

Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем?

Кальций и витамин D являются химическими соединениями, которые принимают участие в реализации множества процессов, происходящих в организме.

Кальций – это макроэлемент; 99% его содержится в костной ткани в форме гидроксиапатита, а около 1% находится во внеклеточной жидкости и мягких тканях, где кальций участвует в регуляции важнейших физиологических процессов, составляющих основу функциональной активности клеток организма человека. Эти процессы в большинстве случаев связаны с селективными кальциевыми каналами – универсальными компонентами биологических мембран различных клеток. Так, электрическая активность нервной ткани определяется балансом между уровнем внутри- и внеклеточного кальция, при этом в ассоциации с тропонином кальций участвует в сокращении и расслаблении скелетной мускулатуры, а также в регуляции секреции ряда ключевых гормонов, ферментов и белков.

Баланс кальция в организме поддерживается и регулируется двумя основными гормонами – кальцитриолом (активным метаболитом витамина D) и паратиреоидным гормоном. В кишечнике витамин D осуществляет регуляцию активного всасывания поступающего с пищей кальция – процесса, почти полностью зависящего от действия этого гормона: взаимодействие $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D с его рецептором повышает эффективность кишечной абсорбции кальция на 30-40%. В почках наряду с другими гормонами он регулирует реабсорбцию кальция в петле Генле.

Известно, что оптимальный баланс кальция и витамина D является основой формирования здоровой костной ткани. Однако именно правильное соотношение компонентов в этом тандеме долгие годы является основой для существования различных гипотез и предположений и об отрицательном влиянии этих веществ на организм. Все мы слышали вопросы и даже утверждения, что в пожилом возрасте потребление продуктов, богатых кальцием, противопоказано, что кальций вызывает формирование камней в почках, ухудшает течение сердечно-сосудистых заболеваний и др. Так ли это? Зная о потенциальной пользе этих нутриентов для костной ткани, не наносим ли мы вред другим органам и системам при их назначении?

За последние годы было опубликовано большое количество научных работ, посвященных изучению влияния кальция и витамина D на различные органы и системы, а также на риск развития и прогноз многих заболеваний. Следует отметить, что в большинстве тканей и клеток организма есть рецепторы витамина D и ряд из них обладает способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D – $25(\text{OH})$ -витамина D в активную форму $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D (кальцитриол, D-гормон), открыли новый взгляд на функции этих соединений.

Источники кальция и витамина D в организме

Единственным источником кальция является пища. Наиболее богаты им молочные продукты, рыба (вяленая, консервы), орехи, сухофрукты, зелень. Однако из поступающего с пищей кальция у взрослого человека в кишечнике всасывается меньше половины. У детей в период быстрого роста, как и у женщин при беременности и лактации, всасывание кальция увеличивается, а у пожилых людей снижается. Этот процесс полностью находится под влиянием активных метаболитов витамина D.

Результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют о недостаточном потреблении кальция с пищей. Во всем мире в последние годы реальное потребление кальция с пищей снижается: например, в США оно уменьшилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г. При изучении популяции российских женщин в постменопаузе среднее потребление кальция составило 705 ± 208 мг. В российских клинических рекомендациях приводятся нормы потребления кальция в различные периоды жизни (табл. 1). В настоящее время в Российской Федерации официально разработаны нормы только для детей в возрасте до 2 лет.

Витамин D синтезируется в коже при ультрафиолетовом облучении. Изучение связи солнечного излучения и выработки витамина D началось в Северной Европе. Было показано, что неадекватное воздействие солнечного света приводит к эпидемии рахита с тяжелыми задержками роста и развитием костных деформаций. В 1919 г. Huldshinsky сообщил о возможности лечения рахита ультрафиолетовыми лучами, а в 1930 г. была обнаружена природа этого эффекта: при воздействии солнечных лучей в коже образуется субстанция, названная витамином D. Затем были искусственно синтезированы две формы витамина D: D_2 (эргокальциферол) и D_3 (холекальциферол), что дало возможность использовать витамин D для обогащения продуктов и получения лекарственных препаратов. С тех пор проблема рахита казалась решенной. Однако спустя годы стало понятно, что рахит – это только верхушка айсберга заболеваний, обусловленных недостаточностью данного соединения.

Ультрафиолетовые волны В длиной 290-315 нм при проникновении в кожу превращают 7-дегидрохолестерол в провитамин D_3 , который быстро конвертируется в витамин D_3 . При этом интоксикации, связанной с избытком витамина D, при загаре не бывает, так как при превышении содержания провитамина или витамина D_3 в коже они разрушаются самими солнечными лучами. Другим источником витамина D является пища, в первую очередь жирные сорта рыбы, выловленной в естественных условиях. Синтез и метаболизм витамина D регулируются кальцием, фосфором. Витамин D, синтезированный в коже или полученный с пищей, метаболизируется в печени в $25(\text{OH})$ -витамин D, содержание которого и определяется в сыворотке крови для оценки статуса пациента по витамину D.

В настоящее время не существует консенсуса по оптимальному содержанию $25(\text{OH})$ -витамина D в сыворотке крови, однако большинство экспертов определяют его дефицит при уровне <20 нг/мл (50 нмоль/л) (табл. 2). Интоксикация витамином D может наблюдаться при повышении его уровня в крови >150 нг/мл (374 нмоль/л).

Если использовать такую градацию, то от 40 до 100% пожилых людей в США и Европе имеют дефицит витамина D; более 50% женщин, принимающих препараты для лечения остеопороза, имеют субоптимальные показатели $25(\text{OH})$ -витамина D, т. е. <30 нг/мл (75 нмоль/л). По данным многих исследований, дети и подростки также имеют высокий риск дефицита витамина D независимо от страны проживания (даже при хорошей солнечной активности). Так, например, в Саудовской Аравии, ОАЭ, Австралии у 30-50% детей отмечается дефицит данного витамина. Часто отмечается дефицит этого витамина и у беременных и кормящих

женщин, несмотря на применение ими препаратов, содержащих витамин D, и потребление молочных продуктов и рыбы: на момент родов дефицит витамина D определялся у 73% женщин и 80% их детей. В Российской Федерации данные относительно содержания витамина D также неутешительны: нормальные показатели были выявлены лишь у 3,2% пациенток в периоде постменопаузы, недостаточность витамина отмечалась у 70,3% обследованных.

Кальций, витамин D и костная ткань

Кальций является основным компонентом костной ткани. Значительный дефицит кальция в пище или недостаточное его всасывание могут привести к отрицательному кальциевому балансу, который не удается компенсировать задержкой кальция почками. Предотвратить снижение кальция во внеклеточной жидкости способна усиленная костная резорбция, что сопровождается развитием остеопении.

Эффекты витамина D на кость многогранны. Получены доказательства наличия у данного вещества анаболического эффекта в отношении скелета: D-гормон стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста β и инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-2, а также повышает плотность рецепторов ИФР-1, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Одновременно происходит ускорение синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопопонтинина), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Наряду с этим синтез минорного активного метаболита витамина D – $24,25(\text{OH})_2D$ – имеет важное значение для ускорения заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, что повышает плотность костей. D-гормон – один из ключевых эндокринных факторов регуляции образования паратгормона (ПТГ), оказывающий прямое супрессивное влияние на его синтез и высвобождение, а также подавляющий его эффекты на кость. При значениях $25(\text{OH})$ -витамина D <30 нг/мл достоверное снижение

абсорбции кальция в кишечнике сопровождается повышением секреции ПТГ, при этом ПТГ увеличивает канальцевую реабсорбцию кальция и продукцию в почках $1,25(\text{OH})$ -витамина D, а также стимулирует остеобласты, которые активируют трансформацию преостеокластов в остеокласты, что приводит к остеопении и повышению риска переломов.

Дефицит кальция и витамина D является доказанным фактором риска остеопороза. Известно, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов, способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани, усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на костную ткань и является важной составляющей лечения и профилактики остеопороза. Низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов. Доказано, что дефицит витамина D во внутриутробном периоде и в раннем детстве может ассоциироваться с повышением риска переломов проксимального отдела бедра в будущем. По данным метаанализа 7 рандомизированных исследований, прием витамина D в дозе 700-800 МЕ/сут снижает риск перелома бедра на 26% (ОР 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61-0,88), а невертебральных переломов на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68-0,87).

Выявлена высокая эффективность комбинированного приема кальция и витамина D в замедлении скорости потери костной ткани и снижении частоты переломов. Применение кальция и витамина D_3 в течение 3 лет у женщин в постменопаузальном периоде приводило к снижению относительного риска перелома шейки бедра на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,23-0,99). В 3-летнем российском многоцентровом контролируемом исследовании, включавшем 350 женщин старше 45 лет, было показано, что применение кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400 МЕ/сут) замедляет потерю костной массы в позвоночнике и шейке бедра, способствует снижению активности щелочной фосфатазы и выраженности болевого синдрома.

Таблица 1. Рекомендованные нормы потребления кальция у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг	Уровень доказательств
4-8 лет	800	B
9-18 лет	1300	B
19-50 лет		
Мужчины	1000	C
Женщины в период менопаузы	1000	A
Старше 50 лет		
Мужчины	1500	C
Женщины в период постменопаузы	1000-1500	A
Беременность или лактация (женщины 18-50 лет)	1000	A

Таблица 2. Содержание $25(\text{OH})$ -витамина D в сыворотке крови (Inst. of Med., Food and Nutr. Board, USA, 2010)

нмоль/л	нг/мл	Статус
<30	<12	Дефицит витамина D, приводящий к рахиту и остеомаляции
30-50	12-20	Недостаточность (уровень не адекватен для обеспечения нормального метаболизма костной ткани и не соответствует понятию полного здоровья)
≥ 50	≥ 20	Адекватное содержание (норма)
>125	>50	Возможно появление нежелательных явлений, связанных с избытком витамина D (<150)

Примечание: 1 нмоль/л = 0,4 нг/мл.

Таблица 3. Целевой уровень витамина D для предупреждения заболеваний

Заболевание	Уровень $25(\text{OH})$ -витамина D
Летальность от любых причин + от сердечно-сосудистых заболеваний	>70 нмоль/л (28 нг/мл)
Остеопороз, профилактика падений	>70 нмоль/л (28 нг/мл)
Инфаркт миокарда, АГ	>75 нмоль/л (30 нг/мл)
Заболевания периферических артерий	100 нмоль/л (40 нг/мл)
Колоректальный рак	100 нмоль/л (40 нг/мл)
Рак молочной железы	130 нмоль/л (52 нг/мл)

Вітамін D і м'язова система

Ізвестно, що D-гормон регулює метаболізм кальція в м'язовій тканині, контролюючи тем самым акт скорочення і релаксації м'язів. Скелетні м'язи експресують рецептори D-гормона, при цьому вітальне ослаблення м'язової сили (а відповідно, і підвищена схильність до падінь) пояснюється як зниженням густоти цих рецепторів, так і зниженням концентрації D-гормона в крові. Наряду з цим у осіб похилого віку виявлено позитивну кореляцію між м'язовою силою і концентрацією D-гормона в сироватці крові. Так, швидкість ходьби і сила проксимальних м'язів достовірно підвищуються при збільшенні концентрації 25(OH)-вітаміну D з 4 до 16 нг/мл і продовжують підвищуватися до рівня більше 40 нг/мл. Метааналіз 5 рандомізованих досліджень показав, що підвищення поступової дози вітаміну D в організм знижує ризик падінь на 22% (ОР 0,78; 95% ДІ 0,64-0,92) порівняно з прийомом тільки препаратів кальція або плацебо.

Кальцій, вітамін D і різні захворювання

Рецептори до активного вітаміну D виявлені в клітках різних органів: головного мозку, передстаткової залози, молочної залози, кишечника, в імуннокомпетентних клітках, при цьому ряд з них продукує фермент, що бере участь в синтезі D-гормона. Є дані про наявність цільових рівнів 25(OH)-вітаміну D для запобігання ряду основних захворювань людини (табл. 3). Слід зазначити, що прямо або опосередковано 1,25(OH)₂-вітамін D регулюється більше ніж 200 видами генів, включаючи гени, що відповідають за проліферацію, диференціювання, апоптоз і ангиогенез. Даний вітамін знижує проліферацію нормальних і опухолевих кліток, а також стимулює їх кінцеву диференціювання. Було висказано передположення, що якщо клітка малигнізується, 1,25(OH)₂-вітамін D може індукувати апоптоз і запобігти ангиогенезу, тим самим знижуючи її виживаемість.

Інтересно, що жителі країн, розташованих на більш високих широтах, мають підвищений ризик розвитку лимфоми Ходжкіна, а також рака кишечника, піджелудочної, передстаткової, молочної залози, рака яєчників і опухолей інших локалізацій порівняно з людьми, що проживають в країнах на низьких широтах. Проспективні і ретроспективні епідеміологічні дослідження показали, що рівень 25(OH)-вітаміну D <20 нг/мл асоціюється з підвищенням захворюваності раком кишечника, передстаткової і молочної залози, а також смертністю від них.

Аналіз когорти з Nurses Health Study (32 826 осіб) показав, що ризик розвитку колоректального рака характеризується оберненою залежністю від медіани вмісту 25(OH)-вітаміну D (ОР при 16,2 нг/мл був рівен 1,09, а при 39,9 нг/мл – 0,53; p<0,01). У учасників дослідження Women's Health Initiative, у яких в початку спостереження рівень 25(OH)-вітаміну D становив <12 нг/мл, ризик захворювання раком кишечника за 8-літній період спостереження збільшився на 253%. В проспективному дослідженні була продемонстрована пряма залежність між вживанням вітаміну D і ризиком колоректального рака у 1954 чоловіків: ОР 1,0 при вживанні вітаміну D від 6 до 94 МЕ/сут, ОР 0,53 при вживанні 233-652 МЕ/сут; p<0,05. У дітей і молодих людей, більш довго перебуваючих на сонці, ризик виникнення неходжкинських лимфом був на 40% нижче, а ймовірність смерті з причини меланоми при її розвитку менше порівняно з такою у людей з малою експозицією сонячних променів.

Повищення продукції 1,25(OH)₂-вітаміну D призводить до синтезу кателіцидіну – білка, відповідального за руйнування мікобактерій туберкульозу і інших інфекційних агентів. При рівні 25(OH)-вітаміну

D <20 нг/мл даний імунний відповідь не ініціюється. Це пояснює той факт, що американці негроїдного походження частіше мають дефіцит вітаміну D, більш схильні до туберкульозу і мають більш агресивні форми даного захворювання.

Отримані також дані про те, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик таких аутоімунних захворювань, як хвороба Крона, розсіяний склероз, системна червона вовчанка (СКВ), ревматоїдний артрит (РА). Хвороба Крона частіше розвивається у людей, що проживають в північних широтах, при цьому хворі на неї мали більш низький рівень 25(OH)-вітаміну D. Подібні дані отримані і порівняно СКВ: в США афроамериканці мають в три рази більший ризик даного захворювання, ніж люди європейського походження; це відбувається в більш молодому віці і супроводжується більшою смертністю. Даний факт не можна пояснити генетичними особливостями, так як СКВ практично не зустрічається у жителів країн Західної Африки. Серед пацієнтів з СКВ також виявлено достовірно більш низький рівень вітаміну D (як у перших хворих, так і у довго хворіючих). Низькі рівні 1,25(OH)₂-вітаміну D асоційовані з більш високою активністю РА. Епідеміологічні дані показують, що більше 60% пацієнтів з РА мають рівень 25(OH)-вітаміну D <50 нмоль/л і 16% – <12,5 нмоль/л.

Нескільки досліджень підтверджують зниження ризику розвитку цукрового діабету (СД) 1 типу у дітей при регулярному вживанні вітаміну D. Так, 10 366 дітей в Фінляндії, що вживали 2000 МЕ вітаміну D щодня в перший рік життя, спостерігалися впродовж 31 року; ризик розвитку СД 1 типу у них знизився на 80% (ОР 0,22; 95% ДІ 0,05-0,89). Серед дітей з дефіцитом вітаміну D цей ризик був підвищений на 200% (ОР 3,0; 95% ДІ 1,0-9,0).

Відомо про позитивний вплив кальцію і вітаміну D на перебіг СД 2 типу і метаболічного синдрому. В проспективних дослідженнях низьке вживання кальцію обернено асоціювалося з захворюваністю СД 2 типу і метаболічним синдромом, ризик СД знизився на 18% (ОР 0,82; 95% ДІ 0,72-0,93) при вживанні кальцію в високих дозах (661-1200 мг/сут) порівняно з низькими дозами (219-660 мг/сут). В іншому дослідженні показано, що дефіцит вітаміну D підвищує інсулінорезистентність, знижує продукцію інсуліну, що достовірно асоціювалося з розвитком метаболічного синдрому і СД 2 типу. При аналізі результатів дослідження Women's Health Initiative виявлено, що вживання кальцію обернено пропорційно частоті метаболічного синдрому. Інші дослідження показали, що комбіноване вживання кальцію 1200 мг і 800 МЕ вітаміну D знизило ризик розвитку СД 2 типу на 33% (ОР 0,67; 95% ДІ 0,49-0,90) порівняно з вживанням кальцію <600 мг і вітаміну D <400 МЕ.

В ході ряду досліджень було виявлено, що проживання на більш високих широтах підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) і кардіо-васкулярних захворювань. У пацієнтів з АГ, що піддавалися впливу ультрафіолетових променів більше 3 разів на тиждень протягом 3 міс, рівень 25(OH)-вітаміну D підвищувався приблизно на 180% і нормалізувалося артеріальне тисок (знижалося як систолічне, так і диастолічне тисок на 6 мм рт. ст.). Дефіцит вітаміну D пов'язаний також з більш високою частотою серцевої недостатності і підвищеним рівнем провоспалительних маркерів в сироватці крові, включаючи СРБ і ІЛ-10. Крім того, слід зазначити, що 1,25(OH)₂-вітамін D інгібує синтез ренину.

Кальцій і мочекаменная хвороба

В кількох популяційних дослідженнях виявлено обертену залежність між кількістю вживаного кальцію і ризиком утворення каменів. Так, по даним

проспективного дослідження, включавшого 45 тис. чоловіків, серед осіб, що вживали в середньому 1326 мг кальцію в день, відзначалася більш низька частота каменів (ОР 0,56; 95% ДІ 0,43-0,73; p<0,001) порівняно з групою меншого вживання кальцію (516 мг/день). В дослідженні по типу випадок-контроль було виявлено, що низьке (683 мг/сут) вживання кальцію у жінок в постменопаузі є фактором ризику розвитку каменів в нирках. Протекторний ефект кальцію, по думці ряду авторів, пов'язаний з підвищенням імксалату і фосфатів в кишечнику, що запобігає їх надмірній екскреції з мочою, сприяючи утворенню конкрементів. Схильність до розвитку каменів при нормальному рівні кальцію в крові збільшується при вживанні вітаміну D, що може безпечно застосовуватися на неопределений термін. Є дані про те, що пацієнтам з наявністю мочекаменної хвороби більш вигідно призначити цитрат кальцію, не впливаючий на прогресування нефролітиаза.

Кальцеїн Адванс

Кальцеїн Адванс – препарат, що містить в одній таблетці 500 мг елементарного кальцію (в формі карбонату – 1312 мг і цитрату – 217 мг) і нативний вітамін D (холекальциферол) в дозі 200 МЕ. Крім того, особливістю даного препарату є наявність в складі мікроелементів (цинк – 7,5 мг, мідь – 1 мг, марганець – 1,8 мг, бор – 250 мкг, магній – 40 мг). По думці ряду авторів, спільне вживання кальцію і найбільш важливих остеотропних мінералів (Zn, Cu, B, Mn) дозволяє ефективно покращувати мінералізацію кісткової тканини, так і матрикс кістки. Крім того, вміст цитратної солі кальцію робить його більш прийнятним для пацієнтів з наявністю мочекаменної хвороби, а присутність в препараті магнію є додатковим

фактором підвищення біодоступності кальцію.

Показаннями до застосування препарату є профілактика остеопорозу різного генезу (у жінок в період менопаузи – природного і хірургічного; у осіб, що довго приймають глюкокортикостероїди і іммунодепресанти). Крім того, прийом препаратів кальцію і вітаміну D, в тому числі і Кальцеїну Адванс, є обов'язковим компонентом комплексного лікування при наявності будь-якого патогенетичного препарату для лікування остеопорозу. Іншими показаннями є покращення консолидації травматичних переломів, а також заповнення дефіциту кальцію і мікроелементів у підлітків.

В Російській Федерації було проведено ряд досліджень по застосуванню Кальцеїну Адванс у жінок в постменопаузі для профілактики остеопорозу. Було виявлено, що вживання даного препарату в дозі 2 таблетки в день дозволяє запобігти втраті кісткової тканини при хорошій переносимості і безпеці. Доза вітаміну D для профілактики остеопорозу у осіб старше 65 років і приймалих глюкокортикостероїди, особливо при наявності дефіциту вітаміну D, повинна становити не менше 800 МЕ/сут. При застосуванні препарату Кальцеїн Адванс для досягнення встановленої дозування рекомендується додатковий прийом нативного вітаміну D (одна крапля в день – 500 МЕ).

Таким чином, використання кальцію і вітаміну D є обов'язковою складовою профілактики остеопорозу і переломів кісток, патогенетичного лікування остеопорозу, а також важливим компонентом профілактики і лікування ряду інших важливих соматичних захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.

РМЖ. Клінічні рекомендації і алгоритми для практикуючих лікарів, 2011, т. 19, № 12

КАЛЬЦЕМІН
Ваша опора на довгі роки!

ПРЕПАРАТИ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

Оригінальна комбінація кальцію, вітаміну D₃ та мінералів для зміцнення кісток, зубів і пародонту

Спеціально для людей старше 50 років

КАЛЬЦЕМІН СІЛВЕР
КАЛЬЦЕМІН АДВАНС
КАЛЬЦЕМІН

Bayer HealthCare

* В складі Кальцеїну Адванс і Кальцеїну Сілвер
Кальцеїн Сілвер: РП ІІА 71380101 медичне з'явлення з рішенням про державну реєстрацію лікарського засобу, затвердженим наказом МОЗ України від 11.10.2007 №832
Кальцеїн Адванс: РП ІІА 71100101 медичне з'явлення з рішенням про державну реєстрацію лікарського засобу, затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2007 №821
Кальцеїн D: № держ. реєстрації МОЗ України 2235 від 12.10.2009 р. Виконавсь держ. сан-епід. експертний № 05.03.02-0383719 від 12.10.2009 р.
Реклама для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів