ВИТАМИН D – МЕТАБОЛИЗЪМ И БИОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ

Р. Михайлов, Д. Стоева и Б. Пенчева
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

VITAMIN D: METABOLISM AND BIOLOGICAL EFFECTS

R. Mihaylov, D. Stoeva and B. Pencheva
Clinical Laboratory, University Hospital “Tzaritza Joanna – ISUL” – Sofia

Резюме:

Витамин D е открит през 1782 г., но е изолиран през 1920 г. Човешкият организъм си доставя този витамин по два пътя: а) ендогенно – чрез синтез в кожата с помощта на ултравиолетовите В лъчи (UVB), и б) екзогенно – чрез животинска и растителна храна. От червата посредством хиломикроните и от кожата мастноразтворимият витамин D постъпва в лимфата и след това във венозната циркулация. Тук той се свързва с протеини: 85-90% с витамин D свързващи протеини (DBP), 10-15% с албумин и само под 1% се намира в свободна форма. От циркулацията витамин D постъпва за хидроксилиране до 25-хидроксивитамин D (25-OH-D или калцидиол). Това е главният циркулиращ метаболит на витамин D. Част от циркулиращия калцидиол се хидроксилира в проксималните тубули на бъбреците до 1,25-хидрокси витамин D (1,25-OH-2D3 или 1,25 (OH)2D), известен като калцитриол, хормонално активен метаболит на витамин D. Локален синтез на калцитриол се среща в много клетки и тъкани. За вътреклетъчното си действие, витамин D използва ядрени рецептори (ВДР), открити през 1988 г. Сега се знае, че витамин D не е само “витамин на костите“, но участва в регулацията на клетъчната пролиферация и диференциация, възпалителните процеси, реакциите на имунната и ендокринната система, включително RAS, инсулиновата резистентност и липидния метаболизъм. Дискутира се ролята му при редица социалнозначими заболявания

Ключови думи: витамин D, калцидиол, калцитриол, витамин D-рецептор, витамин D-свързващ протеин

Адрес за кореспонденция: *Д-р Росен Михайлов, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, ул. „Бяло море“ № 8, 1527 София*

Summary:

Vitamin D was discovered in 1782 but isolated in 1920. The human body provides this vitamin in two ways: a) endogenously – via synthesis in the skin by ultraviolet B rays (UVB) and b) exogenously – through animal and plant food. From the intestines through the chylomicrons and from the skin the fat-soluble vitamin D enters the lymph and then the venous circulation. Here it binds to proteins: 85-90% with vitamin D binding proteins (DBP), 10-15% with albumin and only less than 1% is in a free form. Coming from the circulation Vitamin D is hydroxylated to 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D or calcidiol). This is the major circulating metabolite of vitamin D. Some of the circulating calcidiol is hydroxylated in the proximal tubules of the kidney to 1,25-hydroxy vitamin D (1,25-OH-2D3 or 1,25 (OH)2D) known as calcitriol, hormonally active metabolite of vitamin D. Local synthesis of calcitriol is also found in many cells and tissues. For its intracellular action vitamin D uses nuclear receptors (VDR) found in 1988. Now it is known that vitamin D is not only "bone vitamin", but it is involved in the regulation of cell proliferation and differentiation, inflammation, immune system and endocrine system, including RAS, insulin resistance and lipid metabolism.

Key words: vitamin D, calcidiol, calcitriol, vitamin D receptor, vitamin D binding protein

Address for correspondence: *Rossen Mihaylov, M.D., Clinical Laboratory, University Hospital “Tzaritza Joanna – ISUL”, 8, Byalo more St., Bg – 1527 Sofia*

Общи данни

Витамин D е открит през 1782 г. и е изолиран едва в началото на 1920 г. Сега е познат като прохормон. През 1935 г. е установена химичната му структура чрез ултравиолетово облъчване на 7-дехидрохолестерола [7, 8, 20, 26]. Витамин D е известен като калциферол и включва група от мастно разтворими секостероли. От познатите пет форми за организма имат значение витамин D2 (ергокалциферол), синтезиран от ергостерола, и витамин D3 (холекалциферол), синтезиран от дихидрохолестерол. Химичната структура на витамин D2 е много близка до тази на D3 и много често те се използват взаимнозаменяемо. След 1970 г. усилията са насочени към проучване ролята на този витамин в ендокринната и костната система, в чревната абсорбция на калций, желязо, магнезий, фосфат и цинк. Витамин D-рецептори присъстват в много органи, като панкреас, черва, мускули и нервна система [8, 14, 17]. През 1971 г. е идентифициран 1,25-дихидроксивитамин D3, активен метаболит на витамин D. През 21-ви век усилията са насочени към откриването на **витамин D рецепторите (ВДР)** и неговите допълнителни плейотропни функции в бъбреците, сърцето и имунната система. Той има противовъзпалително, антиапоптозно и антифиброзно действие. Витамин D е важен за поддържането на хомеостазата чрез регулиране на секрецията на хормони, клетъчна пролиферация и диференциация [17, 19]. Въпреки това остават много спорни въпроси относно оптималното физиологично ниво, хипо- и хипервитаминозата и ролята му при различни социално значими заболявания [1, 5, 7, 15, 22].

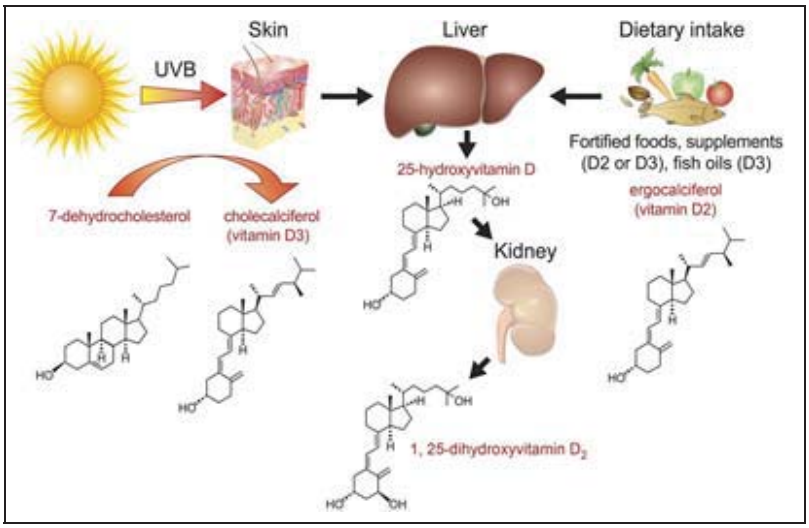
Синтез на витамин D

Разпространението на витамин D е относително слабо както в животинския, така и в растителния свят. Организмът си осигурява витамин D основно по два начина (фиг. 1) [16]:

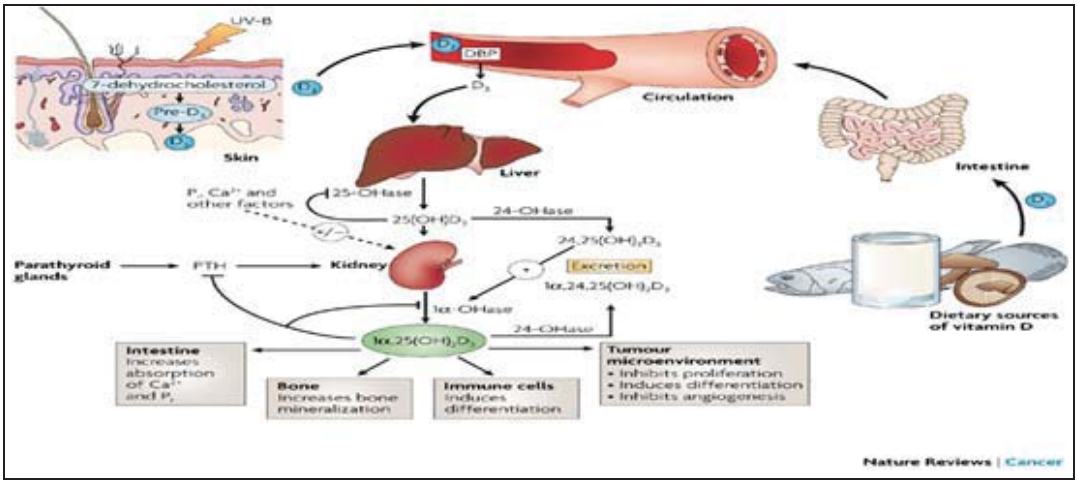
1. **Ендогенно,** чрез синтез на витамин D с помощта **на ултравиолетовите B лъчи (UVB)** от слънцето, които се абсорбират през кожата (витамин D3). Синтезът на витамин D3 в кожата е основният естествен източник на витамина. В субдермалните слоеве под действието на UVB лъчите 7-дехидроксихолестерол (провитамин D) се превръща в превитамин D. Последният под влияние на телесната температура изомеризира до витамин **D3 (холекалциферол).** Предшественикът на витамин D3 – 7-дехидрохолестерол, се произвежда в относително големи количества (10 000 до 20 000 IU) след около 30-минутна експозиция на UVB лъчи. 7-дихидрохолестеролът реагира с UVB с дължина на вълната между 290 и 315 nm. Витамин D се произвежда в два вътрешни слоя на кожата – базалния рогов и спинозния рогов [2, 3, 24].

2. **Екзогенно** – приемане чрез растителна и животинска храна или като хранителна добавка и последваща абсорбция през чревния тракт. За съжаление тази доставка е малка (около 10%) поради ниското съдържание на витамина в храната. С растителната храна се доставя главно витамин D2, а с животинската – витамин D3. Относително по-богати на витамин D са предимно мазни риби (включително сьомга, сардини, треска, риба тон, камбала), черен дроб, млека, сирена, яйчен жълтък, някои ядки и други. Витамин D, който получаваме с храната и чрез UVB лъчите, е **биологично инертен** и трябва да се подложи на **хидроксилиране** в тялото, за да се активира (фиг. 2) [7, 30]. От кожата и червата мастно разтворимият витамин D (D2 и D3) чрез хиломикроните постъпва в лимфата и след това във венозната циркулация. Тук става свързване на витамин D с протеини [24]: а) предимно витамин D-свързващи протеини (DBP) (около 85-90%), б) албумин (около 10-15%) и в) под 1% се намира в свободна форма. DBP транспортират D2 и D3, както и техните метаболити, но най-голям афинитет имат към калцидиола. Основната роля на DBP е да поддържат стабилни резервите на витамин D в организма. От циркулацията витамин D (D2 и D3) постъпва в черния дроб. Тук витамин D се хидроксилира от 25-хидроксилази (микрозомална CYP2R1 и митохондриална CYP2A1) до 25-хидрокси витамин D (25(OH)D), известен още, като 25-хидроксихолекалциферол или **калцидиол)**. Това е **главният циркулиращ метаболит** на витамин D. Неговият полуживот е 2-3 седмици. Нивото на калцидиола е **индикатор за статуса на витамин D** в тялото. Една част от циркулиращия калцидиол се хидроксилира в проксималните тубули на бъбреците чрез друг ензим, 1α-хидроксилаза (CYP27B1). Постъпилият в бъбреците калцидиол се трансформира в биологично активната форма на витамин D, а именно 1,25-дихидрокси витамин D (1,25(OH)2D3 или 1,25(OH)2D)), известен още като **калцитриол.** Малка част от хидроксилирането на витамин D се осъществява в други тъкани и клетки на имунната система. Активността на ензима 1α-хидроксилаза (CYP27B1) е под контрол на плазмения паратиреоиден хормон (ПТХ) и фибробластния растежен фактор 23(FGF23), в отговор на серумния калций и фосфор и представлява стъпка, ограничаваща скоростта в синтетичния път. **Калцитриолът е биологично активната форма на**

витамин D. Той се транспортира до клетки на различни органи, където влияе на биологични процеси чрез активиране на ВДР. Някои органи образуват локално калцидиол, който има клетъчно специфични действия – пролиферация, диференциация и имунна регулация [8]. Калцитриолът повишава нивото на калций (Ca^{2+}) в кръвта чрез увеличаване усвояването на калций от червата в кръвта и евентуално увеличение на отделянето на калций в кръвта от костите [28, 30]. Калцитриолът циркулира като хормон и регулира концентрацията на калций и фосфат и насърчава растежа и ремоделирането на костите [3, 4, 6]. Най-висока е концентрацията на калцидиола в плазмата (20-150 nmol/L или 8-60 ng/mL), но най-висок е неговият пул в мастната тъкан и мускулите. Катаболният ензим 24-хидроксилаза (CYP24A1) е отговорен за превръщането на калцидиола и основно на калцитриола в неактивни, разтворими метаболити, които се елиминират с помощта на жлъчката чрез фекалите и много малка част чрез урината [17, 30].



Фиг. 1. Синтез на витамин D (по [16])



Фиг. 2. Метаболизъм на витамин D (по [7])

ВРЪЗКА НА ВИТАМИН D С КАЛЦИЯ, ФОСФОРА И ПАРАТИРЕОИДНИЯ ХОРМОН

Витамин D е важен за усвояването на калций в червата и поддържане на балансирани концентрации на серумния калций и фосфор, необходими за минерализацията на костите и тяхното ремоделиране от остеобласти и остеокласти [7, 17, 25]. Той заедно с калция предпазва по-възрастните хора от остеопения и остеопороза. **Серумният калцидиол е общоприет показател за статуса на витамин D, но няма универсално референтно ниво**. Съществува обратна връзка между серумния калцидиол и серумния паратиреоиден хормон (ПТХ) до определено ниво на първия. Паратиреоидният хормон е основен фактор за поддържане нормалните серумни концен-

трации на калций и фосфат и се регулира чрез нивата на калцитриола и серумния калций. Той е основният стимул за синтез на активния метаболит калцитриол. Хипофосфатемията също така насърчава производството на 1α-хидроксилаза и по този начин се увеличава калцитриолът. Последният стимулира чревната абсорбция на калций и фосфор и заедно с ПТХ увеличава дисталната тубулна калциева реабсорбция [17, 25, 30]. Дефицит на калцитриол води до вторичен хипертиреоидизъм, защото 1,25OH2D3 насърчава към хиперплазия паратиреоидната жлеза чрез загуба на способността за дорегулиране експресията на ВДР в жлезата. Крайният резултат е увеличение на ПТХ в серума и абнормен баланс на Са и Р [25]. Повишени ПТХ и хиперфосфатемия наскоро бяха идентифицирани отново като рискови фактори за смъртност при пациенти на диализа [1, 18, 21].

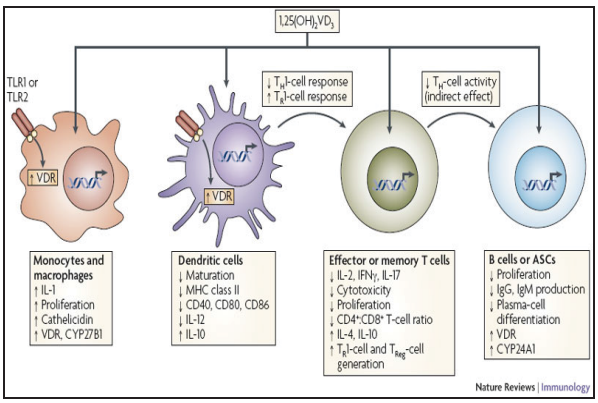
Откриване и роля на рецепторите на витамин D

През 21. век проучванията са насочени към ВДР и техните допълнителни плейотропни функции в бъбреците, сърцето и имунната система [1, 3, 8, 30]. ВДР гените принадлежат към семейството на ядрените хормонални рецептори. Само преди няколко години витамин D бе известен като "витамин на костите“. Сега се знае, че почти всяка тъкан и клетъчен тип в тялото имат рецептори за витамин D [8, 14, 17, 24]. Наскоро ВДР са изолирани в тъкани, различни от чревния епител, дисталните бъбречни тубули и остеоцитите. Установени са в надбъбречните жлези, паращитовидните жлези, сърцето, плацентата, хипофизата, яйчниците, тестисите, млечната жлеза, кожата, хепатоцитите, жлъчните клетки, промиелоцитите, тимуса, нервната тъкан, лимфоцитите и дебелото черво. 1α-хидроксилаза е установена в дебелото черво, кожата, лимфните възли, панкреаса, надбъбречните жлези, гръбначния и главния мозък, моноцитите и макрофагите и др. Това е показател за локалното производство на 1,25(OH)2D [3]. Откритието на рецепторите показва, че клетъчните действия на витамин D се осъществяват чрез геномна регулация [3, 8, 10, 22]. Калцитриолът при влизане в клетки или чрез вътреклетъчно преобразуване се свързва с ядрените ВДР. Комплексът ВДР-лиганд впоследствие образува хетеродимери. В комбинация с транскрипционни фактори и регулаторни протеини, този комплекс насърчава или потиска транскрипцията на широка гама гени. В допълнение към регулирането на генната транскрипция ВДР участва също в нетранскрипционни клетъчни реакции [4, 9, 17, 24]. Повечето от тези биологични действия на витамин D са възможни чрез ядрените ВДР. Витамин D регулира клетъчния цикъл и впоследствие влияе чрез свързване с неговия рецептор върху клетките на имунната, нервната и сърдечно-съдовата система и други [13, 16, 27, 28, 29]. Нещо повече, той има противовъзпалително, антиапоптозно и антифиброзно действие. ВДР са експресирани в почти всички клетки и витамин D регулира приблизително 3% от човешките гени чрез своите ендокринни ефекти. ВДР са ядрени лиганд-зависими транскрипционни фактори, които в комплекс с хормонално активния калцитриол регулират експресията на повече от 900 гена. Напоследък се установява въздействието на комплекса калцитриол-ВДР върху сигнализацията на имунната функция и връзка с различни възпалителни заболявания [9, 17, 26]. Има данни, че в допълнение към **класическия път** съществува периферен **автокринен път**, който води до синтез на калцитриол в различни периферни (небъбречни) тъкани. Калцитриолът, синтезиран по този начин, служи като важен компонент в сигнални каскади до ген транскрипция. Чрез свързване с вътреклетъчните ВДР в тези тъкани калцитриолът може да регулира клетъчната пролиферация и диференциация, възпалителните процеси, имунната и ендокринната система, включително инсулиновата резистентност и липидния метаболизъм. Откриването на този **некласически път** показа ново схващане за потенциалната роля на хиповитаминоза D, която има значение при множество хронични заболявания, като диабет, хронични бъбречни заболявания, инфекциозни процеси, хипертония, сърдечно-съдови заболявания, инсулт, депресия, деменция и др. [5, 8, 9, 13, 16, 19].

Витамин D и имунна система

Взаимодействието на витамин D с имунната система е един от най-добре познатите ефекти [7, 17, 26, 30]. ВДР са широко разпространени в много имунни клетки, като макрофаги, дендритни клетки, Т-клетки и В-клетки (фиг. 3) [17]. Всички тези клетки са способни да синтезират калцитриол. Последният действа по автокринен начин на място. Витамин D може да активира **кателицидините** срещу някои бактериални инфекции, присъстващи в лизозомите на макрофагите и левкоцитите. Така той потиска развитието на някои заболявания – експериментален автоимунен енцефаломиелит, тиреоидит, диабет тип 1 и 2, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит и други. Една от функциите

на витамин D е да насърчава диференциацията на моноцити, дендритни клетки и лимфоцити [17]. Тези клетки представляват първата линия на защита на неспецифична имунна система и играят важна роля в контрола на инфекциите. Ефектът на витамин D върху имунната система може да се дължи на паракринен и автокринен механизъм за обратна връзка, при което се намалява възпалителният отговор. Променя се диференциацията на активни CD4+ Т-клетки и се повишава инхибиращата функция на Т-клетките. Активната форма на витамин D също така насърчава диференциацията на моноцити в зрели макрофаги чрез индуциране на p21. Чрез транскрипционния фактор (C/EBP или C-CAAT) той активира макрофаги с антибактериални, антивирусни и антитуморни свойства, както и синтеза на IL-12. Витамин D може да модулира вродени и адаптивни имунни реакции. Дефицитът на витамин D се свързва с повишен автоимунитет и повишена чувствителност към инфекции. **Пациенти със заболявания, свързани с витамин D-дефицит, като рахит или хронично бъбречно заболяване, са известни с повтарящи се инфекции** [9, 17]**.** Протеинът C/EBP насърчава диференциацията моноцит-макрофаг, повишава активността на макрофагите и потенцира тяхната цитотоксичност. Следователно витамин D подобрява защитата на гостоприемника срещу бактериални инфекции, както и срещу растеж на туморни клетки [7, 17, 19, 30]. Освен това локалните нива на калцитриола могат да се различават от плазмените. Екстрареналният ензим 1-α-хидроксилаза в макрофагите се различава от бъбречната хидроксилаза, тъй като не се регулира от ПТХ. Серумната концентрация на витамина може да се индуцира от цитокини, като IFN-γ, IL-1 или TNF-α. Комплексът витамин D-ВДР потиска Mycobacterium tuberculose чрез инхибиране синтеза на IL-12 и гама-интерферон, както и имунните отговори на Th1 [19]. Метаанализи показват, че серумните концентрации на калцидиола са значително по-ниски при пациенти с туберкулоза, отколкото в контролната група. Витамин D дефицитът се свързва с повишена честота на респираторни заболявания: грип, кистозна фиброза, интерстициално белодробно заболяване, хронично обструктивно белодробно заболяване и др. Това се свързва с ефектите на витамин D върху клетки на имунната система. Той потиска В-клетъчната пролиферация, В-клетъчната диференциация и секретирането на имуноглобулини. Витамин D допълнително потиска пролиферацията на Т-клетки и води до промяна от Th1 към Th2 фенотип. Освен това засяга Т-клетъчна матурация и улеснява индуцирането на Т-регулаторните клетки. Тези ефекти водят до намаляване на производството на възпалителни цитокини (IL-17, IL-21) и повишена продукция на антивъзпалителни цитокини, като IL-10. Активният витамин D има също инхибиторен ефект върху отхвърляне на бъбречен или сърдечен трансплант [1, 5, 27]. Витамин D играе важна роля в регулирането на пролиферацията чрез **насърчаване на апоптоза**. Той има отношение към регулацията на хиперплазията в ракови и неракови тъкани чрез иницииране на апоптоза в глиома, меланома, рак на гърдата, рак на простатата и др. Дефицитът на витамин D се свързва с по-ранно начало и по-тежък диабет, вероятно поради повишена секреция на инсулин и имунни дисфункции [15, 17, 18, 22].



Фиг. 3. Влияние на витамин D върху имунната система (по [17])

ВИТАМИН D И БЪБРЕЧНА, НЕРВНА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА

В бъбреците витамин D упражнява защитни ефекти чрез инхибиране на бъбречна фиброза, възпаление и прогресия на протеинурията [3, 18]. При хронични бъбречни заболявания (ХБЗ) е нарушено превръщането на калцидиола в калцитриол и концентрацията му в плазмата намалява. Това коренно променя метаболизма на ПТХ и баланса калций/фосфор. Организмът реагира на това с **вторичен хиперпаратиреоидизъм,** за да намали отлагането на калций и фосфор в меките тъкани. Това налага прием на витамин D, за да се потисне хиперпаратиреоидизма и вредите от него. **Серумните нива на 1,25-OH2-D3 намаляват в началото на ХБЗ преди повишението на ПТХ**. Хипокалциемия и хиперфосфатемия се наблюдават в по-късните етапи на ХБЗ. Лечението с витамин D-аналози намалява протеинурията, потиска системата ренин-ангиотензин-алдостерон и оказва противовъзпалителни и имуномодулиращи ефекти.

Дали тези плейотропни ефекти са клинично значими, все още се дискутира [14]. Витамин D е необходим за функционирането на **нервната система,** за което говори наличието на витамин 25-хидроксивитамин-D3-1α-хидроксилаза и на ВДР в мозъка, главно в хипоталамуса и допаминергичните неврони. Активната форма на витамин D и неговите метаболити е свързана с плеоморфна роля в нервната система [3, 8, 17, 29]. Той има невропротективен ефект чрез влияние върху производството и освобождаването на невротрофин, NGF (nerve growth factor), синтез на невромедиатори, предотвратяване на окислително увреждане на нервната тъкан и други. Невропротективният ефект е свързан и със синтез на протеини, свързващи калциевите йони и поддържане на клетъчната калциева хомеостаза, така необходима за функционирането на нервните клетки. Клинични изследвания показват възможна асоциация на витамин D-дефицит с повишен риск от заболявания, като множествена склероза, деменция, паркинсонизъм, инсулт, амиотрофична латерална склероза и др. Няколко епидемиологични и клинични проучвания показват, че има силна връзка между хиповитаминоза D и **сърдечно-съдови заболявания (ССЗ),** както и общата смъртност [5, 13, 16, 21]. Калцитриолът засяга множество биологични пътища чрез геномна и негеномна сигнализация. Той влияе на сърдечно-съдовата система чрез въздействие върху паратхормона, ренин-ангиотензин-алдостерона, съдовия ендотелен растежен фактор и продукцията на цитокини, както и с преки ефекти върху функцията на ендотелните клетки и приток на калций. Няколко механизъма може да обяснят връзката между витамин D-дефицит и ССЗ. Първо, 1,25-OH-D участва в регулацията на ренин-ангиотензина чрез директно потискане експресията на ренинovия ген. Второ, съдовите гладкомускулни и ендотелни клетки експресират рецептори за витамин D и имат способността да конвертират циркулиращ 25-OH-D до 1,25-OH-D. Предполагаемите съдови ефекти на витамин D включват модулиране на пролиферацията на гладкомускулните клетки, възпаление и тромбоза. Трето, недостиг на витамин D задейства вторичен хиперпаратиреоидизъм и ПТХ насърчава хипертрофия на миоцити и съдовото ремоделиране. Витамин D поддържа сърдечно-съдовото здраве чрез директно свързване на ВДР с миокардните клетки и по този начин – регулиране на хипертрофията на миокарда, както и синтеза и освобождаването на атриален натриуретичен пептид. Витамин D **инхибира ангиогенезата** и увеличава синтеза на G1A протеин и така инхибира синтеза на възпалителни цитокини, като тумор-некротичен фактор и интерлевкини. От друга страна, витамин D инхибира калцирането на кръвоносните съдове чрез регулиране дейността на някои интерлевкини. С витамин D-дефицит се свързват различни сърдечно-съдови заболявания, като хипертония, инфаркт на миокарда, конгестивна сърдечна недостатъчност, периферна съдова болест и атеросклероза. Серумното ниво на витамин D се счита за важен независим предиктор на сърдечно-съдови заболявания.

НОРМАЛНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ВИТАМИН D И ДЕФИЦИТ

Калцидиолът е основна форма за циркулация и съхранение. **Той отразява ендогенния и екзогенния витамин D**. В циркулацията неговият полуживот е 15 дни. Той е биомаркер за експозиция, но не за ефект [6, 10, 11, 12]. Серумните нива на калцидиола не са показател за количеството на витамин D, съхранявано в телесните тъкани. За разлика от калцидиола, циркулиращият метаболит калцитриол като цяло не е добър индикатор за статуса на витамин D, защото има кратък полуживот. Серумната му концентрация е около 1/1000 от тази на калцидиола. Нивата на калцитриола обикновено не намаляват даже когато има тежък дефицит на витамин D. При физиологични състояния бъбреците изхвърлят 250 mmol/d витамин D в първичната урина и резорбират 245 mmol/d. В литературата няма единно мнение относно **референтните граници на витамин D**, както и за нивата, определящи дефицит [14]. Доста често се съобщават широки граници на нормалното ниво на калцидиол, напр. 20 до 40 ng/ml, даже 50 до 100 nmol/l. Предлаганите стойности от някои страни зависят от използвания метод, хранителните навици, географската ширина и други. Най-често концентрацията се дава в ng/ml, но също така в nmol/l. Според Mayo Laboratory от 2009 г. [26] референтните граници на калцидиола в ng/ml са, както следва: < 10 – тежък дефицит; 10 до 25 – умерен до лек дефицит; 25 до 80 – оптимално ниво; >80 – възможна токсичност. Според други проучвания референтната граница на калцидиола е 20-100 ng/mL. Повечето клинични проучвания в различни сфери на здравеопазването сочат за нормално ниво на калцидиол между 90 до 100 nmol/l или 35-40 ng/ml. **Най-често се препоръчва ниво от 75 nmol/l.** За калцитриол се съобщават референтните граници за възрастни от 17 до 75 ng/l. За дефицит на витамин D се приемат различни концентрации.

Наскоро бе съобщено, че дефицит има при ниво на калцидиол, по-малко от 32 ng/ml или 80 nmol/l [10, 11, 12, 23]. **При това е важно да се запази ПТХ в референтни граници**. Витамин D-дефицит се определя от повечето експерти като серумно ниво на калцидиол, по-малко от 20 ng/ml (50 nmol/l) или в рамките на 21-29 ng/ml (52-72 nmol/l). При дефицит на витамин D, количеството на хранителната добавка много зависи от изходното ниво. Серумният интактен ПТХ остава стабилен при увеличение на калцидиола (над 30 ng/ml) и се увеличава, когато витамин D падне под това ниво. При серумно ниво от 45 ng/ml се препоръчва витамин D (по-добре D3, но може и D2) 2000-4000 IU дневно в зависимост от възрастта, теглото, сезона, колко време пациентът прекарва на открито, цвят на кожата и др. При ниво 35-45 ng/ml, 3500-5000 IU и при ниво под 35 ng/ml 10 000 IU дневно. **За корекция на дефицита обикновено са нужни 3 до 6 месеца**. Хиповитаминоза D при много хора протича асимптомно. Най-често срещаните симптоми са: умора, обща мускулна слабост, мускулни крампи, болки в ставите, хипертония, главоболие, покачване на тегло и др. **Единственият кръвен тест, който може да диагностицира витамин D-дефицит, е калцидиолът, а не калцитриолът**.

Библиография

1. Филипов, Ж., Б. Златков, Е. Паскалев, Д. Свинаров и В. Владимиров. Витамин D статус при пациенти с бъбречна трансплантация. – Мед. преглед, 49, 2013, № 1, 16-19.
2. Ahn, J. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. – Hum Mol Genet, 19, 2010, № 10, 2739-45.
3. Anderson, P. H. et al. – The pleiotropic effects of vitamin D in bone. – J Steroid Biochem Mol Biol, 136, 2013, № 1,190-194.
4. Bergwitz, C., H. Juppner. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23. – Ann Rev Med, 61, 2010, № 1, 91-104.
5. Beveridge, L. A., M. D. Witham. Vitamin D and the cardiovascular system. – Osteoporos Int, 24, 2013, № 8, 2167-80.
6. Bischoff-Ferrari, H. A. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. – BMJ, 339, 2009, b3692.
7. Deeb, K. K., D. L.Trump, C. S. Johson. Vitamin D signaling pathway in cancer. – Nature Rev Cancer, 7, 2007, № 2, 684-690.
8. DeLuca, G. C. et al. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. – Neuropathol Appl Neurobiol, 39, 2013, № 5, 458-484.
9. Garg, M. et al. Review Article: Vitamin D and inflammatory bowel disease. – Aliment Pharmacol Ther, 36, 2012, № 4, 324-344.
10. Goodman, S. et al. Vitamin D intake among young canadian adults. – J Nutrit Educ Behavior, 47, 2015, № 3, 242-243.
11. Holick, M. F. et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency. – J Clin Endocrinol Metab, 96, 2011, № 10, 1911-30.
12. Hollis, B. W. et C. L. Wagner. Normal serum Vitamin D levels. – NEJM, 352, 2005, 515-16.
13. Jorge, N. et al. Vitamin D and the cardiovascular system. – CJASN, 4, 2009, № 9, 1515-22.
14. Kato, S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. – J Biochem, 127, 2000, № 5, 717-22.
15. Maxwell, C. S. et R. J. Wood. Update on vitamin D and type 2 diabetes. – Nutr Rev, 69, 2011, № 1 291-5.
16. Mheid, I. A. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? – Eur Heart J, 36, 2016, № 2, 310-15.
17. Mora, J. R. et al. Mechanisms of vitamin D immunomodulation. – Nature Rev Immunol, 8, 2008, № 5, 685-98.
18. National Kidney Fondation. Low vitamin D levels linked to early signs of kidney diseases. – Neuropathol Appl Neurobiol, 39, 2013, № 5, 458-84.
19. Noaham, K. E. et A. Clarke. Low serum Vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. – Inter J Epidem, 37, 2008, № 1, 113-19.
20. Norman, A. W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. – Endocrinology, 147, 2006, № 12, 5542-48.
21. Pilz, S. et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. – Clin Endocrinol (Oxf), 75, 2011, № 5, 575-84.
22. Pittas, A. G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 Diabetes in women. – Diabetes Care, 29, 2006, № 3, 650-6.
23. Ross, A. C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. – J Clin Endocrinol Metab, 96, 2011, № 1, 53-58.
24. Schneider, A. L. et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. – Eur J Neurol., 2015 May 12.
25. Steingrimsdottir, L. et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. – JAMA, 294, 2005, № 18, 2336-41.
26. Thacher, T. D. et B.L. Clarke. Vitamin D insufficiency. – Mayo Clin Proc, 86, 2011, № 1, 50-60.
27. Toubi, E. et Y. Shoenfeld. The role of Vitamin D in regulating immune responses. – rael Med Assoc J, 12, 2010, № 3, 174-5.
28. Trummer, O. et al. Vitamin D and Mortality: A Mendelian Randomization Study – Clin Chem, 59, 2013, № 5, 793-96.
29. Wrzosek, M. Review. Vitamin D and the central nervous system. – Pharmacolog Reports, 65, 2013, № 2, 271-78.
30. Zittermann, A. et J. F. Gummert. Nonclassical Vitamin D actions. – Nutrients, 2, 2010, № 4, 408-25.

Постъпил за печат на 9 юли 2015 г.