

ДИСКУСИОННА ТЕМА:

Скрининг за хиповитаминоза D и интерпретация на витамин D статуса

Предполага се, че дефицитът на витамин D оказва негативна роля при диабет, злокачествени, сърдечно-съдови, инфекциозни и аутоимунни заболявания, но тъй като данните от повечето проучвания са неубедителни и противоречиви, основателно се поставя въпросът дали ролята му не е надценена. За провеждането на скрининг за хиповитаминоза D се лансират две противоположни виждания – едното, изтъкващо ползата, а другото, поставящо под съмнение целесъобразността му. Основните фактори, които затрудняват интерпретацията на витамин D статуса, са свързани с аналитичните методи за измерване на 25(OH)D, особеностите в метаболизма му и адекватното дефиниране на референтни стойности.

проксимална мускулна слабост).

Днес е актуална и широко възприета хипотезата, че хиповитаминоза D засяга не само скелетното здраве, но е рискова и по отношение на редица хронични заболявания, включително злокачествени, сърдечно-съдови, инфекциозни (туберкулоза), аутоимунни и психични (депресия и шизофрения), както и за тип 2 диабет, хипертония и когнитивни дисфункции. Докато вит. D суплементацията притежава несъмнен потенциал за превенция на рахита и остеомаляцията, то данните за благоприятния ѝ ефект при гореизброените социално-значими заболявания са противоречиви^[9,10,12]. Поради това основателните въпроси са дали дефицитът на вит. D е маркер за влошен здравен статус и негова последица, или той е патогенетичен фактор. Досега доказателства има само за първата хипотеза, докато за втората те са неубедителни. Литературните данни сочат, че почти няма заболяване, при което да не е регистриран дефицит на вит. D.

През последните десетилетия остеомаляцията, калциевите и кост-

Хиповитаминоза D и здравни рискове

Напоследък темата за ефективността на скрининга за витамин D (вит. D) стана обект на повече дискусии, отколкото тази за необходимостта от глобален суплементационен подход с витамин D^[1,8,9,14]. Важността на проблема отдавна е във фокуса на авторитетни професионални и неправителствени организации, особено в САЩ и Европа. Без да е базирано върху безспорни доказателства се приема, че за да се постигнат максимални ползи от вит. D върху скелета и калциевия ме-

таболизъм, серумното ниво на неактивния метаболит 25-хидроксивитамин D (25(OH)D) трябва да бъде >30 ng/ml (75 pmol/l). Дефицитът на вит. D се дефинира като ниво на 25(OH)D <20 ng/ml (50 pmol/l), а за недостиг се счита, когато е между 21 и 29 ng/ml (52.5 и 72.5 pmol/l). Тежкия дефицит се характеризира със стойности <10 ng/ml (25 pmol/l). В повечето случаи тези състояния остават недиагностицирани, тъй като не винаги е налице типична симптоматика. При деца основната клинична проява е рахитът (скелетни нарушения и забавено развитие), докато при възрастни се развива остеомаляция (болки в костите и

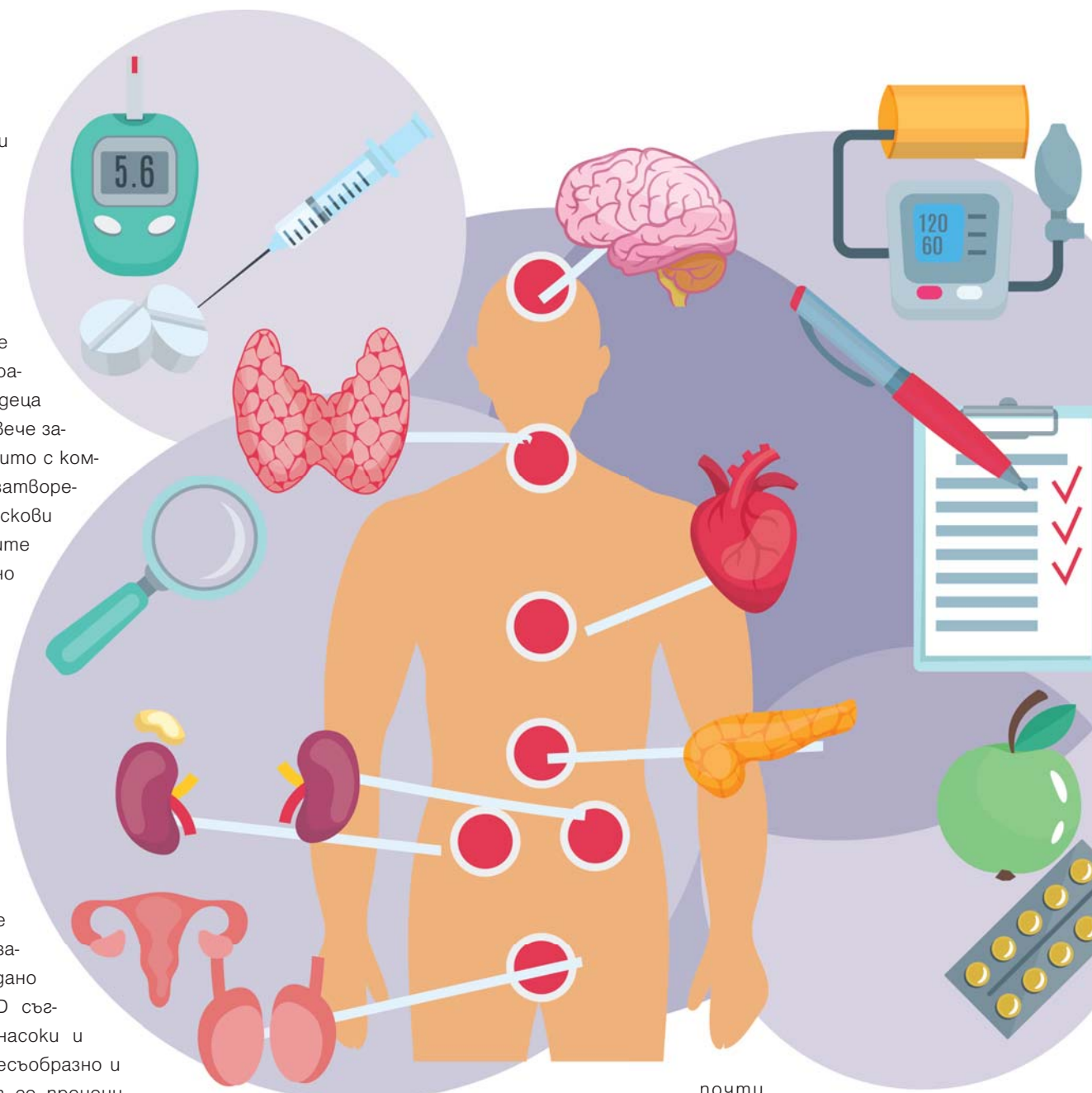


проф. г-р Георги Кирилов

УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, гр. София

ни нарушения, свързани с хиповитаминоза D, отбелязват нарастваща тенденция и една от причините е съвременният начин на живот. Това доведе до широкото ѝ, даже пандемично разпространение^[6], особено при деца и юноши, които все повече заменят игрите на открито с компютърни занимания в затворени помещения^[2,11]. Рискови популации са и немощните възрастни хора, особено самотните и тези в подпомагаща среда на живот. Към дефицит на вит. D са предразположени и индивидите с пигментирана кожа, населяващите райони с недостатъчна слънчева експозиция или места със суров климат и пребиваване на закрито. Именно затова при тях е оправдано добавянето на вит. D съгласно съвременните насоки и указания, а също е целесъобразно и измерването му, за да се прецени дали стандартната суплементация е достатъчна.

Спецификата в метаболизма на витамин D: ключов фактор за правилна интерпретация на витамин D



статуса

Вече е ясно, че вит. D е по-скоро хормон, отколкото витамин. Той се съдържа в достатъчни количества само в някои храни, например в мазните риби. Значителна част от него се набавя чрез ултравиолетовата слънчева светлина (UVB) посредством луминосинтеза в кожата от 7-дехидрохолестерола, а ключов момент е хидроксилирането на 25^{ма} позиция от цитохром P450 ензимите (CYP). Последните се намират в

почти

всички тъкани, но основното количество циркулиращ 25(OH)D3 произлиза от хепаталното хидроксилиране по дозозависим начин – колкото по-интензивен е собственият синтез на вит. D, респ. постъпващ в по-големи количества с храната, толкова повече е 25(OH)D. Именно поради това общият 25(OH)D, включващ 25(OH)D2 и 25(OH)D3, е най-адекватният показател за общия вит. D статус, защото пряко отразява синтеза и приема му.

25(OH)D е свързан със специфичен протеин (ВДСП) – структурно хомоложен с α -фетопротеина, който го транспортира до нуклеарните рецептори и определя притока му в прицелните тъкани. Синтезът се осъществява в черния гроб, а свързващият афинитет на ВДСП за метаболитите на вит. D е: 25(OH)D₃=24,25(OH)2D₃>1,25(OH)2D₃>вит. D>1,24,25(OH)3D₃, като за метаболитите на вит. D₂ той е по-нисък. По-голямото количество 25(OH)D и 1,25(OH)2D са свързани с ВДСП, 10-15% с албумина и само 1% са в свободна бионалична форма. Наскоро беше установено, че човешките клетки експресират протеините мегалин и кубилин, които активно участват в ендоцитното усвояване на комплекса 25(OH)D – ВДСП и в сигналния цикъл. ВДСП е важен компонент в системата на вит. D. Напоследък има съобщения, че у деца и индивиди с по-тъмна кожа генният полиморфизъм на ВДСП е с по-висока честота и е вероятен генетичен фактор за недостиг на вит. D. Следователно измерването на 25(OH)D, без отчитане на ВДСП, няма да предостави пълна информация за вит. D статуса и последният не би бил интерпретиран рационално. Когато продукцията на ВДСП е променена, вследствие физиологични и патологични състояния (чернодробни заболявания и бременност), единичното определяне на 25(OH)D е недостатъчно и трябва да се комбинира с ВДСП, за да предостави информация за бионаличния 25(OH)D.

За активиране и свързване към вит. D рецептора е необходимо допълнително хидроксилиране на 1 α позиция от бъбречния CYP27B, чиято експресия пряко се контролира от паратироидния хормон (ПТХ). Образуваният 1.25(OH)2D₃ е биологично

активният метаболит, притежаващ характеристиките на хормон. CYP27B, както и другите 25-хидроксилази, присъства в повечето клетки, като с особена специфика са кожните и имунните. По-нататъшното метаболизиране на 25(OH)D₃ и 1.25(OH)2D₃ се осъществява от CYP24. Все още не е изяснена ролята на крайните метаболити на вит. D, които се измерват чрез течено-хроматографски тандем мас спектрометрични (TX – MS/MS) анализи, както и значението им за вит. D статуса.

Методи и подход за изследване на витамин D

Оценката на вит. D се осъществява чрез циркулиращите серумни нива на 25(OH)D, който е в наномоларни концентрации (10⁻⁹ mol/l), подходящи за измерване с достатъчно чувствителния и специфичен радиоимунноанализ (РИА) или алтернативен такъв^[1]. През последното десетилетие се отбелязва нарастваща тенденция в назначаването на изследвания за вит. D. Така например в УСБАЛЕ-София, като специализиран ендокринологичен център, те се увеличиха петкратно (до 2 500 годишно), което повиши разходите за реактиви, тъй като 25(OH)D е сред сравнително скъпоструващите изследвания.

Най-прецизният аналитичен метод (TX–MS/MS) засега има ограничена употреба, главно в специализираните лаборатории^[7]. В клиничната практика определянето на 25(OH)D чрез по-слабо чувствителните имуноаналитични техники е достатъчно добро, за да се оцени адекват-

ността на нивата му. Основните проблеми, затрудняващи тълкуването на резултатите и точното дефиниране на праговете (изключващи стойности) за недостиг/дефицит на вит. D са свързани с липсата на международен референтен стандарт и съществената междуаналитична вариабилност (до 32%)^[5]. Спорно е дали референтните граници на 25(OH)D трябва да се възприемат като универсални или е необходимо да се въведат етнически специфични нормативи. От друга страна, в практиката интерпретацията на резултатите се опростява до „черно-бяла ситуация“, където една стойност отговаря на достатъчен, а друга на недостатъчен витаминен синтез или внос. Граничните или прагови нива на 25(OH)D, аналогично на други биомаркери не са прецизирани, а по-скоро произволни, тъй като не се базират на рандомизирани и контролирани проучвания.

Докато серумният общ 25(OH)D има утвърдено място като диагностичен показател, активният метаболит 1.25(OH)2D рядко се използва в рутинната диагностика, понеже има кратък полуживот (15 часа) и концентрацията му е в пикомоларния диапазон (10⁻¹² mol/l), също позволяващ РИА измерване. Тъй като е в тесни регулаторни взаимоотношения с ПТХ, калция и фосфатите, той се понижава едва при тежка хиповитаминоза D. Ако се определя само 1,25(OH)2D, може да се стигне до погрешна интерпретация – да е нормален или даже повишен, ако ПТХ е увеличен. От друга страна, докато превръщането на 25(OH)D в 1.25(OH)2D под контрола на ПТХ играе централна роля за метаболизма на калция и костите, в имунната система механизмът е съвсем различен^[15]. В макрофагите CYP27B1 не

се контролира от ПТХ, а по автокринен механизъм от имунните сигнали на инфламаторните цитокини (IL1, IFN α). Следователно, за преценка на вит. D статуса за „имунни цели“ важни са локалните нива на 1,25(OH)2D3, докато серумните не носят практическа полза.

Скрининг за витамин D: „за“ и „против“

Привържениците на скрининга за хиповитаминоза D поставят като основна цел идентификацията на контингентите с ниски нива на 25(OH)D както при здрави, така и при пациенти с остеопороза и гореспоменатите социалнозначими заболявания, които теоретично биха се възползвали от суплементиране с вит. D^[9]. Вследствие на това се прогнозира подобрене на определени здравни показатели и ефекти (костна плътност, риск от падане, антиканцерогенен и антидиабетен ефект, благоприятстване на сърдечно-съдовите усложнения, забавяне на стареенето гр.) Имплицитно се предполага, както при други скринингови програми, че ползите от скрининга ще надвишат евентуалните негативни последици от намеса и последващо лечение^[8].

Поддръжниците на другата теза – за нерационалността на скрининга, основателно изтъкват, че неопределеността по отношение изключващите нива на 25(OH)D за хиповитаминоза D (20 ng/ml или 30 ng/ml) и някои крайни критерии (костна минерална плътност), са обективни пречки пред ефективността на скрининга. Това може да доведе както до свръхдиагностика и не-

адекватна суплементация, така и до подценяване на съществуващ вит. D недостиг. Работната група за превантивна медицина в САЩ (USPSTF), която периодично ревизира плюсовете и минусите на вит. D скрининга при асимптоматични възрастни индивиди, досега не е открила обнадеждаващи доказателства за ефективността му. Тяхното заключение е, че лечението на дефицита на вит. D би могло да намали риска от смъртност при възрастни хора и риска от падане, но не и този за фрактури. Това наложи през 2018 г. USPSTF да публикува проект за изготвяне на актуализирано становище относно скрининга на вит. D^[14].

Поради недостатъчните доказателства и други организации също са резервирани към универсалния скрининг – Американската академия на семейните лекари и Националната медицинска академия (САЩ), Италианското гружество за остеопороза, минерален метаболизъм и костни болести гр. Ендокринното общество на САЩ препоръчва скрининг само при рискови индивиди (афроамериканци и латиноамериканци, бременни и кърмещи жени, възрастни с анамнеза за падане или нетравматични фрактури и пациенти със скелетни заболявания), защото на популационно ниво досега няма данни за ползите от скрининга. Медицинските експерти са раздвоени и относно широко пропагандираната суплементация с вит. D при здрави лица, за които липсват преки доказателства за ефективността ѝ. Някои изследователи наричат добавките с вит. D „псевдовитамин за псевдо-заболяване“, защото се позира, че огромните печалби на витаминната индустрия са свързани с корпоративни интереси (T. Spector).



Аналитичните проблеми са друг фактор за скептично отношение към скрининга. 25(OH)D, считан за оптималния параметър, се влияе от методите за анализ, а измерването му не отчита неговата бионаличност. Според Института по медицина (САЩ) дневният прием на вит. D3 (600 IU за възрастта 18-70 год. и 800 IU >70 год.) е достатъчен, за да покрие нуждите при 97.5% от популацията. Според някои епидемиологични изследвания обаче само половината от възрастните >75 год., лекувани с 1000 IU вит. D дневно, достигат „достатъчното“ ниво от 30 ng/ml. Скорошно ретроспективно проучване разкри, че измерването на 25(OH)D е от полза за малка част от пациентите, ако се цели адекватна суплементация в средносрочен план. Определянето на 25(OH)D не е допринесло съществено за подобряване на здравето и би могло да се използва само след преценка, още повече, че е свързано със значителни разходи^[16]. Счита се, че е по-уместно изследването на 25(OH)D да се извършва след започване на лечението с вит. D, защото така може да се оптимизира дозировката му и е икономически по-ефективно. Тази стратегия е разумна и практиката показва, че подходът „еднаква доза за всички“ не винаги е адекватен за постигане на прицелните стойности.

Полезни се оказват и въпросниците, чрез чиято информация може да се прогнозира наличието на вит. D недостиг както за общата популация,

така и за рисковите подгрупи (остеопороза, диабет, хронични заболявания, възрастни индивиди и др.), което също поставя под въпрос целесъобразността от универсален скрининг, особено с оглед финансовата му страна^[13].

Ако трябва да обобщим, противниците на скрининга считат, че на този етап няма убедителни доказателства в негова подкрепа и е по-рентабилно разходите да се насочат към биофортификация и обогатяване на храните с вит. D, както и насърчаване на вит. D суплементацията и разумното излагане на слънце. Още повече, че според USPSTF няма данни за потенциално опасни ефекти, свързани със суплементацията с вит. D (хиперкалцемия, бъбречна калкулоза или гастро-интестинални симптоми).

Целевият скрининг за дефицит на витамин D е рационалният подход?

При обсъждане на плюсовете и минусите пред скрининга за вит. D като адекватен пример може да се посочи диабет тип 2, за който периодично се обсъжда значимостта на основните изследвания (гликиран хемоглобин, ОГТТ, гликемия на гладно и случайна гликемия). Практически погледнато обаче гликемията на гладно е ефективен показател при повечето пациенти. При скрининга за вит. D такъв показател е 25(ОН)D, който достатъчно добре ориентира за цялостната система на вит. D. Анало-

гично на диабета, където се прилага експанзивна скринингова стратегия (при индивиди със затлъстяване, възрастни хора, фамилна обремененост, бременни и др.), същата би могла да се въведе целево и за рисковите контингенти с дефицит на вит. D, към които се отнасят индивидите с недостатъчна UVB експозиция; живеещите в горещи зони, които покриват цялото си тяло; с намалено усвояване на вит. D (малабсорбция, стеаторея, бариатрична хирургия); с небалансирано хранене или по-високи хранителни нужди (вегетарианци, бременни); приемащи медикаменти, които променят метаболизма на вит. D; с рискови фактори за дефицит на вит. D – остеопороза или остеомаляция; с тежки хронични заболявания; с ограничена подвижност и др. Именно при тях измерването на 25(ОН)D с РИА би предоставило информация за вит. D статуса и нуждите от индивидуална суплементация, а повторното му изследване след 3-6 месеца би показало дали е необходима промяна в суплементационната схема.

Обобщение

Докато класическата роля на вит. D свързана с калциево-фосфорната обмяна е добре изяснена, неговите „некласически“ ефекти, окачествяващи го като „панхормон“, в много отношения са спорни и спекулативни, а благоприятните му въздействия при редица болестни състояния са съмнителни. В контекста на скрининга за хиповитаминоза D, съществуват редица реални проблеми, които хвърлят сянка върху неговата ефективност и рационалност. Главните от тях се свеждат до:

- Проблематичност на аналитични-

те методи за измерване на тотален 25(ОН)D, считан за оптимален параметър на вит. D статуса, но непрецизен по отношение на бионаличност.

- Неуточненост на референтните стойности на 25(ОН)D.
- Липса на данни от мащабни рандомизирани контролирани проучвания за здравните ползи, респ. негативи от скрининга за хиповитаминоза D.
- Какъв скрининг би бил най-подходящ – универсален или целеви?

В заключение, научните доказателства за благоприятен здравен ефект от скрининга за хиповитаминоза D са неубедителни, а балансът между ползи/негативи и ранна суплементационна намеса остава неизвестен. ■

Книгопис:

1. Cashman KD, van den Heuvel EG and Schoemaker RJ et al. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. *Advances in Nutrition* 2017 8:947–957.
2. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016 103:1033–1044.
3. Giustina A, Adler RA, Binkley N et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 104:234–240.
4. Gröber U and Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* 2012 4:158–166.
5. Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018 84:2194–2207.
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 18:153–165.
7. Jones G and Kaufmann M. Vitamin D metabolite profiling using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 164:110–114.
8. LeBlanc ES, Chou R and Pappas M. Screening for vitamin D deficiency. *Ann Intern Med* 2015 162:738.
9. Libman H, Malabanan AO, Strewler GJ et al. Should we screen for vitamin D deficiency? Grand rounds discussion from Beth Israel deaconess medical center. *Ann Intern Med* 2016 165:800–807.
10. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017 173:280–285.
11. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ et al. Vitamin D deficiency – is there really a pandemic? *New Engl J Med* 2016 375:1817–1820.
12. Minisola S, Pepe J, Cipriani C et al. Vitamin D: is evidence of absence, absence of evidence? *Osteoporosis International* 2014 25:2499–2500.
13. Nabak AC, Johnson RE, Keuler NS et al. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? *Public Health Nutrition* 2014 17:739–746.
14. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement. Vitamin D Deficiency: Screening. 2018.
15. Vanherwegen AS, Gysemans C and Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017 46:1061–1094.
16. Wei MY and Yu R and Deutsch SC. Insignificant medium-term vitamin D status change after 25-hydroxyvitamin D testing in a large managed care population. *PLoS ONE* 2014 9:e105571.

ФАКТ

В зависимост от частта на човешкото тяло, дебелината на кожата варира от 0.5 до 6 mm.

