

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**ПРЕПОРЪКИ
ЗА ДИАГНОСТИКА,
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
НА ДЕФИЦИТ И
НЕДОСТАТЪЧНОСТ
НА ВИТАМИН D**



**Българско дружество
по ендокринология
Българско дружество по ревматология
Българска педиатрична асоциация
Българско дружество по клинична
лаборатория**

СОФИЯ, 2013 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2013
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*, 2013

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2013

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение /стр 5
2. Епидемиология в света /стр 6
3. Дефиниране на дефицита на витамин D /стр 7
4. Български популационни категории на достатъчност респективно недостатъчност и дефицит на 25(OH)D /стр 9
5. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация (20-80 години) /стр 11
6. Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в различен тип населени места в България /стр 14
7. Сезонна динамика на витамин D в българската популация – общо, по пол, по възраст и по местоживеене /стр 17
8. Основни хормонални действия на 1,25(OH)2D3 – механизъм на действие, прицелни тъкани /стр 20
9. Допълнителни плеiotропни ефекти реализирани основно от 25(OH)D и по-слабо от другите метаболити на витамин D /стр 24
 - ✓ Vitamin D – „U“-образна крива на доза – отговор
 - ✓ Традиционно и съвременно схващане за действието на витамин D
 - ✓ Инфекции и витамин D
 - ✓ Ракови заболявания и витамин D
 - ✓ Парацитовидна жлеза и витамин D
 - ✓ Захарен диабет T13Д респ. T23Д и витамин D
 - ✓ Бъбрек и витамин D
 - ✓ Мускули и витамин D
10. Витамин D при някои заболявания /стр 33
 - Остеомалация и витамин D
 - Остеопороза и витамин D
 - Първичен хиперпаратиреозидизъм и витамин D
 - Вторичен хиперпаратиреозидизъм и витамин D
 - Хипертиреозидизъм и витамин D

- * *Хипотиреоидизъм и витамин D*
 - * *Хиперкортизолизъм и витамин D*
 - * *Захарен диабет – тип 1 и тип 2 и витамин D*
11. Препоръки за достатъчен хранителен прием и допълнителен лекарствен прием според възрастта /стр 42
 12. Препоръки за медикаментозно лечение при тежък дефицит респективно недостатъчност на витамин D /стр 45
 13. Медикаменти, съдържащи витамин D – видове, направления за оптимално приложение /стр 46
 - ✓ *Deavit (Retinol palmitate, Ergocalciferol)*
 - ✓ *Vigantol (Cholecalciferol)*
 - ✓ *1alfa D₃ (Alfacalcidol)*
 - ✓ *Rocaltrol / OsteoD (Calcitriol)*
 - ✓ *Zemplar (Paricalcitol)*
 14. Обобщение /стр 48
 15. Книгопис /стр 49

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин D е открит през 1921 година. Той е идентифициран като фактор в рибеното масло от черен дроб на треска и е използван за лечение на рахит. По-късно се открива връзката между производството на витамин D и излагането на слънчева ултравиолетова светлина, а през 1930 г. е установена и структурата на метаболитите на витамин D.

Десетки години след откриването на витамин D е проучвана само неговата роля в калциевия метаболизъм и в превенцията на костните заболявания, но през последната декада се увеличиха познанията и относно ролята на метаболитите на витамин D извън костната биология. Що се отнася до неадекватния статус на витамин D в голяма част от популациите и особено сред тези, живеещи в по-далечните северни или южни географски ширини, установяването на системно ниско ниво провокира буквално експлозия в подновения научен интерес към витамин D (41).

Хранителният прием на витамин D осигурява около 10-20% от нужното количество за организма, но основно то идва от синтезирането му в кожата от 7-Dehydrocholesterol до Previtamin D₃ под влияние на ултравиолетовите лъчи (290-315 nm). В черния дроб витамин D₃ конвертира до 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], който е основната циркулираща форма на витамин D (44). Серумното ниво на 25(OH)D е определено от Комитет на Institute of Medicine (IOM) през 1997 година като най-добрият функционален индикатор за статуса на витамин D, който отразява сумата от кожния синтез и оралния хранителен прием на витамина (69).

Години наред са правени измервания за определяне на референтните граници в нивото на 25(OH)D в редица обсервационни проучвания. Известно е, че различни фактори от стила на живот и от околната среда оказват влияние върху нивото на 25(OH)D и поради това трудно може да се приложи универсално навсякъде по света определена граница (38).

Суплементацията с витамин D за поддържане на здрава кост и за превенция на фрактурите е подкрепена от Institute of Medicine (IOM) (43), от International Osteoporosis Foundation (IOF) (19) и от Endocrine Society (40).

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ В СВЕТА

В много страни са проведени системни изследвания върху популационния статус на витамин D или върху отделни рискови групи от населението. Данните от повечето от тях са тревожни, тъй като се установява твърде често висок процент на дефицит и недостатъчност на витамин D сред общата популация – от 53,4% в Южна Америка до 81,8% в Средния Изток (47). Прегледът на този проблем в шест континента дава следните особености:

- 1) широко разпространение на хиповитаминоза D в света;
- 2) значителни вариации в степента на хиповитаминоза D в отделните райони;
- 3) значими клинични проблеми в много части на света, създадени от хиповитаминоза D.

Прави впечатление, че в Средния Изток и в Африка е най-голяма честота на рахит и хиповитаминоза D (52), въпреки голямото слънчево греене (15° - 35° N). Този факт до голяма степен се обяснява с:

- о традиционното облекло, което покрива цялото тяло
- о ограниченото излагане на слънце
- о тъмната кожа
- о замърсения въздух
- о урбанизация на населението
- о приложението на фотозащитни кремове
- о продължително кърмене без суплементация с витамин D

Проучване в няколко северни европейски страни (Дания, Финландия, Полша, Ирландия) сред деца на средна възраст 12,5 години установява, че в 30 до 50% от случаите серумното ниво на 25(OH)D е < 25 nmol/l и в над 90% от случаите е < 48 nmol/l. В сравнение с възрастни лица от същия проект при децата резултатите са по-лоши (72). В зависимост от приетото ниво за достатъчност [серумно ниво на 25(OH)D от 50 или 75 nmol/l] размерът на витамин D за достатъчност е висока или много висока в Европа. Прави впечатление, че в страните от Южна Европа дефицитът на витамин D е по-чест, отколкото в Северна Европа (при cut-off < 25 nmol/l). Рисковите групи са основно възрастни, институционализирани лица и подрастващи. В проучването European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA) (21) при свободно живеещи по-възрастни лица се установява средно серумно ниво на 25(OH)D в Южна Европа 20-30 nmol/l и в Северна Европа – 40-50 nmol/l. Причините за тези необичайни различия се търсят в голямата консумация на рибено масло и черен дроб от треска (400IU или 10 μ g витамин D/дневно) в Северна Европа, в по-изразените навици на северняците „да търсят слънцето“ и в по-бялата им кожа, в която се синтезира повече витамин D. В същото

време живеещите в Южна Европа обичайно избягват слънцето и имат по-пигментирана кожа. Така при едно и също излагане на слънце, южнаците произвеждат по-малко количество витамин D в кожата си (73).

Много изследователи (19,40, 55,67) препоръчват ниво за достатъчност на 25(OH)D 75 nmol/l, докато IOM (42,64) смята, че 50 nmol/l е достатъчно и е налице при поне 97,5% от популацията. Въпреки по-ниския праг за достатъчност на 25(OH)D на IOM около половината от европейската популация има ниво на 25(OH)D под 50 nmol/l. Van Schoor NM, Lips P. (2011г) заключават в публикацията си относно статуса на витамин D в света през 2011 г, че честотата на дефицита на витамин D е около 50% при възрастните и децата, които имат серумно ниво на 25(OH)D < 50 nmol/l т.е. това е приетият cut off за нормално (достатъчно) ниво (74).

Изключително важно е да се отбележи, че повечето епидемиологични проучвания върху връзката между нивото на 25(OH)D от една страна и сърдечно-съдовите заболявания (58), ракът и специално колоректалният карцином (32), диабетът (12), както и смъртността (30,51) от друга страна, показват, че при серумно ниво между 75 и 110 nmol/l е най-нисък рискът от тези заболявания (8). Следващата стъпка в определяне ролята на суплементацията с витамин D върху общия здравословен статус (сърдечно-съдовото здраве, намалението в когнитивната и функционална активност, имунитета) са планираните за следващите години две големи проучвания: Vital планиран от Националния институт за здравето на САЩ (NIH) и Do-Health организиран от Европейската комисия – включени са 5 европейски страни и стартира юли 2012 г под ръководството на Bischoff-Ferrari HA (9).

3. ДЕФИНИРАНЕ НА ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН D

Дефинирането на различни нива на витамин D според здравните последици е по-предпочитаният метод, отколкото определянето му на популационно ниво. Все още продължават дебатите около това, кое е „нормално“ или „оптимално“ ниво на 25(OH)D. За дефиниране на достатъчно или оптимално ниво на 25(OH)D се използват няколко критерия (18):

1. нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия паратхормон (PTH);
2. нивото на 25(OH)D, необходимо за максимална абсорбция на калций в червата;
3. нивото на 25(OH)D, необходимо за постигане на най-висока костна минерална плътност;
4. нивото на 25(OH)D, необходимо за постигане на най-малка костна загуба;

5. нивото на 25(OH)D, необходимо за намаление на паданията;
6. нивото на 25(OH)D, необходимо за намаление на фрактурите.

Използването на промените в нивото на PTH при различни нива на 25(OH)D в кръвта се прилага като точен и бърз критерий за определяне нивото на достатъчност на 25(OH)D (46).

Това е именно нивото на 25(OH)D, при което се поддържа нормално ниво на PTH в циркулацията за дадената популация при всички нейни особености като:

- o раса и етнически групи;
- o пигментация на кожата;
- o физически фактори – географско разположение, климат, сезонност, слънцегреене, замърсяване на въздуха в населените места, урбанизация;
- o стил на живот – начин на обличане, на хранене, на физическа активност, културни практики, условия за живеене.

Серумно ниво на 25(OH)D < 50 pmol/l се разглежда като индикатор за дефицит на витамин D. Тежък дефицит на витамин D се приема при праг < 25 pmol/l, а недостатъчност на витамин D при серумно ниво в границите 25 – 49,99 pmol/l (40). При нива < 25 pmol/l се развиват рахит и остеомаляция при деца и възрастни. При нива между 25–49,99 pmol/l се повишава костната резорбция и се повишава рискът от вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Институтът по медицина на САЩ (IOM) от 2011г. (43) препоръчва прагът за 25(OH)D да бъде поне 50 pmol/l, за да се осигури добър костен статус при всички възрастови групи. С оглед обаче на общото здравословно състояние, IOM в съгласие и с Американското дружество по ендокринология (US Endocrine Society), на базата на няколко епидемиологични проучвания препоръчва серумно ниво на 25(OH)D от 75-110 pmol/l за постигане на общи здравни ползи, а именно намаление на риска от рак, автоимунни заболявания, диабет тип 2, сърдечносъдови заболявания, инфекциозни заболявания (31).

Много спорове има около класификацията на статуса на витамин D. Последният Консенсус препоръчва според нивото на 25(OH)D състоянията да се делят на три нива: дефицит ≤ 30 pmol/l; недостатъчност – 30-50 pmol/l и достатъчност ≥ 50 pmol/l (18,25,42). Серумно ниво на 25(OH)D < 50 pmol/l се разглежда като индикатор за дефицит на витамин D в широк смисъл.

Тежък дефицит на витамин D се приема при праг < 25 pmol/l, а недостатъчност на витамин D при серумно ниво в границите 25-49,99 pmol/l (40). В изнесените данни от Bischoff-Ferrari и др. на Консенсусната конференция (Bergmeier Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany освен посочените по-горе индикатори за недостатъчност и тежък дефицит се приема за ниво на достатъчност > 50 pmol/l за този метаболит на витамин D (9).

4. БЪЛГАРСКИ ПОПУЛАЦИОННИ КАТЕГОРИИ НА ДОСТАТЪЧНОСТ РЕСПЕКТИВНО НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ДЕФИЦИТ НА 25(ОН)D

Изследвани са през януари-февруари 2012 година 2032 лица (≥ 20 -80г) – 956 мъже (47%) и 1076 жени (53%) от 5 основни географски региона на страната, разположени от 41° до 44° северна географска ширина:

1. Северозападен (Видин, Дунавци, Монтана, Троян и села) – 431 лица, 21,2% от популацията;

2. Североизточен (Добрич, Русе, Бяла и села – 454 лица, 22,3% от популацията;

3. Югоизточен (Сливен, Стара Загора и села) – 384 лица, 18,9% от популацията;

4. Югозападен (Благоевград, Сандански и села) – 406 лица, 20% от популацията;

5. София (централен-западен) – 357 лица, 17,6% от популацията.

Броят на изследваните лица в тези региони следваше разпределението на населението в страната – 72,5% живеят в градовете и 26,5% – в селата (Национален статистически институт), таблица 1.

Населено място	Брой участници	%
Областен град	964	47,4
Малък град	467	23,0
Дом за стари хора	66	3,2
Села	535	26,3

Таблица 1. Разпределение на участниците според местоживеенето

Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението през декември 2011 година, таблица 2 (Национален статистически институт, 17^{то} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011.).

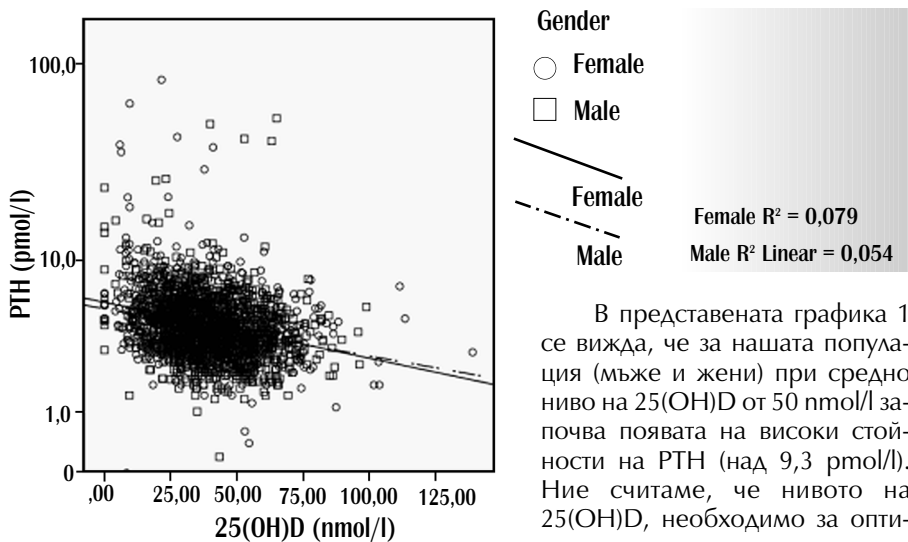
Таблица 2. Разпределение по пол и възраст на участниците

Възрастова група	Брой жени	%	Брой мъже	%	Брой-общо	%
≥ 20 -44 г/у	446	41,4	448	46,9	894	44,0
45-59 г/у	281	26,1	253	26,5	534	26,3
≥ 60 г/у	349	32,4	255	26,7	604	29,7

Определянето на 25-Hydroxyvitamin D се извърши с валидиран LC-MS/MS method, валидиран съгласно критериите на FDA (26). Определянето на интактния паратхормон се извърши чрез хемилуминисцентен имунологичен анализ по Immunoradiometric assay (IRMA) с Access2/DxI. Приета норма: 1,3-9,3 pmol/l.

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0.

Използвани са промените в нивото на PTH при различни нива на 25(OH)D в кръвта като точен и бърз критерий за определяне нивото на достатъчност на 25(OH)D в конкретната популация (фигура 1)



Фигура 1. Средно серумно ниво на 25(OH)D, под което започва нарастване в нивото на PTH (норма: 1,3-9,3 pmol/l)

В представената графика 1 се вижда, че за нашата популация (мъже и жени) при средно ниво на 25(OH)D от 50 pmol/l започва появата на високи стойности на PTH (над 9,3 pmol/l). Ние считаме, че нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH, е > 50 pmol/l за изследваната българска популация.

Това именно ниво на 25(OH)D > 50 pmol/l ние дефинираме като достатъчно или оптимално за поддържане на добър костен здравен статус на населението ни (2)

В нашето проучване при ≥ 20 -80 годишни лица серумното ниво на 25(OH)D в 21,3% от случаите е < 25 pmol/l, в 75,8% е < 50 pmol/l и в 97,6% < 75 pmol/l. Ние установихме, че сравнително малък процент от изследваните възрастни имат достатъчно серумно ниво на 25(OH)D > 50 pmol/l – едва 24,2%.

В зависимост от приетия cut-off за определяне на хиповитаминоза D, то и процентът на засегнатите лица е различен. Следователно при сравнение в статуса на витамин D между различни популации трябва да се има

предвид приетият праг за дефицит на витамин D. Имайки предвид данните от нашето проучване и резултатите от взаимоотношенията между ниското серумно ниво на 25(OH)D и промените в серумното ниво на PTH, **ние приемаме за българската популация праг на достатъчност за този метаболит на витамин D > 50 pmol/l, за недостатъчност между 25-49.99 pmol/l и за дефицит < 25 pmol/l.** В изнесените данни от Bischoff-Ferrari HA. на Консенсусната конференция (Bergmeier Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany се посочват същите стойности за трите нива на 25(OH)D (9). Това позволява спокойно да правим сравнителен анализ на нашите резултати с получените от други изследователи и касаещи други кохорти. Така ще има възможност да се направят изводи относно размера на проблема в нашата страна и той да бъде сравнен с други страни.

Извод:

Приетият cut-off за определяне на достатъчност на витамин D за българска популация се базира на серумното ниво на 25(OH)D, което е необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH. Серумно ниво на 25(OH)D > 50 pmol/l се дефинира като достатъчно или оптимално за адекватна супресия на серумния PTH и съответно за поддържане на добър костен здравен статус на населението ни.

Ниво на витамин D	Тежък дефицит	Недостатъчност	Достатъчност
25(OH)D	< 25,00 pmol/l	25-49,99 pmol/l	≥50,00 nmol/l

5. ЧЕСТОТА НА ДЕФИЦИТ, НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D В БЪЛГАРСКА ПОПУЛАЦИЯ (20-80 ГОДИНИ)

Скрининг за нивото на 25(OH)D сред българско население 20-80 годишна възраст се проведе относно:

- популационното средно ниво на витамин D;
- ниво на витамин D по възрастов и полов признак;
- честотата на дефицит и недостатъчност на витамин D.

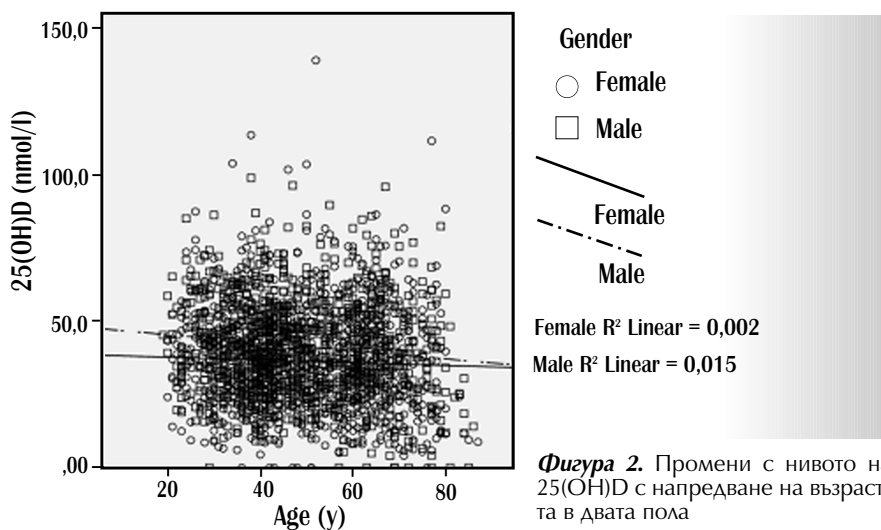
В таблица 3 са представени данните за средното ниво на 25(OH)D общо за популацията, както и поотделно за двата пола. Мъжете имат значимо по-високо средно ниво на витамин D в сравнение с жените (41,51 ± 16,59 vs. 36,29 ± 17,16 pmol/l, p < 0,05).

Не се установява значима разлика в средното ниво на 25(OH)D между трите възрастови групи, въпреки че при лицата ≥ 60 години нивото му е по-ниско в сравнение с младата възрастова група (20-44г), NS, таблица 3.

Таблица 3. Средно ниво на витамин D общо в популацията, в двата пола и в трите възрастови групи

Група/ Ниво на витамин D	Средно ниво (nmol/l)/	95% Интервал на доверителност за средната стойност
Общо за популацията (n = 2016)	38,753	38,0095 ÷ 39,4965
Общо – жени (n = 1068)	36,298	35,272 ÷ 37,325
Общо – мъже (n = 948)	41,5125	40,4597 ÷ 42,5654
≥ 20-44 г (n = 891)	39,4674	38,4050 ÷ 40,5298
45-59 г (n = 529)	38,9543	37,4712 ÷ 40,4374
≥ 60 г (n = 596)	37,51	36,0770 ÷ 38,9558

На фигура 2 е представено постепенното снижение в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта поотделно за двата пола. Прави впечатление, че при мъжете снижението е малко по-стръмно, отколкото при жените, при които дори може да се каже, че почти не се отбелязва съществена промяна в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта. Като цяло за двата пола снижението в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта е незначимо (фигура 2).



За цялата изследвана група честотата на дефицит на витамин D е 21,3%, на недостатъчност – 54,5% и на достатъчност – едва 24,2%. Общо 75,8% от изследваните имат ниво на 25(OH)D под желаната стойност ≥ 50 nmol/l, т.е. голяма част от населението в страната се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D, таблица 4.

Таблица 4. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D – общо и при двата пола

Групи / Ниво на 25(OH)D	< 24,99 nmol/l	25,00-49,99 nmol/l	$\geq 50,00$ nmol/l
Общо (n = 2016)	430 (21,3%)	1098 (54,5%)	488 (24,2%)
Жени (n = 1068)	287 (26,9%)	574 (53,7%)	207 (19,4%)
Мъже (n = 948)	143 (15,1%)	524 (55,3%)	281 (29,6%)

Тежък дефицит е налице два пъти по-често при жените в сравнение с мъжете (26,9% vs. 15,1%, $p < 0,001$), таблица 5. Две-трети от лицата (287/430) с тежък дефицит на витамин D [25(OH)D < 25 nmol/l] са жени. Честотата на недостатъчност в двата пола не се различава значимо (52,3% vs. 55,3%, NS). Достатъчно ниво на 25(OH)D > 50nmol/l имат 19,4% от жените срещу 29,6% от мъжете, $p < 0,01$ (1).

Таблица 5. Честота на тежък дефицит на vitamin D в трите възрастови групи при жени и мъже поотделно

Пол / Възрастови групи	20-44 г	45-59 г	≥ 60 г	Общо
Жени	24,8% (n = 110)	28,5% (n = 79)	28,2% (n = 98)	26,9% (n = 287)
Мъже	13,4% (n = 60)	13,1% (n = 33)	20,2% (n = 50)	15,1% *(n = 143)

* $p < 0,001$

Честотата на тежкия дефицит на витамин D в групата на младите (20-44г) е два пъти по-висока при жените срещу мъжете от същата възрастова група. При възрастните (≥ 60 г) честотата на дефицита на витамин D е идентична в двата пола (20,2% срещу 28,2%, NS), таблица 5.

Резултатите изненадват, тъй като ние живеем в южна страна с много слънчеви дни през годината. Факторите, които играят роля за тези лоши резултати са свързани с по-тъмната оцветка на кожата на по-голяма част от популацията ни. Прави впечатление силната роля на пола, което вероятно отразява начина на обличане, хранене, с характера на работата, с времето прекарано на открито или обобщено – със стила на живот. Факторът възраст не се оказва силен фактор и той по-скоро се пречупва през стила на живот (13). Подобни данни съобщават и други автори (16, 48, 50, 74).

Извод:

Налице е висока честота на тежък дефицит и недостатъчност на витамин D в България:

Ниво на 25(OH)D	< 25 nmol/l	< 37,5 nmol/l	< 50 nmol/l	< 75 nmol/l	≥ 75 nmol/l
(%)	21,3	49,9	75,8	97,6	2,4

6. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D В РАЗЛИЧЕН ТИП НАСЕЛЕНИ МЕСТА В БЪЛГАРИЯ

Дефицитът на витамин D значимо корелира с географската ширина, с температурата на околната среда и с дневните часове на слънчево греене т.е. с ултравиолетовата ирадиация (56). Синтезът на витамин D зависи от излагането на кожата на слънце. Количеството ултравиолетова светлина за дадената географска локализация зависи от дължината на слънчевите лъчи, които пътуват през атмосферата и повече или по-малко могат да бъдат абсорбирани. Замърсяването на въздуха в градовете е бариера за ултравиолетовите лъчи.

В развитите страни по-високият социално-икономически статус и семейни доходи намаляват преваляването на дефицита на витамин D във всички възрастови групи. Това се обяснява с по-високата активност извън дома, с по-добрите пренатални грижи за бременните жени, с по-богата на витамин D диета и с по-висок достъп до суплементация с витамин D при по-възрастните лица.

Ограничената активност извън дома намалява излагането на слънце и с това се ограничава синтеза на витамин D в кожата, особено при възрастните лица. Урбанизацията е предиктор за ниско ниво на витамин D, тъй като хората работят обичайно на закрито за разлика от селското население (60).

Начинът на обличане засяга фотосинтезата на витамин D в кожата. Ефектът на начина на обличане върху синтеза на витамин D е по-изразен през слънчевите периоди, когато хората от отделните популации следват обичайни традиционни практики и в това число и специфични религиозни практики. „Търсене“ на слънцето е необичайно за популации от южните страни и тъкмо обратното там се наблюдава избягване на слънцето в условията на горещ климат почти през цялата година. В повечето южни и горещи части на Европа избягването на горещината и слънцето имат решаваща роля за намаление в нивото на 25(OH)D (73). В горещите страни жените ходят забулени и при тях нивото на витамин D е ниско цялогодишно и още по-ниско през зимните месеци. Тези жени обичайно стоят повече в дома си, което е допълнителен негативен фактор (65).

Анализът на българското население е направен след изключване на институционализираните възрастни лица т.е. само върху свободно живеещи лица от големи градове (ГГ), малки градове (МГ) и села, таблица 6.

Таблица 6. Процентно разпределение на участниците от всеки град и прилежащите села според нивото на 25(OH)D* в серума

Град *	Брой лица (%) < 25 nmol/l	Брой лица (%) < 37,5nmol/l	Брой лица/ (%) < 50 nmol/l	Брой лица/ (%) < 75 nmol/l	Брой лица/ (%) ≥75 nmol/l
София (n-357)	125 (35%)	231 (64,7%)	299 (83,7%)	352 (98,6%)	5 (1,4%)
Видин (n-124)	35 (28%)	62 (49,6%)	97 (77,6%)	120 (96,8%)	4 (3,2%)
Монтана (n-101)	27 (26,7%)	49 (48,5%)	79 (78,2%)	99 (98%)	2 (2%)
Троян (n-206)	67 (32,5%)	131 (63,6%)	172 (83,5%)	203 (98,5%)	3 (1,45%)
Сливен (n-168)	14 (8,3%)	48 (28,6%)	105 (62,5%)	162 (96,4%)	6 (3,6%)
Стара Загора (n-216)	17 (7,9%)	71 (32,9%)	130 (60,2%)	207 (95,8%)	9 (4,2%)
Добрич (n-159)	13 (8,1%)	61 (38,1%)	113 (70,6%)	157 (98,7%)	2 (1,25%)
Русе (n-295)	69 (23,4%)	161 (54,6%)	227 (76,6%)	289 (97,6%)	6 (2%)
Благоевград (n-122)	15 (12,3%)	56 (45,9%)	93 (76,2%)	119 (97,5%)	3 (2,45%)
Сандански (n-284)	57 (20%)	144 (50,7%)	223 (78,5%)	275 (96,8%)	9 (3,2%)
Общо за страната (n-2032)	439 (21,3%)	1014 (49,9%)	1538 (75,8%)	1985 (97,6%)	49 (2,4%)

*Приети граници за дефиниране на статуса на 25(OH)D: < 25 nmol/l – дефицит; > 25 nmol/l ÷ < 50 nmol/l – недостатъчност; ≥ 50 nmol/l – достатъчност

В следващата таблица 7 се подреждат градовете според нивото на дефицит на 25(OH)D. С най-висок процент на дефицит на витамин D е София, следват градовете от Северо-западна България. Най-нисък процент на дефицит на витамин D показват градовете от Източна България – Сливен, Добрич, Стара Загора.

Таблица 7. Подреждане на градовете според нивото на 25(OH)D

Град / Ниво на 25(OH)D	% лица с ниво на 25(OH)D < 25nmol/l	% лица с ниво на 25(OH)D < 50nmol/l	% лица с ниво на 25(OH)D > 50nmol/l
София	35,0	83,7	16,3
Троян	32,5	83,5	16,5
Видин	28,0	77,6	22,4
Монтана	26,7	78,2	21,8
Русе	23,4	76,6	23,4
Сандански	20,0	78,5	21,5
Благоевград	12,3	76,2	23,8
Добрич	8,1	70,6	29,4
Сливен	8,3	62,5	37,5
Стара Загора	7,9	60,2	39,8
Общо за страната	21,3%	75,8%	24,2%

В селата честотата на дефицита на витамин D е значимо по-ниска в сравнение с ГГ (12,8% срещу 21,8%, $p < 0,05$) и МГ (12,8% срещу 24,7%, $p < 0,05$) и на достатъчност на витамин D – значимо по-висока в сравнение с ГГ (33,5% срещу 22,3%, $p < 0,05$) и МГ (33,5% срещу 20,2%, $p < 0,05$), таблица 8.

Таблица 8. Честотана дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D според типа на населеното място

Група / Серумно ниво на 25(OH)D	Дефицит (< 24,99 nmol/l)	Недостатъчност (25,00-49,99 nmol/l)	Достатъчност (> 50,00 nmol/l)	Общо
ГГ (n = 957)	209	53	213	957
% в групата от 957 лица	21,8%	55,9%	22,3%	100%
МГ (n = 466)	115	257	94	466
% в групата от 466 лица	24,7%	55,2%	20,2%	100%
Село (n = 532)	68	286	178	532
% в групата от 532 лица	12,8%	53,8%	33,5%	100%
Общо	392	1078	485	1955
% в групата от 1955 лица	20,1%	55,1%	24,8	100%

Мъжете във всеки тип селище (голям град, малък град или село) показват значимо по-ниска честота на дефицит на витамин D. Следователно полът се явява основен и силен фактор, който дава отражение върху честотата на дефицита на витамин D, а типът на населеното място е фактор с допълнителна роля. Възрастта играе слаба и второстепенна роля, а водещо се явява местоживеенето и начина на живот в него. Идентичните фактори на околната среда и възприетият начин на живот за дадения тип населено място оказват едно и също влияние върху цялото население – от млада до напреднала възраст (3).

Кои са причините в нашето проучване в градовете да има по-висока честота на тежък дефицит и недостатъчност на витамин D?

- градски стил на живот – работа на закрито;
- хранителните навици почти изключващи по различни причини храни богати на витамин D – жълтък, масло, гъби, риба;
- високата степен на запрашеност на въздуха – не се мият улиците;
- смог от многобройните и лошо работещи мотори на автомобили;
- избягване на слънцето и горещините през лятото;
- рядко напускане на града поради финансови ограничения.

Изводи:

✓ *Полът е много силен фактор, който определя възможностите за синтез на витамин D.*

✓ *Стильт на живот е вторият по сила фактор, който определя нивото на витамин D.*

✓ *Местоживеенето, което е свързано с факторите на околната среда (запрашеност, смог, околна температура, брой слънчеви дни в годината ...), се нарежда на трето място.*

✓ *Възрастта се явява най-слабият фактор, свързан с възможностите за синтез на витамин D.*

7. СЕЗОННА ДИНАМИКА НА ВИТАМИН D В БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ – ОБЩО, ПО ПОЛ, ПО ВЪЗРАСТ И ПО МЕСТОЖИВЕЕНЕ

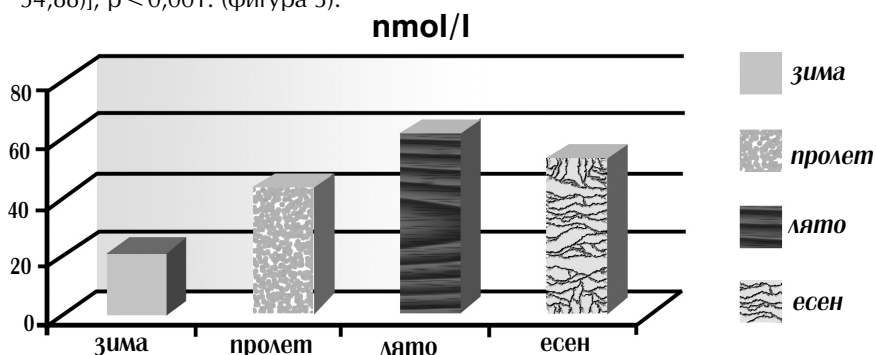
Двата фактора – географско разположение и сезони повлияват степента на възможното слънчево греене за дадената популация. Хиповитаминоза D е най-честа през зимата в много континенти в това число и в Европа (77).

От всички участници в скрининга (n = 2032) бяха случайно подбрани 315 лица с дефицит или недостатъчност на витамин D от четири региона на страната (София, Сандански, Троян и села, Русе, Бяла). От тях 230 лица са изследвани системно във всички четири сезона на календарната 2012 година. Разпределението им по пол и възраст е представено в таблица 9.

Таблица 9. Разпределение на 230 системно изследвани участници по пол и възраст

Възрастова група	Брой жени n = 125	%	Брой мъже n = 105	%	Общ брой n = 230	%
20-44г	56	44,8	51	48,6	107	46,5
45-59г	43	34,4	32	30,5	75	32,6
≥60 г	26	20,8	22	20,9	48	20,9

Средните нива на 25(OH)D за цялата изследвана група показаха значими различия при сравнението на всеки сезон с останалите три – зима [27,14 nmol/l (95 % CI:25,70-28,58)], пролет [43,56 nmol/l (95 % CI:41,96-45,17)], лято [61,74 nmol/l (95 % CI:58,95-64,55)], есен [52,75 nmol/l (95 % CI:50,63-54,88)], $p < 0,001$. (фигура 3).



Фигура 3. Средни нива на 25(OH)D през зима, пролет, лято, есен за цялата изследвана група

Изследваха се групите на мъжете и жените по отношение динамичните промени в трите сезона (пролет, лято, есен) и се изчисли разликата в нивата за всеки сезон в сравнение със зимната стойност. В таблица 10 се представят разликите (делта - Δ) в стойностите на 25(OH)D през всеки сезон срещу стойността през зимата при всеки от двата пола.

Таблица 10. Делта 25(OH)D за всеки сезон срещу зима при мъже и жени

25(OH)D	зима-пролет	зима-лято	зима-есен
жени	Δ 15,5	Δ 36,85	Δ 24,97
мъже	Δ 20,0	Δ 41,81	Δ 29,33

Мъжете компенсират значимо повече спрямо жените през трите сезона на годината срещу зимата ($p = 0,002$), таблица 11.

Таблица 11. Средна оценена стойност на Δ 25(OH)D през сезоните срещу зимата при двата пола

Средна оценена стойност на Δ 25(OH)D през сезоните срещу зимата (pmol/l)	Средно ниво	95 % Confidence Interval
жени	25,78*	23,67-27,57
мъже	30,38*	28,11-32,39

* $p = 0,002$

Изследваха се трите възрастови групи по отношение динамичните промени в трите сезона (пролет, лято, есен) и се изчисли разликата в нивата за всеки сезон в сравнение със зимната стойност. В таблица 12 се представят разликите (делта – Δ) в стойностите на 25(OH)D през всеки сезон срещу стойността му през зимата.

Таблица 12. Делта 25(OH)D за всеки сезон срещу зима при трите възрастови групи

25(OH)D	зима-пролет	зима-лято	зима-есен
20-44 г	Δ 19,05	Δ 43,78	Δ 27,86
45-59 г	Δ 16,89	Δ 37,41	Δ 27,19
≥ 60 г	Δ 17,97	Δ 34,85	Δ 26,39

Младата възрастова група (20-44 г) компенсира повече спрямо третата възрастова група (≥ 60 г) през трите сезона на годината срещу зимата ($p = 0,038$), таблица 13.

Таблица 13. Средна оценена стойност на Δ 25(OH)D през сезоните срещу зимата (pmol/l) при трите възрастови групи

Средна оценена стойност на Δ 25(OH)D през сезоните срещу зимата (pmol/l)	Средно ниво	95 % Confidence Interval
20-44 г	30,23*	28,19-32,26
45-59 г	27,17	24,76-29,57
≥ 60 г	26,40*	23,41-29 39

* $p = 0,038$

Изследваха се две групи лица с дефицит и с недостатъчност на витамин D по отношение динамичните промени в трите сезона (пролет, лято, есен) и се изчисли разликата в нивата за всеки сезон в сравнение със зимната стойност. В таблица 14 се представят разликите (делта - Δ) в стойностите на 25(OH)D през всеки сезон срещу стойността му през зимата.

Таблица 14. Делта 25(ОН)D за всеки сезон срещу зима при лицата с дефицит на витамин D и лица с недостатъчност на витамин D

25(ОН)D	зима-пролет	зима-лято	зима-есен
< 25 nmol/l	Δ 20,63	Δ 40,81	Δ 27,75
25-49,99 nmol/l	Δ 15,31	Δ 36,54	Δ 26,54

Лицата с дефицит на витамин D компенсират значимо повече спрямо лицата с недостатъчност на витамин D през трите сезона на годината срещу зимата ($p = 0,015$), таблица 15.

Таблица 15. Средна оценена стойност на Δ25(ОН)D през сезоните срещу зимата при двете нива на 25(ОН)D – дефицит (1-24,99 nmol/l) и недостатъчност (25-49,99 nmol/l)

Средна оценена стойност на Δ 25(ОН)D през сезоните срещу зимата (nmol/l)	Средно ниво	95% Confidence Interval
1,00 – 24,99	29,83*	27,58-31,88
25,00 – 49,99	26,20*	24,19-28,07

$p = 0,015$

Изводи:

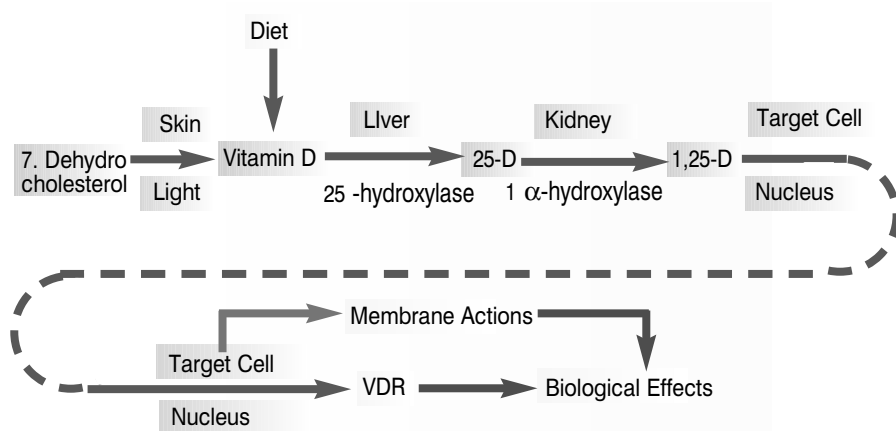
Практическото заключение от динамиката в нивата на витамин D през четирите сезона в България е, че профилактиката на дефицита/недостатъчността на витамин D трябва да обхваща и двете категории. Тази профилактика трябва да е целогодишна специално при жени и лица над 60-годишна възраст.

8. ОСНОВНИ ХОРМОНАЛНИ ДЕЙСТВИЯ НА 1,25 (ОН) 2D3 – МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ, ПРИЦЕЛНИ ТЪКАНИ

Метаболизъм и активиране

Витамин D е secosterol хормон, който е налице при хората като ендогенна (vitamin D₃) и като екзогенна (vitamin D₂) форми (35,37). Ендогенната форма на витамин D cholecalciferol (vitamin D₃), се синтезира в кожата от холестероловия метаболит 7-dehydrocholesterol под влияние на ултравиолетовите лъчи. Екзогенната форма на витамин D₂ (ergocalciferol) се произвежда под влияние на ултравиолетовите лъчи като растителен sterolergosterol и

е налице в храната. Двете форми на витамин D се нуждаят от преработка, за да бъдат активирани и техният метаболизъм не е различен. Метаболитите на витамин D се транспортират в кръвта със специфични витамин-D свързващи протеини (фигура 4).



Фигура 4. Метаболитна активация на витамин D.

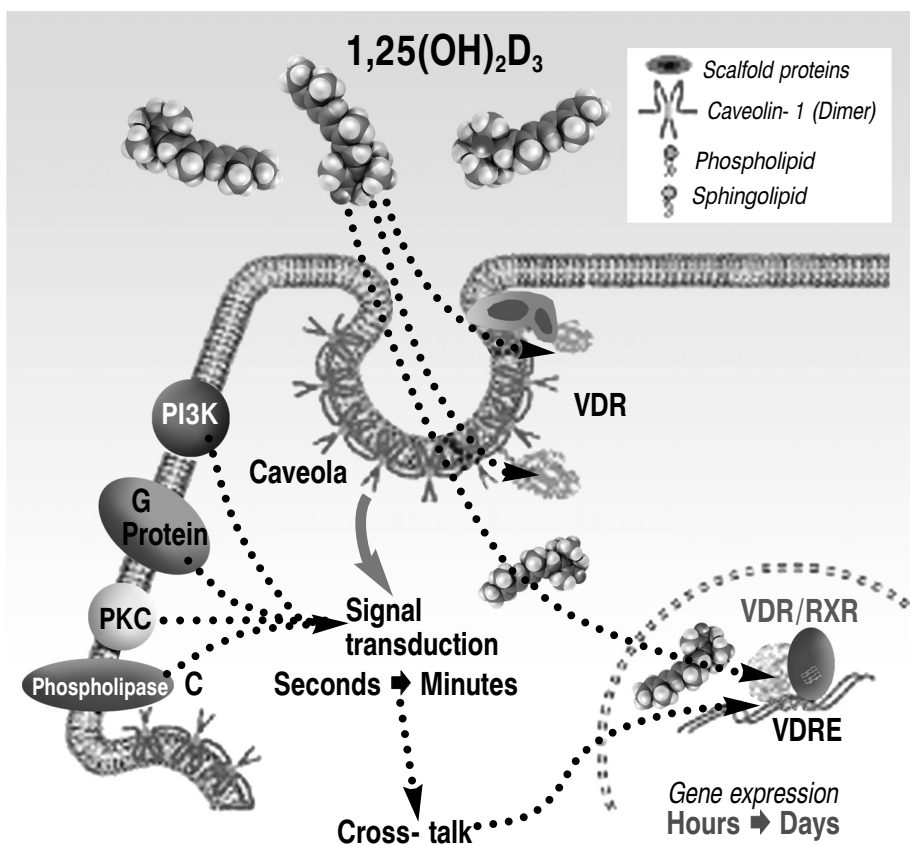
Съкращения: 25-D (25-hydroxyvitamin D); 1,25-dihydroxyvitamin D; VDR (vitamin D receptor). У човека съотношението vitamin D₃ (cholecalciferol) към vitamin D₂ (ergocalciferol) е 2:1. В бъбрека 25-D се конвертира и в 24-hydroxylated метаболити, които като цяло не са активни, но изглежда имат ефект върху хондрогенезата и интрамембранозната осификация. Много ефекти на метаболитите на витамин D се медирират от нуклеарен рецептор или ефекти върху прицелно-клетъчните мембрани.

В черния дроб витамин D се конвертира от хидроксилаза до 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], главно мастно депозирана форма на витамин D (35). Серумното ниво на 25(OH) D най-добре представя статуса на витамин D. В проксималния тубул на бъбрека 25(OH)D е 1 α-hydroxylated и се произвежда 1,25(OH)2D. Това е най-активната форма на хормона. Тази стъпка на хидроксилация е up-regulated от няколко фактора: PTH, ниското ниво на калция, фосфора и самия 1,25(OH)2D. Ензимът 1α-hydroxylase освен в бъбрека е установен в над 30 тъкани.

Бъбрекът може да конвертира 25-hydroxyvitamin D до 24,25-dihydroxyvitamin D. Въпреки че този метаболит циркулира в 100-пъти по-висока концентрация, отколкото концентрацията на 1,25(OH)2D, неговата биологична роля не е ясна. Витамин D и метаболитите му се инактивират в черния дроб чрез конюгация до glucuronides или sulfates след оксидация на техните странични вериги.

Витамин D медира своите биологични ефекти чрез собствения си нуклеарен рецептор (VDR), който е член на nuclear hormone receptor super family (6, 35).

Рецепторът свързва много метаболити на витамин D с афинитет отговарящ на техните биологични ефекти, но 1,25(OH)₂D е с най-висок афинитет. Транскрипцията на VDR регулиращите гени се реализира чрез homodimerization и чрез heterodimerization до retinoidacid X-receptor (RXR). Комплексът VDR/RXR свързва прицелна DNA последователност и регулира транскрипцията на няколко важни гени в медирането на ефектите на витамин D върху калциевия и скелетен метаболизъм и техните разнообразни биологични ефекти. Метаболитите на витамин D, както и другите стероидни хормони, могат да действат също и чрез мембранен рецептор за реализиране на бързи промени в клетъчния калциев поток (фигура 5).



Фигура 5. Схема на ядрен и мембранен витамин D рецептор

Интестинална абсорбция на калций

Витамин D повишава интестиналната калциева абсорбция, чрез повишение на калциевия аптейк през граничната мембрана на ентероцита. Калцият влиза в чревните епителни клетки през калциевии канали (TRPV6). В микровилите калцият се свързва с calmodulin (CaM), който се свързва в мембраната с tyrosin I (BBMI). BBMI може да улесни движението на комплекса калций/CaM до свързването на калция с calbindin (CaBP) и следва транспортирането му през цитоплазмата в ендоцитните везикули. На базолатералната мембрана калцият се изпомпва от клетката чрез Ca-ATPase. 1,25(OH)2D повишава интестиналния калциев транспорт чрез индуциране на TRPV6, CaBP и Ca-ATPase. Тези начални ефекти на витамин D върху интестиналната калциева абсорбция настъпват за минути, така че действията на витамин D върху чревния калциев транспорт могат да бъдат медириани и чрез мембранен негеномен рецептор. Нетният резултат е повишение в ефективността на интестиналния калциев транспорт. При дефицит на витамин D само 10-15% от диетичния калций се абсорбира от стомашно-чревния тракт, но при адекватен прием на витамин D при възрастни се абсорбират около 30% от диетичния калций. По време на бременост, лактация и растеж се повишава циркулиращото ниво на 1,25(OH)2D, което повишава ефективността на интестиналната калциева абсорбция до 50-80%. 1,25(OH)2D повишава ефективността в абсорбцията на фосфора от храната до около 15-20%.

Кост

Ефектите на метаболитите на витамин D върху костта са комплексни (20). Снабдявайки с достатъчно калций и/или с някои други директни ефекти, витамин D подтиква минерализацията на остеоида. Витамин D причинява костна резорбция чрез зрелите остеокласти, но този ефект е индиректен, защото е необходимо взаимодействие с остеобластите. Витамин D промотира преливането на моноцитните прекурсори към остеокласти. Витамин D регулира експресията на няколко костни протеина, специално osteocalcin. Витамин D има двустранен ефект върху транскрипцията на гена на type I collagen и alkaline phosphatase.

Бъбреци

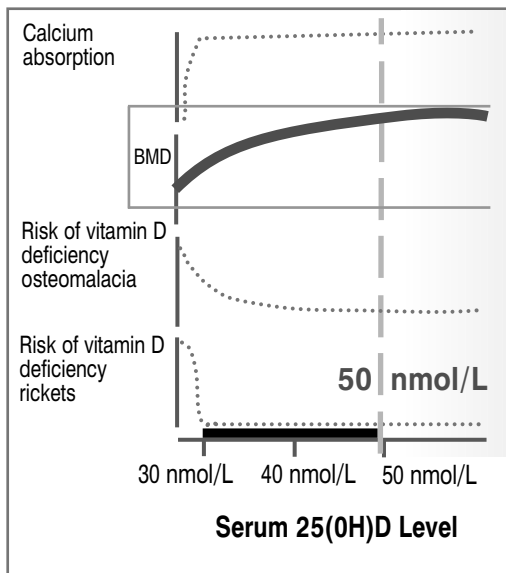
VDR е експресиран в бъбрека и чрез него 1,25(OH)2D стимулира бъбречната проксимална фосфатна реабсорбция и поддържа нормалната калциева реабсорбция. В сравнение с PTH ефектът на 1,25(OH)2D е слаб (35).

Други тъкани

Витамин D и неговите метаболити имат многообразни ефекти върху клетъчната функция и сигнализация (6).

9. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ПЛЕЙОТРОПНИ ЕФЕКТИ РЕАЛИЗИРАНИ ОСНОВНО ОТ 25(OH)D И ПО-СЛАБО ОТ ДРУГИТЕ МЕТАБОЛИТИ НА ВИТАМИН D

В доклада от 2011 г на IOM (42) се препоръчва за поддържане на костното здраве ежедневен прием на 600 IU витамин D за лицата от 1 до 70-годишна възраст, за да се поддържа серумно ниво на 25(OH)D около 50 nmol/l (фигура 6).



Фигура 6. Връзка между серумното ниво на 25(OH)D и костната минерална плътност

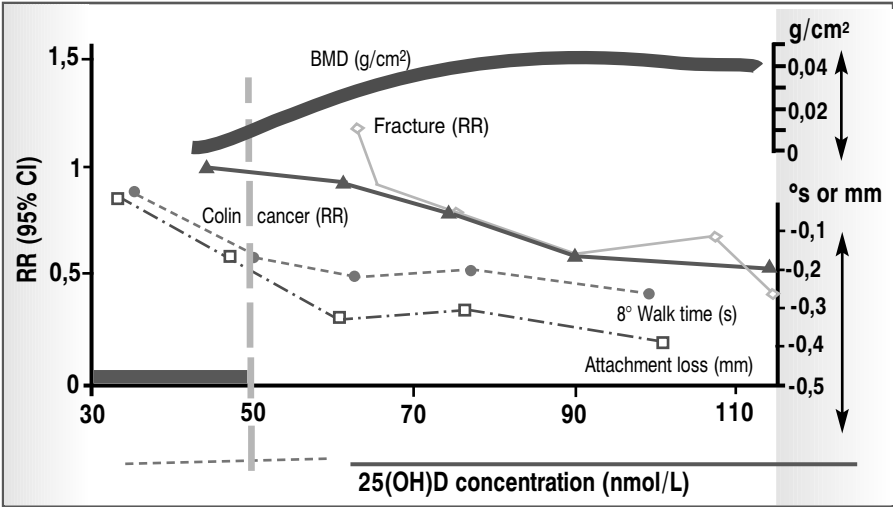
За осигуряване на извънскелетните ефекти на витамин D не са уточнени необходимите дози, но за поддържане нивото на 25(OH)D поне над 75 nmol/l (30 ng/ml) са нужни дневни дози от 1500-2000 IU (59).

Релативният риск за фрактури и рак на колона намалява прогресивно с повишаване нивото на 25(OH)D от 30 до 110 nmol/l (7), фигура 7.

Повечето епидемиологични проучвания показват връзка между нивото на 25(OH)D и сърдечно-съдовите заболявания, някои ракови заболявания (специално колоректалния карцином), смъртността и показват, че ниво на 25(OH)D между 75 и 110 nmol/l води до най-нисък риск от тези заболявания (9).

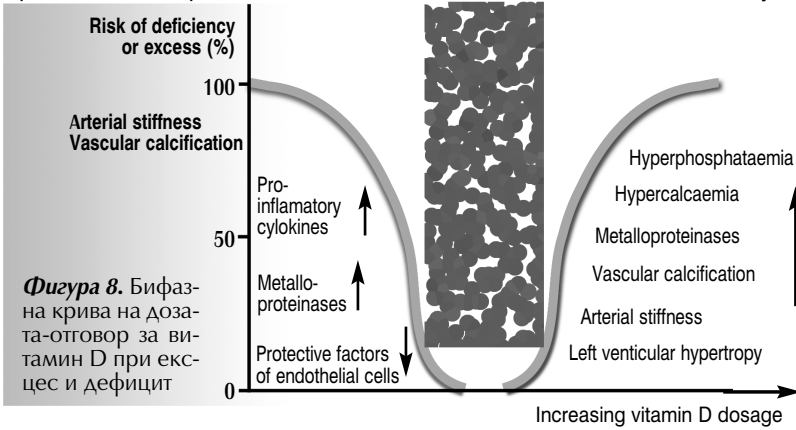
• *Vitamin D* – „U“-образна крива на доза – отговор

Трябва да се има предвид, че ниското ниво на витамин D намалява протективните фактори на ендотелните клетки, повишава нивото на металлопротеиназите, повишава про-възпалителните цитокини и съдовата калцификация. От друга страна високото ниво на витамин D води до хиперкалцемия, хиперфосфатемия, повишава нивото на металлопротеиназите, повишава съдовата калцификация (23). Следователно е налице малък „**терапевтичен прозорец**“ при приложението на витамин D, който умело трябва да се мониторира, фигура 8



Фигура 7. Рискът от рак на колона намалява наполовина при серумно ниво на 25(OH)D 75-110 nmol/l

Biphasic dose-response curve for vitamin D with deleterious of deficiency or excess



Фигура 8. Бифазна крива на доза-отговор за витамин D при ексцес и дефицит

• Традиционно и съвременно схващане за действието на витамин D

Според традиционните схващания витамин D претърпява 25-хидролизация в черния дроб до 25(OH)D, след което в бъбрека 1 α -хидролизация до 1,25(OH)₂D. Този хормон индуцира синтеза на калций-свързващ протеин, чрез който се транспортира калция през клетъчните мембрани (36), фигура 9

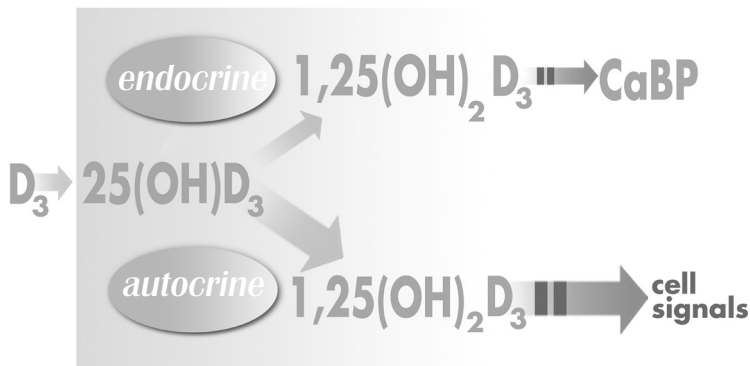


Фигура 9. Класическо схващане за действие на витамин D.

Съвременното схващане за действието на витамин D е съвсем различно (36). След преработката на витамин D в черния дроб, полученият 25(OH) D има два пътя, фигура 10.

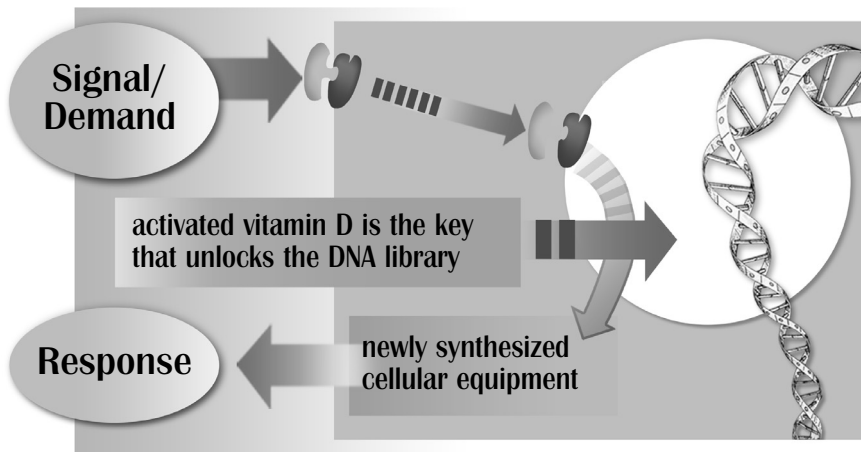
✓ Основен-мощен (автокринен) на вътреклетъчна преработка в клетки с активна 1α -hydroxylase, където локално вътреклетъчно се произвежда $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ от постъпващия в клетките 25(OH)D.

✓ Допълнителен-слаб (хормонален), който следва традиционния път на получаване на активен хормон с последващите му известни действия в основните таргетните тъкани (черва, кост, бъбрек).



Фигура 10. Съвременно схващане за действието на витамин D

Установено е, че около 3% от човешкия геном зависи от рецептора на витамин D (VDR) и това обяснява плейотропните ефекти на витамин D (36), фигура 11.



Фигура 11. Активирането на рецептора на витамин D е ключът за синтез на нови протеини

Трябва да се има предвид, че извънскелетните ефекти на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ се постигат само с много високи концентрации (10^{-10} mol/l),кратно по-високи от физиологичните обичайни нива за поддържане на калциевия баланс. Такива концентрации могат да се постигнат в специфичните таргетни тъкани само по пътя на вътреклетъчната 1α -hydroxylase, която само локално ще създаде необходимата концентрация за реализация на автокринен/паракринен т.е. плейотропен ефект. Така се избягва рискът от хиперкалцемиа, ако $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ се прилага за директно постигане на извънскелетни ефекти (5).

Всички хормонални и автокринни/паракринни ефекти на витамин D са най-добре представени на долната схема (15), фигура 12 на стр. 28.

Holick M. представя много добре в създадена от него стилизирана картина основните насоки в плейотропните ефекти на $25(\text{OH})\text{D}$ – мононуклеарни клетки (инфекции, имуномодулация), ракови клетки, бъбрек (ефект върху ренина), паращитовидна жлеза и панкреас с два пътя на влияние – хормонално и автокринно/паракринно (39), фигура 13 на стр. 29.

• *Инфекции и витамин D*

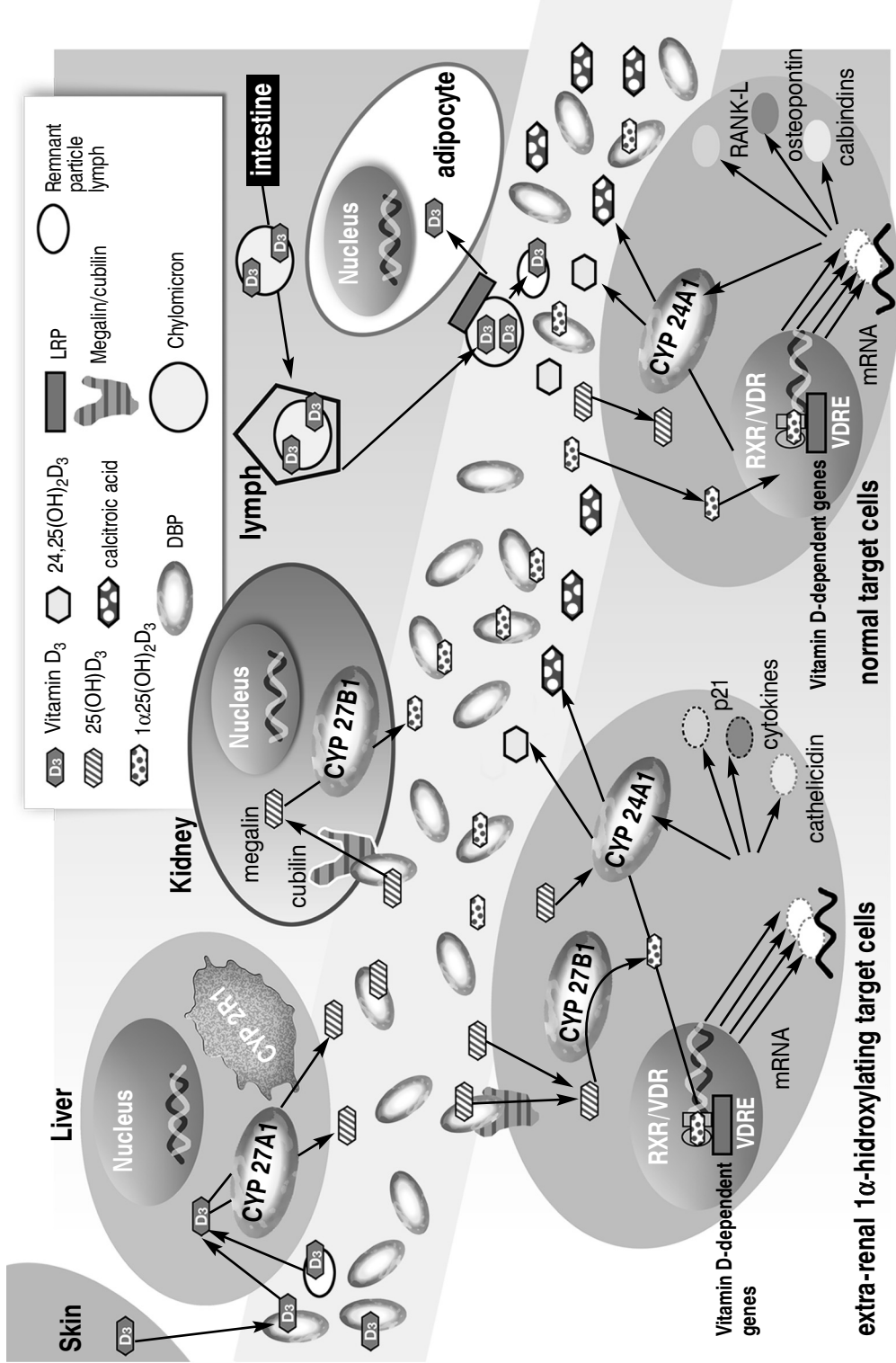
Витамин D-рецепторите (VDR) са експресирани в повече от 30 различни тъкани – паратиреоидни, костни, бъбрек, чревни, мускулни, кожа, бета-клетки на панкреаса, мононуклеарни клетки, плацента, някои ракови клетки и други.

В клетките на много екстраренални тъкани, които съдържат активна 1α -hydroxylase локално се произвежда $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ от постъпващия в клетките $25(\text{OH})\text{D}$. Такива са мононуклеарните клетки (моноцити, макрофаги), раковите клетки на някои типове рак (млечна жлеза, простата, колоректален), паратиреоидните клетки, бъбрека и други. Произведеният локално в клетките $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ може да въздейства върху самата клетка (автокринен ефект) или върху съседните клетки (паракринен ефект).

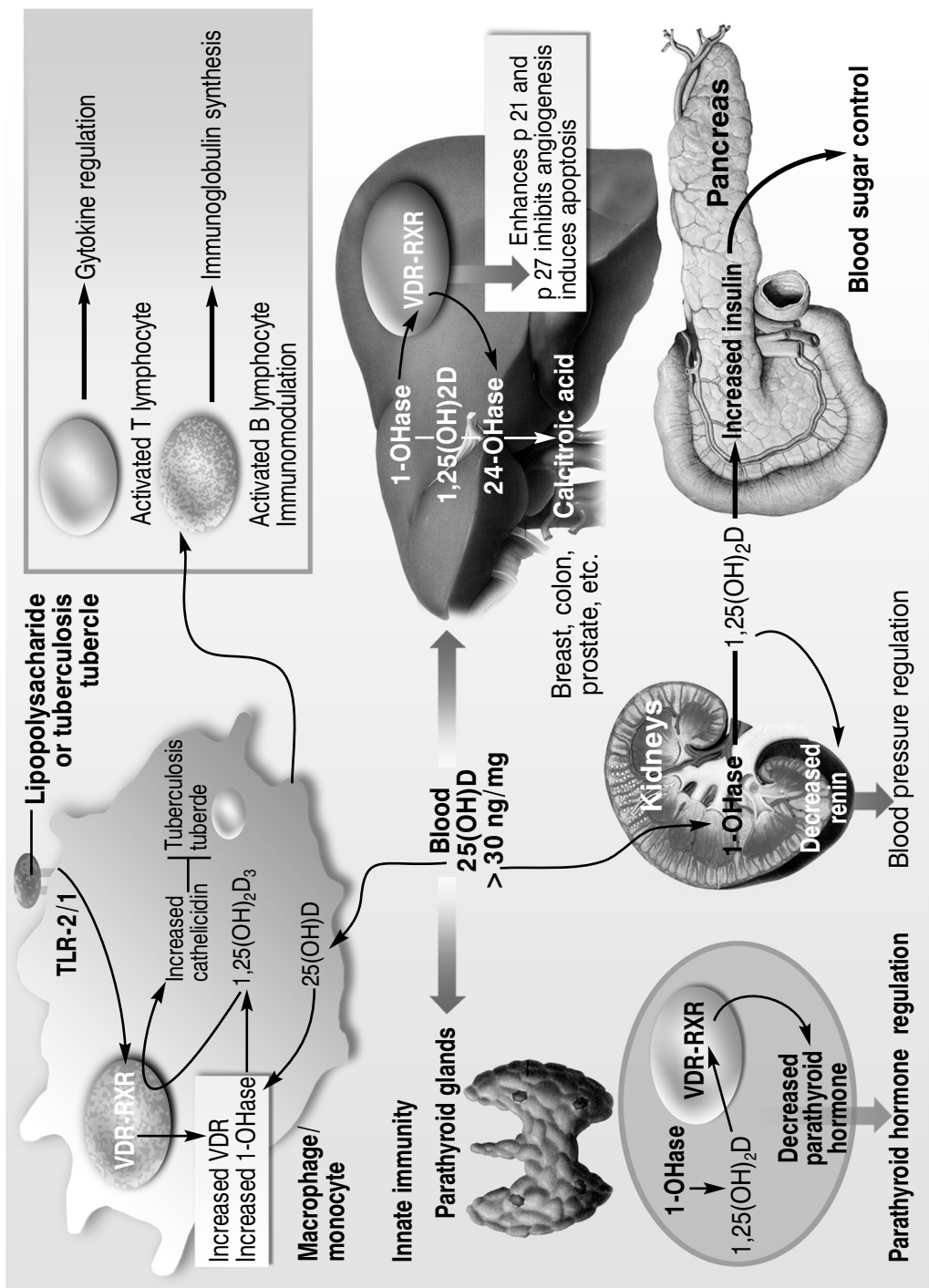
Така например когато Моноцитите и Макрофагите са стимулирани при инфекция в тях нараства експресията на витамин D-рецептора (VDR) и на 1α -hydroxylase и в резултат големи количества от постъпилия интрацелуларно $25(\text{OH})\text{D}$ се трансформира в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Така в тези клетки нараства нивото на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и това води до увеличение в експресията на cathelicidin, който разрушава инфекциозния агент. Локално произведеният $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ играе още и имуномодулаторна роля (39).

• *Ракови заболявания и витамин D*

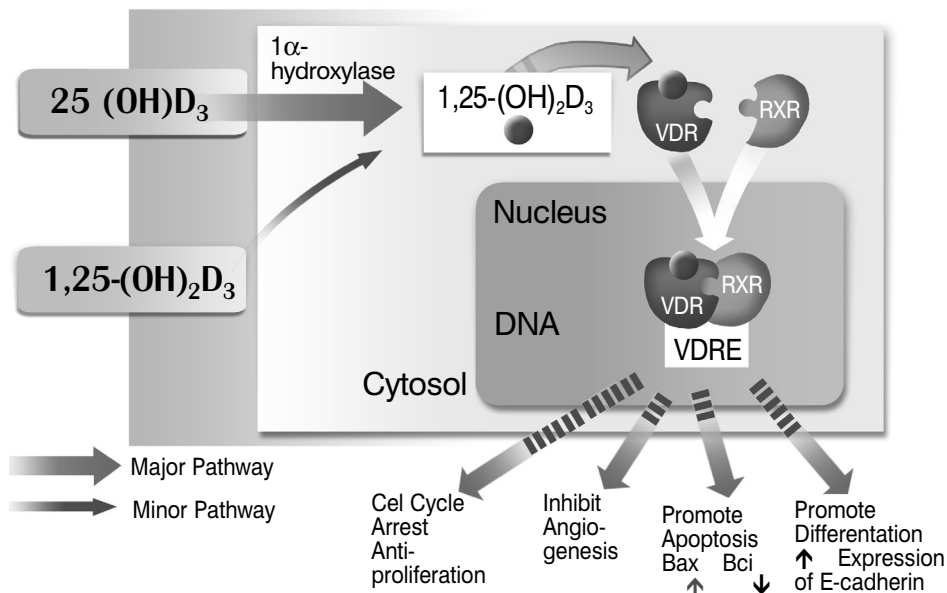
$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ се произвежда локално по описания вече механизъм в някои ракови тъкани – рак на млечна жлеза, рак на колона, рак на простатата. Там той регулира някои гени, които са свързани с антипролиферативен ефект, инхибиране на ангиогенезата, повишение в диференциацията и нарастване на апоптозата на раковите клетки (33), фигура 14 на стр. 30.



Фигура 12. Схема на хормоналните и автокринни ефекти на витамин D



Фигура 13. Схематично представяне на основните плейотропни ефекти на витамин D



Фигура 14. Схематично представяне на втреклетъчната трансформация на 25(OH)D в 1,25(OH)2D под влияние на активна втреклетъчна 1α- hydroxylase

• Парацитовидна жлеза и витамин D

Тук съществуват едновременно основен хормонален ефект и автокринен ефект. Хормоналният се реализира от циркулиращият 1,25(OH)D, който се залавя за рецептора си в парацитовидната жлеза. PTH стимулира продукцията на 1,25(OH)2D. Обратното 1,25(OH)2D инхибира продукцията на PTH. Регулацията е на транскрипционно ниво. Не е напълно ясна и природата на гена на PTH, супресирани от 1,25(OH)2D. Калцият променя способността на 1,25(OH)2D да регулира експресията на PTH гена. Калцият е potent инхибитор на продукцията и секрецията на PTH, действайки чрез калциевия рецептор на мембраната на паратиреоидните клетки.

Автокринният ефект се реализира от 1,25(OH)D синтезиран локално в парацитовидните клетки, съдържащи активна 1α- hydroxylase, с което се инхибира синтеза и секрецията на PTH (39).

• Захарен диабет и витамин D

При захарен диабет ролята на 25(OH)D е многостранна. От една страна той оказва положително влияние върху бета-клетъчната секреция и периферната инсулинова ефективност. При дефицит на 25(OH)D се ускорява прехода от предиабет в клинично изявен захарен диабет тип 2 (T23Δ), а при съществуващ вече T23Δ дефицитът на витамин D допринася за ограничаване на бета-клетъчния капацитет и до нарастване на инсу-

линовата резистентност на болните. На второ място дефицитът на 25(OH)D има отношение към автоимунния процес при болните със захарен диабет тип 1 (T13D) и следователно с отключването на това автоимунно заболяване (автоимунен инсулит).

• *Захарен диабет тип 2 (T23D)*

Механизми, чрез които 25(OH)D реализира позитивен ефект върху бета-клетката:

– Директен ефект чрез VDR в самата бета-клетка. Реализира се чрез циркулиращата активна форма т.е. хормона 1,25(OH)2D, който се свързва с рецептора си на бета-клетката (хормонален ефект). Освен това от навлезлия в бета-клетката 25(OH)D се синтезира интрацелуларно 1,25(OH)2D чрез локалната активна 1 α -hydroxylase (автокринен/паракринен ефект).

– Индиректен ефект чрез модулиране на калциевия метаболизъм и повишение на инсулиновата секреция чрез повишение на калциевия поток към бета-клетката.

– Автокринен ефект може да се развие в периферните тъкани с локалната активна 1 α -hydroxylase, с което чрез стимулация експресията на инсулинови рецептори и с подобрене в глюкозния транспорт се подобрява инсулиново действие.

– Системата IGF – ниското ниво на IGF-binding protein-1 е предиктор на T23D и предиабет в следващите 8-10 години.

– Витамин D е тясно свързан и с възпалителните процеси. Цитокините са директно свързани с модулиране на инсулиновата чувствителност и преживяването на бета-клетката.

– Полиморфизъмът на VDR гена също се свързва с инсулиновата резистентност, инсулиновата секреция и кръвната захар на гладно.

Deleskog A. et al. (22) установяват, че за всеки 10 pmol/l повишение в нивото на 25(OH)D връзката с предиабета намалява с 18% при мъжете ($p < 0,001$), а при жените с 11% ($p < 0,051$). Същите автори намират, че при лицата с предиабет рискът от диабет намалява значимо с 21% за мъже и с 27% за жени за всяко повишение с 10 pmol/l в нивото на 25(OH)D (22).

При наличен вече T23D ниското серумно ниво на 25(OH)D може да влоши глюкозния толеранс.

✓ *Захарен диабет тип 1 (T13D)*

T13D е автоимунно заболяване, при което панкреасът не може да отговаря на секретаторни стимули с адекватна инсулинова секреция. Касае се за автоимунен инсулит (с клетъчна и хуморална компонента) при генетично предразположени лица – носители на съответен leukocyte antigen HLA class II - HLA DR4-DQ8 или DR3-DQ2 haplotypes.

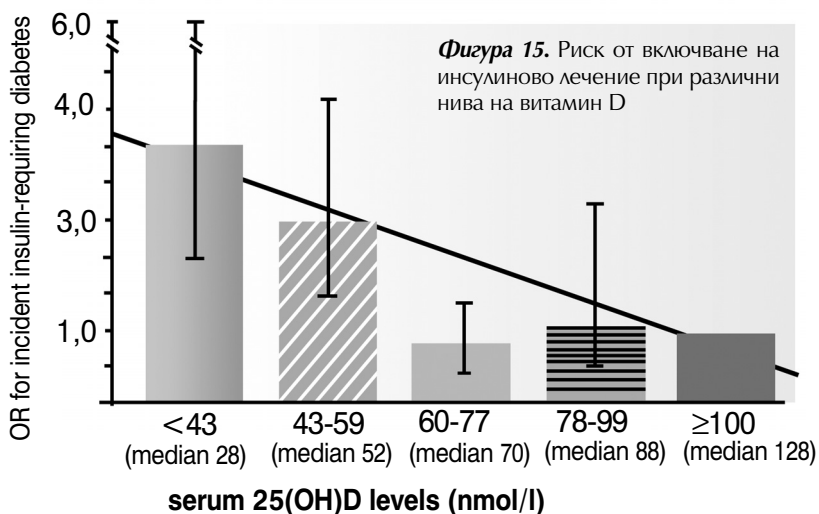
В над 90% от случаите болните имат бета-клетъчни антоантитела.

Върху имунните клетки са открити витамин D рецептори (VDR), което допуска хипотезата за участието му при автоимунните заболявания.

Витамин D има протективен ефект по отношение на бета-клетката на панкреаса.

- ✓ взаимодейства с имунните клетки и засяга продукцията на цитокини;
- ✓ супресира експресията на МНС-II molecules;
- ✓ стимулира Т-супресорите, с което се инхибира Т-клетъчно медиацията на имунитет;
- ✓ повишава островно-клетъчната експресия на А-протеин, който има антиапоптозна функция;
- ✓ намалява експресията на Fas, трансмембранен повърхностно-клетъчен рецепторен медиатор, включен в панкреасната бета-клетъчна апоптоза;
- ✓ имуномодулаторният ефект на 1,25(OH)2D води до разрушаване на Th1-клетките (имат деструктивно действие към бета-клетките на панкреаса). Така витамин D съхранява бета-клетките на панкреаса.
- ✓ стимулира продукцията на противовъзпалителните цитокини-IL-4, IL-10, TGF- β ;
- ✓ Централният механизъм в автоимунната патогенеза при диабет е нарушеният баланс между Th1-клетките и Th2-клетките с доминиране в продукцията на Th1-клетките. 1,25(OH)2D води до локално изместване на баланса в благоприятна посока.

Няколко европейски клинични проучвания показват връзката между суплементацията с високи дози витамин D и намаления риск от развитие на диабет при деца. След 3 месеца лечение с 4000 IU витамин D₃ дневно, болните с най-високи нива на 25(OH)D имат най-ниско ниво на HbA_{1c} (5) Gorham E.D. et al. (2012) (34) установяват, че диабетици със серумно ниво на 25(OH)D над 100 pmol/l не достигат до включване на инсулин в лечението си, докато диабетици със серумно ниво на 25(OH)D под 43 pmol/l имат 4 пъти по-висок риск от включване на инсулин в лечението си, фигура 15.



• Бъбрек и витамин D

1,25(OH)D се синтезира локално в клетките на бъбрека и намалява (down-regulates) продукцията на ренин, с което се снижава артериалното налягане.

• Мускули и витамин D

Рецептори за 1,25(OH)2D₃ има в мускулните клетъчни мембрани за регулация транспорта на Ca и P. Рецептори за 1,25(OH)2D₃ има и в ядрото на мускулните клетки, където те играят роля при производството на енергия за мускулната контракция. Мускулните клетки могат локално да конвертират 25(OH)D в 1,25(OH)2D₃ (53).

Чрез VDR в мускулните клетки 25(OH)D реализира следните ефекти (7):

↑ синтез на нови белтъци в мускулните клетки

↑ растеж на мускулни клетки

↑ брой и размер на мускулните фибри

↑ мускулно-скелетна функция

↓ с 49 % риска от падания при жени (неутрален ефект при мъже)

10. ВИТАМИН D И НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

• Остеомалация

Определение: Синдром на костни метаболитни заболявания с намалена костна маса, влошено качество на костта, намалена здравина и увеличен риск от фрактури поради нарушение в минерализацията. Златен диагностичен стандарт е костната биопсия, установяваща увеличено съотношение остеоид/минерална съставка на костта и понижена минерализация оценена чрез маркиране с тетрациклин.

Етиология: Намален синтез на витамин D в кожата и/или внос с храната. Малабсорбция на витамин D и/или калций поради гастроинтестинални, чернодробни, панкреасни и бъбречни придобити или наследствени заболявания. Хронично лечение с някои антиконвулсанти, хипнотици и бензодиазепини. Онкогенно индуцирана и при дефекти на витамин D рецептора.

Клиника: Дифузни костни болки, проксимална мускулна слабост, склонност към падания и фрактури при минимална травма. При вторична остеомалация често доминира клиничната картина на основното заболяване.

Диагноза. Патогномонични са: резултатите от костната биопсия и рентгеновите данни за зони на Looser или псевдофрактури. Съпровождат се с намалена костна плътност установена с DXA или рентгенографии. Съмнителни са тежък дефицит на витамин D < 25 pmol/l с увеличен костен turnover и/или повишен PTH. Според тежестта и/или давността на

остеомалацията и наличието на съпровождащи/предизвикващи я заболявания се срещат увеличена алкална фосфатаза, хипокалциемия, хипокалциурия, хипофосфатемия и други лабораторни нарушения.

Лечение:

- При намалено производство/внос на витамин D₃ – идентично на това при тежък дефицит на витамин D с предпочитания на схемата 50 000 IU D₃ седмично перорално за 8 седмици, последвано от поддържащо лечение.

- При остеомалация от друг произход: съобразно етиологията.

- Вносет на 500-1000 mg елементарен/йонизиран калций дневно е задължително поради „гладните кости“ (hungrybone), (17, 49, 63).

- Целите на лечението са постигане на 25ОНVit D₃ > 50 nmol/l в общия случай, а в някои случаи като при гломерулна филтрация < 60ml/min/1,73 m², често падащи възрастни и други > 75 nmol/l.

- Проследяването на отклоненията в лабораторните изследвания трябва да се проведе задължително след 3 и 6 месеца.

• *Остеопороза и витамин D*

Остеопорозата е комплексно заболяване, което се дължи на нарушен баланс между костно изграждане и костно разграждане. Витамин D играе ключова роля в този баланс. Той осигурява достатъчно усвояване на калций и в по-малка степен на фосфати в тънкото черво. По този начин допринася за достатъчното ниво на тези йони в екстрацелуларното пространство за нормално протичане на процеса на минерализация в костта. Същевременно витамин D модулира активността на остеобластите и остеокластите. Достатъчното ниво на витамин D в циркулацията играе роля за оптималната мускулна сила и тонус. Данни от редица проучвания показват, че осигуряването на достатъчни нива на витамин D запазва или повишава КМП при постменопаузални жени. Суплементацията с витамин D и калций освен това вероятно намалява риска от фрактура на бедрена шийка при възрастни пациенти. Редица проучвания демонстрират ниски серумни нива на витамин D при пациенти с фрактура на бедрена шийка (45).

Дефицитът на витамин D е свързан с нарушена минерализация, увеличено ниво на ПТХ и вторичен хиперпаратиреоидизъм с ускорена костна резорбция и задълбочаване на остеомалацията. При лицата с недостиг на витамин D освен това е налице увеличаване на риска от падане (29). При достатъчно заместване, този риск спада, като съответно намалява и фрактурният риск (62). Когато говорим за остеопороза, витамин D трябва да се разглежда от следните гледни точки:

- Първична профилактика – осигуряване на достатъчни нива на витамин D във всяка възраст.

- „Вторична“ профилактика – диагностициране на лицата с дефицит

и лечение за коригиране на дефицита и предотвратяване на повторното му възникване.

– Терапия – витамин D е задължителен елемент от лечението на остеопорозата, независимо от използвания за целта антиостеопорозен препарат. Доказано е, че отговорът на лечението с бифосфонати се притъпява в условията на ниско ниво на витамин D (57).

За първична и „вторична“ профилактика се прилага обичайно холекалциферол (витамин D₃) в съответни дози (вж. по-долу).

При лечение на остеопорозата се прилага холекалциферол в доза минимум 800 UI/дневно. При болни, при които предстои започване на лечение с антиостеопорозен медикамент и се откриват данни за дефицит на витамин D, е нужно първо последният да се коригира в рамките на 1-3 месеца. Лечението започва след това без да се спира приемът на витамин D.

В лечението на остеопорозата може да бъде прилаган алфа-хидроксилиран дериват на витамин D – Алфакалцидол. Предимства на препарата са постигането на терапевтичен ефект отвъд осигуряването на физиологични нива на витамин D. Данните от проучванията показват, че съчетаването на бифосфонат с Алфакалцидол води до допълнително повишаване на КМП и спомага за запазване на терапевтичния ефект след спиране на лечението с бифосфонат (27, 61). Алфакалцидол освен това намалява риска от падания и фрактури при възрастни пациенти (24). Показан е и при болни с ХБЗ поради дефекта в 1-алфа хидроксилазната система. Алфакалцидол се прилага за лечение на остеопороза в обичайна доза 1 мкг.

Данните от фундаменталните и клиничните изследвания през последните години позволяват да се допусне, че различните тъкани в човешкия организъм използват различни метаболитни форми на витамин D (54). По тази причина има основания да се препоръчва комбинирането на холекалцифеол с Алфакалцидол в стандартни дози.

За лечение на остеопороза е ползван и калцитриол, но при него е най-висок рискът от предозиране с последващи хиперкалциурия и хиперкалциемия. Следователно, проследяването на тези показатели е задължително.

• *Първичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D*

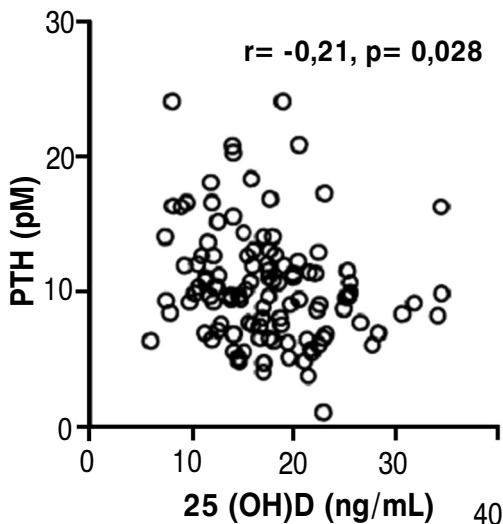
В много части на света има дефицит на витамин D и особено в икономически слабите страни. Именно тук клиничното представяне на Първичния хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е по-тежко, защото се маскира нивото на калцемията при дефицит на витамин D. Препоръчва се включване на витамин D и едва след това преоценка на терапевтичното поведение. Повечето болни остават под наблюдение и не стигат до хирургично лечение. Двата хормона – PTH и 1,25(OH)2D3 тясно си взаимодействат. PTH акти-

вира прохормона 25(OH)D до активния 1,25(OH)2D3, който инхибира пролиферацията на паратиреоидните клетки и секрецията на PTH. Двата хормона директно или индиректно повишават:

- ✓ абсорбцията на калций в червата
- ✓ реабсорбцията на калций в тубулните клетки на бъбрека
- ✓ освобождението на калций, депониран в костите

В повечето случаи на лек ПХПТ се установява ниско-нормално ниво на 25(OH)D, което се свързва с по-високи маркери на костния търновер и по-ниска костна маса.

Клиниката и тежестта на ПХПТ намаляват след повишение приема на витамин D. По-високи стойности на PTH при ПХПТ има при болните с едновременен дефицит на витамин D [25(OH)D < 30 ng/mL] (10), фигура 16.



Фигура 16. При серумно ниво на 25(OH)D под 75 pmol/l нивата на PTH са по-високи

Защо е ниско нивото на 25(OH)D при ПХПТ?

- Повишена конверсия на 25(OH)D до активен 1,25(OH)2D3 поради високото ниво на PTH, който повишава активността на бъбречната α -hydroxylase.
- Полуживотът на 25(OH)D е намален при ПХПТ и след паратиреоидектомия се нормализира.
- Повишена инактивация на 25(OH)D в черния дроб е първичната причина за ниско ниво на 25(OH)D при ПХПТ.

Следователно ако приемът на витамин D е нисък, в условията на ПХПТ се повишава изчерпването на депата му. Допуска се съществуването на патогенетична връзка

между ниското ниво на витамин D и ПХПТ. 1,25(OH)2D3 се свързва директно с рецептора си (VDR) в парациитовидните клетки и се реализира антипролиферативен и про-апоптозен ефект. Така се инхибира:

- клетъчната пролиферация
- секрецията на PTH

При дефицит на витамин D това не се случва и това предразполага към развитие на паратиреоидна хиперплазия и аденом. Нормалната паратиреоид-

на тъкан се поддържа чрез инхибиция на:

- секрецията на PTH
- клетъчната пролиферация

Насищане с витамин D при ПХПТ

В няколко проучвания на болни с лек до умерен ПХПТ с доказан дефицит или недостатъчност на 25(OH)D ($< 50\text{nmol/l}$), е провеждано няколко месеца до 1 г. лечение с cholecalciferol (средно 1000IU/дневно).

Лечението е безопасно според Grey et al, Tucci et al. и Isidro et al, защото:

- не се повишава хиперкалциурията
- не се явяват специфични клинични оплаквания свързани с хиперкалцемия
- преходно намалява нивото на PTH

Доказана е необходимостта от лечение с витамин D при болни с ПХПТ и се препоръчва при всички болни с умерен ПХПТ да се изследва 25(OH)D, защото недостатъчност на 25(OH)D ($< 50\text{nmol/l}$) е налице при 80% от болните с умерен ПХПТ.

Преди да се вземе решение за терапевтичното поведение и особено преди хирургично лечение трябва болният да се субституира с витамин D.

Насищането с витамин D при болни с умерен ПХПТ може да повиши хиперкалциурията. При болните с умерен ПХПТ, които нямат още оформени бъбречни камъни, високата хиперкалциурия не е свързана с развитието на конкременти (40).

Съгласно доказателствата и препоръките (точка 3.7) на Ендокринното дружество от 2011 г. болните с ПХПТ и хиперкалцемия често са с дефицит на витамин D. Важно е да бъде коригиран дефицита на витамин D. Със заместването повечето болни не повишават серумното ниво на калция, а серумният PTH може дори да спадне. Серумното ниво на калция трябва да бъде мониторирано.

Ендокринното дружество препоръчва лечение с витамин D при болните с ПХПТ и дефицит на витамин D (40). Препоръчва се нивото на 25(OH)D в кръвта да бъде по-високо от 50nmol/l (20 ng/ml).

• Вторичен хиперпаратиреоидизъм и витамин D

Нива на паратхормон (PTH) при различните стадии на Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ):

Стадий 1 и 2: нормалните стойности

Стадий 3: 35 – 70 pg/ml

Стадий 4: 70 – 110 pg/ml

Стадий 5 (диализа): 150 – 300 pg/ml (да се избягват стойности < 100 и $> 500\text{ pg/ml}$).

Прогресивната загуба на бъбречна маса и функция води до редица вторични промени в минералния метаболизъм. Още в стадий 2 на ХБЗ, при гломерулна филтрация $< 70\text{ml/min}$ настъпва леко намаление на нивото на

calcitriol (1,25(OH)D₃), което се дължи на:

1. Намалената бъбречна маса, водеща до намалена продукция на 1-alpha-hydroxylase.

2. Намалена гломерулна филтрация, водеща до намалена филтрация на 25(OH)D₃. 25(OH)D₃ трябва да се филтрира, за да достигне до проксималния тубул, където става клетъчната ендоцитоза, медирана от локализирания на апикалната мембрана ендоцитен рецептор мегалин.

3. Фосфатната ретенция намалява синтеза на калцитриол директно и индиректно, чрез увеличаване нивото на FGF-23.

Дефицитът на калцитриол намалява интестиналната резорбция на калций. Това е ранен феномен, при пациенти с гломерулна филтрация > 60ml/min. Дефицитът на калцитриол, фосфатната ретенция, както и бъбречното заболяване per se водят до скелетна резистентност към паратхормон. Повишаването на нивото на ПТХ започва в този ранен стадий на ХБЗ (гломерулна филтрация > 60ml/min).

Поради нисък прием, свързан често с диетичните ограничения при ХБЗ, както и поради намалено излагане на слънце, дефицитът на 25(OH)D₃ при тези пациенти е по-често срещан в сравнение с общата популация. Този дефицит е основната причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм при началните стадии на ХБЗ.

Прогресията на ХБЗ води до намаляване на броя на VDR. Дефицитът на VDR води до резистентност към инхибиторния ефект на VitD върху синтеза на ПТХ. Хиперплазията на парациитовидните жлези води до намалена плътност на VDR, което е особено изразено при нодуларна хиперплазия.

Дефицитът на калцитриол намалява експресията на VDR mRNA. Хипокалциемията също намалява експресията както на VDR, така и на CaR. Обратно, достатъчното ниво на калцитриол апрегулира своя собствен рецептор в различни тъкани. Този ефект имат и селективните активатори на VDR (sVDRA).

Калцимитетиците също апрегулират VDR. От друга страна, калцитриолът увеличава експресията на CaR. Този ефект е намален при хипокалциемия.

Vitamin D

При пациенти с ХБЗ се препоръчва нивото на 25(OH)D₃ да се проследява на 6 до 12 месеца, а при болни на диализа – на 3 месеца. При всички стадии на ХБЗ то трябва да бъде > 30ng/ml (75 pmol/l). Адекватното ниво на 25(OH)D₃ е много важно по няколко причини. Както вече стана дума, в ранните стадии на ХБЗ ниското ниво на 25(OH)D₃ е основна причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм. **За осигуряване на достатъчна продукция на калцитриол, тези пациенти се нуждаят от повече 25(OH)D₃ в сравнение с общата популация. 25(OH)D₃ е необходим и за реализиране на плейотропните автокринни и паракринни ефекти на Vitamin D.**

Стратегията относно дефицит и недостатъчност на Vitamin D при болни с ХБЗ във всички стадии не се различава от тази при общата популация.

Активни метаболити и аналози на Vitamin D

Стадий 3 на ХБЗ (гломерулна филтрация 30 – 60 ml/min).

Ако нивото на ПТХ се повишава въпреки корекцията на хиперфосфатемия, хипокалциемия и дефицита на Vitamin D, се препоръчва лечение с активни метаболити на Vitamin D или селективни активатори на VDR. Препоръчват се ниски дози, които обикновено не водят до хиперфосфатемия и хиперкалциемия – калцитриол 0,25 µg през ден или 0,25 µg всеки ден. Алфакалцидол – 0,25 µg всеки ден.

Paricalcitol (19-nor-vitamin D₂) е селективен активатор на VDR, който при еднакъв ефект върху главните паратиреоидни клетки има около 10 пъти по слаб хиперкалциемичен и хиперфосфатемичен ефект. При този стадий на ХБЗ се препоръчва доза 1 µg през ден.

Дозите на активните метаболити и аналози на Vitamin D се регулират съобразно с промените на ПТХ, калций, фосфати и алкална фосфатаза.

Стадий 4 на ХБЗ (гломерулна филтрация 15 – 30 ml/min).

През този стадий повишаването на нивото на ПТХ е обикновено е по-голямо и по-бързо нараства.

Препоръчителните дози са както следва:

- ✓ Калцитриол 0,25 µg всеки ден.
- ✓ Алфакалцидол – 0,25-0,5 µg всеки ден.
- ✓ Paricalcitol 1 µg всеки ден.

Дозите на активните метаболити и аналози на Vitamin D се регулират съобразно с промените на ПТХ, калций, фосфати и алкална фосфатаза.

При наличие на хиперфосфатемия лечението с активни метаболити и аналози на Vitamin D задължително се комбинира с нискофосфатна диета и прилагане на фосфорсвързващи препарати.

Стадий 5 на ХБЗ (гломерулна филтрация < 15 ml/min, диализа).

При хиперфосфатемия над 1,8 – 2 mmol/l тя трябва да бъде овладяна с диализа, фосфорсвързващи препарати и нискофосфатна диета, преди да се започне лечение с активните метаболити и аналози на Vitamin D. В тези случаи Парикалцитол има съществени предимства поради по-ниския риск от хиперфосфатемия и хиперкалциемия.

При обем на парациитовидните жлези над 1 cm³ активните метаболити и аналози на Vitamin D обикновено не са достатъчно ефективни.

При тежък вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ), както и при неподдаваща се на лечение хиперфосфатемия, лечението на ВХПТ следва да започне с калцимитетици. След намаляване на фосфатемията се добавя най-често калцитриол, тъй като калцимитетиците често водят до хипокалциемия.

Калцитриол е най-подходящ и при често наблюдаваната след паратиреоидектомия хипокалциемия в резултат на синдрома на „гладната кост“. Все пак, трябва да се избягват високи дози калцитриол, поради риск от свръх-супресия на останалата част от парациитовидна жлеза. Такава свръхсупресия е свързана с висок риск от адинамична костна болест.

• *Хипертиреозидизъм и витамин D*

Хроничният хипертиреозидизъм най-често се предизвиква от Базедова болест или токсична нодозна струма. Хипертиреозидизъм може да продължи месеци, понякога години. Той е свързан със значителни промени в костната и минералната обмяна и обмяната на витамин D (66,78, 79), особено, когато е нелекуван. Наблюдава се както ускорено развитие на остеопороза, така и съпътстваща остеомаляция. Следните механизми играят роля за това:

- Хипертиреозидизъм пряко увеличава костното ремоделиране. При жени след менопауза и възрастни жени и мъже превалява костната резорбция с резултат редуция на костната минерална плътност. Има данни, че това е свързано и с повишаване на фрактурния риск. По тази причина, нелекуваният хипертиреозидизъм и супресивното лечение с тиреоидни хормони са включени към причините за вторична остеопороза и в инструмента за оценка на фрактурния риск FRAX.

- Нарастват калциемията и калциурията.

- Тиреотоксикозата е свързана с нарастване на конверсията на холекалциферол в 25(OH)D между 2,5 и 8 пъти. При болните с активна Базедова болест се установяват по-ниски серумни нива на витамин D в сравнение със здравите контроли, свързано с ускорен клирънс и в същото време бързо изчерпване на наличните депа от холекалциферол при това при намалено излагане на слънце.

- Вероятно намаляването на масата на мастната тъкан при тиреотоксикоза също редуцира резерва от 25(OH)D, а съпътстващия заболяването долен диспептичен синдром създава условия за релативна малабсорбция.

- Повишеният трийодтиронин реализира репресия на CYP27B1 – гена, кодиращ 25-хидроксихолекалциферол, 1-алфа хидроксилата в бъбрека и с това намалява формирането на калцитриол

- При Базедова болест, която е автоимунно заболяване, се подозира влияние на витамин D върху възникването и хода на автоимунния процес (имуномодулаторен ефект).

Въз основа на тези факти се приема, че при болни с хроничен хипертиреозидизъм е необходимо заместване на нуждите от витамин D с цел поддържане нива около 30 ng/ml. За целта е уместно да се препоръчва прием на холекалциферол в доза 1500-2000 IU/дневно, както е според препоръките за лица с риск от развитие на витамин D дефицит.

• *Хипотиреозидизъм и витамин D*

Влиянието на хипотиреозидизма върху обмяната и нивата на витамин D е сравнително малко изучено. При хипотиреозидизъм се наблюдава оток на чревната лигавица и кожата с възможно намаляване на абсорбцията и синтеза на холекалциферол.

Най-честата причина за хипотиреозидизъм е тиреодитът на Хашимото. Ня-

колко проучвания през последните години доказват понижени нива на 25(OH)D при лица с аутоимунен тиреоидит (41, 70). Болните с некомпенсиран хипотиреоидизъм би трябвало да се третират според препоръките за лица с риск от развитие на витамин D дефицит и да получават доза 1500-2000 IU/дневно. При лицата с компенсиран хипотиреоидизъм нуждите са както при здравите.

• **Хиперкортизолизъм и витамин D**

Излишъкът на глюкокортикоиди (ГК)-ендогенен или екзогенен, води до костна загуба и повишен риск от фрактури. ГК повлияват костния метаболизъм по няколко механизма – директно потискат остеобластите и костното изграждане, повишават костната резорбция, понижават калциевата абсорбция в червата, повлияват секрецията на редица хормони, цитокини и растежни фактори, имащи отношение към костната обмяна. До голяма степен ГК имат антагонистичен ефект спрямо действието на витамин D, за което се допускат различни механизми:

- Потискане на 1-алфа-хидроксилазата води до понижение на активния метаболит на витамин D с последващи хипокалциемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм и повишена костна резорбция
- Повлияване на витамин D рецептора
- Причиняват зълъстяване, което води до намалени нива на достъпния циркулиращ витамин D.

Роля на витамин D при хронично лечение с ГК

1. Противодействие на два от големите патогенетични механизми на ГК върху костната обмяна

✓ Повлияване на механизма на редуцираната калциева абсорбция – повишава интестиналната калциева абсорбция, което се последва от редукция на вторичния хиперпаратиреоидизъм и нормализиране на костната резорбция.

✓ Директен стимулиращ ефект върху остеобластите чрез наличните специфични, с висок афинитет към 1,25-hydroxy-vitamin D рецептори върху човешките osteoblast-like клетки. Установени са противоположни ефекти на преднизон и калцитриол върху серумните нива на остеокалцин. Катаболният ефект на ГК върху формирането на нова кост може да бъде поне частично повлиян чрез стимулиращия ефект върху остеобластите.

2. Противовъзпалителните и имуномодулиращи ефекти на витамин D могат да доведат до допълнителни благоприятни ефекти при пациенти, приемащи глюкокортикоиди.

Лечение при установен дефицит на витамин D

► При пациенти, провеждащи хронично лечение с ГК се препоръчва прием най-малко на 6000-10,000IU/дневно до преодоляване на дефицита на витаминD, последвани от поддържащо лечение с 3000-6000 IU/дневно.

• **Захарен диабет тип 1 респективно тип 2 и витамин D**

Ниските нива на витамин D при майката по време на бременността, както и при детето след раждането, се асоциират с повишен риск от развитие на автоимунен захарен диабет (тип 1). Ниските нива на витамин D при възрастни лица корелират с инсулинова резистентност и повишен риск от развитие на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2. Затлъстяването от своя страна (компонента на метаболитния синдром) се асоциира с ниски серумни нива на витамин D (4). С по-ниски серумни нива в сравнение със здрави лица се характеризират и болните с двата типа захарен диабет. Практически, всички диабетици у нас се очаква да имат нива на витамин D < 30 ng/ml, а 85-90% – нива < 20 ng/ml (*Д. Бакалов и сътр., Ендокринология, 2013, под печат*). Суплементацията с витамин D при диабетици се последва от редица благоприятни ефекти: понижаване на инсулиновата резистентност, подобряване на бета-клетъчната функция (12), забавяне прогресията на диабетната нефропатия и други.

При диабетици е повишен и фрактурният риск, и то независимо от по-някога не особено ниските нива на костната минерална плътност. Налице е склонност към подтиснато костно формиране (нисък костен обмен) и последващо влошено костно здраве (*Петкова, М., и сътр., Ендокринология, 6, 2001, 1, 30-35*).

В заключение, **всички диабетици имат нужда от суплементация с витамин D. При тези от тях без други рискови фактори за дефицит на витамин D е достатъчна профилактика с 600 UI дневно за възраст до 70 години, след това – 800 UI дневно. При наличие на остеопороза, малабсорбция, хронично бъбречно заболяване и рискови фактори за витамин D дефицит следва да се прилагат по-високи дози (средно 1000-2000 UI дневно) и евентуално – активни метаболити.**

11. ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОСТАТЪЧЕН ХРАНИТЕЛЕН И ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРИЕМ – СПОРЕД ВЪЗРАСТТА

А) Препоръчителен диетичен прием, който покрива нуждите на $\geq 97,5\%$ от населението дори при условия на минимално излагане на слънце според Holick MF. et al. (40), таблица 16.

Допълнителни препоръки:

1. Последният метаанализ на MJ. Bolland et al (2011) показва, че суплементация само с калций без приложение и на витамин D води до повишение с 30% на риска от миокарден инфаркт (11). Това е ре-анализът на

Таблица 16. Препоръчителен хранителен прием за покриване на нуждите на популацията $\geq 97,5\%$ дори в условията на минимално слънчево излагане

Групи (по възраст и пол)	Препоръчителни дневни нужди (IU/дневно), които покриват нуждите на $\geq 97,5\%$ от популацията	Серумно ниво на 25(OH)Dnmol/l (ng/ml) при съответната препоръчана дневна нужда	IU/дневно
0-6 м (м + ж)	400	50 nmol/l (20 ng/ml)	1000
6-12 м (м + ж)	400	50 nmol/l (20 ng/ml)	1500
1-3 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	2500
4-8 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	3000
9-13 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
14-18 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
19-30 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
31-50 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
51-70 г (м + ж)	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
71 + (м + ж)	800	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
Бременни и кърмачки			
14-18 г	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000
19-50 г	600	50 nmol/l (20 ng/ml)	4000

голямото проучване Women's Health Initiative. Това подчертава важноста и първостепенната роля на заместването с витамин D, а само в отделни случаи и при доказана необходимост се включва и допълнително калций (освен приетия по естествен път с храната).

2. Съгласно Food and Agricultural Organization of the United Nations/ World Health Organization (2001) ежедневиият хранителен прием трябва да съдържа най-малко 1000 mg калций и 800 IU витамин D при жени и мъже над 50-годишна възраст. Източниците за калций са главно млякото и млечните продукти, както и фортифицирането с витамин D на млечни продукти (28).

3. Доброто заместване с калций и витамин D води до намаление на вторичния хиперпаратиреоидизъм, намалява риска от проксимални бедрени фрактури, особено при много възрастни институционализирани лица. Трябва да се препоръча прием най-малко на 1000 mg калций, 800 IU витамин D и 1000 mg/kg тегло белтъци при болните с остеопороза (71).

Съдържание в някои храни на витамин D, таблица 17

Таблица 17. Основни храни, съдържащи витамин D (по M. F. Holick, 2007) (39)

Продукт	Приблизително съдържание
Рибено масло (чаена лъжичка)	400-1,000 IU
Сьомга, пресна, ДИВА (100 г)	600-1,000 IU
Сьомга, пресна, от ферма (100 г)	100-250 IU
Сьомга консерва (100 г)	300-600 IU
Сардини, консерва (100 г)	300 IU
Скумрия, консерва (100 г)	250 IU
Риба тон, консерва (100 г)	236 IU
Гъби шиитаке, пресни (100 г)	100 IU
Гъби шиитаке, сушени (100 г)	160000 IU
Жълтък (1)	20 IU
1 Минимална еритемна доза слънце, цяло тяло	20,000 IU

Б) Препоръки за медикаментозна субституция:

Препоръки за диетичен прием на витамин D за лица в риск от дефицит на витамин D (40)

1. Деца:

0-1г – най-малко 400 IU/дневно

1-18 г – най-малко 600 IU/дневно

за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) – най-малко 1000 IU/дневно

2. Възрастни:

19-50 г – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти), за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно

50-70 г – най-малко 600-800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти), за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно

бременни и кърмачки – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти), за постигане на серумно ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) – най-малко 1500-2000 IU/дневно

при лечение с антиконвулсанти, глюкокортикоиди, противогъбичкови средства (деца и възрастни) – най-малко два или три пъти трябва да се увеличи дозата витамин D за съответната група и възраст

допустимата дневна доза витамин D може да достигне 4000 IU съгласно препоръките на Institute of Medicine of the National Academies (42).

При приложение над 10 000 IU дневно витамин D ИОМ смята, че има риск.

Клиничната преценка на лекуващия лекар може да допусне под строг контрол и по-големи дози (10 000 IU/дневно), но при чест контрол и наблюдение на болния.

12. ПРЕПОРЪКИ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТЕЖЪК ДЕФИЦИТ РЕСПЕКТИВНО НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D

Клинично хиповитаминоза D се проявява с рахит при децата и остеомаляция при възрастните, което е свързано с мускулна слабост, склонност към падания и фрактури. Превенцията и лечението на хиповитаминоза D включва повишено излагане на ултравиолетова светлина (специално на слънце), по-добър хранителен прием на витамин D и орална суплементация с витамин D.

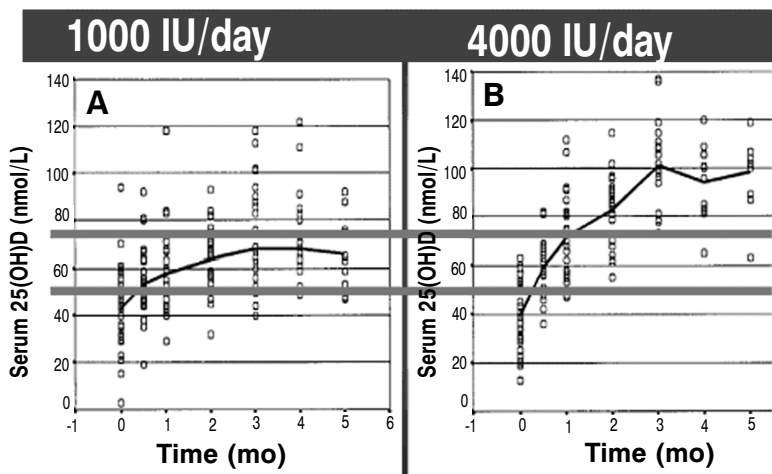
Практическият въпрос, който стои пред нас е: Каква да бъде субституиращата доза витамин D?

През 2008 г RP. Heaney (36) прави системен преглед на литературата и мета-регресионен анализ върху връзката между приемът на витамин D и серумното ниво на 25(OH)D и заключава, че прием на 1000 International Units (IU) дневно е добър избор (36). Няколко години по-късно Работната група към Endocrine Society (USA) препоръча дневен прием при възрастни от 1500-2000IU. Възможно е при тези дози по причина на интер-индивидуалната вариабилност на отговора на 25(OH)D към дадената доза витамин D, не всеки да постигне серумно ниво на 25(OH)D над 75 pmol/l, но серумно ниво над 50 pmol/l ще бъде постигнато при повечето болни поставени на тази доза (68). Това ниво е напълно достатъчно да съхрани костното ни здраве, но за постигане и на извънсkeletalните ефекти на витамин D субституцията трябва да бъде по-висока. В зависимост от индивидуалното излагане на слънце, възрастта, пола, телесното тегло и от изходното ниво на витамин D, суплементацията трябва да е в границите 2 000-4 000 IU дневно, за да се поддържа серумно ниво на 25(OH)D около 100 pmol/l (76).

ИОМ смята, че по-високо ниво на серумния витамин D от 100-110pmol/l (40 ng/ml) е свързано с повишение на всички причини за смърт, фрактури, панкреасен и простатен рак. При приложение над 10 000 IU дневно витамин D има риск и ИОМ препоръчва като горно допустима доза на витамин D до 4000 IU/дневно (42).

Динамичните промени в серумното ниво на 25(OH)D по време на лечение с различни дози са представени на фигура 17 (75). При идентично изходно ниво с 1000 IU дневно нивото на 25(OH)D плавно нараства и достига плато след около 3 месеца, а с 4000 IU дневно нивото на 25(OH)D по-стръмно нараства и също достига плато след 3 месеца. Изводите са три:

- ✓ С по-голяма доза се достига по-високо прицелно ниво
- ✓ С по-голяма доза не се скъсява срокът за достигане на плато
- ✓ За насищане с витамин D трябва да се изчака срок от поне 3 месеца. Това е важен практически извод при предварителната подготовка на болните с остеопороза преди включване на лечението с антиостеопорозни средства. В противен случай болният ще бъде не-отговарящ (non-responder) на провежданото антиостеопорозно лечение.



Фигура 17. Динамични промени в нивото на 25(OH)D при приложение на различни дози (по R. Viethetal.,75)

13. МЕДИКАМЕНТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН D – ВИДОВЕ, НАПРАВЛЕНИЯ ЗА ОПТИМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

- **Retinol palmitate, Ergocalciferol (Deavit)**

Комбиниран продукт – разтвор, перорални капки; 1 мл разтвор съдържа 30 000 IU ретинол палмитат (витамин А) и 40 000 IU ергокалциферол (витамин D₂).

Кога, защо?

- ✓ главно за деца

- ✓ за възрастни
- ✓ при дефицит на витамин А и витамин D
- ✓ слаб Ergocalciferol (D₂) спрямо Cholecalciferol (D₃)

• **Cholecalciferol (Vigantol)** – разтвор, перорални капки (1 капка = 666 IU)

Кога, защо?

- ✓ за профилактика на витамин D дефицит респективно рахит
- ✓ за лечение на витамин D дефицит респективно рахит
- ✓ за базисно задължително нефармакологично лечение при

остеопороза

- ✓ за популационно приложение
- ✓ удобен
- ✓ евтин
- ✓ ефективен

• **Alfacalcidol (1alfa D3)**

Кога, защо?

- ✓ при ХБЗ
- ✓ за по-възрастни лица
- ✓ за лечение на витамин D дефицит респективно рахит
- ✓ за Постменопаузална остеопороза – самостоятелно
- ✓ за глюкокортикоид-индуцирана остеопороза
- ✓ при Хипопаратиреоидизъм
- ✓ ефективен

• **Calcitriol (Rocaltrol / OsteoD)**

Кога, защо?

- ✓ при болни с ХБЗ
- ✓ при Хипопаратиреоидизъм
- ✓ при хипо-Са рахит
- ✓ при хипо-Р рахит
- ✓ при хронични чернодробни заболявания
- ✓ при употреба на медикаменти, влияещи върху метаболизма на витамин D в черния дроб
- ✓ при витамин D резистентните форми на рахит
- ✓ при Постменопаузална остеопороза – отделни случаи

• **Paricalcitol (Zemplar)** по класификацията на Световната Здравна Организация е антипаратиреоиден препарат. Прилага се при болни с хронично бъбречно заболяване. Синтетичен селективен активатор на VDR. Има по-малък хиперкалцемичен и хиперфосфатемичен ефект. Капсули – 1 µg. Дефинирана дневна доза – 2 µg.

14. ОБОБЩЕНИЕ И ПРЕПОРЪКИ

- А**
- Приетият cut-off за определяне на достатъчност на витамин D за българска популация се базира на серумното ниво на 25(OH)D, което е необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH.
 - Серумно ниво на 25(OH)D > 50 nmol/l се дефинира като достатъчно или оптимално за супресия на серумния PTH и съответно за поддържане на добър костен здравен статус на населението в България.

Ниво на витамин D	Тежък дефицит	Недостатъчност	Достатъчност
25(OH)D	< 25,00 nmol/l	25-49,99 nmol/l	≥50,00 nmol/l

- Б**
- Полът е много силен фактор – жените имат по-често и по-тежък дефицит на витамин D в сравнение с мъжете
 - Стилът на живот е вторият по сила фактор, който определя нивото на витамин D (живот в замърсения град, работа на закрито, хранене)
 - Местожиеенето, което е свързано с факторите на околната среда (запращеност, смог, околна температура, брой слънчеви дни в годината ...), се нарежда на трето място.
 - Възрастта се явява най-слабият фактор, свързан с възможностите за синтез на витамин D.
- В** **Практическото заключение от динамиката в нивата на витамин D през четирите сезона в България е, че профилактиката на дефицита/недостатъчността на витамин D трябва да обхваща и двете категории. Тази профилактика строго индивидуализирана задължително трябва да е целогодишна при жени и лица над 60-годишна възраст.**

- Г** Дневни дози за профилактика на дефицита на витамин D:
- ✓ Деца – 400-600 IU/дневно
 - ✓ 19-50 г – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
 - ✓ 50-70 г – най-малко 600-800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
 - ✓ 70г+ - най-малко 800 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
 - ✓ Бременни и кърмачки – най-малко 600 IU/дневно (за костните и мускулни ефекти)
- А** Дневни дози за лечение на дефицита на витамин D:
- ✓ 1000-2000 IU/дневно витамин D за поддържане на добро костно здраве (нормална костна обмяна, нормална минерализация). Прицелна стойност на серумното ниво на 25(OH)D е 50 nmol/l.
 - ✓ 2000-4000 IU/дневно витамин D за постигане на извънскелетни ефекти (анти-имунологични, анти-ракови ...). Прицелна стойност на серумното ниво на 25(OH)D е 75-110nmol/l.

- ✓ До 4000 IU дневно витамин D е приетата горна допустима доза.
- ✓ 10 000 IU дневно витамин D – забранена доза.

Е

Трябва да се има предвид, че извънскелетните ефекти на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ се постигат само с много високи концентрации (10^{-10} mol/l),кратно по-високи от физиологичните обичайни нива за поддържане на калциевия баланс. Такива концентрации могат да се постигнат в специфичните таргетни тъкани само по пътя на вътреклетъчната 1α -hydroxylase, която само локално ще създаде необходимата концентрация за реализация на аутокринен/паракрinen ефект (плейотропен). Така се избягва рискът от хиперкалцемиа, ако $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ се прилага за директно постигане на извънскелетни ефекти.

Състоянието по отношение статуса на витамин D в нашата страна е лошо и недооценено от здравеопазната система.

С дефиниране на нива на достатъчност в българската популация ще се дадат възможности за развитието на адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначаров Д, Касабова Л. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация. *Ендокринология 2012*, 3, 3, 122-134).
2. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначаров Д, Касабова Л. Определяне на оптималното ниво на $25(\text{OH})\text{D}$ в България. *Ендокринология 2012*, 3, 3, 135-142
3. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначаров Д, Касабова Л. Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в различен тип населени места в България. *Ендокринология 2012*, 3, 3, 143-157.)
4. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначаров Д, Касабова Л. Честота на дефицит на витамин D сред лица с наднормено тегло и затлъстяване. *Ендокринология 2012*, 3, 3, 158-166).
5. Agustín Busta, Bianca Alfonso and Leonid Poretsky. Role of Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism, type 1 Diabetes – Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments*, book ed. by Chih-Pin Liu, ISBN 978- 953-307-756-7, Published: November 21, 2011.

БИБЛИОГРАФИЯ:

6. **Bell NH.** Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylases and their clinical significance. *J Bone Miner Res* 13:350-353, 1998
7. **Bischoff-Ferrari H. et al.** AJCN 2006.
8. **Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B. et al.** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteopor Int* 2010;21:1121-1132.
9. **Bischoff-Ferrari HA.** Vitamin D – why does it matter? – Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation*, 2012;72 (Suppl 243):3-6.
10. **Bollerslev J. et al.** IBMS Bone KEy 2011 July; 8(7):342-351.
11. **Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR** (2011) Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 342:d2040.
12. **Borrisova A-M, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovatcheva R.** The Effect of vitamin D on the insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Int. J. of Clin. Practice* 2003, Vol 57,4, 258-261.
13. **Borrisova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.** Vitamin D status in Bulgaria – winter data. *Arch Osteoporosis*, 2013, 8, 133-137.
14. **Bozkurt N. C, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M. and Delibasi T.** (2013). The Association Between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 1-14.
15. **Brannon P. M.** Scand J Clin Lab Invest, 2012; 72(Suppl 243): 154–162.
16. **Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F et al.** (1992) Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr*;56:537-542.
17. **Clutter W.E.** Endocrine Diseases. In: **Foster, C., N. Mistry, P. Peddi et al.** (Eds.), *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 33rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, 827-850.
18. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. et al.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005,16:713-716.
19. **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N** (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 21:1151-1154.
20. **Deftos, LJ:** Clinical Essentials of Calcium and Skeletal Metabolism, *Professional Communication Inc, First Edition*, pp. 1-208, 1998 (Published on-line at Medscape.com)
21. **de Groot LCPGM, van Staveren WA, Dirren H. Hautvast JGAJ, eds.** SENECA. Nutrition and the elderly in Europe. Follow-up study and longitudinal analysis. *Eur J Clin Nutr* 1996;50 (suppl 2):1-127.
22. **Deleskog A, Hilding A, Brismar K, Hamsten A. et al.** Low serum 25-

hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia* (2012) 55:1668-1678.

23. **Drüeke T. B, MassyZ. A.** Nephrol Dial Transplant (2012): 1-4, doi: 10.1093 /ndt/gfs046.

24. **Dukas L, Bischoff H.A, Lindpaintner L.S, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm T.N, Thalmann B. and Stahelin H.B.** (2004). Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *Journal of the American Geriatrics Society* 52, 230-236.

25. **Euromedlab**, Berlin May 18, 2011.

26. **FDA/CDER/CVM/DHHS.** Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.

27. **Felsenberg D, Bock O, Borst H, Armbrrecht G, Beller G, Degner C, Stephan-Oelkers M, Schacht E, Mazor Z, Hashimoto J. et al.** (2011). Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 11, 34-45.

28. **Food and Agricultural Organization of the United Nations/ World Health Organization** (2001) Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Washington, DC).

29. **Gerdhem P, Ringsberg K.A, Obrant K.J. and Akesson K.** (2005). Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16, 1425-1431.

30. **Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA.** Prospective stud of serum 25-hydroxy vitamin D level, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J AM Geriatr Soc* 2009;57:1595-1603.

31. **Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB.** 25-hydroxy vitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.

32. **Giovannucci E.** Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009;19:84-88.

33. **Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.

34. **Gorham E. D, Garland C. F, Burgi A. A. et al.** Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia* (2012) 55:3224-3227

35. **Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al.** The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 13:325-349, 1998.

БИБЛИОГРАФИЯ:

36. **Heaney RP.** Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-1541.
37. **Holick, MF:** Photobiology and Noncalcemic Actions of Vitamin D. In: Principles of Bone Biology, Second Edition, JP Bilezikian, LG Raisz, and GA Rodan (eds.); Chapter 33, pp.587-602, 2002
38. **Holick MF.** Vitamin D: the under appreciated D-light ful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2002;9:87-98.
39. **Holick, M. F.** Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266-281 (2007) Massachusetts Medical Society.
40. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
41. **Ian S. Young,** *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):1-2.
42. **Institute of Medicine of the National Academies.** Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intake for Calcium and Vitamin D (2011). *The National Academies Press*, Washington, D.C.
43. **IOM.** Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-reference-Intakes-for-Calcium-and-VitaminD.aspx> (access:Feb 13, 2012) 2010.
44. **Langlois K, Greene-Finestone L, Little J. et al.** Vitamin D status of Canadian Health Measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Statistics Canada*, 2010, Ottawa.
45. **Lauretani F, Frondini C, Davoli M. L, Martini E, Pellicciotti F, Zagatti A, Giordano A, Zurlo A. and Pioli G.** (2012). Vitamin D supplementation is required to normalize serum level of 25OH-vitamin D in older adults: an observational study of 974 hip fracture in patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 35, 921-924.
46. **Lips P, Duong T, Oleksik A. et al.** A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multi pleoutcomes of Raloxifene e valuation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221.
47. **Lips P. et al.** ASBMR 2005, Nashville, TN,USA.
48. **Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA. et al.** (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*;88:1519-1527.
49. **Lorenzo, J. A., E. Canalis and L. Raisz.** Metabolic Bone Disease, In: Melmed Shl., K. Polonsky, P. Larsen et al. (Eds.), Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, 12th ed., Elsevier, 2011, 1305-1349.
50. **McKenna MJ** (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*;93:69-77.
51. **Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B.** 25-hydroxy vitamin D level and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*

2008;168:1629-1637.

52. **Mithal A, Wahl D.A, Bonjour J-P. et al.** On behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 2009;20:1807-1820.

53. **Mosekilde L.** Eur Summit on the role of Vit D 2005.

54. **Norman A. W.** (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition* 88, 491S-499S.

55. **Norman A.** (2011) Vitamin D nutrition is at a crossroads. *Public Health Nutrition*;14:750-751.

56. **Oliveri B, Plantalech L, Bagur A. et al.** High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-342.

57. **Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba M.J, Muxi A. and Guanabens N.** (2012). 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 51, 54-58.

58. **Pilz S, Marz W, Wellnitz B. et al.** Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-3935.

59. **Pilz S. et al.** *Nature Reviews Cardiology* 2009;6:621-630.

60. **Puri S, Marwaha RK, Agarwal N. et al.** Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr* 2008;99:876-882.

61. **Ringe J.** (2012a). Plain vitamin D or alfacalcidol as follow-up treatment of postmenopausal osteoporosis after continuous long-term once weekly bisphosphonate intake. *Osteology* 21, 7.

62. **Ringe J.D.** (2012b). The effect of Vitamin D on falls and fractures. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum* 243, 73-78.

63. **Rizzoli R, S. Boonen, M.-L. Brandi et al.** Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research & Opinion, Vol. 29, No. 4, 2013, 1-9.*

64. **Ross C, Manson JE, Abrams S. et al.** (2011) 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*; 96:53-58.

65. **Saadi HF, Nagelkerke N, Sheela B. et al.** Predictors and relationship of serum 25-hydroxy vitamin D concentration with bone turn over markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women. *Bone* 2006, 39:1136-1143].

66. **Searing D. A, Zhang Y, Murphy J. R, Hauk P. J, Goleva E. and Leung D.Y.** (2010). Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *The Journal of allergy and clinical immunology* 125, 995-1000.

БИБЛИОГРАФИЯ:

67. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe J. et al.** (2010) Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews*;9:709-713.
68. **Souberbielle J-C, Courbebaisse M, Cormier C.** When should we measure Vitamin D concentration in clinical practice? *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012;72 (Suppl 243):103-111.
69. Standing committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes FaNBloM (1997). Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *National Academy Press, Washington, DC*, pp 250-287.
70. **Tamer G, Arik S, Tamer I. and Coksert D.** (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 21, 891-896.
71. **Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.** (2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 370:657-666
72. **Tylavsky FA, Cheng S, Lyytikainen A. et al.** Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr* 2006;136:1130-1134.
73. **Vanderwielen R PJ, Lowik M RH, Vandenberg H. et al.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.
74. **van Schoor NM, Lips P.** (2011) Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;25:671-680.
75. **Vieth R. et al.** *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-294.
76. **Weilsh J.** Vitamin D and cancer: Integration of cellular biology, molecular mechanisms and animal models. *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012; 72(Suppl 243):103-111.
77. **Wicherts IS, vanSchoor NM, Boeke AJP. et al.** Vitamin D predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-2065.
78. **Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D. et al.** (2012). Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* 42, 739-741.
79. **Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D. et al.** (2013). Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 43, 230-232.

АВТОРИ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D:

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки

Председател на Българско дружество по ендокринология
Председател на Българска лига за профилактика на остеопорозата
Началник Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания,
Университетска болница по ендокринология, София
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Михаил Боянов, доктор на медицинските науки

Председател на Българско научно дружество по клинична денситометрия
Професор в Клиника по ендокринология, Университетска болница
„Александровска“, Медицински университет, София
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Златимир Коларов, доктор на медицинските науки

Председател на Българска асоциация по остеопороза и остеоартроза
Професор в Клиника по ревматология, Медицински университет, София
Член на Международната остеопорозна фондация

Д-р Пламен Попиванов

Секретар на Българско научно дружество по клинична денситометрия
Началник на Отделение по остеопороза в Университетска болница
„Александровска“, Медицински университет, София
Член на Международната остеопорозна фондация

Д-р Александър Шинков

Член на Ръководството на Българско дружество по ендокринология
Секретар на Българска лига за профилактика на остеопорозата
Главен асистент в Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания,
Университетска болница по ендокринология, МУ, София
Член на Международната остеопорозна фондация

Проф. Румен Стоилов, доктор по медицина

Професор в Клиника по ревматология, Медицински университет, София

Проф. Добрин Свиначков, доктор на медицински науки

Професор в Централна лаборатория, Университетска болница „Александровска“, Медицински университет, София

Д-р Цветанка Петранова

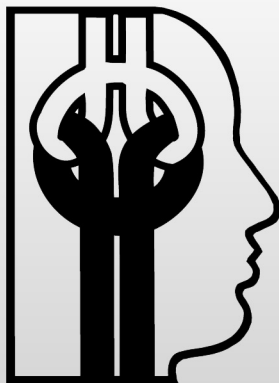
Член на Българско дружество по ревматология
Главен асистент в Клиника по ревматология, МУ, София

Проф. Владимир Пилософ

Председател на Българска педиатрична асоциация

**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР НА РАБОТАТА
ПО ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИКА,
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕФИЦИТ И
НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D:**

Проф. Анна-Мария Борисова,
доктор на медицинските науки
Председател на Българско дружество по ендокринология
Председател на Българска лига за профилактика на
остеопорозата
Началник Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни
заболявания, Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет, София
Член на Международната остеопорозна фондация



**Българско дружество
по ендокринология**