

# Какво представлява Витамин D – Витаминът-хормон?

Георги Бургазлиев, Цветослав Георгиев

Медицински университет, София

## Резюме

Витамин D<sub>3</sub> е от групата на мастно разтворимите витамини и контролира калциевата концентрация в кръвта и костите. Изследователи представят все повече данни за негови ефекти, простиращи се много над известните до момента. Преди антибиотичната ера слънчевите бани са били част от лечението на инфекции като туберкулоза. Днес научно потвърдени са два типа пептиди по мембраната на имунните клетки – кателицидини и дефензини, които се борят с микробите и се експресират под контрола на витамин D<sub>3</sub>. Изследване със 752 жени установява, че дефицит от витамина води до по-висока вероятност от когнитивно увреждане. Информация за ефект върху сърдечно-съдовите заболявания се черпи от изучаване на пациенти в крайна фаза на бъбречна недостатъчност. При тях витамин D<sub>3</sub> не може да се активира, което води до хиперпаратиреоидизъм с последваща артериална хипертония и остро увреждане на миокарда. Доказано е, че директно контролира контрактилитета на кардиомиоцитите. Дефицитът от витамин D<sub>3</sub> е епидемиологично свързан и с рак на гърдата. Открити са рецептори за него в туморните клетки и се предполага, че оптималните нива могат да доведат до апоптоза на последните и регресия на заболяването. Предстоят още проучвания, които ще суплементират целеви данни за установяване на ефекта на оптималните нива на витамина върху здравето като цяло.

**Ключови думи:** витамин D<sub>3</sub> дефицит, рак, инфекции, деменция, сърдечно-съдова протекция.

## What is Vitamin D – the vitamin hormone?

Georgi Burgazliev, Tsvetoslav Georgiev  
Medical University Sofia

## Abstract

Vitamin D<sub>3</sub> is part of the group of fat-soluble vitamins and controls the calcium concentration in

the blood and in the bones. Researchers present more and more data concerning its effects that reach far beyond what is known by now. Before the era of antibiotics sunbathing was part of the treatment against infections such as tuberculosis. Today it is scientifically proven that there are two types of peptides on the membrane of immune cells- cathelicidins and defensins - who protect against microbes and are expressed under the control of vitamin D<sub>3</sub>. A research which involved 752 women showed that a deficient level of the vitamin in the serum led to a higher risk of cognitive impairment. There is information about an effect on the cardiovascular system. The source is research done with patients in the end stage of renal insufficiency. Vitamin D<sub>3</sub> in those cases could not be activated which led to hyperparathyroidism which on its turn resulted in arterial hypertension and acute myocardial injury. It is proven that it directly controls the contractility of the heart muscle. Vitamin D<sub>3</sub> deficiency has also been epidemiologically linked to breast cancer. Receptors for vitamin D have been found in the tumor cells and it is supposed that optimal levels in the serum could lead to apoptosis of the latter and regression of the disease. More research is yet to be done, involving supplementation of certain groups of people – the main goal being to establish the effect of optimal levels on health.

**Key words:** vitamin D<sub>3</sub> deficiency, cancer, infections, dementia, cardiovascular protection.

Витамин D е от групата на мастно-разтворимите витамини с два основни представителя: D<sub>2</sub> – ергокалциферол, и D<sub>3</sub> – холекалциферол. Той се синтезира в организма под действието на UV-B слънчевите лъчи, като се активира в черния дроб през цитохром P<sub>450</sub> ензима CYP<sub>27</sub>A<sub>1</sub> до 25(OH)D – калцифедиол, и

след това през бъбреците от CYP<sub>27</sub>B1 до 1.25(OH)<sub>2</sub>D – калцитриол, процес, регулиран от паратхормона. Нормално се намира само в няколко храни – сьомга, мекотели и яйчен жълтък, както и във фортифицирани храни – мляко, сокове.

Активира чревната абсорбция на калций и костната му реабсорбция и отлагане. Рецептори за витамин D има в костите, скелетните мускули, имунните клетки, както и в мозъка, простата, гърдите, дебелото черво. Дефицитът му се изразява при децата с рахит, а при възрастните – с остеомаляция. Хипервитаминозата се проявява с отлагане на камъни в бъбреците.

Ясното разбиране на дефицита и предозирането на витамин D се подпомага от измерването на серумния маркер, достоверен за нивото му в организма – 25(OH)D. Въпреки спорове относно горната граница, това е едно актуално степенуване:

- Дефицит на витамин D: <20 ng/ml (50 nmol/l).
- Недостатъчност на витамин D: 21–29 ng/ml (52–72 nmol/l).
- „Достатъчно количество“ витамин D: 30 ng/ml (75 nmol/l) или повече.
- Токсичност на витамин D: над 150 ng/ml (374 nmol/l).<sup>1</sup>

## Какво гружо крие Витаминът-хормон?

### Защита от инфекции

За витамин D е известно, че има свойства да защитава от инфекции. Пре-

ди въвеждането на антибиотиците масло от черен дроб на треска, слънчева светлина и високи дози от витамин D са били използвани за лекуване на туберкулоза. Наскоро се възобновява интереса към него след *in vitro* доказателства за „антибиотичен“ ефект, свързан с гени (CAMP и DEFV<sub>4</sub>), кодиращи антимикробни пептиди.<sup>2,3</sup>

Кателицидините (CAMP) са пептиди, синтезирани като прекурсори. Синтезират се и се секретират в значителни количества в тъкани, изложени на микроби от околната среда.<sup>4-6</sup> Дефензините (DEFV<sub>4</sub>) са антимикробни пептиди с характерна бета-структура, резултат от шест дисулфидни връзки. Експресират се от левкоцити и множество епителни клетки, които влизат в контакт с микроби от околния свят. Двете групи пептиди нарушават целостта на бактериалната клетъчна мембрана, причиняващо смъртта на клетката.<sup>7</sup>

Съществуват данни за антитуберкулозна дейност на кателицидини и дефензини, които не са напълно потвърдени *in vivo*. Докладвани са и подобни данни за други типове инфекции. Епидемиологични данни сочат връзка между дефицит на витамин D и респираторни инфекции. Предполага се връзка и с епидемичния грип. Бактериална вагиназа в първия триместър при бременни се свързва дефицит на витамин D. Ниски нива са описани и при заразени с HIV и това може да има връзка с прогресията на заболяването.<sup>8-12</sup>

Счита се, че увеличаването на вирусните инфекции през зимата е във връзка с ниските нива на витамин D в организма на човека. Традиционно зимните инфекции се дължат на събиране на много хора в затворени помещения. Изследванията показват, че грипни епидемии не се появяват през лятото в работни места с много хора, въпреки наличието на грипния вирус около хора, податливи на инфекция.<sup>13</sup>

Експерти смятат, че оптималното кръвно ниво на витамин D (25(OH)D) е 50–99 ng/ml. Децата имат нужда от >8 ng/ml, за да се предотврати развитието на рахит. Концентрация от 20 ng/ml поддържа паратхормона в нормални нива. Необходимо е ниво от >34 ng/ml, за да има пикова тънкочревна калциева абсорбция. При възрастни хора невромус-

кулната дейност се подобрява стабилно при нива от 50 ng/ml. Препоръчваният дневен прием за витамин D е 400 IU дневно, количество, достатъчно, за да предотврати развитие на рахит и остеомаляция, но не и за другите генно регулирани ползи. Последните се осигуряват при нива от 4000 до 5000 IU дневно.

На човек със светла кожа са му нужни 20 минути слънчева баня, за да синтезира 20 000 IU витамин D. В този момент продукцията за деня се прекратява (на човек с тъмна кожа му е необходимо 6 до 10 пъти повече време, за да синтезира това количество). От фортифицирани храни, като мляко например, ще трябва да се изпият 200 чаши, за да се достигне количеството, равно на тези 20 минути слънчева баня.<sup>14</sup>

Рецепторът за витамин D (VDR) се открива върху клетки на имунитета. Калцитриол (D<sub>3</sub>) понижава хелперните клетки Th<sub>1</sub>, ихибира Th<sub>17</sub> и увеличава честотата на Th<sub>2</sub>. Влияят се и дендритните клетки, които си създават толерогенни такива. Това води до понижаване на Th<sub>1</sub> и до увеличение на супресорните Т-клетки, което може да се окаже положително за третирането на някои автоимунни състояния. От друга страна съществува вероятност да се увреди организма при наличие на инфекции.<sup>15</sup>

### Когнитивни нарушения

Дефицитът на витамин D изглежда увеличава риска за когнитивни увреждания – резултат от проучване, основано на голяма популация. Доклад на 62-рото годишно събиране на Американската Академия по неврология показва, че възрастни жени с ниско ниво на 25(OH)D (под 10 ng/ml) имат двойно по-голям риск от глобално когнитивно увреждане. Нарастват доказателствата за неврологичния ефект на витамин D.

Д-р Appweiler от университетската болница Ангерс във Франция наблюдава на нарастващите доказателства за неврологичния ефект на витамин D, регулиращ като невростероиден хормон невротрансмисията, невроимуномодулацията и невропротекцията. Той е провел проучване, за да провери дали има връзка между дефицит на витамин D и глобално когнитивно засягане. Участвали са 752 жени на 75 и над 75 години, които са били разделени на две групи според нивото на витамин D – с дефицит

(<10 ng/ml) и без дефицит (≥10 ng/ml) на витамин D. Резултатите показват, че дефицитът на витамин D има отношение към тази болест. Д-р Appweiler твърди, че възрастните над 75 г. са популация, която е с ниски нива на витамин D – около 70–80%. Сегашните норми – 400 IU дневно за 51–70-годишни хора и 600 IU за тези над 70 г., поддържат ниво на 25(OH)D от 30 ng/ml или повече. Това обаче засяга само костното здраве.

Причините за уязвимостта на хората в напреднала възраст към недостиг от витамин D, за разлика от младите, са маленото излагане на слънце и неадекватният диетичен прием. В допълнение Д-р Appweiler казва, че кожата им не е достатъчно ефективна в усвояването на UV-B лъчите във витамин D.<sup>16</sup>

### Витамин D и сърдечно-съдова система

Освен в калциевата и фосфорната хомеостаза, производният на витамин D (1,25)-дихидроксивитамин D участва в голям брой физиологични процеси в организма, които доказано повлияват състоянието на сърдечно-съдовата система. Редица експериментални данни показват връзката на серумния витамин D с функцията на сърдечния мускул, контрола на секрецията на паратхормон, регулацията на ренин-ангиотензиновата система и модулацията на имунната система. Поради тези биологични действия, дефицитът на витамин D се свързва с повишен риск от артериална хипертония, съдови заболявания и сърдечна недостатъчност.

Първите проучвания, показващи връзка между кардиоваскуларната хомеостаза и нивата на витамин D в кръвта, са проведени върху плъхове и датирали от повече от 20 години. Животните с дефицит на витамин D страдат по-често от сърдечна хипертрофия, фиброза и артериална хипертония, както и от промени в серумния калций, паратиреоидния хормон и рениновите нива. Именно тези проучвания застъпват за първи път тезата, че витамин D повлиява сърдечно-съдовата система по два начина:

- директно – свързва се със специфични рецептори за витамин D в кардиомиоцитите;
- индиректно – влияе на секрецията на хормони и нивата на серумния калций.

Първите доказателства, свързващи дефицита на витамин D със сърдечно-съдовите заболявания у хора, произтичат от пациенти в крайна фаза на бъбречна недостатъчност. Увредените бъбреци не могат да преобразуват неактивния 25(OH)D в 1.25(OH)<sub>2</sub>D, което причинява тежък дефицит. Това води до вторична хиперфункция на паратироидните жлези, а както е известно, повишените нива на паратхормон се свързват с артериална хипертония и остро увеличение на миокардния контрактилитет. Неадекватният и постоянен стрес на сърдечния мускул увеличава в пъти риска от миокардна хипертрофия, фиброза и сърдечна недостатъчност.

Рецепторите за витамин D са широко разпространени в определени тъкани, включително в сърдечния мускул, където витаминът директно регулира миокардния контрактилитет и клетъчния растеж и пролиферация, както сочат няколко проучвания с животни. Освен този му предполагаем механизъм на действие, витамин D индиректно повлиява сърдечната функция като регулира негативно ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

Въпреки неоспоримото влияние на витамин D върху състоянието на сърдечно-съдовата система, приемът му под формата на хранителна добавка има недоказан и все още неясен ефект. Ето защо определянето на серумните нива и суплементирането с витамин D не би трябвало да бъдат рутинна практика при всички пациенти със сърдечно-съдови заболявания, но може да бъдат направени при тези, които остават резистентни към конвенционалната терапия.<sup>17-20</sup>

### Рак на гърдата

В последните две-три години единични проучвания потвърждават, че ниските

серумни нива на витамина кореспондират с по-лоша прогноза за жени с рак на гърдата. Има данни, че раковите клетки на гърдата притежават ензим, метаболитизиращ неактивната форма 25(OH)D до активната му форма – 1.25(OH)<sub>2</sub>D, и процесът се осъществява директно в тъканта на гърдата.

Освен това, тези ракови клетки имат рецептори за витамин D в ядрата си. Включването на тези рецептори в действие може да промени молекулната машина. Има взаимодействие с определен брой различни гени, като крайният ефект е да се забави растежа на клетката, да се включат процесите на апоптоза и клетъчна смърт. Също така да се диференцират повече клетките, за да стане по-малко агресивен самият неопластичен процес.

Тазгодишни данни, публикувани в *Amer. J. Clinical Nutrition*, прокламират същия призив: високи нива на витамин D – по-ниска вероятност за рак на гърдата.<sup>21</sup>

Други данни сочат за по-висока честота на рак на гърдата и на дебелото черво при жени след менопаузата, които имат ниски нива на витамин D. Проведено проучване с 1760 участници установява, че серумно ниво на 25(OH)D, по-високо от 52 ng/ml, снижава риска за рак на гърдата с 50% в сравнение с нива под 10 ng/ml. В статия за риска от рак на дебелото черво, свързан с витамин D, се съобщава, че получаването му от излагането на UVB лъчи и хранителни добавки понижава честота на заболяването като се установява, че те са свързани обратнопропорционално.<sup>22,23</sup>

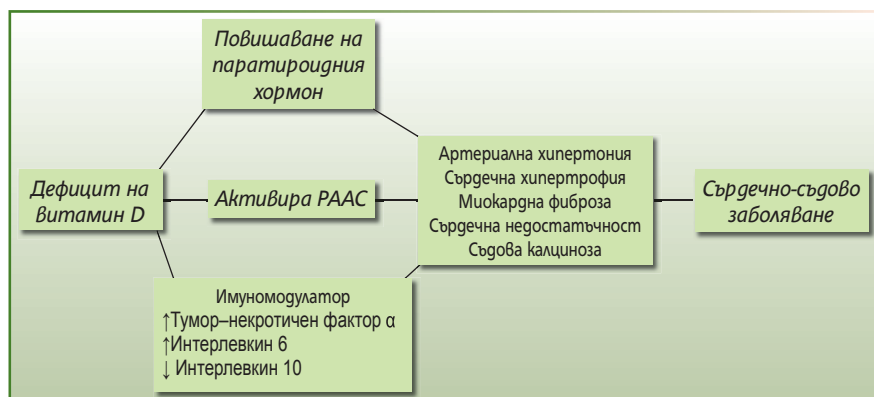
Понастоящем започва петгодишно проучване върху ефекта от витамин D и омега-3-мастни киселини, включващо група от 20 000 души. Търси се оценка

на ефекта на комбинацията върху риска от съдови инциденти и рак, като фокусът ще е върху етническите разлики, повлияващи ефекта на тази комбинация (25% от участниците са афро-американци).<sup>24</sup>

### Ключови

- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency, an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1949–1956.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V et al.: Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173(5), 2909–2912. First report of vitamin D inducing cathelicidin and defensin β2/DEFB4.
- Gombart AF, O'Kelly J, Saito T, Koeffler HP: Regulation of the CAMP gene by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in various tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3–5), 552–557.
- Zanetti M, Gennaro R, Romeo D: Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett* 1995; 374(1), 1–5.
- Sorensen OE, Follin P, Johnsen AH et al.: Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood* 2001; 97(12), 3951–3959.
- Zanetti M, Gennaro R, Scocchi M, Skerlavaj B: Structure and biology of cathelicidins. *Adv Exp Med Biol* 2000; 479, 203–218.
- Ganz T: Defensins: antimicrobial peptides of vertebrates. *C R Biol* 2004; 327(6), 539–549.
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P et al.: An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3), 714–717.
- Walker VP, Modlin RL: The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; (Epub ahead of print).
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al.: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6), 1129–1140.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN: Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139(6), 1157–1161.
- Villamor E: A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev* 2006; 64(5 Pt 1), 226–233.
- Dr. John Briffa, Higher Vitamin D Levels Linked to Fewer Infections, Jul 10, 2010, <http://www.theepochtimes.com/n2/content/view/38913/>
- Donald W. Miller, Jr., MD, Avoid Flu Shots, Take Vitamin D Instead, October 3, 2008; <http://www.lewrockwell.com/miller/miller27.html>
- Van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(1–2), 93–101.
- Cedric Annweiler, Gilles Allali, Anne-Marie Schott, et al., Vitamin D Deficiency and Cognitive Impairment in Older Women: A Multicentric Cross-Sectional Study Cedric Annweiler, Gilles Allali, Anne-Marie Schott, Didier Le Gall-Francois Herrmann, Olivier Beauchet. The study was funded by the French Ministry of Health. Dr. Annweiler and Dr. Miller have disclosed no relevant financial relationships Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:383–92. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:383–92.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–38.
- Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D<sub>3</sub> with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990; 258:E134–42.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



Фиг. 1. Дефицит на витамин D и сърдечно-съдови заболявания