоль/л**)

(А I)

Целевой уровень 25(**OH**)D
при коррекции дефицита витамина D –
30-60 **нг/мл** (75-150 **нмоль/л**

Диагностика дефицита витамина Д

- Измерение уровня 1,25(OH)2D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D **не рекомендуется**, **но применимо** с одновременным определением 25(OH)D **при некоторых заболеваниях**, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1α-гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях)

(A II)

Профилактика

Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются:

- холекальциферол (D3)
- эргокальциферол (D2)

(B I)

Рекомендованные нормы потребления витамина D у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма потребления, МЕ	Уровень доказательности
Лица моложе 50 **лет**	600-800	**В**1
Лица старше 50 **лет**	800 -1000	**В**1
Беременность или лактация у женщин старше 18 **лет**	800-1200	**В**2

Рекомендованные нормы потребления витамина D у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма потребления, МЕ	Уровень доказательности
Для поддержания уровня 25(**OH**)D **более** 30 **нг/мл может потребоваться потребление**	не менее 1500-2000 МЕ D в сутки	**A** I
При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D	Доза в 2-3 **раза** превышающая суточную потребность возрастной группы	B I
Без медицинского наблюдения и контроля уровня 25(**OH**)D **в крови не рекомендуется назначение доз витамина** D **более** 10 000 **МЕ в сутки на длительный период** (> 6 **месяцев**)		**B**I

Лечение

- Рекомендуемым препаратом

для лечения дефицита витамина D является

холекальциферол (D3)

(А I)

Лечение дефицита витамина D
(уровень 25(OH)D в сыворотке <20 нг/мл)

- **<u>у взрослых</u>**
- рекомендуется начинать с суммарной **насыщающей дозы** колекальциферола 400 000 **МЕ**

  с использованием одной из предлагаемых схем,

  с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы

(B I)

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю *или* по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю *или* по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц – курс 2 месяца
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца
4	7 000 МЕ в день 8 недель внутрь	Вигантол**: 14 капель в день – 8 недель Аквадетрим: 14 капель в день - 8 недель

Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20-29 нг/мл) у пациентов из групп риска костной патологии

Рекомендуется использование

- **половинной** суммарной **насыщающей** дозы колекальциферола, равной 200 000 **МЕ** с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (B II)

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю *или* по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю *или* по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол **: 10 мл (1 флакон) внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4	7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь	Вигантол**:14 капель в день – 4 недели Аквадетрим: 14 капель в день - 4 недели

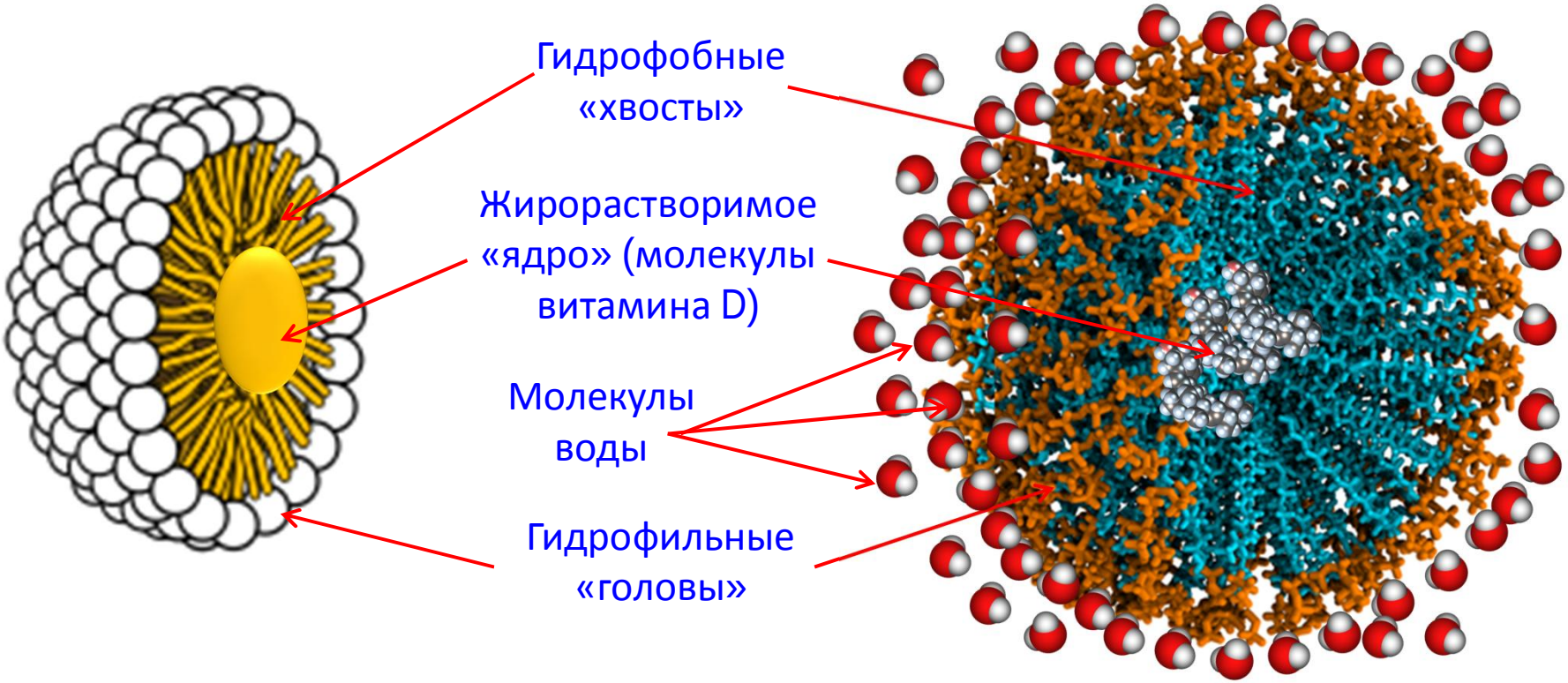
Всасывание витамина D в организме

- Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов, жирорастворимый витамин D должен эффективно всосаться в кровь и, затем в другие ткани организма.
- Скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки.
- Всасывание витамина D существенно зависит от присутствия других веществ (жиров, желчных кислот).

Prog Clin Biol Res. 1981;77:119-35.

Аквадетрим

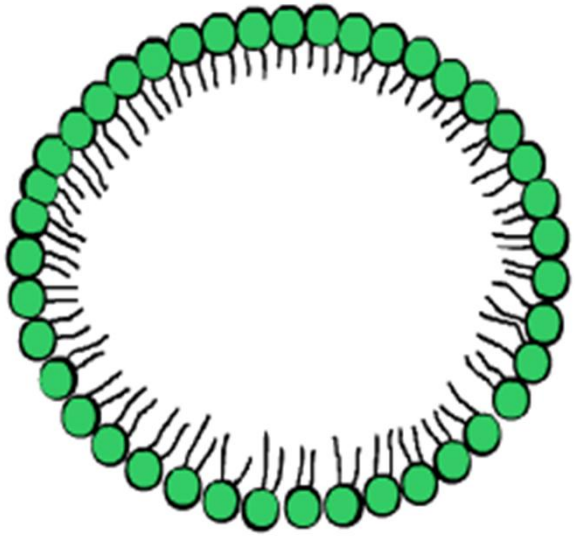
АкваДетрим®
(Колекальциферол)
водный раствор витамина Д3
капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл
10 мл
АкваДетрим®
(Колекальциферол)
водный раствор витамина Д3
капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл
medana

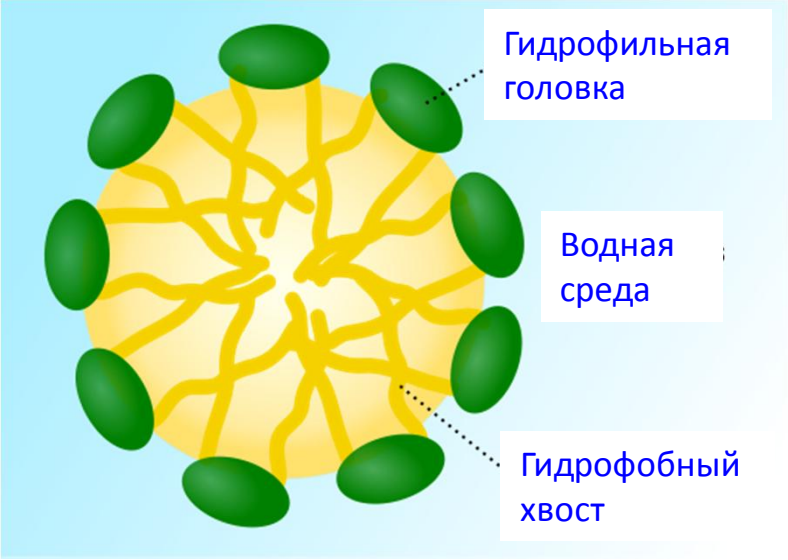


Мицеллы - наночастицы (10…1000 **нм в диаметре**) **с «жировой начинкой»** (**содержащей витамин** D) **и гидрофильной оболочкой**, **которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора.**

Мицеллообразование – энергетически выгодно

- Поскольку гидрофобные хвосты амфифильных молекул выталкиваются из водного раствора, энергетически выгодной является такая конфигурация, в которой гидрофобные концы «скрыты» от растворителя, а гидрофильные концы молекул, наоборот, максимально взаимодействуют с молекулами воды.

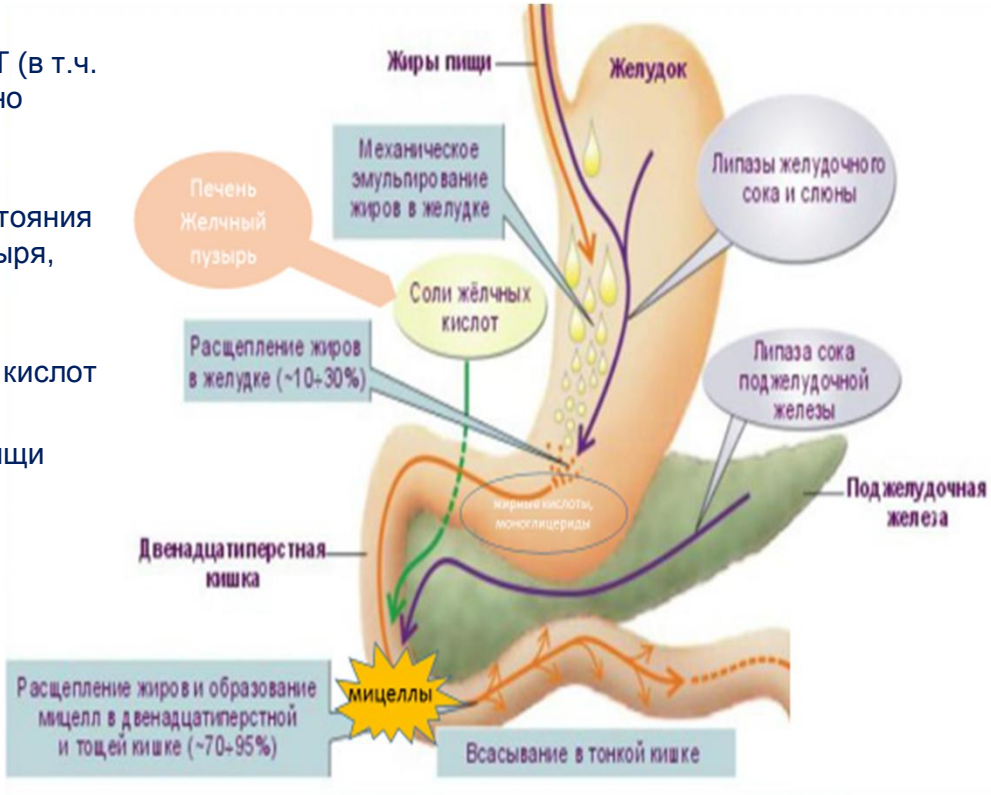




Всасывание жиров и витамина D в организме

Всасывание жиров в ЖКТ (в т.ч. витамина D) существенно зависит от:

- функционального состояния печени, желчного пузыря, желудка, кишечника
- присутствия желчных кислот
- состава съеденной пищи



Адаптировано из: «Витамин D. Смена парадигмы.». Громова О.А. Торшин И.Ю. Москва, Геотар-Медиа, 2017.

акрихин
Люди заботятся о Людях

Влияние продуктов на всасывание витамина D

Ускоряют процесс образования мицелл	Замедляют процесс образования мицелл
ПРОДУКТЫ, БОГАТЫЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРАМИ •Орехи •Треска •Оливковое масло •Сардины •Скумбрия •Сельдь	**ПРОДУКТЫ, БОГАТЫЕ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫМИ ЖИРАМИ:** •Маргарин •Майонез •Жареный бекон •Колбаса с жиром •Свиной жир •Жирные торты и пирожные

≠

Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов 2014 г
Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. — М.: ПедиатрЪ, 2018. — 96 с.

акрихин
Люди заботятся о Людях

Группы риска с нарушениями пищеварения и сниженной способностью мицеллировать и усваивать витамин D3

Заболевания:

- холестаз
- стеатогепатит
- панкреатит
- муковисцидоз

Другие факторы:

- Пожилой возраст
- диета (пальмитиновая кислота, маргарин)
- прием некоторых лекарств: (антациды, кортизол, барбитураты, дифенин)

мицеллирование в кишечнике резко снижено или отсутствует

Препарат выбора – Аквадетрим, таблетки растворимые (содержит компоненты для мицеллообразования)

акрихин
Люди заботятся о Людях

Аквадетрим таблетки растворимые

2 **формы**:
Колекальциферол (витамин D3) 500 МЕ №60
Колекальциферол (витамин D3) 500 МЕ №90

Лекарственная форма и описание:
Таблетки растворимые, круглые плоскоцилиндрические от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской

Показания к применению:
•Профилактика и лечение дефицита витамина D
•Профилактика и лечение рахита
•При комплексном лечении остеопороза, в т.ч. менопаузального

Производство:
АО Акрихин (Россия)

РУ: ЛП-005421 от 25.03.2019, **безрецептурный статус**

Товар доступен для заказа с 15 **июля** 2019!

акрихин
Люди заботятся о Людях

Основные преимущества препарата Аквадетрим, растворимые таблетки

- Единственные таблетки витамина D в России, зарегистрированные как лекарственный препарат[1]
- Удобно принимать - таблетки Аквадетрим можно растворить в воде или во рту, когда и где удобно[2]
- Удобно дозировать – не нужно делить таблетку при минимальной суточной дозе
- Легко всасываются и усваиваются даже при незрелой пищеварительной системе маленьких детей[3]
- Аквадетрим рекомендован детям, начиная с возраста 4-х недель, и подходит для всей семьи[4]

1. По состоянию на 01.07.2019, ГРЛС: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%D0%90%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BC&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 2. ИМП Аквадетрим от 25.03.19 – согласно разделу «Особые указания» при отсутствии воды таблетку можно растворить во рту. 3. О. А. Громова, И. Ю. Торшин Витамин D-смена парадигмы/Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой-М., ТОРУС-ПРЕСС, 2015 Мицеллированные (водорастворимые) растворы витамина D (к ним относится препарат «Аквадетрим») обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава рациона, приема лекарственных препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот; 4 ИМП Аквадетрим от 25.03.19

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D целесообразен прием

высоких доз колекальциферола
(6 000-10 000 МЕ/сут.)
в ежедневном режиме

(B II)

Дополнительные рекомендации

- Всем лицам рекомендуется адекватное возрасту **потребление кальция** с пищей
- При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания необходимо **применение добавок кальция** для обеспечения суточной потребности в этом элементе

(A I)

КАЛЬЦИЙ

Участие в процессах:

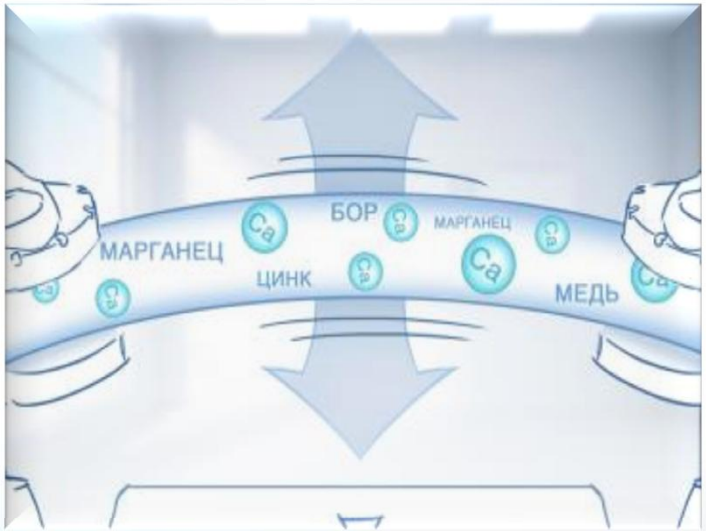
- нервно-мышечного возбуждения;
- мышечного сокращения;
- свертывания крови;
- проницаемости клеточных мембран;
- активности более 1000 ферментов (Са-АТФ-азы и др.);
- ПОЛ

Параметры:

Кровь:

2,2-2,8 ммоль/л

Остеотропные минералы стимулируют синтез коллагена и непосредственно участвуют в формировании костного матрикса[1]

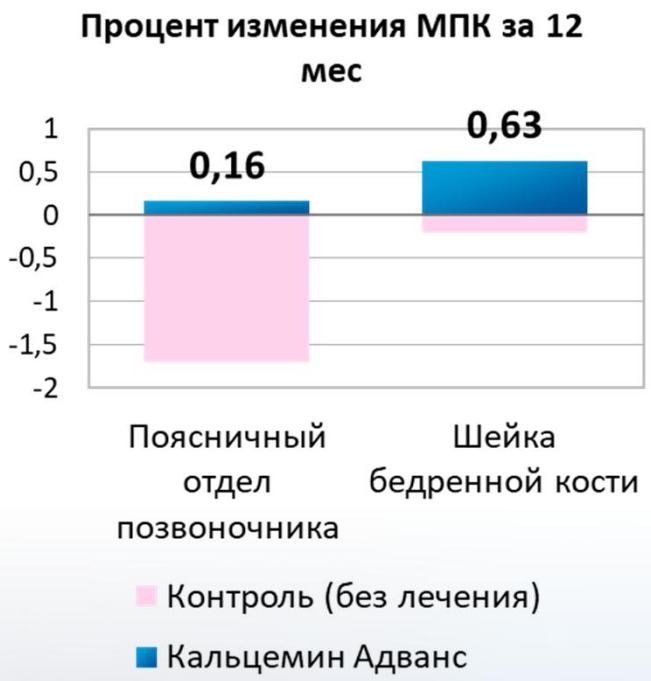


Благодаря двойному действию кальция, витамина D и минералов увеличивается минеральная плотность и эластичность костной ткани[2]

1 – Дыдыкина И.С. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 38/2013

2 - Громова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. Лечащий врач, май 2014, №5

В 12-ти месячном исследовании эффективности и безопасности Кальцемина Адванс у женщин с остеопенией выявлено положительное влияние на состояние костной ткани



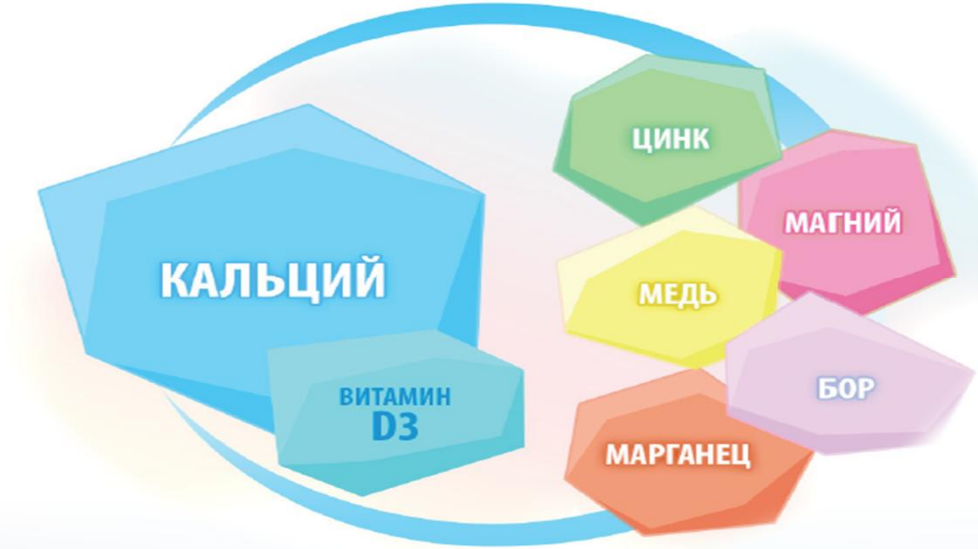
По результатам проведенного исследования «Профилактика первичного остеопороза препаратом Кальцемин Адванс», выполненного в Центре профилактики остеопороза ГУ Института ревматологии РАМН под руководством профессора, д.м.н. Л.И. Беневоленской.

- Положительная динамика МПК*.
- Уменьшение выраженности болей через 3, 6 и 12 месяцев.
- Отсутствие гиперкальциемии и повышения экскреции кальция с мочой.
- Хорошая переносимость.
- Значимо больше пациентов, принимавших Кальцемин Адванс, отметили достоверное улучшение качества жизни по ВАШ (32% vs 14%).
- Снижение уровня маркеров костной резорбции.

Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза. // РМЖ. 2008. №6, с. 409-413.
Никитинская О.А. Опыт применения препарата Кальцемин Адванс у женщин в постменопаузе с остеопенией // Медицинский совет, 2009. № 3. с. 54–57.

Влияние дефицита магния на костную ткань, развитие и поддержание остеопороза [2]

Кальцемин Адванс содержит кальций, витамин D и остеотропные минералы, которые способствуют синтезу коллагена



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ