



Особенности метаболизма витамина D при гиперкортицизме и акромегалии

© А.А. Поваляева*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В связи с сохраняющейся в подавляющем большинстве регионов мира высокой распространенностью низкого содержания витамина D в крови людей, открытием многообразия внескелетных эффектов витамина D, остается крайне актуальным вопрос поддержания адекватного поступления витамина D в организм, особенно у лиц с риском тяжелого его дефицита. Проведены единичные исследования, посвященные особенностям метаболизма витамина D при таких патологических состояниях, как гиперкортицизм и акромегалия. Вместе с тем дефицит витамина D у таких больных может встречаться чаще и быть более выражен, чем в общей популяции. При лечении большинства из этих заболеваний сейчас рекомендуют использовать стандартные для общей популяции профилактические и лечебные дозы витамина D, что может не удовлетворять специфическим для каждого из заболеваний терапевтическим целям. В данном обзоре приведены сведения о метаболизме витамина D в норме, а также рассмотрены литературные данные, касающиеся исследования возможной связи и взаимного влияния указанных эндокринопатий и метаболизма витамина D.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, гиперкортицизм, акромегалия.

Vitamin D metabolism in hypercorticism and acromegaly

© Alexandra A. Povaliaeva*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Galina A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Due to the high prevalence of low vitamin D levels in the overwhelming majority of regions of the world and discovery of extra-skeletal effects of vitamin D, the issue of maintaining adequate levels of vitamin D in the blood remains extremely relevant, especially in people with high risk of severe deficiency. To date, few studies have been performed on the features of vitamin D metabolism in disorders such as hypercorticism and acromegaly. However, vitamin D deficiency in such patients, according to available literature, may be more widespread and more pronounced than in general population. It is now recommended to use standard prophylactic and therapeutic doses of vitamin D for the treatment of these diseases, which may not satisfy the therapeutic goals specific to each disease. This review provides information on normal vitamin D metabolism, as well as literature data on the possible relationship and mutual influence between these endocrinopathies and vitamin D metabolism.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, Cushing syndrome, acromegaly.

Введение

На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в борьбе с рахитом — самым тяжелым из последствий дефицита витамина D. Однако распространенность низких уровней витамина D, предрасполагающих к развитию остеопении, остеомалации, мышечной слабости и повышению риска переломов, остается высокой в подавляющем большинстве регионов мира. Кроме того, открытие повсеместной экспрессии рецептора витамина D и паракринной секреции активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) в тканях организма повлекло за собой интенсивное изучение внескелетных эффектов витамина D, привело к формированию новых взглядов на его физиологическую роль. В связи с этим остается крайне актуальным вопрос поддержания адекватных уровней витамина D, особенно у лиц с факторами риска наличия тяжелого дефицита [1].

Источники витамина D и основные этапы его метаболизма

Витамин D поступает в организм человека в результате воздействия ультрафиолетового излучения

на кожный покров, с пищей и пищевыми добавками. К пищевым источникам витамина D относятся в первую очередь жирные сорта рыбы, а также грибы и яичные желтки. В некоторых странах проводится фортификация витамином D пищевых продуктов (сухие завтраки, молочные продукты, апельсиновый сок и др.). Под воздействием ультрафиолетового излучения спектра В (длина волны 290–315 нм) в коже из 7-дегидрохолестерина образуется превитамин D_3 , который быстро изомеризуется в D_3 (колекальциферол). Из пищи и пищевых добавок могут поступать как витамин D_2 (эргокальциферол, образуется в грибах из эргостерола под воздействием ультрафиолетового излучения), так и D_3 (колекальциферол); эти две формы, ввиду идентичного последующего метаболизма, часто обозначаются вместе как «D».

Витамин D, поступающий из пищи и пищевых добавок, а также синтезируемый в коже, проходит 2 этапа гидроксирования для обретения биологической активности: на первом этапе в результате 25-гидроксирования ферментом CYP2R1 в печени образуется 25-гидроксивитамин D ($25(\text{OH})\text{D}$) — основная циркулирующая форма витамина D, которая исполь-

зуется для оценки достаточности статуса витамина D. В последующем происходит гидроксилирование 25(OH)D ферментом CYP27B1 в 1 α -положении, в результате чего образуется 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) – форма, способная связываться с рецептором витамина D (VDR) и реализующая биологические эффекты витамина D. Основным источником циркулирующего 1,25(OH)₂D являются почки. Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) катаболизирует как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D в биологически неактивные формы [2, 3].

В отличие от 25(OH)D, концентрация которого является относительно стабильной, синтез 1,25(OH)₂D жестко регулируется: ПТГ стимулирует 1 α -гидроксилазу, тогда как FGF-23 и сам 1,25(OH)₂D за счет отрицательной обратной связи уменьшают ее активность. Опосредованное влияние на активность 1 α -гидроксилазы могут оказывать изменения концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови, в том числе вследствие изменения их концентрации в пище. Предполагается, что процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1 α -гидроксилированию.

Поскольку VDR является ядерным фактором транскрипции, высокая распространенность витамина D-чувствительных элементов ДНК в геноме обуславливает многообразие описанных к настоящему моменту эффектов витамина D как на метаболизм костной ткани и кальций-фосфорный обмен, так и на другие физиологические процессы. К классическим эффектам витамина D, реализуемым посредством 1,25(OH)₂D, относится в первую очередь усиление всасывания кальция в тонкой кишке путем повышения экспрессии в эпителии кальциевого канала апикальной мембраны (TRPV6), цитоплазматического переносчика кальция (кальций-связывающего белка кальбиндин-D_{9k}) и кальциевого насоса базолатеральной мембраны (PMCA1b). Также имеются сведения о том, что 1,25(OH)₂D может повышать межклеточное всасывание кальция, наблюдаемое при высоком потреблении кальция с пищей. По некоторым данным, 1,25(OH)₂D способен влиять на всасывание фосфора путем повышения транскрипции кишечного натрий-фосфорного ко-транспортера 1b, однако предполагается, что основным фактором, определяющим всасывание фосфора в кишечнике, является концентрация фосфора в пище [4].

К настоящему моменту выполнены единичные исследования, посвященные особенностям метаболизма витамина D при таких патологических состояниях, как гиперкортицизм и акромегалия. Вместе с тем дефицит витамина D у таких больных, по имеющимся литературным данным, может встречаться чаще и быть более выражен, чем в общей популяции. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся данные об особенностях метаболизма витамина D при гиперкортицизме и акромегалии.

Витамин D и гиперкортицизм

Данные ранних работ, посвященных влиянию избытка глюкокортикоидов на метаболизм витамина D, весьма противоречивы, что обусловлено высокой гетерогенностью исследуемых групп. В 1986 г. Kugai и соавт. показали, что среди лиц с синдромом Кушинга и выраженной остеопенией наблюдались более высокие значения концентрации 1,25(OH)₂D в сравнении с пациентами без остеопении и группой контроля; это было объяснено повышенной кальциурией, которая вызывала повышение ПТГ и соответственно синтез 1,25(OH)₂D [5]. Небольшое повышение концентрации 1,25(OH)₂D без изменения содержания 25(OH)D было показано Hahn и соавт. у здоровых взрослых после короткого курса преднизолона (20 мг/день в течение 2 недель), при этом абсорбция кальция в кишечнике снизилась, в связи с чем было сделано заключение, что вызванное глюкокортикоидами снижение кишечной абсорбции кальция не может быть отнесено к снижению концентраций циркулирующих основных известных метаболитов витамина D [6]. В исследовании Findling и соавт. концентрация 25(OH)D и 1,25(OH)₂D у пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (болезнь Кушинга и АКТГ-эктопией) до лечения не отличалась от таковой у лиц без заболевания из группы контроля (17 \pm 6 нг/мл и 44 \pm 19 пг/мл, и 24 \pm 18 нг/мл и 37 \pm 10 пг/мл, соответственно), однако после проведения хирургического лечения концентрация 25(OH)D не изменилась, а 1,25(OH)₂D упала, в среднем, от 44 до 22 пг/мл ($p < 0,02$); кроме того, значительно снизилась концентрация ПТГ, нормальная до лечения, повысилась канальцевая реабсорбция фосфата и концентрация сывороточного фосфора, снизилась экскреция кальция с мочой [7]. Поскольку исследователями не было обнаружено корреляции между концентрацией ПТГ и 1,25(OH)₂D, было сделано предположение о глюкокортикоид-опосредованном повышении концентрации 1,25(OH)₂D; исследователи также не исключают влияния изменений фосфорного гомеостаза на полученные результаты (низкое потребление фосфатов с пищей может повышать концентрацию 1,25(OH)₂D независимо от ПТГ). Такие результаты могло бы объяснить опосредованное глюкокортикоидами изменение скорости инактивации 1,25(OH)₂D, однако Seeman и соавт. показали небольшое, но значимое снижение концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)₂D и отсутствие изменения скорости деградации 1,25(OH)₂D [8]. В работе Corbee и соавт. наблюдались идентичные значения концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)₂D у собак с центральным гиперкортицизмом до и после удаления гипофиза, а также при сравнении с группой контроля [9]. Аналогичные результаты были получены Jiang и соавт. после введения крысам высоких доз дексаметазона [10]. В работе Klein и соавт. показано снижение концентрации 25(OH)D в ус-

ловиях избытка глюкокортикоидов в дозозависимом характере [11].

В последующем у пациентов, подвергающихся избытку глюкокортикоидов, нарушения кальций-фосфорного гомеостаза стали систематической находкой. Стало известно, что под воздействием глюкокортикоидов нарушается сложный процесс абсорбции кальция в двенадцатиперстной кишке. Нууберс и соавт. обнаружили, что при пероральном назначении 10 мг/кг преднизолона 12-недельным мышам на обычной диете снижалась способность кишечника к абсорбции кальция за счет снижения вдвое экспрессии мРНК TRPV6 в дуоденальной области и экспрессии кальбиндина-D_{9K} [12]. Эти эффекты не удалось воспроизвести на других моделях *in vivo*, что, вероятно, было связано с выбранной дозой глюкокортикоидов и возрастом экспериментальных животных [13]. Кроме того, глюкокортикоиды также ингибируют реабсорбцию кальция в почечных канальцах, способствуя потере кальция в почках и, как следствие, отрицательному кальциевому балансу. В дополнение к этим воздействиям на метаболизм кальция глюкокортикоиды вызывают фосфатурию и уменьшают канальцевую реабсорбцию фосфата путем ингибирования тубулярной экспрессии натрий-градиент-зависимого переносчика фосфата [14, 15].

В более поздних работах было продемонстрировано, что в развитии нарушений кальций-фосфорного обмена при гиперкортицизме может вносить вклад непосредственное влияние глюкокортикоидов на метаболизм и реализацию эффектов витамина D. Так, в экспериментальных работах дексаметазон повышал почечную экспрессию 24-гидроксилазы [16, 17], а при назначении преднизолона ингибировалась активность 25-гидроксилазы [18]. Отмечена функциональная кооперация между глюкокортикоидным рецептором, транскрипционным фактором C/EBPβ и рецептором витамина D, повышающая транскрипцию 24-гидроксилазы [19]. Интересно, что при терапии дексаметазоном уровни мРНК рецептора витамина D в почках и двенадцатиперстной кишке значительно увеличивались в течение первого дня, но снижались к пятому дню; эти данные, в свою очередь, могут объяснять описываемые ранее изменения транскрипции дуоденального и почечного кальбиндина-D_{9K}, TRPV5 и TRPV6 [20].

Таким образом, экспериментальные данные позволяют сформулировать концепцию, состоящую в том, что при избытке глюкокортикоидов развивается дефицит витамина D вследствие ускорения катаболизма 25(OH)D. Имеющиеся на сегодняшний день клинические данные не могут убедительно подтвердить данную гипотезу, однако следует помнить о высокой разнородности исследуемых групп: вклад в развитие дефицита витамина D может вносить наблюдаемое при гиперкортицизме ожирение, а также другие особенности пациентов, подвергающихся

воздействию избытка глюкокортикоидов, как, например, фоточувствительность при системной красной волчанке или ограниченная физическая активность при ревматоидном артрите. Мета-анализ работ, опубликованных в период с 1970 по 2011 г., в который не включали исследования с пациентами, получавшими как минимум 400 МЕ витамина D в сутки, с длительностью терапии глюкокортикостероидами менее 2 недель, с заболеваниями печени или почек более чем у 50% пациентов, либо после трансплантации, с имеющими синдром Кушинга пациентами, показал, что средняя концентрация 25(OH)D у получавших терапию глюкокортикостероидами пациентов соответствовала неоптимальным значениям (22,4 нг/мл) и была статистически значимо ниже, чем у здорового контроля, но не отличалась от таковой у не получающих стероидные препараты пациентов с активной формой заболевания [21]. С учетом полученного среднего значения концентрации 25(OH)D авторами было рассчитано, что для достижения у пациентов концентрации 25(OH)D как минимум 32 нг/мл потребовался бы прием 1800 МЕ колекальциферола в сутки. Рекомендации Международного эндокринологического общества предписывают более высокие дозы для получающих терапию глюкокортикостероидами лиц (3000–6000 МЕ в сутки) [22], тогда как в рекомендациях Американского колледжа ревматологов предлагаются существенно меньшие дозы: 800–1000 МЕ в сутки в пересмотре 2010 г. [23], и даже ниже – в пересмотре 2017 г. (600–800 МЕ в сутки) [24].

В работе Ortego-Jurado и соавт. сравнивали концентрацию 25(OH)D у длительно получающих терапию глюкокортикостероидами пациентов с аутоиммунными заболеваниями, дополнительно принимающих колекальциферол 800 МЕ в сутки либо кальцидиол в дозе 354 МЕ в сутки. Помимо того, что была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией 25(OH)D и принимаемой дозой глюкокортикостероидов, а также индексом массы тела, в группе получавших кальцидиол лиц наблюдались стабильно более высокие показатели концентрации 25(OH)D вне зависимости от сезона (в среднем 35,0 нг/мл и 24,6 нг/мл соответственно). Авторами отмечено, что принимаемая доза колекальциферола оказалась недостаточной для поддержания оптимальной концентрации витамина D [25].

Ряд исследований затронул вопрос эффективности терапии препаратами витамина D в отношении коррекции костных осложнений гиперкортицизма. Патологическое обоснование терапевтического потенциала препаратов витамина D исходит из тех фактов, что витамин D увеличивает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах, а также может оказывать непосредственное влияние на ремоделирование кости и стимуляцию костеобразования посредством

связывания с VDR остеобластов, о чем свидетельствует повышение концентрации остеокальцина и щелочной фосфатазы после приема витамина D [26]. В экспериментальной работе Shymanskyi и соавт. показана ассоциация нарушений сигнальных путей глюкокортикоидного рецептора и лиганд-рецепторной системы RANKL/RANK/OPG с нарушением локальной (ауто- и паракринной) регуляторной системы витамина D в клетках костного мозга, которые восстанавливались при дополнительном приеме витамина D. Терапия глюкокортикоидами вызывала снижение экспрессии глюкокортикоидного рецептора, значимое снижение содержания RANKL, RANK и остеопротегерина в костном мозге, что сопровождалось недостаточностью витамина D и сниженной экспрессией CYP27B1 и VDR, ответственных за синтез и функцию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Назначение витамина D приводило к повышению экспрессии глюкокортикоидного рецептора в костном мозге, при этом наблюдалось восстановление экспрессии CYP27B1 и VDR [27]. Кроме того, витамин D способен также уменьшать остеокластогенез за счет иммуномодулирующих эффектов и ингибирования прорезорбтивных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α [28]. Все эти эффекты способны привести к улучшению микроархитектуры и прочности костей.

Так, при приеме колекальциферола в дозе 50 000 МЕ в неделю в течение 24 недель показано улучшение параметров микроархитектоники костной ткани, главным образом, трабекулярного костного индекса, у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой. При этом исходная средняя концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ не различалась между группами терапии и плацебо и составила $19,1 \pm 6,4$ и $19,5 \pm 4,5$ нг/мл соответственно; в конце периода наблюдения отмечались значимо более высокие значения концентрации в группе терапии ($31,3 \pm 8,6$ и $16,5 \pm 5,8$ нг/мл соответственно) [29].

На основании патофизиологической концепции, заключающейся в ингибировании глюкокортикоидами активации $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, было предложено использование активных метаболитов витамина D. Эта гипотеза нашла подтверждение в работе Ringe и соавт., где при сравнении эффективности активного и нативного метаболитов витамина D в комбинации с препаратами кальция в лечении глюкокортикоидного остеопороза альфакальцидол в дозе 1 мкг в сутки показал значимое преимущество перед колекальциферолом в дозе 1000 МЕ в сутки: по результатам трехлетнего наблюдения прирост минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника на 2,4% против снижения на 0,8%, в шейке бедренной кости – 1,2% против 0,8%, 9,7% новых переломов позвонков против 24,8%, 15% переломов других локализаций против 25% [30]. Еще в одном исследовании при наблюдении пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом, получавших альфакальци-

дол 0,5 мкг в сутки в течение 48 недель, был достигнут сходный положительный эффект: повышение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника на 2,5% [31]. У детей, получающих длительную терапию глюкокортикоидами, большинство работ показали эффективность альфакальцидола в отношении повышения минеральной плотности костной ткани; противоречивость результатов может быть связана с широкой вариабельностью в использованных дозах [32–34]. Примечательно, что в нескольких работах, изучавших эффективность нативного витамина D, также показаны положительные результаты, сравнимые с альфакальцидолом [35, 36].

Витамин D и акромегалия

Одно из первых исследований, посвященных метаболизму витамина D при акромегалии, провели Eskildsen и соавт. в 1979 г. У 15 больных с акромегалией была отмечена высокая концентрация как $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (65 ± 23 пг/мл), так и $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($6,8 \pm 1,6$ нг/мл) при нормальной концентрации ПТГ, а также низкой концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ у всех лиц [37]. Аналогичные результаты были получены Brown и соавт. в 1980 г. (средняя концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пациентов с акромегалией $47,7 \pm 4,6$ и $29,4 \pm 1,9$ нг/л – в группе контроля) [38]. Описаны два случая $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -зависимой гиперкальциемии у пациентов с акромегалией: полное удаление гормон-продуцирующей аденомы гипофиза приводило к биохимической ремиссии акромегалии и нормализации концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и кальция, тогда как при проведении резекции и сохранении остаточной ткани аденомы наблюдалась персистирующая $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -зависимая гиперкальциемия [39]. Описан также случай акромегалии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом, когда после резекции аденомы гипофиза и нормализации концентрации гормона роста, несмотря на повышение концентрации паратгормона, наблюдалось снижение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [40]. Таким образом, большинство исследователей отмечают у пациентов с акромегалией более высокую концентрацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, чем у здоровых лиц [41, 42], а также, в ряде случаев – более высокую концентрацию $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [41]; при этом не так много исследований отмечают более низкую концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ при акромегалии [43]. Описано также отсутствие изменений концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при акромегалии [44], что может указывать на повышенную чувствительность кишечного эпителия к действию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ как причину гиперкальциемии у лиц с акромегалией. Ряд исследований указывает на снижение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и в ряде случаев $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при снижении активности заболевания и достижении ремиссии как на фоне терапии бромкриптином [37, 41, 45], так и после хирургического лечения [42, 43], тогда как при лечении аналогами соматостатина не наблюдалось значимого снижения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [44, 46, 47].

Опубликованные результаты экспериментальных работ указывают на то, что гормон роста способен стимулировать выработку 1,25(OH)₂D. При введении крысам гормона роста в течение 10 дней наблюдалось значимое повышение почечной конверсии 25(OH)D в 1,25(OH)₂D и снижение конверсии в 24,25(OH)₂D [48, 49]. Показано значимое повышение концентрации 1,25(OH)₂D у здоровых мужчин при терапии фармакологическими дозами гормона роста [50, 51]. Кроме того, несколькими коллективами было показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 напрямую стимулирует продукцию 1,25(OH)₂D почечными клетками, независимо от гормона роста, и повышает концентрацию циркулирующего 1,25(OH)₂D₃ [52, 53]. Таким образом, предполагается, что повышение концентрации 1,25(OH)₂D при акромегалии имеет ПТГ-независимый характер и наиболее вероятно обусловлено активацией 1α-гидроксилазы, опосредованной инсулиноподобным фактором роста 1.

Заключение

Имеющиеся литературные данные указывают на наличие комплексных связей между гиперкор-

тицизмом и акромегалией и метаболизмом витамина D. Не представляется возможным сформулировать четкую концепцию, характеризующую данные взаимосвязи, поскольку между результатами проведенных экспериментальных и клинических исследований отмечаются существенные противоречия. Поскольку определение оптимального статуса витамина D и способа его достижения при указанных патологиях может способствовать расширению терапевтических возможностей, требуется проведение дополнительных исследований для получения более точной характеристики наблюдаемых патофизиологических процессов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при поддержке Российского научного фонда (проект №19-15-00243).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
3. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
4. Holick MF, ed. *Vitamin D*. Molecular biology, physiology and clinical applications. 2nd ed. New York: Humana Press; 2010. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-303-9>
5. Kugai N, Koide Y, Yamashita K, et al. Impaired mineral metabolism in Cushing's syndrome: parathyroid function, vitamin D metabolites and osteopenia. *Endocrinol Jpn*. 1986;33(3):345-352. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.33.345>
6. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(1):111-115. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-52-1-111>
7. Findling JW, Adams ND, Lemann J, et al. Vitamin D metabolites and parathyroid hormone in Cushing's syndrome: relationship to calcium and phosphorus homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(5):1039-1044. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-54-5-1039>
8. Seeman E, Kumar R, Hunder GG, et al. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest*. 1980;66(4):664-669. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109902>
9. Corbee RJ, Tryfonidou MA, Meij BP, et al. Vitamin D status before and after hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Domest Anim Endocrinol*. 2012;42(1):43-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.09.002>
10. Jiang P, Xue Y, Li H, et al. Dysregulation of vitamin D metabolism in the brain and myocardium of rats following prolonged exposure to dexamethasone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3445-3451. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3440-6>
11. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, et al. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism. *J Clin Invest*. 1977;60(1):253-259. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108762>
12. Huybers S, Naber T, Bindels R, Hoenderop J. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol*. 2007;292(1):92-97. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00317.2006>
13. Van Cromphaut SJ, Stockmans I, Torrekens S, et al. Duodenal calcium absorption in dexamethasone-treated mice: functional and molecular aspects. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(2):300-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.11.027>
14. Levi M, Shayman JA, Abe A, et al. Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *J Clin Invest*. 1995;96(1):207-216. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118022>
15. Christakos S, Gill R, Lee S, Li H. Molecular aspects of the calbindins. *J Nutr*. 1992;122(3 suppl):678-682. doi: https://doi.org/10.1093/jn/122.suppl_3.678

16. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, et al. Regulation of vitamin D-1 α -hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol.* 2000;164(3):339-348. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640339>
17. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, et al. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK 1) cells treated with 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrine.* 2002;17(2):109-118. doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:17:2:109>
18. Khomenko AV. Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone. (In Ukrainian). *Ukr Biokhim Zh.* 2013;85(3):90-95. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj85.03.090>
19. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP β , and the vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1314-1323. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.22645>
20. Kim M, Lee G, Jung E, et al. The negative effect of dexamethasone on calcium-processing gene expressions is associated with a glucocorticoid-induced calcium-absorbing disorder. *Life Sci.* 2009;85(3-4):146-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.05.013>
21. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Clinical review: do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):738-744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2757>
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
23. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010;62(11):1515-1526. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20295>
24. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017;69(8):1095-1110. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23279>
25. Ortego-Jurado M, Ríos-Fernández R, González-Moreno J, et al. Oral calcidol is more effective than cholecalciferol supplementation to reach adequate 25(OH)D levels in patients with autoimmune diseases chronically treated with low doses of glucocorticoids: a «real-life» study. *J Osteoporos.* 2015;729451. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/729451>
26. Shiraishi A, Takeda S, Masaki T, et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):770-779. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.770>
27. Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, et al. Vitamin D₃ modulates impaired crosstalk between RANK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic prednisolone administration. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9(6):303. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00303>
28. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-776. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
29. Lima GL, Paupitz JA, Aikawa NE, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: positive effect on trabecular microarchitecture using HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):587-594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4316-5>
30. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2004;24(2):63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0361-9>
31. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, et al. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127(9):1491-1496. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.127.1491>
32. Brown J, Zacharin M. Attempted randomized controlled trial of pamidronate versus calcium and calcitriol supplements for management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Heal.* 2005;41(11):580-582. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00720.x>
33. Rianthavorn P, Pisutikul K, Deekajorndech T, et al. Prevention of bone loss in children receiving long-term glucocorticoids with calcium and alfacalcidol or menatetenone. *J Pediatr Endocr Met.* 2012;25(3-4):307-312. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0441>
34. Rooney M, Bishop N, Davidson J, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: a randomised double-blind controlled trial. *Clin Med.* 2019;12:79-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.06.004>
35. Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol.* 1994;21(3):530-535.
36. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(12):961-968. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004>
37. Eskildsen PC, Lund B, Sorensen OH, et al. Acromegaly and vitamin D metabolism: effect of bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(3):484-486. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-49-3-484>
38. Brown DJ, Spanos E, MacIntyre I. Role of pituitary hormones in regulating renal vitamin D metabolism in man. *Br Med J.* 1980;280(6210):277-278. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6210.277>
39. Shah R, Licata A, Oyesiku NM, et al. Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary.* 2012;15(suppl 1):17-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0286-8>
40. Ueda M, Inaba M, Tahara H, et al. Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia. *Intern Med.* 2005;44(4):307-310. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.307>
41. Lund B, Eskildsen PC, Lund B, et al. Calcium and vitamin D metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol.* 1981;96(4):444-450. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0960444>
42. White HD, Ahmad AM, Durham BH, et al. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):913-919. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1602>
43. Takamoto S, Tsuchiya H, Onishi T, et al. Changes in calcium homeostasis in acromegaly treated by pituitary adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-61-1-7>

44. Ho PJ, Fig LM, Barkan AL, Shapiro B. Bone mineral density of the axial skeleton in acromegaly. *J Nucl Med.* 1992;33(9):1608-1612.
45. Bijlsma JW, Nortier JW, Researchgroupfor C, et al. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;104(2):153-159. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1040153>
46. Fredstorp L, Pernow Y, Werner S. The short and long-term effects of octreotide on calcium homeostasis in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1993;39(3):331-336. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02373.x>
47. Cappelli C, Gandossi E, Agosti B, et al. Long-term treatment of acromegaly with lanreotide: evidence of increased serum parathormone concentration. *J Endocr.* 2004;51(6):517-520. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.517>
48. Fontaine O, Pavlovitch H, Balsan S. 25-hydroxycholecalciferol metabolism in hypophysectomized rats. *Endocrinology.* 1978;102(6):1822-1826. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-102-6-1822>
49. Wongsurawat N, Armbrrecht HJ, Zenser TV, et al. Effects of hypophysectomy and growth hormone treatment on renal hydroxylation of 25-hydroxycholecalciferol in rats. *J Endocr.* 1984;101(3):333-338. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1010333>
50. Brixen K, Nielsen HK, Bouillon R, et al. Effects of short-term growth hormone treatment on PTH, calcitriol, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;127(4):331-336. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1270331>
51. Bianda T, Hussain MA, Glatz Y, et al. Effects of short-term insulin-like growth factor-I or growth hormone treatment on bone turnover, renal phosphate reabsorption and 1,25 dihydroxyvitamin D3 production in healthy man. *J Intern Med.* 1997;241(2):143-150. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.94101000.x>
52. Condamine L, Mena C, Vztovsnik F, et al. Local action of phosphate depletion and insulin-like growth factor 1 on in vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D by cultured mammalian kidney cells. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1673-1679. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117512>
53. Wei S, Tanaka H, Seino Y. Local action of exogenous growth hormone and insulin-like growth factor-I on dihydroxyvitamin D production in LLC-PK1 cells. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(4):454-460. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390454>

Рукопись получена: 23.10.2019
 Одобрена к публикации: 26.01.2020
 Опубликована online: 30.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Поваляева Александра Александровна [Alexandra A. Povaliaeva, M.D.]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru.

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, M.D., Ph.D.]; e-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331.

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, M.D., Ph.D.]; e-mail: dzeranova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555.

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, M.D., Ph.D., Professor]; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, M.D., Ph.D., Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Особенности метаболизма витамина D при гиперкортицизме и акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65:6:444-450. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12099>

TO CITE THIS ARTICLE:

Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, Mel'nichenko GA. Vitamin D metabolism in hypercorticism and acromegaly. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(6):444-450. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12099>