

Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья

¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы
народов

³ Научно-
исследовательский
институт
урологии
им. Н.А. Лопаткина –
филиал
Федерального
медицинского
исследовательского
центра
им. П.А. Герцена

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Д.А. Гусакова^{1,3}, Л.О. Ворслов²,
Ю.А. Тишова^{1,2}, Е.А. Греков¹, А.М. Фомин^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В статье на основании последних научных данных и результатов собственных клинических исследований проанализированы проблемы мужского здоровья, обусловленные дефицитом витамина D, который, исходя из современных представлений, следует рассматривать как гормон D. Дефицит гормона D – новая неинфекционная эпидемия XXI века, и с патофизиологической точки зрения роль недостаточности гормона D в развитии мужского гипогонадизма, ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, саркопении, депрессии доказана. Все перечисленные гормонально-метаболические проблемы достоверно повышают риск смерти в мужской популяции. Это означает, что дефицит/недостаточность гормона D негативно отражается на качестве и продолжительности жизни мужчин. Кроме того, доказана тесная патогенетическая связь между нарушениями метаболизма гормона D и некоторыми андрологическими заболеваниями (мужским бесплодием, хроническим простатитом и хронической болью, доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы). Следовательно, раннее выявление и своевременная коррекция дефицита/недостаточности гормона D у мужчин представляются весьма эффективной фармакотерапевтической стратегией для патогенетической профилактики и лечения гендерных мужских заболеваний, включая андрологические, поскольку современные стандартные методы не всегда приводят к эффективным результатам.

Ключевые слова: витамин (гормон) D, тестостерон, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дефицит витамина (гормона) D, мужское бесплодие, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

Введение

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в фосфорно-кальциевом гомеостазе и влиянием на минеральную плотность костной ткани. Однако в отличие от других витаминов он не является витамином в классическом понимании этого термина, поскольку поступает в организм в неактивной форме и только за счет двухступенчатого метаболизма превращается в активную гормональную форму [1]. Витамин D оказывает разнообразные биологические эффекты благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, что также отличает его от традиционных витаминов. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм витамина D, относящихся к классу сексостероидов, – D₁, D₂, D₃, D₄, D₅. Только D₃ рассматривают как истинный витамин D. Другие представители этой группы считаются его модифицированными производными [1]. В отличие от других витаминов D в клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной и молочной желез, кишечника, иммунокомпетент-

ных клеток) выявлены специфические рецепторы. Особенности метаболизма витамина D и наличие тканевых ядерных рецепторов к 1-альфа,25-дигидроксивитамину D₃, называемых рецепторами к витамину D (vitamin D receptors – VDR), позволяют рассматривать витамин D как активный гормон, работающий в рамках эндокринной системы D-гормона. Функции этой системы заключаются в способности генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях путем регуляции транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций. При этом активными компонентами D-эндокринной системы являются лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты [2]. Биологическое действие витамина D опосредуется через специфические D-рецепторы, которые распределены в различных тканях [3, 4]. Витамин D связывается с ядерным D-рецептором, что способствует гетеродимеризации X-рецепторов ретиноидов. Это в свою очередь приводит к связыванию витамина D с промоторными локусами генов-мишеней [5]. D-рецепторы также взаимодействуют с другими транскрипционными факторами, например белками и ко-активатором транскрипции и кальцийсвязывающими белками [6]. Это медленный геномный путь, который приводит к изменениям в транскрипции гена в течение нескольких часов и дней [7]. Другой путь взаимодействия с D-рецептором – быстрый негеномный, который реализуется на поверхности клетки и способствует более быстрому реагированию генов – в течение нескольких секунд и минут [8].

Витамин D как активный метаболический гормон D

Витамин D является жирорастворимым витамином, который естественным образом присутствует в ограниченном количестве

продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только при определенных условиях – при попадании ультрафиолетовых солнечных лучей на кожу. Витамин D, образующийся под воздействием ультрафиолетовых солнечных лучей, получаемый из продуктов питания и в виде добавок к пище, биологически инертен. Для активации в организме он должен пройти два процесса гидроксилирования. Первый происходит в печени: витамин D преобразуется в 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D, или кальцитриол. Второе гидроксилирование происходит преимущественно в почках, и его результатом является синтез физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D – 1,25(OH)₂D, или кальцитриола [9]. Несмотря на то что роль и основные функции витамина D известны давно (профилактика рахита у детей, участие в фосфорно-кальциевом обмене), спектр знаний о нем в последнее время значи-

тельно расширился. Сегодня известно, что витамин D, по сути будучи гормоном D, необходим для поддержания физиологических процессов и оптимального состояния здоровья. Рецепторы к витамину D присутствуют в большинстве клеток и тканей организма человека. К биологическим функциям витамина (гормона) D относят торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина и кателицидинов (антимикробных пептидов), ингибирование продукции ренина, противовоспалительное, антигипертензивное и другие действия [1, 2, 9] (рис. 1). В детском и юношеском возрасте адекватные уровни витамина (гормона) D необходимы для обеспечения роста клеток, формирования скелета и роста. Как показали последние эпидемиологические и экспериментальные данные, низкий уровень витамина (гормона) D тесно связан с общей смертностью, развитием сердечно-сосудистых и онкологиче-



Рис. 1. Классические и неклассические эффекты витамина (гормона) D

ческих заболеваний (в основном рака молочной железы, простаты и толстого кишечника), артериальной гипертензии, саркопении, метаболического синдрома, а также инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов у взрослых [10–18].

Дефицит витамина (гормона) D – новая метаболическая пандемия XXI века

Дефицит витамина (гормона) D, который является новой неинфекционной пандемией XXI века среди взрослого населения, проживающего севернее 35-й параллели, обусловлен резким снижением периода пребывания на солнце [2, 9].

У жителей северных стран, где имеют место существенные сезонные различия в уровне естественной освещенности, уровень витамина (гормона) D в крови снижается в темные зимние месяцы, достигая максимальной концентрации в течение лета. При этом пик рождаемости отмечается весной [19]. Подобный парадокс можно объяснить, в частности, сезонными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы и нейротрансмиттеров головного мозга (серотонина, дофамина и эндоргенных опиоидов) [19].

Данные о частоте дефицита витамина (гормона) D в популяции в целом неоднозначные, что во многом обусловлено географией района исследования, уровнем годовой инсоляции, климатом, характером и привычками питания. Однако доподлинно известно, что свыше 50% людей в мире имеют дефицит витамина (гормона) D, среди пожилых людей этот показатель достигает 80–90%. Кроме того, уровень 25(OH)D с возрастом снижается даже у тех, кто проживает в регионах с достаточным уровнем инсоляции [2, 9].

Россияне относятся к группе высокого риска в отношении дефицита витамина (гормона) D в силу указанных географических факторов. На сегодняш-

ний день в России опубликованы результаты пока единичных исследований по распространенности дефицита витамина (гормона) D среди жителей страны. В России, как и в большинстве северных стран, частота дефицита витамина D среди населения приобретает угрожающий характер [20].

В ходе пилотного исследования нами установлено, что тяжелый дефицит витамина (гормона) D (уровень витамина D₃ в крови < 10 нг/мл) имеет место у 5,26% женщин и 5,38% мужчин старше 40 лет с саркопенией. У 26,32% женщин и 27,96% мужчин уровень витамина

в том числе перенесшие шунтирование желудка [9].

Крайне важно учитывать высокий риск развития дефицита витамина (гормона) D у пациентов с ожирением. Витамин (гормон) D – мощный жиросжигающий гормон с антиоксидантными свойствами, и его роль в комплексной терапии ожирения сложно переоценить [22].

Считается, что серьезный дефицит витамина (гормона) D выявляется при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови < 12 нг/мл. Уровни 25(OH)D 12–30 нг/мл свидетельствуют о недостаточности витамина (гормона) D. Оптимальной

Для профилактического поддержания оптимального уровня витамина D могут использоваться монопрепараты. В конце 2014 г. на российском рынке появился комплекс Мульти-табс Витамин D₃. Его суточная доза удовлетворяет суточную физиологическую потребность в витамине D у детей старше трех лет и взрослых

(гормона) D крови составляет около 10–20 нг/мл, у 42,11% женщин и 29,03% мужчин – около 20–29 нг/мл. Дефицит витамина (гормона) D (уровень витамина D₃ в крови > 29 нг/мл) отсутствует у 26,32% женщин и 37,63% мужчин. Учитывая высокую распространенность (74% у женщин и 62% у мужчин) дефицита витамина (гормона) D у пациентов с саркопенией, есть основания полагать, что его недостаточность – один из ключевых компонентов патогенеза саркопении – дефицита количества и качества мышечной массы [21].

В группе риска по развитию дефицита витамина (гормона) D находятся младенцы, пожилые лица, люди с ограниченным пребыванием на солнце, темнокожие, пациенты с ожирением, заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров,

концентрацией 25(OH)D в крови считается уровень 30–60 нг/мл [9]. В целом у 40–60% населения земного шара статус витамина (гормона) D расценивается как недостаточный. Эпидемиологический рост социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз, злокачественные опухоли и аутоиммунные болезни, развитие которых связано, в частности, с низким уровнем витамина D, делает вопросы коррекции уровней витамина D весьма актуальными [9]. Гиповитаминоз D чаще развивается у пожилых людей, которые практически не выходят из дома и не подвергаются инсоляции. При этом не вырабатывается витамин D₃, на который приходится до 80% необходимого количества витамина D. Кроме того, у пожилых людей значительно снижена способность синтезировать вита-

мин D при воздействии ультрафиолета В. Чтобы предотвратить развитие рака или повреждение кожи, они могут использовать солнцезащитные кремы или защитную одежду.

Примерно четверть пожилых пациентов в стационарах в определенной степени страдают остеопорозом. В группу риска в отношении гиповитаминоза D входят беременные и кормящие женщины, жители северных районов [23].

Для профилактического поддержания оптимального уровня витамина D могут использоваться монопрепараты, содержащие витамин D₃. В конце 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат Мульти-табс Витамин D₃. Его суточная доза удовлетворяет суточную физиологическую потребность в витамине D у детей старше трех лет и взрослых.

Частота дефицита витамина (гормона) D в андрологической практике

Результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой частоте нераспознанного дефицита/недостаточности витамина (гормона) D у больных уроандрологического профиля. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз медицинских данных. Исследователи пришли к выводу, что у 68% урологических пациентов неадекватный уровень витамина D, у 52% из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [24]. Чаще D-дефицит выявляется у пациентов моложе 50 лет (44,5%), чернокожих (53,2%) или лиц испанской расы (41,6%) ($p < 0,001$). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака служили независимыми предикторами статуса по витамину D [24].

По данным И.А. Тюзикова (2014), приблизительно у 50% российских мужчин имеет место неди-

агностированная недостаточность витамина (гормона) D, а у каждого третьего – тяжелый дефицит витамина (гормона) D. При этом наиболее часто дефицит витамина (гормона) D у мужчин выявляется при ожирении, андрогенном дефиците, бесплодии и заболеваниях предстательной железы [25].

Витамин (гормон) D и тестостерон у мужчин

При проведении ряда исследований выявлены сезонные колебания уровня витамина (гормона) D: высокий уровень – летом и осенью, низкий – зимой и весной. Эти колебания совпадают с аналогичными годичными циклами колебаний уровня тестостерона у мужчин [26]. Так, E. Wehr и соавт. (2010) провели перекрестное исследование с участием 2299 мужчин, посвященное оценке уровней 25(OH)D, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Кроме того, был рассчитан индекс свободных андрогенов (ИСА) [26]. Показано, что мужчины без дефицита/недостаточности витамина (гормона) D (уровень в крови ≥ 30 нг/мл) имели достоверно более высокий уровень общего тестостерона, ИСА и достоверно более низкий уровень ГСПС крови по сравнению с теми, у кого отмечались недостаточность витамина (гормона) D (20–29 нг/мл) или его дефицит (< 20 нг/мл) ($p < 0,05$ для всех показателей). Линейный регрессивный анализ показал достоверные ассоциации между уровнями 25(OH)D, общего тестостерона и ГСПС ($p < 0,05$). При этом уровни 25(OH)D, общего тестостерона и ИСА демонстрировали сезонные колебания с низшей точкой в марте (12,2 нг/мл, 15,9 нмоль/л и 40,8 соответственно) и пиком в августе (23,4 нг/мл, 18,7 нмоль/л и 49,7 соответственно, $p < 0,05$) [26]. В то же время показано, что регуляция экспрессии генов метаболизма витамина (гормона) D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Именно поэтому дефицит тестос-

терона способен гипотетически усиливать неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина (гормона) D, а терапия препаратами витамина (гормона) D может повышать уровень эндогенного тестостерона у мужчин [27–29].

Крупномасштабное европейское исследование EMAS (2012) выявило независимые корреляции между уровнем витамина (гормона) D и уровнем тестостерона у мужчин [30]. Уровень 25(OH)D положительно коррелировал с уровнем общего и свободного тестостерона крови и отрицательно с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона при поправках на возраст. D-дефицит достоверно ассоциировался с компенсированным и вторичным гипогонадизмом у мужчин [30].

K. Nimptsch и соавт. (2012) изучали взаимосвязь между уровнями 25(OH)D, общего и свободного тестостерона у 1362 мужчин [31]. Как показали результаты, уровень 25(OH)D положительно коррелировал с уровнями общего и свободного тестостерона. Зависимость между уровнями 25(OH)D, общего и свободного тестостерона при низких значениях плазменного уровня 25(OH)D оказалась линейной. При высоких уровнях витамина D кривая зависимости приобрела форму плато (рис. 2) [31].

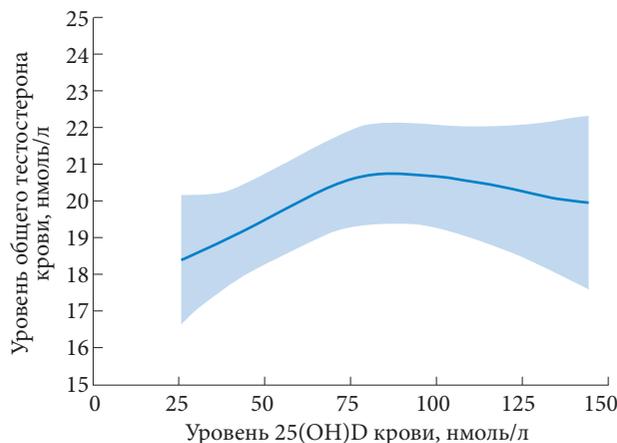


Рис. 2. Взаимосвязь между плазменными уровнями 25(OH)D и общего тестостерона у мужчин

Дефицит витамина (гормона) D и метаболические нарушения у мужчин

Получены убедительные доказательства, что дефицит/недостаточность витамина (гормона) D у мужчин достоверно ассоциируется не только с латентным гипогонадизмом, но и с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа и депрессией. Правда, многие механизмы такой связи остаются не до конца изученными [3, 9, 29, 30]. Как известно, дефицит витамина (гормона) D независимо связан с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и степенью выраженности ожирения [32]. Дефицит/недостаточность витамина (гормона) D и патогенетически обусловленный андрогенный дефицит могут быть важными эндокринологическими механизмами, нарушающими соотношение жирозапасующих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) гормонов. Развивающееся ожирение в свою очередь может

способствовать дальнейшему уменьшению уровня циркулирующего в крови витамина (гормона) D за счет его повышенного захвата жировой тканью [32]. В то же время пациенты с ожирением часто избегают солнечного света, который необходим для синтеза витамина (гормона) D. Соматические заболевания, ассоциированные с ожирением, прежде всего сердечно-сосудистые, не позволяют таким пациентам долго находиться под прямыми лучами солнца, что замыкает порочный круг патогенеза [33]. По мнению ряда исследователей, именно ожирение следует считать важным промежуточным фактором риска, приводящим к высокой мужской смертности [34]. Имеются также доказательства, что низкий уровень витамина (гормона) D служит независимым предиктором ожирения [35]. В этой связи ассоциация между низким уровнем витамина (гормона) D и инсулинорезистентностью может быть опосредована негативными метаболическими факторами ожирения [36].

Восполнение дефицита витамина (гормона) D благоприятно влияет на эффекты эндогенного инсулина, стимулируя экспрессию гена инсулинового рецептора и тем самым улучшая опосредованный инсулином внутриклеточный транспорт глюкозы [37]. У мужчин с СД 2 типа связь между уровнем витамина (гормона) D и уровнем тестостерона прослеживается более четко и достоверно. При этом частота дефицита/недостаточности витамина (гормона) D, ассоциированного с гипогонадизмом, у них достоверно выше, чем в общей популяции без СД [38].

Дефицит витамина (гормона) D и мужское бесплодие

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих роль витамина (гормона) D в сперматогенезе [39–44]. Выявлена взаимосвязь между низким уровнем витамина (гормона) D и снижением подвижности и количества морфологически нормальных сперматозоидов. В частности, установлена положительная корреляция между уровнем 25(OH)D и прогрессивной подвижностью сперматозоидов. В отличие от мужчин с нормальным уровнем витамина (гормона) D (> 30 нг/мл) у мужчин с дефицитом витамина (< 10 нг/мл) наблюдалось более низкое количество подвижных, прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов [30, 45].

Гормон D способен воздействовать на сперматогенез как напрямую, так и опосредованно, через уровень тестостерона – ключевого гормона, необходимого для правильного созревания сперматозоидов [39–46]. Прямое влияние гормона D на репродуктивную функцию предопределяется тем, что его рецепторы в большом количестве экспрессируются в гладких мышцах придатка яичка, сперматогониях, клетках Сертоли, семенных канальцах, предстательной железе и семенных пузырьках [46–49]. Кроме

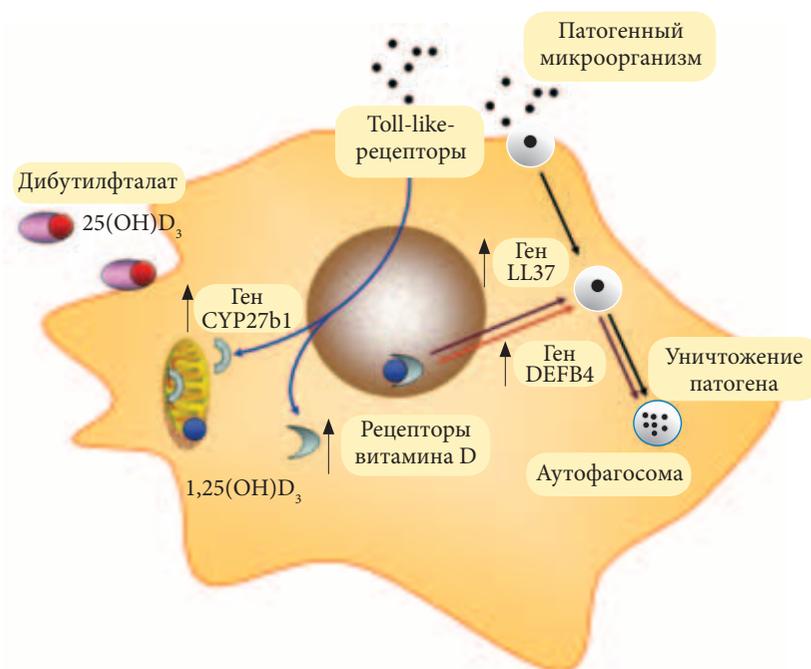


Рис. 3. Предполагаемые механизмы антибактериальных эффектов метаболитов витамина (гормона) D

того, D-рецепторы присутствуют в гомогенатах яичек [50]. Совсем недавно D-рецепторы были обнаружены в сперматозоидах человека, а ультрамикроскопические исследования позволили установить, что наибольшая их плотность наблюдается в ядрах половых клеток [40, 42, 43].

Конкретные механизмы, посредством которых витамин D влияет на мужскую репродукцию, остаются неясными. Недавно было установлено, что витамин D активирует определенные участки 19 из 2483 специфических генов, выявленных в клетках яичек самцов мышей [41]. Из этих генов наиболее важным регулятором сперматогенеза может быть ген, регулирующий клеточный гомеостаз холестерина (ген ABCA1), который представлен главным образом в клетках Сертоли. У мышей, нокаутированных по гену ABCA1, отмечалось значительное уменьшение уровня интратестикулярного тестостерона, а также снижение количества сперматозоидов по сравнению с интактными животными [51]. Отсутствие гена ABCA1 приводит к истощению запасов липидов, в том числе ЛПВП, в клетках Лейдига, служащих основным источником холестерина для стероидогенеза. Таким образом, функция клеток Лейдига может быть нарушена при отсутствии или мутации гена ABCA1.

L. Zanatta и соавт. (2011) сообщили, что нарушение метаболизма 1,25(OH)₂D в плазматической мембране способно приводить к нарушению поглощения кальция и дисфункции фермента гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТП) в незрелых яичках крысы, а гамма-ГТП участвует в синтезе специфических белков, секретлируемых клетками Сертоли [52].

Доказано, что регулятором функции D-рецепторов в яичках выступает тестостерон, который усиливает активность 1-альфа-гидроксилазы – ключевого фермента метаболизма витамина D,

преобразующего 25(OH)D в биологически более активную форму 1,25(OH)₂D₃ [53, 54].

В экспериментальных исследованиях витамин (гормон) D продемонстрировал мощный стимулирующий эффект в отношении накопления аминокислот в яичках 11-дневных крыс, который может быть заблокирован циклогексимидом [55].

V.L. Akerstrom и соавт. (1992) выявили повышенное поглощение кальция клетками Сертоли типа TM4, которое опосредовано через 1,25(OH)₂D₃ [56].

При изучении спермы человека установлено влияние 1,25(OH)₂D₃ на уровень холестерина и фосфорилирование спермальных белков, что приводит к повышению жизнеспособности сперматозоидов [57].

Витамин (гормон) D играет важную роль в процессах экстраэпителиального созревания спермы путем воздействия на капацитацию и модулирование жизнеспособности половых клеток. S. Aquila и соавт. (2009) показали, что 1,25(OH)₂D₃

через D-рецепторы увеличивает внутриклеточный уровень Ca²⁺ в сперме и активизирует белок движения спермиев акрозин [40]. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ снижает содержание триглицеридов одновременно с увеличением активности липазы спермы. Исходя из этого выдвинута гипотеза о том, что липидный обмен в сперматозоидах активизируется для удовлетворения их энергетических потребностей, которые активно расходуются в процессе капацитации, что позволяет половым клеткам тратить энергию в меньших объемах, но в течение более длительного периода [40].

Дефицит витамина D и заболевания предстательной железы

В последние годы установлена достоверная связь между уровнем витамина D в крови и частотой заболеваний предстательной железы [58]. Так, блокада простатических рецепторов к витамину (гормону) D приводит к развитию аутоиммунного хронического простатита, что

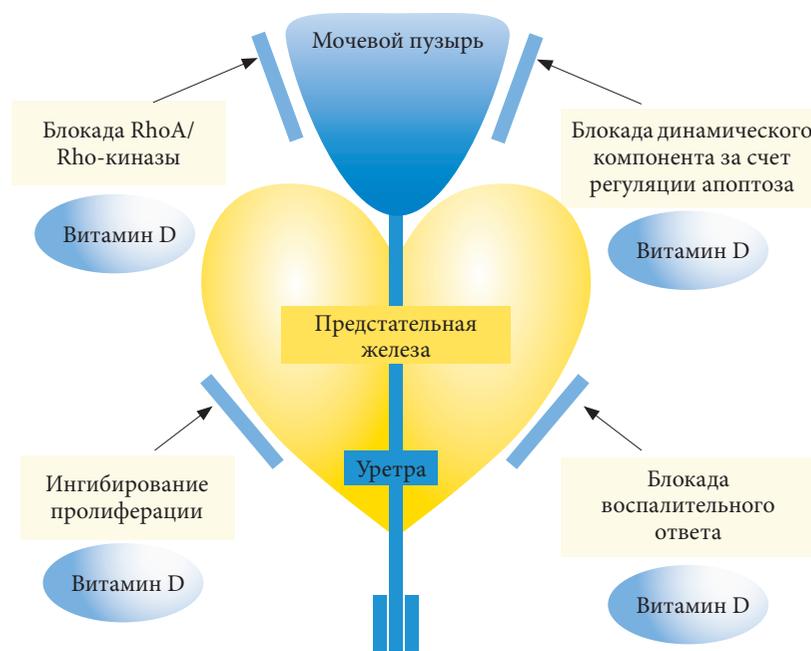


Рис. 4. Возможные механизмы влияния витамина D на анатомо-функциональное состояние пузыряно-уретропростатического комплекса

Витамин D – уникальный, стероидный гормон – активно участвует в патогенезе большинства заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин. Управление этим гормоном может стать прорывом в повышении эффективности профилактических и лечебных мероприятий при андрологических заболеваниях

связано со способностью естественных метаболитов витамина (гормона) D оказывать выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект (рис. 3) [49, 59–61]. Уровни 25(ОН)D, альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, ГСПС и ЛПВП находятся в достоверной обратной связи с объемом предстательной железы [14]. Витамин (гормон) D ингибирует ROCK-киназу, циклооксигеназу 2 и простагландины E2 в стромальных клетках простаты, что обеспечивает профилактический эффект в отношении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (рис. 4) [61, 62].

В метаанализе 2014 г., посвященном влиянию полиморфизма генов рецепторов VDR (гены BsmI, TaqI, FokI и ApaI) на риск развития рака предстательной железы (РПЖ) и основанном на анализе 126 исследований, достоверно показано, что риск развития РПЖ может быть связан не только с плазменным уровнем витамина (гормона) D, но и с полиморфизмом гена рецепторов к нему [18].

По данным W.B. Grant (2014), дефицит витамина (гормона) D ассоциируется с увеличением риска развития более агрессивного РПЖ у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена крови или подозрением на РПЖ по результатам пальцевого ректального исследования предстательной железы [63]. Поэтому предварительное определение уровня витамина (гормона) D в крови перед пункционной биопсией предстательной железы у таких пациентов может иметь значение для прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии [63]. Кроме того, данные систематического обзора 2014 г. свидетельствуют о том, что дефицит витамина (гормона) D у муж-

чин может рассматриваться как достоверный предиктор повышенного риска РПЖ [64].

Заключение

Витамин D является уникальным, многосторонним и высоко метаболически активным стероидным гормоном, который достоверно связан с другими гормональными регуляторами функций мужского организма. Спектр жизненно важных биологических эффектов витамина (гормона) D чрезвычайно широк, а распространенность его дефицита высока. Именно поэтому компенсация дефицита витамина (гормона) D является важной профилактической и лечебной опцией в рамках антивозрастных терапевтических стратегий, направленных на увеличение продолжительности качественной жизни мужчин.

Кроме того, данная проблема весьма актуальна для андрологической практики, поскольку витамин (гормон) D активно участвует в патогенезе большинства заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин. Управление этим гормоном может стать прорывом в повышении эффективности профилактических и лечебных мероприятий при андрологических заболеваниях. ☺

Литература

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
2. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
3. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281.
4. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // Endocrinology. 2000. Vol. 141. № 4. P. 1317–1324.
5. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. № 4. P. 1193–1231.
6. Jenster G., Spencer T.E., Burcin M.M. et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. № 15. P. 7879–7884.
7. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 6. P. 726–776.
8. Blomberg Jensen M., Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa // Steroids. 2012. Vol. 77. № 10. P. 903–909.
9. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
10. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. С. 33–42.
11. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 100. № 3. P. 746–755.
12. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 810. P. 106–119.
13. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // J. Sci. Med. Sport. 2014. [Epub. ahead of print].
14. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
15. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels



D Витамин 3

МУЛЬТИ-ТАБС

www.multi-tabs.ru



- ✓ Для здоровья костей и зубов
- ✓ Для поддержки иммунитета всей семьи

- ✓ увеличивает усвоение кальция и фосфора^{1,3}
- ✓ помогает профилактике остеопороза^{1,3}
- ✓ способствует поддержке иммунитета³

Суточная норма для взрослых и детей от 3 лет^{1,2}
 1 таблетка в день во время приема пищи, 2-3 месяца.

№ RU7799.11.003.E.001608.02.14 от 14.02.2014 реклама

1. МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

2. ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»

3. «Диетология. Руководство под редакцией А.Ю. Барановского», 4-е издание, ИД «Питер», 2013.

**НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
 ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С НАДПИСЯМИ НА УПАКОВКЕ.**

- and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1414–1424.
16. Xu Y., Shao X., Yao Y. et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. № 9. P. 1465–1477.
 17. Meyer H.E., Robsahm T.E., Bjørge T. et al. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. № 1. P. 147–154.
 18. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 5. P. 4153–4169.
 19. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update // *Hum. Reprod.* 1992. Vol. 7. № 6. P. 735–745.
 20. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Жуков А.Ю., Калинин С.Ю. Распространенность дефицита D-гормона (25OHD₃) у пациентов с ожирением в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 78.*
 21. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Калинин С.Ю. и др. Распространенность дефицита D-гормона у пациентов с дефицитом мышечной массы в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 756.*
 22. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
 23. Барановский А.Ю. Диетология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2013. С. 181–183.
 24. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
 25. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы X конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. Минск, 2014. С. 89–91.*
 26. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
 27. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
 28. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
 29. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res.* 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
 30. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
 31. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
 32. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. № 3. P. 690–693.
 33. Compston J.E., Vedi S., Ledger J.E. et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 1981. Vol. 34. № 11. P. 2359–2363.
 34. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A. et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. Vol. 45. № 6. P. 1211–1219.
 35. Kamycheva E., Joakimsen R.M., Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 1. P. 102–106.
 36. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A. et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome // *Metabolism*. 2011. Vol. 60. № 10. P. 1475–1481.
 37. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
 38. Bellastella G., Maiorino M.I., Olita L. et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 2. P. 536–542.
 39. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 5. P. 765–778.
 40. Aquila S., Guido C., Middea E. et al. Human male gamete endocrinology: 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009. Vol. 7. ID 140.
 41. Hirai T., Tsujimura A., Ueda T. et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 3. P. 1487–1492.
 42. Corbett S.T., Hill O., Nangia A.K. Vitamin D receptor found in human sperm // *Urology*. 2006. Vol. 68. № 6. P. 1345–1349.
 43. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 1303–1311.
 44. Anagnostis P., Karras S., Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: a narrative review // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 3. P. 225–235.
 45. Walters M.R. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in the seminiferous tubules of the rat testis increase at puberty // *Endocrinology*. 1984. Vol. 114. № 6. P. 2167–2174.
 46. Johnson J.A., Grande J.P., Roche P.C., Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues // *Histochem. Cell. Biol.* 1996. Vol. 105. № 1. P. 7–15.

47. Merke J., Hügel U., Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. Vol. 127. № 1. P. 303–309.
48. Blomberg Jensen M., Bjerrum P.J., Jessen T.E. et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1307–1317.
49. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 404–412.
50. Habib F.K., Maddy S.Q., Gelly K.J. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis // *J. Steroid. Biochem.* 1990. Vol. 35. № 2. P. 195–199.
51. Selva D.M., Hirsch-Reinshagen V., Burgess B. et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility // *J. Lipid. Res.* 2004. Vol. 45. № 6. P. 1040–1050.
52. Zanatta L., Zamoner A., Gonçalves R. et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity // *Arch. Biochem. Biophys.* 2011. Vol. 515. № 1–2. P. 46–53.
53. Nangia A.K., Hill O., Waterman M.D. et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment in vitro // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 3. Pt. 1. P. 1092–1096.
54. Somjen D., Katzburg S., Stern N. et al. 25 hydroxy-vitamin D(3)-1 α hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 107. № 3–5. P. 238–244.
55. Menegaz D., Rosso A., Royer C. et al. Role of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ on alpha-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis // *Steroids.* 2009. Vol. 74. № 2. P. 264–269.
56. Akerstrom V.L., Walters M.R. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. № 6. Pt. 1. P. E884–890.
57. Aquila S., Guido C., Perrotta I. et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete // *J. Anat.* 2008. Vol. 213. № 5. P. 555–564.
58. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 4. С. 26–32.
59. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis // *J. Autoimmun.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 140–148.
60. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 337–345.
61. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 377–381.
62. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 6820–6825.
63. Grant W.B. Vitamin D status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. № 9. P. 2241–2243.
64. Mandair D., Rossi R.E., Pericleous M. et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2014. Vol. 11. ID 30.

Vitamin D as a Novel Steroid Hormone and Its Role for Men's Health

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, D.A. Gusakova^{1,3}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}, Ye.A. Grekov¹, A.M. Fomin^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

³ Research Institute of Urology named after N.A. Lopatkin – Branch of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

According to the recent research data and the results of the own clinical studies we analyzed issues of male infertility due to vitamin D deficiency. Based on the modern understanding, vitamin D should be considered as hormone D. On one hand, vitamin D deficiency is a novel non-infectious epidemics of the XXI century, and according to the pathophysiologic viewpoint it has been proved that vitamin D deficiency plays a role in development of male hypogonadism, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, sarcopenia, depression. On the other hand, all the above mentioned hormone-metabolic pathologies clearly result in increased risk of death in male population. It means that deficiency/insufficiency of hormone D negatively influences on quality of life and lifespan in men. Moreover, a close pathogenetic link between impaired metabolism of hormone D and some andrological diseases (male infertility, chronic prostatitis and chronic pain, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer) was confirmed. Therefore, early detection and timely correction of deficiency/insufficiency of hormone D in men is considered to be quite efficacious pharmacotherapeutic option for pathogenetically-justified prophylaxis and treatment of male-related diseases including andrological diseases, as modern standard approaches not always let to achieve effective results.

Key words: vitamin (hormone) D, testosterone, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, vitamin (hormone) D deficiency, male infertility, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

андрология