



Доц. І.П. Дунаєва, доц. О.Л. Яковенко,
проф. Н.О. Кравчун
Харківський національний медичний університет
Кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини

Метаболічні ефекти вітаміну D

Останніми десятиліттями в світі проведено значну кількість досліджень щодо всебічного вивчення численних ефектів вітаміну D [1,2].
За їх даними доведено роль вітаміну D у зниженні ризику розвитку багатьох захворювань. Ряд популяційних епідеміологічних досліджень продемонстрували значну поширеність дефіциту вітаміну D в окремих країнах у різних вікових груп населення [3,4].
Доведено необхідність своєчасного виявлення дефіциту вітаміну D та необхідність його корекції в профілактиці розвитку багатьох захворювань.
Натепер доведено роль вітаміну D в процесах старіння, виникнення певних видів онкологічних і атеросклеротичних захворювань, стані імунної системи, психічних розладів [5–7].

Поняття «вітамін D» поєднує вітамін D3 — холекальциферол та вітамін D2 — ергокальциферол. Вітамін D3 синтезується в шкірі — мальпігівому шарі епідермісу під впливом ультрафіолетового випромінювання з 7-дегідрохолестеролу [8,9]. В печінці під дією 25-гідроксилази утворюється 25-гідроксिवітамін D або кальцидол; в нирках під дією 12-гідроксилази синтезується біологічно активний 1,25-дигідроксिवітамін D (1,25(OH)2D3), або кальцитріол. Відомо також, що 1,25(OH)2D3 може синтезуватися не тільки в нирках, а й у клітинах підшлункової залози, шлунку, товстого кишечника, епідермісу, ендотелію судин, макрофагах і плаценті. Останнє демонструє пара- і аутокринну функцію холекальциферолу. Форма вітаміну D – D2 надходить в організм з їжею. Метаболіти вітаміну D представлені в табл.1.

Таблиця 1.
Метаболіти вітаміну D (С. Geisesler, Н. Powers, 2006)

Найменування (укр., лат.)	Альтернативна назва	Формула
Вітамін D2		
Ергокальциферол (ergocalciferol)	Ергокальціол (ercalcinol)	
25-гідроксиергокальциферол (25-hydroxyergocalciferol)	Ергокальцидіол (ercalcidiol)	25-(OH)D2
24,25-дигідроксергокальциферол (24,25-dihydroxyergocalciferol)	24(R)-гідроксикальцидіол (24(R)-hydroxyercalcidiol)	24,25-(OH)2D2
1,25-дигідроксиергокальциферол (1,25-dihydroxyergocalciferol)	Еркальцитріол (ercalcitriol)	1,25-(OH)2D2
1,24,25-тригідроксиергокальциферол (1,24,25-trihydroxyergocalciferol)	Еркальцитетрол (ercalcitetrol)	1,24,25-(OH)3D2
Вітамін D3		
Холекальциферол (cholecalciferol)	Кальціол (calciol)	
25-гідроксикальциферол (25-hydroxycalciferol)	Кальцидіол (calcidiol)	25-(OH)D3
1-гідроксихолекальциферол (1-hydroxycholecalciferol)	1(S)-гідроксикальціол (1(S)-hydroxycalcinol)	1-(OH)D3
24,25-дигідроксихолекальциферол (24,25-dihydroxycholecalciferol)	24(R)-гідроксикальцидіол (24(R)-hydroxycalcidiol)	24,25-(OH)2D3
1,25-дигідроксихолекальциферол (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Кальцитріол (calcitriol)	1,25-(OH)2D3
1,24,25-тригідроксихолекальциферол (1,24,25-trihydroxycholecalciferol)	Кальцитетрол (calcitetrol)	1,24,25-(OH)3D3

Слід підкреслити, що рецептори до активних метаболітів вітаміну D присутні у більшості клітин і тканин організму людини, що засвідчує участь вітаміну D регуляції різних біологічних функцій. Позасекретні ефекти вітаміну D включають регуляцію клітинної проліферації, диференціювання клітин, інгібування ангіогенезу, стимуляцію вироблення інсуліну, інгібування синтезу реніну, стимуляцію утворення макрофагів. Вітамін D бере участь у транскрипції значної кількості іонів, які мають широкий спектр біологічних функцій, пов'язаних з аутоімунними порушеннями, серцево-судинними захворюваннями, деякими видами раку [4,9-10].

1,25(OH)2D3 також контролює власну концентрацію у сироватці крові. При підвищенні рівня 1,25(OH)2D3 відбувається пригнічення активності 1 α -гідроксилази і підвищення активності 24-гідроксилази, яка призводить до утворення з 25(OH)D метаболіту 24,25(OH)2D3, що не має біологічної активності. Синтез 1,25(OH)2D3 залежить від рівня ПТГ, кальцію і фосфору крові, фактора зростання фібробластів 23(FGF-23). Підвищення рівня ПТГ та гіпофосфатемія стимулюють синтез ферменту 1 α -гідроксилази і відповідно 1,25(OH)2D3, 23(FGF-23) (виробляється остеоцитами і остеобластами), інгібує синтез 1,25(OH)2D3, зменшує експресію

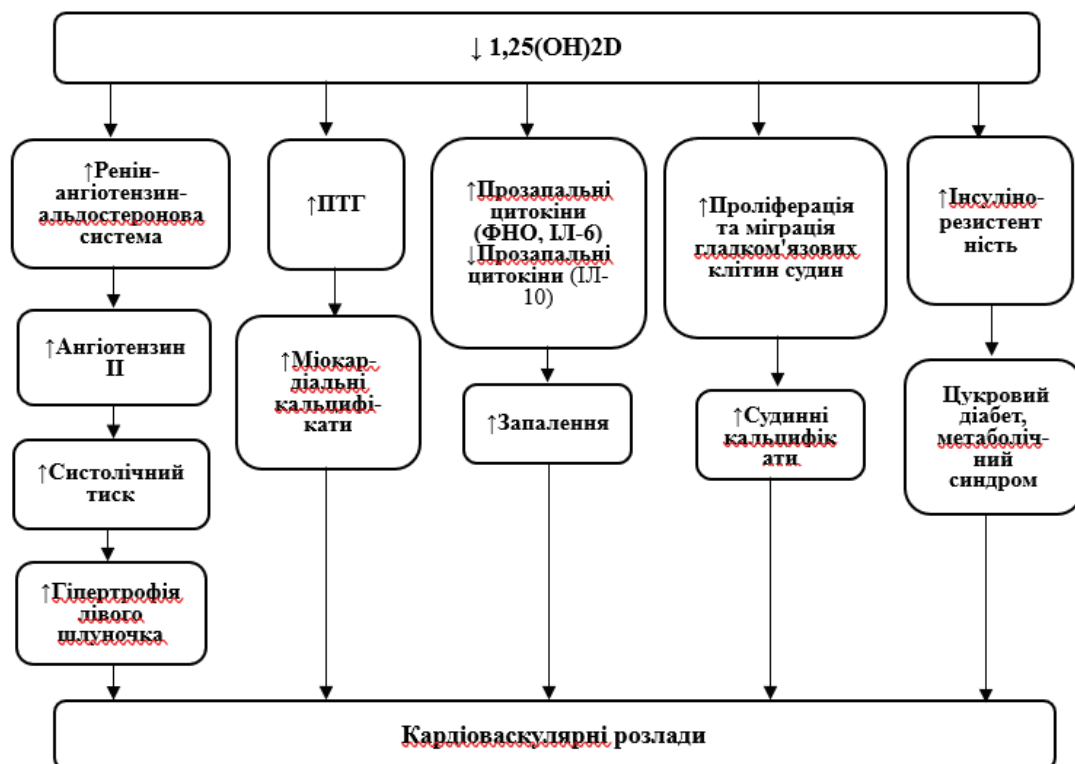
ниркових натрій-фосфорних транспортерів та стимулює перехід у неактивну форму 24,25(OH)2D3.

З метою кількісної оцінки вітаміну D в організмі людини визначається вміст його метаболіту 25(OH)D, період напіврозпаду якого становить 2-3 тижні, в той час як напіврозпад 1,25(OH)2D3 складає приблизно 4 години. Кількісна оцінка 25(OH)D у крові відображає наявність двох основних форм: кальцидолу-D3 та ергокальциферону-D2.

Рядом епідеміологічних досліджень продемонстровано, що низькі показники 25(OH)D пов'язані зі збільшенням виникнення ССЗ [11,12].

Основу патофізіологічних механізмів підвищення серцево-судинних ризиків при дефіциті вітаміну D складають: активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дисфункція ендотелію, пряма дія кальцію на скорочувальну функцію міоцитів. Низькі рівні вітаміну D призводять до підвищення рівня паратгормону, що асоційовано з діастолічною дисфункцією, кальцифікацією, хронічним запаленням, інсулінорезистентністю, підвищеним ризиком метаболічного синдрому і цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) [13,14].

Механізм розвитку ССЗ при дефіциті вітаміну D може бути представлений таким чином.



Малюнок 1. Механізм розвитку серцево-судинної патології при дефіциті вітаміну D.

Американським дослідником Yan Chun Li показано, що 1,25(OH)2D3 здатний пригнічувати секрецію реніну юктагломерулярними клітинами в стінках артеріол ниркових клубочків за допомогою зниження транскрипції гена реніна [15]. У деяких роботах було доведено роль кальцитріола у розвитку

ССЗ, показано, що саме кальцитріол пригнічує вивільнення запальних цитокінів, регулює артеріальний тиск, електролітний баланс, гомеостаз [14].

Натепер в ряді досліджень показана роль вітаміну D у секреції інсуліну β -клітинами. Встановлено, що дефіцит вітаміну D призводить до зниження секреції

інсуліну, не впливаючи на секрецію глюкагону [10]. Активна форма вітаміну D 1,25(OH)2D3 регулює рівень глюкози шляхом зв'язування з рецепторами вітаміну D β -клітин і модулюючи секрецію інсуліну, забезпечує високу чутливість до інсуліну шляхом стимуляції експресії рецептора інсуліну і підвищує інсулінову відповідь [9]. Кальцитріол регулює також баланс позаклітинного та внутрішньоклітинного кальцію β -клітин, що відіграє важливу роль в інсуліноопосередкованих внутрішньоклітинних процесах в інсулінозалежних тканинах [14].

До дефіциту вітаміну D призводять такі моменти: проживання в регіонах з низькою інсоляцією, використання закритого одягу, надмірне застосування

кремів з УФ-фільтром як профілактики злоякісних новоутворень шкіри, незбалансований харчовий раціон, низька фізична активність, зниження здатності шкіри до синтезу вітаміну D у осіб старше 65 років.

Ожиріння є ще одним фактором дефіциту вітаміну D. Вітамін D депонується в жировій тканині та його концентрація при цьому зменшується в централь- ному кровоотоку.

Люди, що страждають на ожиріння, ведуть зазвичай малорухомий спосіб життя і недостатньо перебувають на сонці. Пацієнтам з ожирінням слід призначати великі дози вітаміну D — 6000-10000 МО/добу.

Таблиця 2.

Рекомендовані діагностичні пороги концентрації 25-(OH)D у сироватці з відповідними втручаннями

Концентрація 25-(OH)D у сироватці крові, нг/мл (нмоль/л)	Визначається стан	Втручання
Нижче 10 (25)	Виражений дефіцит вітаміну D	Супроводжується клінічними проявами остеомалії. Медикаментозне лікування препаратами вітаміну D з метою насичення
Нижче 20 (50)	Дефіцит вітаміну D	Медикаментозне лікування препаратами вітаміну D з метою насичення
20–30 (50–75)	Недостатність вітаміну D (субоптимальне надходження вітаміну D)	Застосування добавок вітаміну D Медикаментозне лікування препаратами вітаміну D з метою насичення з метою помірного збільшення його надходження
30–100 (75–250)	Адекватний вміст вітаміну D (норма)	
100–150 (250–375)	Підвищений рівень вітаміну D	Спостереження
Вище 150 (375)	Токсичний рівень вітаміну D	Скасування добавок вітаміну D Медикаментозне лікування препаратами вітаміну D з метою насичення з метою зниження його концентрації до нормального рівня

Метою даного дослідження стала оцінка ефективності призначення вітаміну D у комплексній терапії пацієнтів з метаболічним синдромом на показники вуглеводного, ліпідного обмінів та його вплив на серцево-судинний ризик.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 70 пацієнтів (83% жінок та 17% чоловіків) в віці від 16 до 73 років з дефіцитом 25(OH)D, які були розподілені на 2 групи (основну та порівняльну) до першої (основної) увійшло 35 пацієнтів з МС та дефіцитом 25(OH)D, які отримували холекальциферол 10000 в дозуванні 1 капсула на добу протягом 3 місяців під динамічним контролем рівня 25(OH)D з наступним переведенням на 4000 МО на добу протягом наступних 3 місяців. Друга група (порівняльна) складалась із 35 пацієнтів з МС та дефіцитом 25(OH)D, які отримували терапію вітаміном D3в дозуванні 2000 МО на добу протягом 6 місяців спостереження. Комплекс досліджень був проведений відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статуту Української

асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження було: наявність абдомінального типу ожиріння, визначеного за окружністю талії (ОТ): у чоловіків — понад 102 см, у жінок — понад 88 см; рівень ТГ > 1,7 ммоль/л, рівень ХС ЛПВЩ: у чоловіків — менше 1,03 ммоль/л; у жінок — 1,29 ммоль/л; рівень АТ > 130/>85 мм рт.ст.; рівень глюкози плазми крові натще > 6,1 ммоль/л та лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну D3: рівень 25(OH)D складає < 20 нг/мл (< 50 ммоль/л).

Критерії виключення були: алергія на препарат вітаміну D, гіперфосфатемія та наявність нефропатії.

Всім пацієнтам було проведено комплексне клінічне та біохімічне дослідження з оцінкою динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів (глікованого гемоглобіну, глюкози плазми натще, холестерину загального, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), індексу НОМА та концентрації 25(OH)D. Крім цього,

оцінювалась динаміка змін ваги, ІМТ, обхвату талії, рівнів АТ. Ці показники досліджувались через 1, 3 та 6 місяців корекції дефіциту вітаміну 25(ОН)D.

Статистична обробка результатів була виконана за допомогою програм Excel (Microsoft) і Statistica: Package for Social Sciences v.16.0 (SPSS Inc, Chicago, Іллінойс, США).

Результати та їх обговорення

Отримані дані продемонстрували стабільне зростання сироваткового рівня вітаміну D у пацієнтів з його дефіцитом, які почали отримувати лікування з високих доз препарату, що засвідчує ефективність такого лікування. Середній рівень вітаміну D на початку дослідження склав $15,9 \pm 0,7$, через 6 місяців — $39,2 \pm 1,5$, що було значуще більше і свідчило про встановлення норм рівня цього вітаміну-гормону. Важливо зазначити, що на початку дослідження у осіб з дефіцитом вітаміну D спостерігалось збільшення ПТГ. Так, його середній рівень по групі склав $55,3 \pm 4,9$, а наприкінці дослідження знизився до $35,0 \pm 2,0$. Ці результати засвідчують різнонаправлені зміни вітаміну D та ПТГ — ПТГ підвищується при

нестачі кальцію та/або вітаміну D. При досягненні нормальних значень вітаміну D рівень паратгормону теж нормалізується. Серед інших досліджуваних показників слід звернути увагу на значуще зниження складових ліпідного та вуглеводного обмінів, що засвідчує позитивний вплив нормалізації вітаміну D на вуглеводний, ліпідний обмін, масу тіла, рівень АТ.

Відносно даних обстеження пацієнтів групи порівняння, котрі отримували різні препарати вітаміну D в дозі 2000 Од, слід констатувати збільшення рівня вітаміну D та зниження рівня ПТГ, однак ряд показників не досягли достеменного рівня значущості.

Висновки

Таким чином, пацієнтам з дефіцитом вітаміну D є сенс починати лікування вітаміном D з високих доз перші 3 місяці, а потім переходити на підтримуючі дози.

Нормалізація рівню вітаміну D позитивно впливає на показники кальцієвого, вуглеводного, ліпідного обмінів, а в цілому здійснює позитивний вплив на сумарний кардіоваскулярний ризик.

Список використаної літератури

- Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* 2024 Sep 12;45(5):625-654. doi: 10.1210/endoev/bnae009. PMID: 38676447; PMCID: PMC11405507.
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573. PMID: 32911795; PMCID: PMC7554947.
- Григор'єва Н.В., Гронько М.Д., Коваленко В.М., Комісаренко С.В., Татарчук Т.Ф., Дедух Н.В. та ін. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/rps.13.2.2023.368.
- Ульда Д., С. Броуд. Становлення дефіциту вітаміну D та його вплив на здоров'я. *Вісник клінічної медицини.* 2015; Т. 30, № 2: 202-218.
- Huang HY, Lin TW, Hong ZX, Lim LM. Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3751. doi: 10.3390/ijms24043751. PMID: 36835159; PMCID: PMC9960850.
- Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2023 Feb 2;15(3):769. doi: 10.3390/nu15030769. PMID: 36771474; PMCID: PMC920542.
- Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2021 Jun;10(2):162-180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792853
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2020 May 31;12(6):1617. doi: 10.3390/nu12061617. PMID: 32486496; PMCID: PMC7352679.
- Courbebaisse M, Cavalier E. Vitamin D in 2020: An Old Pro-Hormone with Potential Effects beyond Mineral Metabolism. *Nutrients.* 2020 Nov 3;12(11):3378. doi: 10.3390/nu12113378. PMID: 33153017; PMCID: PMC7692961.
- Michael F Holick. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Carrelli A., Bucovsky M., Horst R., Cremers S., Zhang C., Bessler M., Schroepe B., Evanko J., Gletsu-Miller N., Christos P., Silverberg S.J. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2017;32(2):237-242. DOI: 10.1002/jbmr.2979.
- Lemieux I., Despres J.P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients.* 2020;12(11):3501. doi:10.3390/nu12113501.
- Lu M.C., Chen J.J., Hsu L.T., et al. Metabolic Risk Factors Associated With Chronic Kidney Disease in a Middle-Aged and Elderly Taiwanese Population: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:748037. doi:10.3389/fmed.2021.748037.
- Komisarenko Yu.I. Correction by vitamin D3 of disturbed metabolism in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Ukr Biochem J.* 2014 Jan-Feb;86(1):111-116. doi:10.15407/ubj86.01.111 (in Ukrainian).
- Li Y.C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system // *Clin. Chem.* 2014. Vol. 60(3). P. 561-562.

Метаболічні ефекти вітаміну D

Доц. І.П. Дунаєва, доц. О.Л. Яковенко, проф. Н.О. Кравчун

Харківський національний медичний університет

Кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини

Стаття присвячена аналізу метаболічних ефектів вітаміну D, його ролі в профілактиці та лікуванні захворювань. Розглянуто метаболізм вітаміну D, механізми впливу на різні системи організму, а також фактори, що спричиняють його дефіцит. У дослідженні показано, що дефіцит вітаміну D асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому та цукрового діабету. Ефективність корекції дефіциту вітаміну D оцінена шляхом порівняння терапії різними дозами холекальциферолу, що дозволило визначити оптимальні схеми лікування для зниження кардіоваскулярного ризику. Отримані результати підкреслюють важливість своєчасного виявлення дефіциту вітаміну D та його корекції в контексті підтримки загального здоров'я.

Ключові слова: вітамін D, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, холекальциферол, паратгормон, інсулінорезистентність, ожиріння.

Metabolic effects of vitamin D

Assoc. prof. I.P. Dunaieva, assoc. prof. O.L. Yakovenko, prof. N.O. Kravchun

Kharkiv National Medical University

The article is devoted to the analysis of the metabolic effects of vitamin D, its role in the prevention and treatment of diseases. The metabolism of vitamin D, the mechanisms of influence on various body systems, as well as the factors causing its deficiency are considered. The study shows that vitamin D deficiency is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome and diabetes mellitus. The effectiveness of correcting vitamin D deficiency was assessed by comparing therapy with different doses of cholecalciferol, which made it possible to determine the optimal treatment regimens for reducing cardiovascular risk. The results obtained emphasize the importance of timely detection of vitamin D deficiency and its correction in the context of maintaining overall health.

Key words: vitamin D, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, cholecalciferol, parathyroid hormone, insulin resistance, obesity.

Контактна інформація: Дунаєва Інна Павлівна—
кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології
та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету
e-mail: ip.dunaieva@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 24.01.2025 р.