

Нарушения метаболизма витамина D при ожирении

Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И.*

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва

Резюме. Данный аналитический обзор посвящен вопросам патогенеза дефицита витамина D и развития вторичного гиперпаратиреоза при ожирении, а также после проведения шунтирующих бариатрических операций. В представленном обзоре обсуждаются методы восполнения дефицита витамина D и коррекции нарушений обмена кальция как при ожирении, так и после перенесенных шунтирующих бариатрических вмешательств. **Ключевые слова:** ожирение, витамин D, ПТГ, вторичный гиперпаратиреоз, бариатрическая хирургия.

Resume. In this review we highlight the pathogenesis of vitamin D deficiency, the development of secondary hyperparathyroidism in obesity and after malabsorptive bariatric surgery. We also discuss vitamin D supplementation and calcium metabolism disorders correction in obesity as well as after previous malabsorptive bariatric surgery. **Keywords:** obesity, vitamin D, PHT, secondary hyperparathyroidism, bariatric surgery.

Введение

В последние годы были проведены многочисленные популяционные исследования по оценке распространенности дефицита витамина D в различных этнических и возрастных группах, в ходе этих исследований была выявлена взаимосвязь между ожирением и дефицитом витамина D [1–4]. В настоящее время ожирение рассматривается как один из факторов риска дефицита витамина D и развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Очевидно, что наиболее выраженный дефицит витамина D испытывают лица, страдающие морбидным ожирением.

Поскольку в отсутствие костной патологии дефицит витамина D протекает практически бессимптомно, то единственным способом установить диагноз является определение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D). Концентрация 25(ОН)D в сыворотке, основного циркулирующего метаболита витамина D, является первичным показателем обеспеченности витамином D. Сывороточный 1,25(ОН)₂D не отражает статуса витамина D, поскольку 85% его количества связано с витамин D связывающим протеином. Вследствие его низкой пригодности 1,25(ОН)₂D не следует измерять рутинно [5].

Хотя оптимальным и адекватным считается сывороточный уровень 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) [6–8], имеются противоречия относительно определения дефицита 25(ОН)D и его недостаточности*. Большинство авторов (рис. 1) определяют сывороточное содержание 25(ОН)D следующим образом: < 9 нг/мл – дефицит, диапазон между 10 и 30 нг/мл – недостаточность, а термин «неадекватная обеспеченность» применяют при уровне 25(ОН)D < 30 нг/мл [9–14].

По данным других авторов, уровень сывороточного 25(ОН)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) расцени-

вается как дефицит витамина D, уровень 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л) – как недостаточная обеспеченность витамином D [15]. Ряд экспертов полагают, что минимальный нормальный уровень 25(ОН)D составляет 40 нг/мл (100 нмоль/л) [16, 17]. (*Примечание: В научной литературе значения 25(ОН)D представлены как в нг/мл, так и в нмоль/л, 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л)



Рис. 1. Оценка обеспеченности витамином D по сывороточному уровню 25(ОН)D.

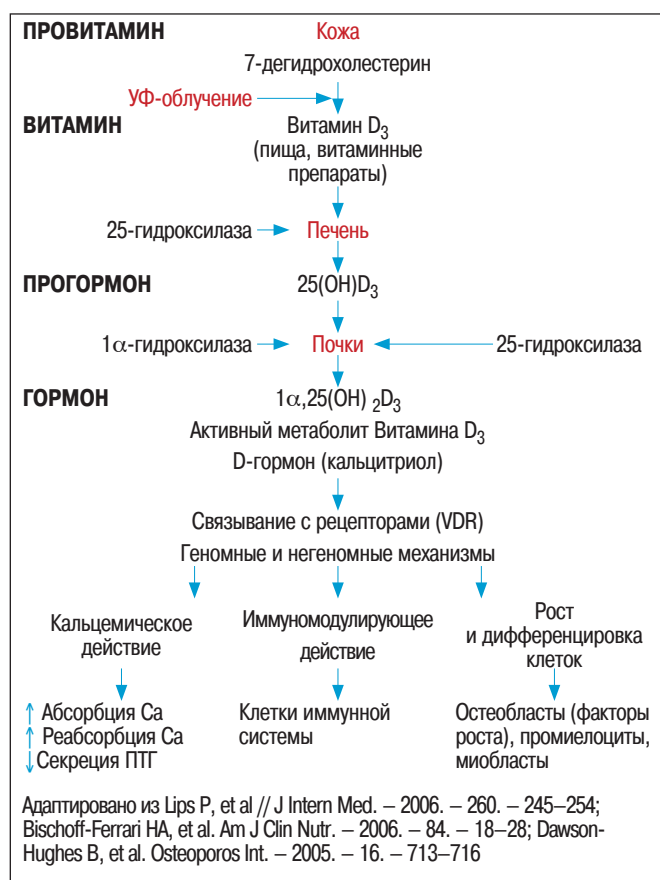


Рис. 2. Метаболизм витамина D.

25(OH)D — кальцидиол — является транспортной формой окисленных в 25 положении нативных витаминов D₂ и D₃. Далее кальцидиол с помощью 1-альфа-гидроксилазы, преимущественно вырабатываемой в почках, окисляется в 1 положении, превращаясь в основной активный метаболит витамина D — кальцитриол [1,25(OH)₂D₃]. Последний связывается с рецепторами витамина D в различных органах и тканях, оказывая свои различные биологические эффекты (рис. 2).

На уровень 25(OH)D в сыворотке крови оказывают влияние инсоляция, широта территории постоянного проживания, время года, использование солнцезащитных кремов. Поэтому исследование уровня 25(OH)D в группах риска рекомендуется проводить два раза в год: ранней весной и поздним летом. К группе риска по дефициту витамина D относятся пожилые люди, поскольку с возрастом продукция витамина D в коже под действием ультрафиолетового облучения снижается. Повышенный риск дефицита витамина D имеют лица с темным цветом кожи: у представителей этих этнических групп меланин эффективно экранирует глубокие слои кожи от проникновения ультрафиолетовых лучей. В настоящее время группой риска считаются также лица, страдающие ожирением [18].

Официальные клинические рекомендации, рассматривающие вопросы профилактики и лечения дефицита витамина D, посвящены в основном таким заболеваниям, как остеопороз и хроническая почечная недостаточность. Общепринятых экспертных рекомендаций по коррекции дефицита витамина D в отсутствие костной патологии и ХБП пока не разработано. Тем не менее, по вопросу нарушения метаболизма витамина D при ожирении накопилось достаточное

количество сведений, попытка обобщения которых приводится в данном обзоре.

Ожирение и дефицит витамина D

Патогенетическая взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D, по-видимому, обусловлена несколькими механизмами. Во-первых, при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме жировой ткани, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце.

Чтобы уточнить механизмы, приводящие к дефициту витамина D при ожирении, Worthman J. и соавт. изучили сывороточную концентрацию D₂, D₃ и 25(OH)D у лиц с ожирением и нормальной массой тела в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола [19]. В исследовании приняли участие 19 здоровых лиц (ИМТ ≤ 25) и 19 лиц с ожирением (ИМТ > 30). Все пациенты были европеоидами и имели тип кожи II и III.

В норме пик сывороточной концентрации витамина D₃ наблюдается через 24 часа после воздействия ультрафиолетового излучения, поэтому пробы крови брали за час до ультрафиолетового облучения и спустя сутки. Изменения концентрации витамина D₃ в течение этого периода характеризуют синтез витамина в коже и транспорт его из кожи в кровоток. Базальные концентрации витамина D₃ при ожирении и в группе контроля значимо не различались. Однако при ожирении прирост концентрации витамина D₃ после ультрафиолетового облучения был существенно ниже, чем в группе контроля (6,7 ± 1,4 нг/мл vs 15,3 ± 2,1 нг/мл, p = 0,0029). То есть, несмотря на то, что при ожирении площадь поверхности тела больше, увеличение концентрации витамина D₃ после УФ-облучения при ожирении оказалось на 57% ниже, чем у лиц без ожирения. Поскольку площадь поверхности тела при ожирении больше, можно было бы ожидать более высокой продукции витамина D₃ и, соответственно, более выраженного повышения его концентрации в крови после УФ-облучения по сравнению с контрольной группой. В ряде исследований, проведенных в 80–90-е годы, было показано, что содержание в коже предшественника витамина D₃ 7-дегидрохолестерола при ожирении не изменяется, так же как не страдает сам процесс образования витамина [20, 21]. То есть снижается транспорт из кожи в кровь. Можно предположить, что при ожирении подкожный жир растворяет в себе большее количество витамина, продуцируемого в коже.

Оценка биодоступности витамина D₂ при пероральном приеме проводилась следующим образом: после забора крови натощак пациенты получали 50 000 МЕ эргокальциферола и не принимали пищу в течение последующего часа. Забор крови проводился спустя 6, 10 и 24 часа после приема эргокальциферола. Различий в базальном уровне D₂ и D₃ между группами не отмечалось. Однако исходный уровень 25(OH)D на фоне

ожирения был снижен, а уровень ПТГ— повышен. Пиковые концентрации витамина D₂ были практически одинаковыми, тогда как кинетика 25(OH)D имела существенные отличия: его пиковая концентрация после перорального назначения эргокальциферола была значительно ниже, чем в контрольной группе. При статистической обработке были выявлены 2 наиболее выраженные корреляции между массой тела и пиковой концентрацией витамина D₂ после приема per os, и между массой тела, концентрацией витамина D₃ после ультрафиолетового облучения. Очевидно, что подобный механизм (то есть депонирование витамина в большом объеме жировой ткани) отвечает и за снижение биодоступности витамина D₂, поступающего с пищей.

Подтверждением гипотезы о том, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении является следствием тканевого перераспределения в большом объеме жировой ткани, являются и результаты работы, проведенной Agunab S. и соавт. [22]. В этой работе была изучена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин. В результате обследования 410 женщин с ИМТ от 17 до 30 была установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D.

В 2006 г. были опубликованы результаты обследования когорты пациентов, родившихся в Англии, Шотландии и Уэльсе в течение 1 недели в марте 1958 г. (The 1958 British Birth Cohort) [23]. В возрасте 45 лет участники этого исследования — 12 069 человек, постоянно проживающих в Великобритании, прошли обследование. У 81% (7591 человек) был исследован уровень 25(OH)D в сыворотке крови. В дальнейшем из анализа были исключены пациенты неевропеидной расы и пациенты, страдающие сахарным диабетом 1 и 2 типа. Окончательный анализ результатов определения 25(OH)D был проведен среди 7189 пациентов с учетом ИМТ и уровня HbA_{1c}.

По данным этого масштабного исследования, уровень сывороточного 25(OH)D снижался по мере увеличения ИМТ, тогда как уровень HbA_{1c} — повышался. Уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л у 80% лиц, имеющих ожирение, и только у 68% лиц без ожирения ($p < 0,0001$). Пациенты с диагностированным ранее сахарным диабетом 2 типа и пациенты с уровнем HbA_{1c} > 7% имели более низкий уровень сывороточного 25(OH)D по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (36,9 нмоль/л vs 52,7 нмоль/л).

2126 пациентов, зарегистрированных в Клинике метаболизма и медицинского управления образом жизни г. Осло, были обследованы для оценки метаболизма витамина D, в частности определялось содержание в сыворотке крови 25(OH)D₃. Сезонные колебания уровня 25(OH)D₃ были сопоставлены с ИМТ, полом и возрастом обследованных [24].

Оказалось, что среди лиц обоего пола, вне зависимости от возраста, прослеживается одна и та же тенденция: по мере увеличения ИМТ наблюдается снижение уровня 25(OH)D₃. Обратная корреляция с ИМТ была отмечена не только для 25(OH)D₃,

но и для содержания 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови. Сезонные различия концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови были в наибольшей степени выражены в группе мужчин моложе 50 лет с нормальной массой тела. Снижение содержания витамина D до уровня, когда можно говорить о его дефиците, чаще всего отмечалось среди пациентов с ИМТ ≥ 40: у 32% женщин и 46% мужчин. Результаты этого исследования подтверждают, что уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови и его сезонные колебания зависят от ИМТ. Согласно этим данным, каждая третья женщина и каждый второй мужчина с ИМТ ≥ 40 имеют дефицит витамина D.

Поскольку окружность талии рассматривается IDF в качестве важнейшего диагностического критерия метаболического синдрома и является суррогатным показателем абдоминального ожирения, то одной из задач исследования, проведенного в Новой Зеландии, была оценка взаимосвязи между уровнем витамина D и различными типами ожирения [25].

Участниками проекта стали 250 амбулаторных пациентов с ИМТ от 28 до 50. Все эти пациенты были отобраны для дальнейшего участия в исследовании по снижению массы тела и на момент обследования не получали препаратов для лечения ожирения. Среди данных пациентов были выделены этнические подгруппы (европеиды, азиаты, коренное население Новой Зеландии и островов Тихого океана). Антропометрические измерения включали определение окружности талии, также проводилось определение процентного содержания жира в организме на основе многочастотного биоэлектрического импеданса. В обследованной выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением по результатам обследования 40% имели метаболический синдром и 5% — сахарный диабет 2 типа. У всех пациентов утром натощак была взята кровь для определения 25(OH)D₃, глюкозы, липидов и гликированного гемоглобина. Взаимоотношения между антропометрическими показателями, лабораторными показателями, демографическими данными и уровнем витамина D₃ были исследованы с помощью метода множественной линейной регрессии.

Обратная корреляционная взаимосвязь была выявлена между уровнем витамина D₃ и массой тела ($r = -0,21$, $p = 0,0009$), уровнем витамина D₃ и ИМТ ($r = -0,18$, $p = 0,005$), уровнем витамина D₃ и окружностью талии ($r = -0,14$, $p = 0,03$). Не было выявлено значимой взаимосвязи с процентным содержанием жира в организме. Уровень витамина D₃ в сыворотке крови также не зависел от пола, возраста и выраженности компонентов метаболического синдрома, кроме окружности талии.

Множественный регрессионный анализ показал, что при увеличении значения ИМТ на 1 кг/м² происходит снижение сывороточной концентрации витамина D₃ на 0,74 нмоль/л, при увеличении окружности талии на 1 см уровень витамина D₃ в сыворотке снижается на 0,29 нмоль/л.

Таким образом, степень ожирения, определяемая по ИМТ, и окружность талии оказались параметрами, ассоциированными с недостаточностью витамина D₃.

Несмотря на то, что пациенты с морбидным ожирением потребляют гораздо больше пищи, чем лица без ожирения, у них может отмечаться дефицит ряда нутриентов. Наиболее распространенным дефицитом, связанным с ожирением, является снижение концентрации 25(ОН)D, которая, по некоторым данным, ассоциируется с повышенным риском СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии.

Целью исследования, проведенного Aasheim E. и соавт., была оценка обеспеченности пациентов, обратившихся за помощью к бариатрическому хирургу, витаминами A, B₁, B₂, B₆, C, D и E по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [26]. Исследование было проведено на базе 2 специализированных отделений по лечению морбидного ожирения. Пациенты имели ИМТ >40 или ИМТ >35 при наличии осложнений, связанных с ожирением. 132 пациента, обратившихся в клинику впервые, были обследованы. Критериями исключения были: прием поливитаминных комплексов, возраст старше 60 лет, лечение по поводу психических заболеваний, избыточное употребление алкоголя, прием левотироксина в избыточной дозе.

Витаминная обеспеченность среди пациентов с морбидным ожирением существенно отличалась от контрольной группы. Так, были выявлены различия по 6 из 9 изучаемых показателей. Более того, некоторая часть пациентов (11–38%) имели показатели сыровоточных витаминов B₆, C, D и E ниже нормы.

Поскольку концентрация витамина D может варьировать в зависимости от сезона, сравнение проводили с лицами, сопоставимыми по возрасту, этнической принадлежности и прошедшими обследование в той же лаборатории в то же самое время года. Как уже отмечалось выше, достаточная обеспеченность витамином D может быть констатирована при сыровоточном 25(ОН)D выше 75 нмоль/л (30 нг/мл) [7, 16]. Такая концентрация в плазме крови была обнаружена только у 4% больных морбидным ожирением.

Уровень ПТГ при ожирении и вторичный гиперпаратиреоз

Хорошо известно, что синтез и секреция ПТГ регулируются содержанием кальция и фосфора в сыровотке крови, также на уровень ПТГ оказывают влияние уровни 25(ОН)D и магния. ВГПТ, наблюдающийся у пациентов с ожирением в отсутствие ХБП или других соматических заболеваний, безусловно, может рассматриваться как следствие длительно существующего дефицита витамина D и гипокальциемии.

По данным ряда исследователей, встречаемость ВГПТ у лиц с морбидным ожирением достигает 50% [27–30]. В части работ прослеживается положительная корреляция между уровнем ПТГ и ИМТ при ожирении [31, 32]. Также было показано, что уровень 25(ОН)D обратно пропорционален концентрации ПТГ, что позволяет считать ВГПТ прямым следствием дефицита витамина D при ожирении. Возможно, такие факторы, как возраст и длительность ожирения являются достаточно важными и могут отчасти объяснить разную частоту встречаемости ВГПТ среди людей с ожирением.

В данном аспекте представляет интерес исследование, выполненное в университетском госпитале г. Упсала (Швеция) [33]. Предметом изучения стал гомеостаз кальция у больных с морбидным ожирением (а именно: оценка чувствительности паращитовидных желез к индуцированной гипокальциемии, проведенная с помощью клэмп-метода с последовательным введением цитрата и кальция). Hultin H. и соавт. обследовали 108 пациентов с морбидным ожирением (76 женщин и 32 мужчины; средний возраст — 39,1; средний ИМТ — 46,6±6; длительность ожирения в среднем 24,7 лет). Все больные исходно имели нормальные сыровоточные уровни кальция и креатинина, 70,4% из них имели уровень 25(ОН)D в диапазоне 25–75 нмоль/л (то есть ниже нормы), а у 6,5% был выявлен тяжелый дефицит витамина D (25(ОН)D <25 нмоль/л) и только 23% больных с морбидным ожирением имели нормальный уровень 25(ОН)D, при этом повышенный уровень ПТГ был обнаружен лишь у 14 % лиц с ожирением. Далее 11 больным с морбидным ожирением провели клэмп-тест, группу контроля составили здоровые добровольцы (n=21) с нормальной массой тела и больные (n=15), страдающие первичным гиперпаратиреозом (ПГП).

Результаты оказались следующими: у всех пациентов с морбидным ожирением чувствительность паращитовидных желез к индуцированной цитратом гипокальциемии оказалась более высокой по сравнению как с больными ПГП (что в принципе предсказуемо, учитывая патологические изменения в железах), так и со здоровыми добровольцами. Кривая ПТГ-Са у всех пациентов с морбидным ожирением оказалась смещена влево, в то время как пациенты с ПГП имели сдвиг кривой вправо (что связывают с уменьшением плотности кальцийчувствительных рецепторов (CaSR) на поверхности паратиреоцитов). Это дает основание предполагать, что ведущую роль в развитии ВГПТ у лиц с ожирением играют не ранние патологические изменения в околощитовидных железах, а дефицит витамина D [34]. По-видимому, сдвиг кривой ПТГ-кальций у всех больных с морбидным ожирением влево является компенсаторным механизмом, который в дальнейшем приводит к развитию ВГПТ.

Таким образом, в шведском исследовании не было выявлено зависимости между ИМТ и уровнями кальция, ПТГ или витамина D, однако была обнаружена корреляция между уровнем ПТГ плазмы и длительностью ожирения ($r=0,21$; $p<0,05$), вероятно, вследствие хронического дефицита витамина D.

В рамках еще одного когортного одномоментного исследования, проведенного в Норвегии, был исследован уровень ПТГ у 1017 пациентов с морбидным ожирением [35]. 68% пациентов из обследованной когорты имели метаболический синдром (по критериям NCEP). У пациентов с метаболическим синдромом наблюдался более низкий уровень магния в сыровотке крови ($p<0,001$) и более высокий уровень ПТГ ($p=0,067$), тогда как средний уровень 25(ОН)D в группах с и без метаболического синдрома не различался. Кроме того, среди пациентов с более высоким уровнем ПТГ (второй-четвертый квартили) была обнаружена

большая распространенность метаболического синдрома (ОР 1,47; 2,33 и 2,09 для каждого из квартилей соответственно).

Нарушения кальциевого обмена после шунтирующих бариатрических операций

Очевидно, что бариатрические операции, которые зачастую являются единственным эффективным методом лечения ожирения, могут приводить к синдрому мальабсорбции. Сочетание низкого уровня витамина D до операции и нарушение всасывания витаминов и микроэлементов после операции могут привести к тяжелому дефициту витамина D.

В этой связи было проведено несколько исследований, сфокусированных на пациентах с морбидным ожирением, готовящихся к бариатрическим операциям. В 2006 г. была опубликована работа Carlin A. и соавт., в которой были суммированы результаты обследований 279 пациентов с морбидным ожирением [28]. В ходе обследования обеспеченность витамином D оценивалась по уровню сывороточного 25(ОН)D. В дополнение были оценены уровни кальция, ЩФ, ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D. Уровни сывороточного кальция и ЩФ были нормальными соответственно у 88% и 89% обследованных. Дефицит витамина, считавшийся таковым при уровне 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, был обнаружен у 60% пациентов. Повышенный уровень ПТГ отмечался у 48% пациентов. Обратные корреляционные взаимосвязи были обнаружены между уровнем 25(ОН)D и ИМТ, а также между уровнем ПТГ и ИМТ.

Gasteyger C. и соавт. провели исследование по оценке степени недостаточности различных микронутриентов в течение первых 2 лет после гастрощунтирования (ГШ) [36]. Всем больным после операции были назначены стандартные поливитаминные препараты, содержащие, в том числе, 120 мг кальция и 5 мкг витамина D₃.

Уже через 3 мес после операции каждому третьему из этих пациентов (34%) требовалась коррекция дефицита, по крайней мере, одного микронутриента, через 6 мес и 24 мес после операции процент пациентов, требующих дополнительных назначений витаминов и минералов, увеличился до 59% и 98% соответственно. Наиболее часто требовалось дополнительное назначение витамина B₁₂ (80% больных), железа (60%), кальция, витамина D (60%) и фолиевой кислоты (45%). Наблюдение за оперированными пациентами показало, что дефицит витамина D и кальция увеличивается пропорционально длине отводящей кишечной петли (т.е. петли, выключенной из пищеварения).

Наличие зависимости между снижением уровня 25(ОН)D, повышением ПТГ и длиной отводящей кишечной петли после ГШ отметили Johnson J. и соавт. [37]. При обследовании 243 пациентов спустя 2–7 лет после операции (41 из которых имели отводящую кишечную петлю >100 см, а остальные <100 см), у 88,9% обнаружили повышенный ПТГ на фоне сниженного уровня 25(ОН)D, причем у 42,1% повышенный ПТГ определялся и при нормальных значениях этого показателя. При этом у больных с

длинной отводящей петлей уровень 25(ОН)D был ниже ($16,8 \pm 10,8$ нг/мл vs $22,7 \pm 11,1$ нг/мл, $p=0,0022$), а уровень ПТГ, наоборот, повышен ($113,5 \pm 88,0$ пг/мл vs $74,5 \pm 52,7$ пг/мл, $p=0,0002$). Прослеживалась обратная линейная зависимость: при снижении 25(ОН)D отмечалось увеличение уровня ПТГ, причем также существовала взаимозависимость между уровнем 25(ОН)D и временем, прошедшим после оперативного лечения.

Интересно, что по данным Youssef Y. и соавт., уровень 25(ОН)D у женщин, определяемый через 2 года после ГШ, не коррелировал с длиной всасывающей петли [38]. Независимыми факторами риска ВГПТ по этим данным оказались раса, возраст и предоперационный ИМТ. Были обследованы 193 женщины, перенесшие ГШ (средний возраст $43,7 \pm 9,2$ года, средний ИМТ до операции $50,8 \pm 9,6$), 84% женщин были европеоидной расы, а остальные — афроамериканками. Все пациентки после операции ежедневно получали 1200 мг кальция и витамин D (400 МЕ), и спустя 3, 6, 12 и 24 мес после ГШ у них были оценены уровни сывороточного кальция, щелочной фосфатазы, ПТГ, общего белка, 25(ОН)D, магния и креатинина.

В результате, к концу периода наблюдения повышенный уровень ПТГ был обнаружен у 53,3% больных. Среднее время, прошедшее с момента операции до выявления ВГПТ, составило 9,1 мес (диапазон от 3 до 24 мес). Отмечалась положительная корреляция между уровнем ПТГ и длиной отводящей петли по Ру (150 см versus 100 см, $p=0,01$), однако относительно уровня 25(ОН)D такая зависимость не прослеживалась. Дефицит витамина D наблюдался всего у 20,2% оперированных больных и лишь у 30% лиц с высоким уровнем ПТГ.

Показатели обмена кальция, витамина D и костного метаболизма также были изучены Fleischer J. и соавт. в ходе годовичного проспективного исследования, в котором участвовали 23 пациента с морбидным ожирением (средний ИМТ 47 кг) [39]. Возраст пациентов находился в диапазоне от 20 до 64 лет, 78% когорты составили женщины, 10 из которых (59%) находились в пременопаузе, а 7 (41%) — в постменопаузе. Большинство пациентов были европеоидной расы (65%), 26% составляли латиноамериканцы и 9% — афроамериканцы. У всех больных до операции и спустя 3, 6 и 12 мес после ГШ оценивались уровни кальция, 25(ОН)D, 1,25-дигидроксивитамина D, ПТГ, остеокальцина в сыворотке крови и N-концевого телопептида (NTx) в моче, также оценивалась МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — до операции и спустя 1 год. Всем пациентам в возрасте от 19 до 50 лет были назначены 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D в день; лицам старше 50 лет — по 1800 мг цитрата кальция и 800 МЕ витамина D в день.

Через год пациенты похудели в среднем на 45 ± 2 кг. Уровень ПТГ увеличился на 3-м мес после операции, а экскреция кальция с мочой снизилась, несмотря на назначенную терапию. Экскреция кальция с мочой повысилась только к 6-му мес, но была все равно ниже, чем до операции. Уровень ПТГ вернулся к базаль-

ному также лишь к 6-му мес. Сывороточный уровень 25(ОН)D оставался неизменным (23–26 нг/мл), хотя потребление витамина D увеличилось почти в 3 раза. Через год после ГШ маркеры костного ремоделирования возросли ($p=0,01$ для NTx и остеокальцина), МПК снизилась в проксимальном отделе бедра на 8–9%, а МПК в поясничном отделе позвоночника не изменилась.

Таким образом, еще до проведения бариатрических вмешательств, большинство пациентов с морбидным ожирением имеют дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, которые могут усугубиться после оперативного лечения и при отсутствии должной коррекции привести к тяжелым нарушениям кальциево-фосфорного обмена.

Методы коррекции дефицита витамина D и нарушений обмена кальция при ожирении

Результаты метаанализов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани и снижения риска падений и переломов витамин D должен назначаться в дозах не менее 700–800 МЕ в день. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция, то очевидно, что его эффективность возрастает при сочетании приеме с кальцием (в дозе не менее 1000 мг в сутки) [40]. Рекомендации, касающиеся коррекции дефицита витамина D, к сожалению, не имеют столь высокого уровня доказательности. При подтвержденном дефиците витамина D рекомендуется назначение эргокальциферола в дозе 50 000 МЕ в неделю в течение 8 недель. После нормализации уровня 25(ОН)D рекомендуется постоянный прием холекальциферола в дозе от 800 до 1000 МЕ в сутки [15].

Согласно мнению Cannell J., лицам с установленным дефицитом витамина D требуются большие дозы: 2000–7000 МЕ в сутки, именно при назначении таких доз возможно поддерживать уровень 25(ОН)D в пределах 40–70 нг/мл (100–175 нмоль/л) [17, 18].

Как уже указывалось выше, лица, страдающие ожирением, имеют более высокую потребность в витамине D, что должно учитываться при назначении профилактики и лечения его дефицита. Целевым уровнем витамина 25(ОН)D является уровень не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Для достижения такого уровня витамина D в крови лицам с ожирением могут понадобиться дозы витамина, превышающие 800–1000 МЕ в сутки [41].

В 2009 г. в Австралии было проведено исследование, результаты которого подтверждают наличие зависимости между дозой, необходимой для коррекции дефицита витамина D, и ИМТ [42]. Среди амбулаторных и стационарных пациентов госпиталя Святого Винсента в Сиднее были отобраны 112 человек с выраженным дефицитом витамина D (уровень сывороточного 25(ОН)D < 15 нмоль/л). Всем пациентам на 7 дней был назначен витамин D₃ по 10 000 МЕ в сутки. Между значениями сывороточного 25(ОН)D, достигнутыми через неделю лечения, и ИМТ была выявлена обратная корреляция: $r=-0,63$, $p<0,01$. Авторы сделали заключение, что лица с избыточной массой

тела и ожирением для достижения тех же результатов лечения нуждаются в более высоких дозах витамина D.

Отдельного внимания требует проблема профилактики и лечения нарушений обмена кальция и витамина D у пациентов с морбидным ожирением после шунтирующих бариатрических операций. Основным патогенетическим механизмом развития этих нарушений является синдром мальабсорбции, развивающийся при наложении межкишечного анастомоза, выключаящего из пищеварения большую часть тонкого кишечника.

В проспективном рандомизированном исследовании Goldner W. и соавт. (2009) была изучена эффективность 3 различных дозировок витамина D после ГШ: 800, 2000 и 5000 МЕ в сутки [43]. В группах пациентов, получавших вышеуказанные дозы, оптимальный уровень 25(ОН)D (≥ 75 нмоль/л) спустя 6, 12 и 24 мес после операции наблюдался в 44%, 78% и 70% наблюдений соответственно.

По данным исследования Carlin A. и соавт., для достижения адекватной компенсации нехватки витамина D больным после проведения ГШ с межкишечным анастомозом по Ру требуется 50 000 МЕ в неделю (то есть около 7000 МЕ в день) [44]. Обследование оперированных пациентов показало, что несмотря на прием витамина D в суточной дозе 800 МЕ в комбинации с препаратами кальция (1500 мг/сутки) у 44% больных имелся выраженный дефицит витамина D (уровень 25(ОН)D ≤ 20 нг/мл).

На следующем этапе исследования 60 пациентов с подтвержденным дефицитом витамина D были рандомизированы на 2 группы: в первой группе был дополнительно назначен витамин D по 50 000 МЕ в неделю (то есть примерно 7000 МЕ в сутки), во второй группе пациенты продолжали получать 800 МЕ витамина D и 1500 мг алиментарного кальция. Спустя год в первой группе дефицит витамина отмечался лишь у 14% пациентов, а во второй группе – у 85% пациентов. Средний уровень 25(ОН)D составил 37,8 нг/мл и 15,2 нг/мл соответственно. Серьезных нежелательных явлений на фоне лечения высокими дозами витамина D зафиксировано не было.

В то же время в исследовании, проведенном Nelson M. и соавт., адекватных результатов среди пациентов, перенесших ГШ, удалось добиться как при назначении 710 МЕ витамина D, так и при назначении 50 000 МЕ в неделю [45]. Следует отметить, что это исследование не было рандомизированным – более высокие дозы были назначены пациентам с дефицитом витамина D, выявленным на дооперационном этапе (уровень 25(ОН)D < 59 нмоль/л).

При подтвержденном дефиците витамина D лечение вторичного гиперпаратиреоза предусматривает назначение препаратов витамина D в индивидуально подобранной дозе. Развитие вторичного гиперпаратиреоза на фоне синдрома мальабсорбции после бариатрических операций также можно рассматривать как показание к назначению активных метаболитов витамина D.

При обследовании оперированных пациентов не всегда удается установить непосредственную взаимосвязь между уровнем ПТГ и 25(ОН)D. Так, в ис-

следовании, проведенном Clements R. и соавт., пациенты были обследованы через год после ГШ: дефицит витамина D ($25(\text{ОН})\text{D} < 20$ нг/мл) был выявлен у 23,6% больных, повышенный уровень ПТГ (>65 пг/мл) — у 25,7% [46]. Интересно, что среди пациентов с повышенным уровнем ПТГ только у 28,6% отмечался дефицит витамина D, а среди пациентов с низким уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ повышение ПТГ наблюдалось только в 36% случаев. Анализируя эти данные, нельзя не обратить внимание на то, что пациенты были обследованы спустя год после операции. Можно предполагать, что при более длительном наблюдении взаимосвязь между уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ и ПТГ может стать более очевидной.

Рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению ВГПТ после бариатрических операций, к настоящему моменту не опубликовано. Исходя из особенностей патогенеза ВГПТ на фоне нарушенного всасывания кальция и витамина D, можно рекомендовать назначение альфакальцидола в дополнение к препаратам кальция и нативного витамина D, которые такие пациенты должны получать постоянно. Если же пациент не получает препараты кальция и витамина D, получает их в недостаточных дозах или принимает нерегулярно, то первым шагом в лечении ВГПТ может стать регулярное восполнение дефицита алиментарного кальция и назначение адекватной дозы витамина D.

Заключение

Таким образом, ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации $25(\text{ОН})\text{D}$ и повышение уровня ПТГ крови. Наиболее часто дефицит витамина D отмечается при морбидном ожирении (до 60% случаев), в этой же категории больных почти в 50% случаев имеется ВГПТ.

При назначении профилактики и лечения дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы препаратов. Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объеме жировой ткани.

При отсутствии должной коррекции дефицит витамина D и гипокальциемия развиваются практически у всех пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции. Проблема профилактики и лечения нарушений обмена кальция у этой категории больных требует дальнейшего изучения, так как назначение стандартной терапии витамином D в дозе 800–1000 мг в сутки в комбинации с 1500 мг кальция не позволяет добиться удовлетворительных показателей.

Данная публикация подготовлена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-00946 а)

Литература

1. Chapuy M., Preziosi P., Maamer M. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population // *Osteoporos.* — 1997. — № 7. — P. 439–443.
2. Lambert-Lallard C., Outila T., Karkkainen M. et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? // *J Bone Miner Res.* — 2001. — № 16. — P. 2066–2073.
3. Rucker D., Allan J., Fick G., Hanley D. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians // *CMAJ.* — 2002. — № 166. — P. 1517–1524.
4. Nesby-O'Dell S., Scanlon K., Cogswell M. et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Am J Clin Nutr.* — 2002. — № 76. — P. 187–192.
5. Zerwekh J. Blood biomarkers of vitamin D status // *Am J Clin Nutr.* — 2008. — № 87(suppl). — P. 1087s–1091s.
6. Holick M. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.* — 2007. — № 357. — P. 266–281.
7. Holick M. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application // *Ann Epidemiol.* — 2009. — № 19(2). — P. 73–78.
8. Heaney R. The vitamin D requirement in health and disease // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2005. — № 97. — P. 13–19.
9. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J Intern Med.* — 2006. — № 260. — P. 245–254.
10. Thomas M., Lloyd-Jones D., Thadhani R. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients // *N Engl J Med.* — 1998. — № 338. — P. 777–783.
11. Binkley N., Krueger D., Cowgill C. et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — № 89. — P. 3152–3157.
12. Grant WB, Holick M. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review // *Altern Med Rev.* — 2005. — № 10. — P. 94–111.
13. Malabanan A., Veroniki I., Holick M. Redefining vitamin D insufficiency // *Lancet.* — 1998. — № 351. — P. 805–806.
14. Dawson-Hughes B., Heaney R., Holick M. et al. Estimates of optimal vitamin D status // *Osteoporos Int.* — 2005. — № 16. — P. 713–716.
15. Bordelon P., Ghetu M., Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency // *Am Fam Physician.* — 2009. — № 80 (8). — P. 841–846.
16. Bischoff-Ferrari H., Giovannucci E., Willett W., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am J Clin Nutr.* — 2006. — № 84. — P. 18–28.
17. Cannell J., Hollis B., Zasloff M. et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency // *Expert Opin Pharmacother* 2008. — № 9. — P. 107–118.
18. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice // *Alternative Medicine Review.* — 2008. — № 13. — P. 6–20.
19. Worthman J., Matsuoka L., Chen T. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am J Clin Nutr.* — 2000, 72. — P. 690–693.
20. MacLaughlin J., Holick M. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3 // *J Clin Invest.* — 1985. — № 76. — P. 1536–1538.
21. Need A., Morris H., Horowitz M. et al. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D // *Am J Clin Nutr.* — 1993. — № 58. — P. 882–885.
22. Arunabh S., Pollak S., Yeh J. et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2003. — № 88. — P. 157–161.
23. Hypponen E., Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British Birth Cohort // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29 (10). — P. 2244–2246.
24. Lagunova Z., Porojnicu A., Lindberg F., Hexeberg S., Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season // *Anticancer Res.* — 2009. — № 29(9). — P. 3713–20.
25. McGill A., Stewart J., Lithander F., Strick C and Poppitt S. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity // *Nutrition Journal.* — 2008. — № 7. — P. 4.
26. Aasheim E., Hofso D., Hjelmestaeth J., Birkeland K., Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study // *Am J Clin Nutr.* — 2008. — № 87. — P. 362–9.
27. Ybarra J., Sanchez-Hernandez J., Perez A. Hypovitaminosis D and morbid obesity // *Nurs Clin North Am.* — 2007. — № 42. — P. 19–27.
28. Carlin A., Rao D., Mesleman A., Genaw J., Parikh N., Levy S., Bhan A., Talpos G. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery // *Surg Obes Relat Dis.* — 2006. — № 2. — P. 98–103.
29. Sa'ñchez-Herna'ndez J., Ybarra J., Gich I., De Leiva A., Rius X., Rodríguez-Espinosa J., Pe' rez A. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study // *Obes Surg.* — 2005. — № 15. — P. 1389–1395.
30. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J., Dekker J.M., Bouter L.M., Seidell J.C., Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — № 90. — P. 4119–4123.

31. Hamoui N., Kim K., Anthone G., Crookes P.F. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery // Arch Surg. – 2003. – № 138. – P. 891–897.
32. Kamycheva E., Sundsfjord J., Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study // Eur J Endocrinol. – 2004. – № 151. – P. 167–172.
33. Hultin H., Edfeldt K., Sundbom M., Hellman P. Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity // J Clin Endocrin Metab. – 2010. – № 95(8). – P. 3973–3981.
34. Ybarra J., Sanchez-Hernandez J., Gich I., De Leiva A., Rius X., Rodríguez-Espinosa J., Perez A. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery // Obes Surg. – 2005. – № 15. – P. 330–335.
35. Hjeltneseth J., Hofso D., Aasheim E. et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study // Cardiovascular. – 2009. – № 8. – P. 7–13.
36. Gasteyer Ch., Suter M., Gaillard R.C., Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation // Am J Clin Nutr. – 2008. – № 87. – P. 1128–33.
37. Johnson M., Maher J., DeMaria E., Downs R., Wolfe L., Kellum J. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism // Ann Surg. – 2006. – № 243. – P. 701–705.
38. Youssef Y., Richards W.O., Sekhar N., Kaiser J., Spagnoli A., Abumrad N., Torquati A. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women // Surg Endosc. – 2007. – № 21. – P. 1393–1396.
39. Fleischer J., Stein E. M., Bessler M., Della Badia M., Restuccia N., Olivero-Rivera L., McMahon D. J., Silverberg S. J. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss // J Clin EndocrinolMetab. – 2008. – № 93. – P. 3735–3740.
40. Kulie T., Groff A., Redmer J. et al. Vitamin D: an evidence-based review // JABFM. – 2009. – № 22(6). – P. 698–706.
41. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2009. – № 23(6). – P. 789–795.
42. Lee P., Greenfield J., Seibel M. et al. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index // Am J Med. – 2009. – № 122(11). – P. 1056–60.
43. Goldner W., Stoner J., Lyden E. et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective randomized pilot clinical trial // Obes Surg. – 2009. – № 19(2). – P. 173–179.
44. Carlin A., Rao D., Yager K. et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial // Surg Obes Relat Dis. – 2009. – № 5(4). – P. 444–9.
45. Nelson M., Bolduc L., Toder M. et al. Correction of preoperative vitamin D deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery // Surg Obes Relat Dis. – 2007. – № 3(4). – P. 434–437.
46. Clements R., Yellumhanthi K., Wesley M. et al. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency after laparoscopic gastric bypass // Am Surg. – 2008. – № 74(6). – P. 474–475.

Дедов И.И.	академик РАН и РАМН, директор ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Мазурина Н.В.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Огнева Н.А.	аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: OgnevaNA@yandex.ru
Трошина Е.А.	д.м.н., профессор, зав. отделением терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: troshina@inbox.ru
Рожинская Л.Я.	проф., д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: rozhinskaya@endocrincentr.ru
Яшков Ю.И.	д.м.н., старший научный сотрудник, врач-хирург ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии» E-mail: ya@yashkov.ru