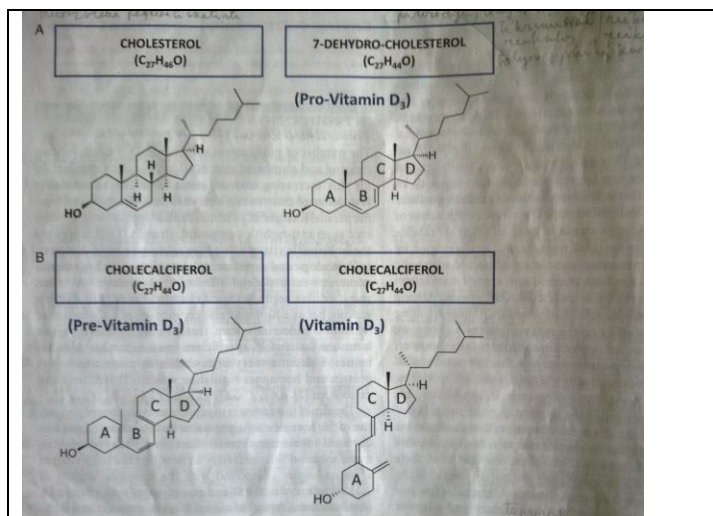


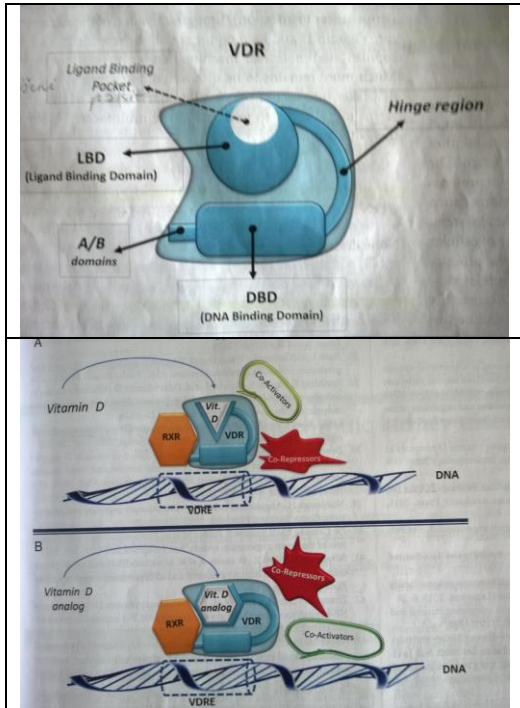
Žinoma, kad cholesterolis (steroidinis alkoholis (C₂₇H₄₅OH), esantis visose ląstelių membranose, išskyrus mitochondrijų vidinę membraną), yra pradininkas vitamino D endokrininės sistemos, milijonus metų saugančios, palaikančios gyvybę žemėje. (Pav. 59)



Pav. 59. Cholesterolio molekulė be dviejų vandenilio (H) atomų, 7-dehidro-cholesterolis, esanti ląstelės išorinėje membranoje, pavadinta provitaminu D₃ (C₂₇H₄₄O), sugeria (absorbuoja) saulės ultravioletinės B spinduliuotės (UV-B) spektro 290-320 nm ilgio elektromagnetines bangas, kad apsaugotų ląstelę, ypač ląstelės DNR, nuo pavojingo UV-B poveikio.

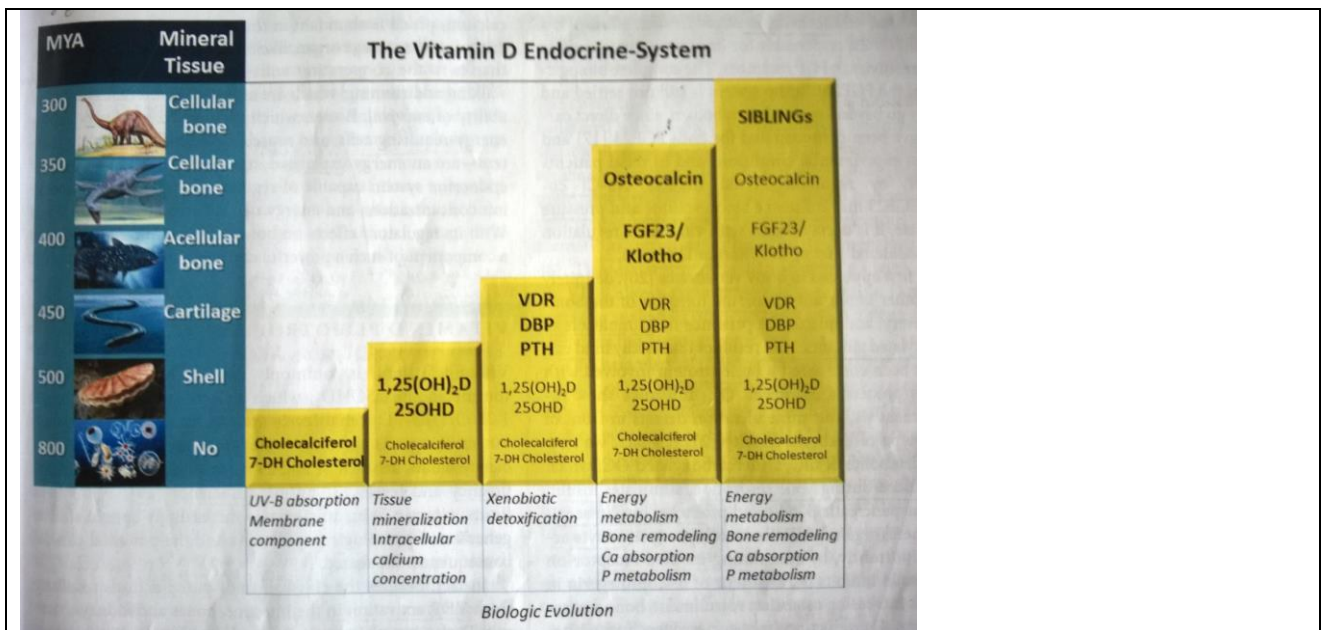
Absorbuojant atsiveria B žiedas. Netekusi tūrio bei temperatūros pusiausvyros (elektromagnetinės bangos atnešė energijos) molekulė vadinama previtaminu D₃. Apatinė molekulės dalis su A žiedu, sukdamasi arti centrinių nejudomų C-D žiedų vieno sukibimo, C6-C7, nestabilią molekulę stabilizuoja. Ji tampa dar neaktyviu pirmtaku vitaminu D₃ cholecalciferoliu, augaluose pavadintu vitaminu D₂ ergokalciferoliu.

Vitaminas D, kaip ir cholesterolis, yra alicikliniai alkoholiai (gr. kyklikos-apskritiminis; sudaro žiedai arba ciklai iš susijungusių anglies atomų), dar vadinami steroliais (gr. steros-kietas). Daug svarbių cholesterolio darinių, pvz., steroidiniai hormonai kortizolis, aldosteronas, estrogenai, progesteronas, androgenas testosteronas, prostaglandinai yra nelankstūs (angl. rigid). Vienintelis iš sterolių vitaminas D įgavo savybę greitai keisti savo molekulės trijų matavimų pavidalą erdveje (angl. different tridimensional shapes). Pavidalo pokyčiai lemia greitą veikimą vitamino D A žiedui susijungus su vitamino D receptoriu (VDR) (Pav. 60) išorinėje ląstelės membranoje, arba lėtą, paveikiant genus, susijungus su tuo pačiu VDR branduolyje dalyvaujant retinoidų X receptoriaus (RXR) koreceptoriumi (sudaro heterodimerą) ir aktyvuojantiems ar slopinantiems kompleksams. Žmogaus genomo tyrimai parodė, kad aktyvus vitaminas D tvarko apie 3-5 procentus viso genomo (paskutiniaisiais metais daugėja publikacijų apie vitaminą D, pvz., 2014 metais apie 4000, ir duomenys kiek skiriasi). Nuostabu, kad vitamino D molekulė per sekundę gali pakeisti pavidalą (angl. interconversion of shapes) milijoną kartų. Priklauso ir nuo hidroksilinimo (prijungiamas hidroksilo grupė OH), metilinimo (metilo grupė CH₃), pvz., 1,25(OH)₂D natūrali molekulė yra aktyviausia tarp skaitlingų natūralių vitamino D metabolitų ir 3000 pagamintų analogų. A žiedas laisvai juda C ir D žiedų, lemiančių aktyvumą, atžvilgiu, atsiranda aukščiau arba žemiau, vadinamose cis ar trans būklėse, vadinamo kėslo-α ar kėslo-β (angl. chain) pavidalu. Vitamino D atšaka dešinėje viršuje sukasi 360 laipsnių, gali jungtis su išoriniu bei vidiniu vitaminą D jungiančiu baltymu (angl. vitamin D binding protein (DBP); intracellular DBP (IC-DBP), skaidančiais baltymais fermentais (angl. catabolic enzymes).



Pav. 60. Vitamino D receptorių (VDR) sąveikaujantis su vitaminu D. Vitamina D (ligandą) jungiančios receptoriaus (VDR) srities (angl. ligand binding domain (LBD) vidinėje dalyje yra kišenė (angl. pocket), laikina saugi vitamino D molekulių buveinė, pati prie molekulių prisitaikanti savita pritvirtinanti vieta. LBD lankstu (angl. hinge region) jungiama su deoksiribonukleorūgšties (DNR), susidedančios iš 3-jų milijardų nukleotidų porų, jungiamąja vieta (DNR binding domain) bei A/B vieta (A/B domains).

Suteikiamos galutinės priimančios erdvės pavidalas nevienodas patenkant natūraliam aktyviam vitaminui 1,2(OH)₂D ir pagamintam analogui. Lemia skirtingas bendradarbiavimas su aktyvinančiais (co-activators) ir slopinančiais (co-repressors) kompleksais.



Pav. 61. Vitamino D endokrininės sistemos vystymasis.

Veikiant saulės spinduliuotei cholesterolio pokyčiai vyko jau prieš 750 milijonų metų vienląsčių dumblių išorinėje ląstelės membranoje. Šiuo metu panašiai vyksta ir žmogaus odos epidermio sluoksnio ląstelių išorinėje membranoje. Pasigaminę vitamino D molekulės saugo ląstelių branduoliuose esančią DNR nuo UV-B, o odos ląstelių visuma saugo visas kitas organizmo ląsteles. Odoje pasigaminęs cholekalciferolis bei žarnų ląstelių paimtas iš maisto gyvūnų pagamintas cholekalciferolis ar augalų ergokalciferolis patekę į kraują jungiasi su 52000 daltonų baltymu globulinu (angl. vitamin D binding protein (DBP) ir nešami į riebalines ląsteles, kur kaupiamos vitamino D atsargos, arba į kepenų ląsteles. Pastarųjų citoplazmos organelių mikrozomų ar mitochondrijų baltymams fermentams vitamino D 25-hidroksilazėms (CYP2R1) prijungus hidroksilo grupę (OH), dar biologiškai neaktyvus 25-hidroksivitaminas D (25-(OH)D), vadinamas kalcidiolis arba kalcifediolis, iš kepenų ląstelių vėl patenka į kraują, pasiekia inkstų bei kitas ląsteles. Inkstų proksimalinių kanalėlių ląstelių mitochondrijų baltymams fermentams 25-(OH)D 1 α -hidroksilazėms (CYP27B1) prie 25-(OH)D prijungus antrą OH grupę vitaminas D tampa aktyviu 1,25-dihidroksivitaminu D (1,25(OH)₂D), vadinamu kalcitrioliu. Aktyvus vitaminas D gali jungtis su beveik visų rūšių organizmo ląstelių (37-nių) gaminamais jį priimančiais baltymais - vitamino D receptoriais (VDR). Veikloje dalyvauja ir daug savitų papildomų baltymų, pavadino vitamino D endokrinine sistema. (Pav. 61) Aktyvų 1,25(OH)₂ vitaminą D gali pasigaminti ir kitos ląstelės. Pvz., odos keratinocitai, ląstelės gynėjos (dendritinės ląstelės, monocitai-makrofagai, T ir B limfocitai), žarnų, kasos β , kaulų, širdies, centrinės nervų sistemos, prostatos ląstelės, placenta, bet jis veikia tik vietoje, pačią ląstelę ir kaimynes – autokrininiu-parakrininiu būdu.

Veikiant baltymams fermentams 24-(OH)D hidroksilazėms metabolitus 25-(OH)D arba 1,25(OH)₂D, jie virsta metabolitais 24,25(OH)D arba 1,24,25(OH)₂D, kurie paverčiami į vandenyje tirpią kalcitroinę rūgštį. Padidėjęs 24-(OH)D hidroksilazių aktyvumas sergant lėtinėmis inkstų ligomis taip pat gali mažinti kalcidiolio ir kalcitriolio kiekį.

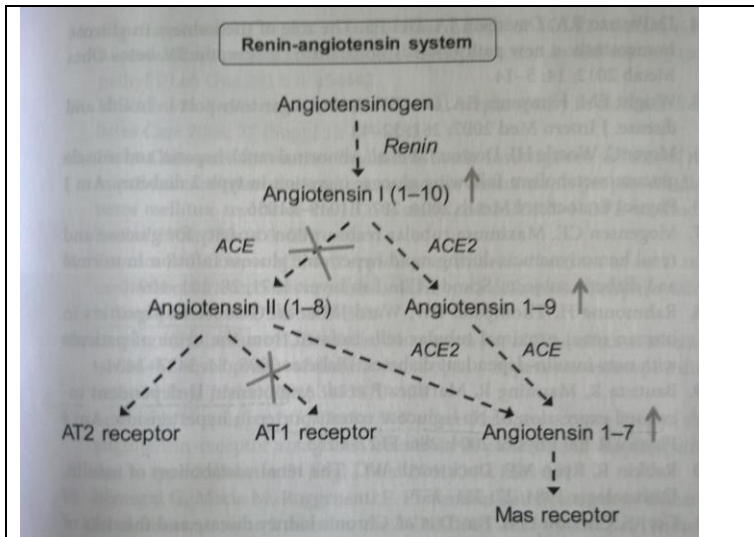
Pav. 61 kairėje apačioje matome, kad gyvenę prieš 800 milijonų metų vitamino D dar negamino. Vitamino D pradininko 7-dehidrocholesterolio buvimas nustatytas prieš 750 mln. metų gyvenusioje planktono rūšyje dumbliuose (gr. plankton-klajojantis; vandens paviršiuje plaukiojantys mikroorganizmai), saugojo nuo UV-B DNR, skatino augimą.

Daugialąsčiuose senuosiuose augaluose, eukarijotuose mielėse, kurios vystosi ir pavienėmis ląstelėmis ir jų grupėmis, vykstant apykaitai (metabolizmui) jų gaminami saviti baltymai fermentai prie ergokalciferolio ar cholekalciferolio jungė hidroksilo (OH) grupę, bet kalcis jų ląstelėse neatsidėdavo.

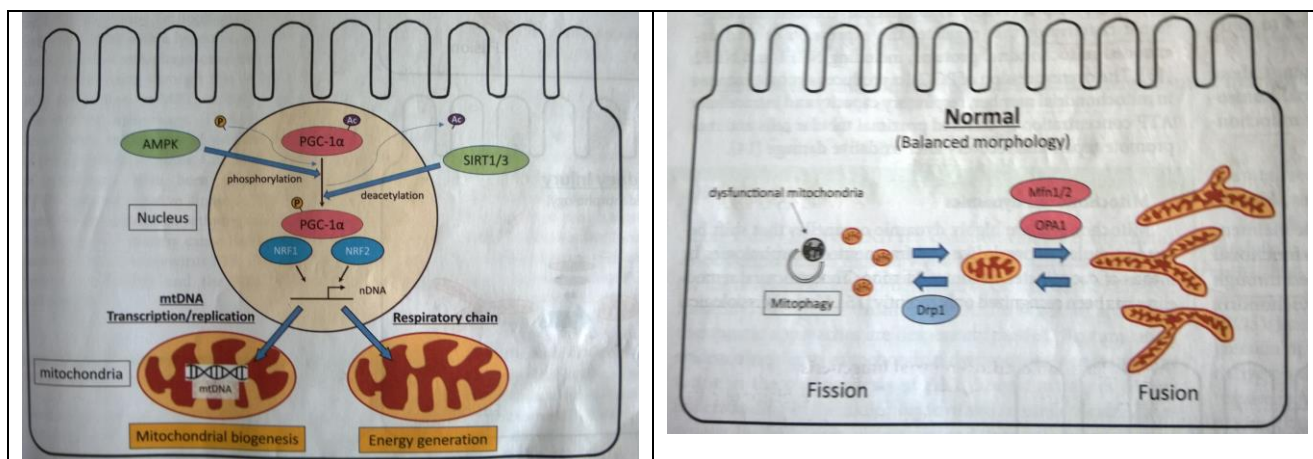
Prieš 500 mln. metų gyvenę moliuskai, sraigės, vėžiagyviai paliko savo kiaukutus, kriaukles, šarvus. Jų baltymai fermentai prie pagaminto cholekalciferolio jungė vieną bei dvi OH grupes. Tapę aktyviais vitamino D metabolitais 25-hidroksi-vitaminas D (25-(OH) D, kalcidiolis) ir 1,25-dihidroksivitaminas D (1.25 (OH)₂ D, kalcitriolis) ląstelės viduje palaikė reikiamą paimto kalcio koncentraciją, dalyvavo dalies audinių mineralizacijoje, pvz., kriauklių, kurios išliko.

Prieš 450 mln. metų kremzlinių žuvų ląstelės pradėjo gaminti baltymus jas sujungiančius su vitaminu D – vitamino D receptorių (VDR). Susijungus išgaunamas signalas ir veikla dar nebuvo susiję su kalcio paėmimu, o lėmė imuninį atsaką, išvalydavo nuo svetimų (angl. xenobiotic detoxification). Palaipsniui aiškėja, kad žmogaus organizme vitaminas D tai tęsia. Netiesiogiai dalyvauja normavime kraujospūdžio, kuris padidėja renino angiotenzino sistemai (RAS) reaguojant į pavojingą svetimą, stabdydamas netikslingai besitęsiantį uždegimą, ląstelių dauginimąsi, kartais lemiantį vėžį. To ilgai nepastebėjo, nes buvo labai ryškus ryšys vitamino D stokos su kalcio trūkumu jau vaikystėje lemiančiu rachitą. Galvojama, kad vitamino D sistema ir RAS bendraamžės, kūrėsi kartu kaip alternatyvios (lot. alterno-kaitalioju). Dalyvaujant gynyboje didinant uždegimą, neturintiems kraujotakos (angl. circulatory system) ankstyviems gyvūnams RAS nereikėjo norminti kraujo tūrio, lemiančio kraujospūdį. Veikiant vitaminui D kraujospūdis tiesiogiai nesumažėja, stabdant uždegimą, stabdoma ir su uždegimu susijusi RAS. Nustatyta, kad vitamino D receptorių (VDR) neturinčioms pelėms vystosi minėtos tankios dėmės (lot. macula densa)

išvešėjimas (lot. macula densa hyperplasia), gaminama daug renino (hyper-reninismus). VDR yra ne tik beveik visų ląstelių išorinėse membranose, bet ir ląstelių citoplazmoje esančių organelių mitochondrijų išorinėje membranoje kartu su RAS sistemos galutinio pagrindinio veikėjo angiotenzino II receptoriais (AR1). Angiotenzinui II susijungus su mitochondrijų AR1 gaminami gynybai reikalingi reaktyvūs deguonies mišiniai (angl. reactive oxygen species (ROS)). (Lentelė 5; Pav. 62). Vitaminas D susijungęs su savo VDR mitochondrijų išorinėse membranose stabdo ROS gamybos perteklių, saugo mitochondrijas.



Pav. 62. Renino angiotenzino sistema (RAS). RAS veikimas skirstomas į du tipus: klasikinę kaskadą ir neklasikinę kaskadą. Klasikinės kaskados galutinis produktas angiotenzinas II jungiasi su savo receptoriu AT1 ir lemia kraujagyslių susiaurėjimą (vazokonstrikciją), ląstelių dauginimąsi (proliferaciją), uždegimą, oksidacinį stresą ir ląstelės žūtį (apoptozę). Sustabdžius angiotenzino II gamybą ar užtvėrus jo receptorių AT1, pvz., vaistais, veikia neklasikinė kaskada. Gaminamas ilgesnis angiotenzinas 1-9, virsta trumpu 1-7, kuris susijungęs su Mas receptoriais lemia kraujagyslių išsiplėtimą (vazodilataciją), stabdo ląstelių dauginimąsi, uždegimą, oksidacinį stresą. Energiją gaminančių mitochondrijų gausiausia padedančiose išgyventi išlipus į sausumą kaulų-raumenų sistemos ląstelėse bei inkstų kanalėlių ląstelėse, nustatančiose ką ir kiek reikia pašalinti su šlapimu, kad organizmas gyventų. Gynybai gaminami ROS mažina mitochondrijų gyvenimo trukmę. Žuvus mitochondrijoms (Pav. 19, 63), žūsta ir inkstų kanalėlių ląstelės, vystosi ūmus inkstų pakenkimas (angl. acute kidney injury (AKI) ar lėtinė inkstų liga.



Pav. 63. Mitochondrijos iš gliukozės, naudojant deguonį, ląstelėms gamina energiją kaupiančią adenozintrifosforinę rūgštį (ATF) bei gynybai naudojamus reaktyvius deguonies mišinius (ROS). Mitochondrijos vienintelės iš citoplazmos organelių turi papildomą genų sistemą, mitochondrinę deoksiribonukleorūgštį (mt DNR) (angl. deoxyribonuclear acid (mtDNA)). (Pagrindinio genetinio kodo genai yra ląstelių branduoliuose (nDNR) (lot.nucleus-branduolys). Mitochondrijose vyksta mitochondrijų DNR (mtDNR) nurašymas - transkripcija / replikacija (kopijavimas), dalyvauja reikalingų baltymų gamyboje kartu su ląstelės branduolio DNR (nDNR). Energiją gamina vadinama kvėpavimo grandinė (angl. respiratory chain). Mitochondrijų tinklą ląstelėje tvarko peroksizomų daugintojas aktyvintas γ receptoriaus (PPAR γ) koaktyvintojo 1- α (angl. peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) coactivator-1 alfa (PGC-1 α)). PGC-1 α yra ląstelės branduolio genų koduojamų baltymų, tvarkančių mitochondrijų DNR (mtDNR), transkripcijos koaktyvintojas. Peroksizomos taip pat yra organelės - pūslelės viena membrana apsupusios apie 50 įvairias medžiagas oksiduojančių baltymų fermentų, pvz., gamina vandenilio peroksidą (H₂O₂), jį skaido. Pagal mitochondrijų genus gaminama apie 100 mitochondrijų baltymų. PGC-1 α aktyvina adenozinmonofosfato (AMP) aktyvinta baltymo kinazė (angl. AMP activated protein kinase (AMPK)), fosforilina ir sirtuinas 1/3 (SIRT1/3), deacetilina. Aktyvintas PGC-1 α veikia du transkripcijos faktorius - branduolio kvėpavimo faktorius 1/2 (angl. nuclear respiratory factor 1/2 (NRF1; NRF2)). NRF1 mutacija lemia 2 tipo cukraligę, Alzheimer ligą, NRF2 – išėtinę sklerozę. Didelės galimybės mitochondrijas pakeisti naujomis, leidžia jas aukoti, kad išsaugotų ląstelę. Ir sveikos (palaikoma kokybė, homeostazė), ir pakenktos mitochondrijos dalinasi, skaldosi (angl. fission, fragmentation), lemia varomosios jėgos baltymas (angl. dynamic related protein 1 (Drp1)), arba dalis iš mitochondrijų tinklo susilieja (angl. fusion), lemia mitofuzinas 1/2 (Mfn1/2) bei regėjimo sunykimo (angl. optic atrophy 1 (OPA1)) baltymas. Esant kalčio pertekliui mitochondrijose atsiveria angelės, poros, padidėja pralaidumas (angl. mitochondrial permeability transition). Nuo oksidacinio streso mitochondrija gali išsipūsti (angl. swelling). Nekokybiška mitochondrija citoplazmoje atskiriama, mitofagosoma nunešama prie lizosomos, kurioje sunaikinama, įvyksta mitofagija, makroautofagijos tipas.

Kitas savitas vitamino D jungiantis baltymas (angl. vitamin D binding protein (DBP)) padeda riebaluose tirpstančiam vitaminui D (priklauso riebaluose tirpių junginių sekosterolių grupei) bei minėtiems vitamino D metabolitams, visiems netirpstantiems vandenyje, hidrofobiniams, pasiekti tikslą. DBP gaminama ir sklinda daugiau, nei vitamino D metabolitų. Normuodamas laisvų metabolitų kiekį DBP 600 kartų labiau jungiasi su 25-(OH) D, kurio gyvavimo pusperiodis 2-3 savaitės, ir kurio yra beveik tūkstantį kartų daugiau nei 4-6 valandų pusperiodžio aktyvaus vitamino 1,25(OH)₂D. Vyksta tinklo autoreguliacija. Aktyvus vitamino D metabolitas 1,25(OH)₂D, vykdytojas, stabdomas grįžtamuju ryšiu.

Pirmieji stuburiniai, pvz., prieš 400 mln. metų žuvis su kaulais be ląstelių ir prieš 350 mln. metų su ląstelėmis (Pav. 20) gyveno žemės vandenyse, kuriuose buvo kalčio perteklius (apie 40 mg/dl) iš

tirpstančių uolų. Vitamino D veikla nuosekliai plėtėsi. Dalyvavo paimant kalcį iš aplinkos bei panaudojant organizme, kartu skatindamas naujų baltymų gamybą. Svarbiausia reikėjo suderinti veiklą žarnų ląstelių, pro kurias kalcis buvo paimamas, kaulų ląstelių, kur buvo atidedamas, ir inkstų ląstelių, kurios išskirdavo atgal į aplinką su šlapimu.

Išsivysčius kraujotakai, pastovi kalcio ir fosfatų koncentracija kraujyje, homeostazė tvarkoma abipusiai veikiant vitaminui D ir prieskydinių liaukų (angl. glandula parathyroidea) ląstelių gaminamam baltymui hormonui (angl. parathyroid hormone (PTH)). Nustatyta, kad kremzlinės žuvys gamino į PTH panašius peptidus (angl. PTH-like peptides), kurie dar veikė kaip ksenobiotikai. Kaulinės žuvys jau gamino PTH, su PTH susijusį peptidą (angl. PTH-related peptide), kalcitoniną (angl. calcitonine). Pastarasis yra polipeptidas iš 32 amino rūgščių, gaminamas skydliaukės (gl. thyroidea) parafolikulinųjų C ląstelių, veikiantis priešingai, negu PTH, mažinantis kalcio koncentraciją kraujyje. Kalcitoninas stabdo kaulų ląstelių osteoklastų aktyvumą (neardomas kaulas) bei skatina osteoblastus (iš kraujo imamas kalcis kaulo atstatymui), bet, jungdamasis prie suporuotų su G baltymu savo receptorių, mažina kalcio paėmimą pro žarnų ląsteles iš maisto ir didina išskyrimą su šlapimu mažindamas reabsorbciją iš pirminio šlapimo.

Subrendę kaulų ląstelės osteocitai gamina antrą baltymą hormoną - fibroblastų augimo faktorių 23 (angl. fibroblast growth factor 23 (FGF23) sudvigubėjus vienam iš protėvių paveldėto genomo genų – FGF. FGF23 gamybą skatina aktyvus vitamino D metabolitas 1,25(OH)₂ D, susijungęs su osteocitų gaminamais savo receptoriais VDR. Pagamintas FGF23 jungiasi su savo receptoriais, veikiančiais dalyvaujant kofaktoriui Klotho bei atgaliniu ryšiu stabdo 1,25(OH)₂ D gamybą. FGF23 negaminant, 1,2(OH)₂D daugėja. Nuo FGF23/Klotho sistemos priklauso ląstelių bei viso organizmo gyvavimo amžius. Negaminant ar nepakankamai gaminant kraujyje daugėja fosfatų, nes jų padaugėjus FGF23 sustabdo inkstų kanalėlių baltymų, pernešančių fosfatus iš pirminio šlapimo atgal į kraują, veiklą ir jie išskiriami su šlapimu. Galvojama, kad, pvz, sergant lėtine inkstų liga, pradėjus daugėti kraujyje fosfatų, anksčiau reaguojama didinant FGF23 gamybą, nei panašiai fosfatų kiekį veikiančio PTH. Pastarasis Lietuvoje stebint ligonius tiriamas, FGF23 dėl lėšų stokos netiriamas. Daugėjant fosfatų, stiprėjant FGF23/Klotho sistemos veikimui, kalkėja ląstelės, audiniai, vystosi ankstyva senatvė (angl. premature aging). Nuo FGF23 poveikio inkstų kanalėlių Na-Cl pernešėjams (angl. cotransporters) gali padidėti kraujo tūris, kraujospūdis. FGF23 susijungus su savo receptoriais FGFR4, gaminamais širdies raumenų ląstelių, veikiant fosfolipazės C (angl. phospholipase C (PLC) / kalcineurino / aktyvintų T ląstelių branduolio faktoriaus (angl. nuclear factor of activated T-cells (NFAT) keliu, didėja širdies raumenų ląstelių bei širdies kairiojo skilvelio apimtys, lemiančios mirštamumo padidėjimą.

Minėta apie atvejus, kai po inkstų transplantacijos išlikus padidinta FGF23 gamyba mažino fosfatus, ir tai buvo pavojus gyvybei. Prof.J.Dadonienė ir J.Miltinienė „Reumatologija“ Nr.1(9), 2015 aprašė 2cm skersmens gėrybinį auglį dešiniojo šlaunikaulio galvutėje, kurį sudarančios ląstelės gamino didelį kiekį FGF23. Ligonio kraujyje FGF23 kiekis beveik 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (norma 26-110 IU/l, padidėjo iki 589 IU/l). Fosfaturija (fosfatų išskyrimas su šlapimu) 26,49mmol/24val. (norma-12,9-42,0mmol/l). Fosfatų kraujyje buvo sumažėję iki 0,36 mmol/l (norma-0,87-1,45 mmol/l), kalcio ir jonizuotojo kalcio nesumažėjo, nors FGF23 mažina ir fosfatų, ir kalcio kiekį. Galima galvoti, kad homeostazę palaikė kalcis iš ardomų kaulų, šarminė fosfatazė buvo padidėjusi iki 319,19 (norma 40-150 U/l) ir vienintelė iš darytų tyrimų pašalinus auglį išliko padidėjusi-316 IU/l (kaulinė frakcija sumažėjo nuo 80,5 iki 57,7 procentų). Viso ligonio kūno kompiuterinė tomografija parodė nesuskaičiuojamus lūžius be gijimo požymių dubenyje, šlaunikaulių galvutėse, krūtininės stuburo dalies slanksteliuose (buvo stuburo skoliozė, kifozė), šonkauliuose, per keturis metus ūgis sumažėjo 15 cm, neteko 20 kg svorio, sunyko raumenys. Pašalinus auglį, mažėjo buvęs silpnumas, buvę raumenų bei kaulų skausmai galūnėse, krūtinėje, nugaroje, dėl kurių ir dėl lūžimų sunkiai judėjo, negalėjo pasilenkti, skaudėjo net liečiant, gerėjo buvęs nepakankamas kvėpavimas dėl krūtinės deformacijos. Tapo normaliais kraujo tyrimai: fosfatų 1,51mmol/l, kalcio 2,40mmol/l (norma-2,15-2,50mmol/l), jonizuoto kalcio 1,23mmol/l

(norma-1,05-1,30mmol/l), 25-(OH) vitamino D 28,7nmol/l (iki operacijos buvo ir 85,83nmol/l, bet FGF23 stabdo 1-ą hidroksilazes (CYP27B1), jos prie 25-(OH)D neprijungdavo antros OH grupės, aktyvaus 1,25(OH)₂ nepasigamindavo, nors 25-(OH)D pakako, kalcis iš maisto nebuvo paimamas, homeostazę palaikė kalcis iš ardomų ir nuo to lūžtančių kaulų). Fosfatų paros šlapime buvo 18,52mmol per parą.

Pirmą kartą tai aprašyta pavadinus tumoro indikuota osteomaliacija (TIO) 1947 metais, ir nuo tada literatūroje pristatyta daugiau nei 300 šios ligos atvejų, įrodyta FGF23 svarba.

Žemės vandenų stuburiniai gyvūnai pirmieji išmoko savo kaulus atnaujinti (angl. remodeling), pvz., iki šiol didysis baltasis ryklis nuolat keičia dantis. Žmogaus kaulų ląstelės osteoklastai kasdien ardo po 1-6 procentus seno kaulo, po to šalia esantys osteoblastai gamina naują, visas kaulas pasikeičia maždaug per 200 dienų.

Kaulas ardomas padaugėjus baltymo osteokalcino (OC) metabolitų be karboksilo grupių (angl. undercarboxylated), skatinančių kasos β ląsteles daugiau gaminti insulino, o atitinkamas organizmo ląsteles savo insulino receptoriais insuliną priimti. Pvz., priėmę adipocitai keičia savo aktyvumą, o insulinui susijungus su osteoblastų gaminamais insulino receptoriais, osteoblastuose stabdoma gamyba tirpaus baltymo receptoriaus osteoprotegerino (OPG), vadinamo osteoklastus skatinančio ardyti kaulus ligando spąstais (angl. soluble decoy receptor), sulaikančiais osteoklastų gausėjimą bei veiklą (osteoclastogenesis inhibitory factor). Stabdant OPG gamybą, mažėjant vadinamų spąstų, minėti ardyti kaulus skatinantys ligandai laisvai osteoklastus pasiekia. Šiuos baltymus ligandus taip pat gamina osteoblastai, jie osteoklastų receptorių, susijusių su branduolio transkripcijos faktoriumi–kappa B, aktyvintojai (angl. receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)).

Aktyvinti osteoklastai ardo seną kaulą ir, jiems suardžius reikiamą kiekį, lemiant ankstyvajam grįžtamajam ryšiui (angl. feed-forward feedback), suardyto kaulo vietoje daugėja karboksilinto OC, osteoblastai savaime pradeda gaminti minėtą OPG, kuris sustabdo kaulo ardymą. Minėto OC molekulėse esančios trys γ-karboksilintos (prijungta karboksilo grupė COOH) glutamo rūgšties liekanos godžiai (angl.avidly) jungia plintantį kraujotaka vitamino D įvestą kalcį. Didėnis ar mažesnis kraujotaka sklindančio OC kiekis priklauso nuo vitamino D. Vyksta naujo kaulo mineralizacija, baigiamas kaulo atnaujinimas.

Stokojant OPG, ardoma per daug, vystosi osteoporozė. OPG gamina ir kraujagyslių lygieji raumenys, endotelio ląstelės, pažeidus balansą, vyksta jų kalkėjimas.

Nustatyta, kad OC negaminančių pelių kauluose daugėja nemineralizuotos kaulų masės, kad panašiai vyksta nutukusiems sergantiems cukralige.

Prieš 300 mln. metų stuburiniams išlipus į sausumą, buvusio kalcio pertekliaus gyvenant vandenyje neliko. Kaulai tapo mineralų saugykla, ir palaikė jų pastovią koncentraciją kraujyje - homeostazę.

Paskutiniais metais paaiškėjo, kad kaulų ir dantų tarpląstelinę sritį reguliariai aprūpina mineralais mažas integrinus jungiantis ligandas N-jungties glikoproteinas (angl. small integrin binding ligand N-linked glycoprotein (SIBLING) iš savitos kaulų baltymų šeimos. Aprūpinimas stabdomas nuo SIBLING atsidalinus peptidui, mineralizaciją skatinančiai dalelei, vadinamai atspariu baltymus skaidantiems fermentams plintančiu faktoriumi (angl. protease-resistant circulating factor). Peptidą sudaro rūgštingo serino aspartatato gausus MEPE jungiantis motyvas (angl. acidic serine aspartate rich MEPE associated motif (ASARM)). ASARM kaulo ardymo vietoje sumažina tarpląstelinės medžiagos pH, ir tai palaiko nekarboksilinto OC gamybą.

Vitamino D endokrininėje sistemoje vitaminas D derina veiklą receptorių, baltymų fermentų, baltymų hormonų, todėl jo receptorius (VDR) gamina daugelis ląstelių ir, priėmę vitamino D žinią, pradeda gaminti atitinkamus baltymus. Pvz., osteoblastai gamina vitamino D receptorių (VDR), tirpų receptorių osteoprotegeriną (OPG), hormoną osteokalciną (OC), ligandą RANKL, osteoklastai VDR, RANKL receptorių (RANK), gaminamas baltymas, susietas su paplitusiais mažo tankio lipoproteinų receptoriais (low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) ir cistationino B-sintazė (angl. cystathionine B-synthase), prieskydinių liaukų ląstelės gamina VDR bei hormoną PTH, osteocitai hormoną FGF23.

Stuburinių išgyvenimui sausumoje reikalingi judesiai atliekami kartu veikiant kaulams ir raumenims (angl. cooperation). Tam jų ląstelėms reikia palyginti daug energijos. Mineralais, energija padedančių apsirūpinti aplinkinių audinių ląstelių veiklą derina vitaminas D, padedant vitamino D endokrininės sistemos bendradarbiams.

Paskutinį dešimtmetį, ypač nuo 2014 metų kaupiantis žinioms apie svarbų vitamino D endokrininės sistemos vaidmenį žmonių sveikatai, ir konstatavus, kad daugėja žmonių, kuriems nustatoma vitamino D stoka (pvz., Mithal A, et al. 2009 m. nustatė, kad beveik visų mūsų planetos žmonių kraujyje 25(OH)D mažiau 75nmol/l), atkreiptas dėmesys, kad stokojantys dažniau serga. Vitamino D endokrininės sistemos būklė vertinama pagal vitamino D metabolitą 25(OH)D, tačiau tai nėra optimalu.

Ekspertai nustatė, kad <20ng/ml (<50nmol/l) stoka (angl. deficiency),

21-29 ng/ml (51-69nmol/l) reliatyvus nepakankamumas (angl. relative insufficiency),

>30-100ng/ml (70-250nmol/l) pakanka (angl. sufficiency).

Yra būklės, kai pagal 25(OH)D tyrimą galima klaidingai įvertinti asmens vitamino D endokrininę sistemą. Pvz., ligoniui, kuriam dėl galutinio inkstų nepakankamumo atliekamos hemodializės, ištyrę 25(OH)D pasakė, kad vitamino D kiekis normalus. Tai buvo todėl, kad jo inkstų ląstelės žuvę, nefiltravo kraujo, neišskirdavo šlapimo bei tarp kitų svarbių neatliekamų veiklų negamino minėtos 25(OH)D-1 α -hidroksilazės (CYP27B1), kuri prijungia antrą OH grupę, ir aktyviam 1,25(OH)2D veikiant žarnų ląstelių branduolių genus pagaminti baltymai paima iš maisto kalcio. Ligonio PTH, reaguodama į 1,25(OH)2D bei kalcio trūkumą, buvo padidėjusi iki 1770,2 pg/ml (apie 27 kartus daugiau už normą), kraujyje buvo daugiau kalcio ir fosfatų, nes osteoklastai ardė kaulus. Buvo būtina gydyti vaistu Alfakalcidoliu, vitaminu D su jau prijungta 1-(OH) grupe, kurią organizme prijungtų 25(OH)D-1 α -hidroksilazės, jei jas gaminančios inkstų kanalėlių ląstelės nebūtų žuvę. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011m. rugpjūčio 5d. Nr. V-759 įsakymas apunkina būtiną skyrimą susiedamas su fosfatų kiekiu, kurį buvo sunku sumažinti iki 2 mmol/l pagal ankstesnį įsakymą, ir dar sunkiau iki 1,8 mmol/l pagal šį. Aktyvaus vitamino D 1,25(OH)2D padidėjimas ar padidėjimas kraujyje jį normuojančio (mažinant) hormono FGF23 kiekį gali padidinti, o PTH, reaguojančio į 1,25(OH)2D stoką, kiekį mažina. Padidėjusį fosfatų kiekį mažina abu hormonai didindami jų išskyrimą su šlapimu. Šlapimo neišskiriant arba iškiriant mažai, fosfatų kiekio jie negali veikti. Didėjant fosfatų kiekiui, anksčiausiai daugėja juos mažinančio kaulų ląstelių osteocitų gaminamo hormono FGF23. Mažėjant šlapimo, fosfatai nepašalinami, bet FGF23 gaminama vis daugiau, jis tampa pavojingu, didina mirštamumą. Galvojama, kad priežastis širdies kairiojo skilvelio padidėjimas dėl širdies raumenų ląstelių (kardiomiocitų) hipertrofijos veikiant FGF23, kurio, ir jo receptorių FGFR4 vis daugiau gamina ne tik kaulų ląstelės osteocitai, bet ir širdies raumenų ląstelės. PTH ligoniams, kuriems dėl galutinio inkstų nepakankamumo atliekamos hemodializės, tiriamas kas tris mėnesius. PTH didėjimas yra žinia, kad stoka aktyvaus vitamino 1,25(OH)2D, kad jo kiekį reikia didinti. Galvoju, kad Alfakalcidolį jiems reikia skirti dar nepadidėjus PTH perspėjant jo didėjimą.

JAV, ištyrus 15088 žmones, bei tiriant kitas populiacijas, nustatyta, kad vitamino D stokoja bendrosios populiacijos dauguma. Dažniau vitamino D stoka ar nepakankamumas buvo sergantiems lėtinėmis ligomis bei jų pasekmėmis, pvz., miokardo infarktu, širdies nepakankamumu, insultu, cukralige, inkstų, kepenų, periferinių arterijų, piktybinėmis ligomis, nutukusiems, vartojantiems vaistus, pvz., gliukokortikoidus, vyresnio amžiaus žmonėms (vitamino D pirmtako cholekalciferolio gamyba odos ląstelėse veikiant saulės spinduliuotei palaiapsniui mažėja, ir apie 70-tuosius metus nebegaminama), jei tamsaus gymio oda, ilgai būnantiems uždaroje patalpose, užterštame ore, rūkantiems, dengiantiems odą drabužiais, vartojantiems kremus, pvz., apsauga 15 SPF odos ląstelėse sustabdo 99 procentus vitamino D gamybos, nevalgant ar per mažai valgant maisto, turinčio daugiausia cholekalciferolio, pvz., lašiša, skumbrė, tunas, sardinė, menkių kepenys, kiaušiniai, saulėje džiovinti grybai.

Nuo seno buvo žinoma, kad 1645 metais Whistler aprašytą vaikų ligą rachitą (gr. rhachis-stuburas) lemia saulės stoka, pvz., kad pasveiktų, miesto vaikus apgyvendindavo kaime. 20 amžiaus pradžioje rachitą pradėjo gydyti žuvų taukais, veikliąją medžiagą atrado 1922 metais E.V.McCollum, pavadinta vitaminu D. Palaipsniui aiškėjo, kad vitaminas D veikia plačiau nei dauguma svarbių vitaminų, esančių kofermentų sudėtyje, nors pvz., vitaminai B6, B12 ir folio rūgštis įvardijami kaip genus saugantys vitaminai, be vitamino C nepagaminamas kolagenas ir kt. Nuo vitamino D priklauso ląstelių gyvavimas, dauginimasis, veikla.

Lietuvoje pagal gyventojų mitybos tyrimus vitamino D su maistu gauname apie 4,9μg/d. (moterų - 3,9μg/d., vyrai 6,3μg/d.). Pasaulinės rekomendacijos - 20μg/d. (1μg-40TV vitamino D).

Visuotinis 25(OH)D tyrimas kraujyje nepatiriamas. Daugelyje epidemiologinių tyrimų nustačius dažną vitamino D stoką, nuo 30 iki 100 procentų tiriamųjų priklausomai nuo jų amžiaus, gyvenamosios vietos, ligotumo, etninių mitybos įpročių, patiriamas perspėjamas gydymas vitaminu D. Rekomendacijose centrinei Europai patariama:

- i. kūdikiams ir vaikams iki metų – 400-600TV/d. priklausomai nuo mitybos;
- ii. vaikams ir paaugliams iki 18 metų – 600-1000TV/d. priklausomai nuo kūno svorio, spalį-balandį tiems, kurie būna saulėje, ir visus metus tiems, kurie mažai būna saulėje;
- iii. suaugusiems ir senyvo amžiaus žmonėms – 800-2000 (galima ir iki 4000) TV/d. priklausomai nuo kūno svorio ir buvimo saulėje, neskiriant vasarą, jei asmuo iki 65 metų joje būna; vyresniems skiriamas pastoviai nepriklausomai nuo buvimo saulėje;
- iv. nėščioms ir maitinančioms moterims; 1500-2000TV/d. antrąjį nėštumo trimestrą, palaikant vitamino D kiekį kraujyje 75nmol/l;
- v. pakankamas vitamino D suvartojimas iki nėštumo;
- vi. neišnešiotiems naujagimiams – nuo pirmos gimimo dienos 400-800TV/d.;
- vii. nutukusiems vaikams ir paaugliams-1200-2000 TV/d. spalį-balandį priklausomai nuo nutukimo laipsnio;
- viii. nutukusiems suaugusiems, kurių KMI didesnis nei 30, ir vyresniems 65 metų bei dirbantiesiems – 1600-2000TV/d.

Vitaminas D gali veikti toksiškai, jei jo kiekis kraujyje >375-500nmol/l.

Lietuvoje 2014 metais pakeista 6563 klubo sąnariai. Dažniausia sąnarį sudaro dviejų kaulų galai padengti kremzle ir apsupti keliolikos rūšių audinių. Žinant kad kaulas visą gyvenimą kas 200 dienų atsinaujina, jei pakanka vitamino C (askorbo rūgšties), be kurio nepasigamina kolagenas, ir vitamino D, kuris aprūpina kalciumu, reikia suteikti organizmui galimybę išsaugoti kaulų-raumenų sistemą, judesius bei sveikatą. Pavyzdžiu gali būti Suomija. Seleno, būtino kiekvienam žmogui kaip ir vitamino D, visų Europos šalių dirvoje yra mažas kiekis ir šio mikroelemento mes negauname su maistu ir sveikai maitinantis. Suomijoje nuo 1984 metų liepos 1d. prekyboje parduodamus vaisingumą gerinančius preparatus praturtino natrio selenatu, kad būtų kompensuotas mažas seleno kiekis dirvoje. Lietuvoje vaikai ir paaugliai reikiamą vitamino D kiekį gauna, rachitu neserga. Reikia supažindinti su pavojumi ir padėti apsirūpinti vitaminu D ir seleno suaugusius.

Vitaminas D kaip ir prieš 750 milijonų metų saugo ląsteles nuo pavojingos UV-B spinduliuotės ir dalyvauja gynyboje nuo pavojingų svetimų laiku stabdydamas RAS bei netikslingą uždegimą, kurio esmė netikslingas dauginimasis, kartais lemiantis vėžį ar kitą piktybinę ligą. Pvz., eksperimente vitaminas D stabdo priešinės liaukos vėžio ląstelių dauginimąsi keisdamas Krebso ciklą, skatindamas tarpląstelių plyšio jungčių susidarymą bei ląstelių diferenciaciją.

Uždegiminių-alerginių ligų, pvz., bronchinės astmos atvejais, gausiais tyrimais nustačius, kad sergančiųjų kraujyje vitamino D kiekis yra mažesnis nei sveikų, jo papildomai skiriant, ypač gydant vaikus, taip pat stabdomas dauginimasis - lygiųjų raumenų ląstelių bei eozinofilų telkimasis, mažinant putliųjų ląstelių bei T2 limfocitų gaminamo interleukino-5 (IL-5) (Lentelė 8), skatinančio eozinofilų brendimą. Vitaminas D veikia ląsteles gynėjas. T limfocitai daugiau gamina uždegimą stabdančių citokinų interleukinų-10 (IL-10), buvę atsparūs gydymui skiriamiems gliukokortikoidams tampa jautriais (gamina daugiau IL-10). Vitaminas D susiprina ir mitogenų

aktyvinamo proteino (MAP) kinazės fosfatazės-1 raišką gliukokortikoidų paveiktuose mononuklearuose. Gydimui reikia mažiau gliukokortikoidų. Stabdo uždegimą skatinančių IL-6 ir IL-8 išskyrimą. Mažėja astmos paūmėjimų, pagerėja plaučių veikla. Yra duomenų, kad, skiriant vitamino D nėščiosioms, jų vaikai astma serga rečiau.

Nepakankamas vitamino D kiekis gali lemti 2 tipo cukraligę. Aktyvus vitaminas D skatina insulino išskyrimą, gerina ląstelių jautrumą insulinui. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad, esant per mažai vitamino D kraujyje vaikams, dažniau išsivysto 1 tipo cukraligė.

Kadangi kraujas teka uždaroje susisiekančioje kraujagyslių sistemoje, sergant lėtine inkstų liga panašiai pažeistos ir inkstų kraujagyslės, ir širdies raumenų ląsteles aprūpinančios kraujagyslės. Galutinio inkstų nepakankamumo atvejus pradėjus gydyti dializėmis, dauguma miršta ne dėl neveikiančių inkstų, kaip anksčiau, o nuo netikėtos širdies ligos, pvz., miokardo infarkto. Kraujagyslių spindis susiaurėja ir užanka nuo lėtinio kraujagyslių uždegimo, pavadinto ateroskleroze, lemiamo nepakankamo imuniteto nuo bakterinių ir virusinių infekcijų, dažniau kartu esant viršsvoriui, cukraligėi. Uždegimas gali būti autoimuninis, inkstų ir kitos kraujagyslės pažeidžiamos sergant 1 tipo cukraligė, sisteminė raudonąja vilklige bei kitomis autoimuninėmis ligomis ir vadinamomis retomis arterijų ligomis. Dėl uždegimo bei siaurėjančio kraujagyslių spindžio didėjantis kraujospūdis papildomai žeidžia kraujagysles. Kaip minėta, vitaminas D mažina uždegimą ir kraujospūdį, pastarąjį ir stabdydamas RAS veiklą. Vitaminas D veikia ir įgimtą, ir įgytą imunitetą. Gydant tuberkuliozę vitamino D turinčiu menkių kepenų aliejumi paaiškėjo, kad kepenyse bei inkstuose aktyvinto vitamino D (1,25(OH)2D3) ir retinoidinio X receptoriaus kompleksas sustiprina ląstelių gynėjų chemotaksį bei fagocitozę, tiesiogiai aktyvino priešmikrobinių peptidų defenzino β 2 ir katelicidino, pažeidžiančių mikrobu membranų, transkripciją. Sunkiai sergantiems sepsiu nustatė ir mažą kiekį 25(OH)D kraujyje, ir mažai katelicidino. Kitame tyrime buvusį mažą kiekį 25(OH)D kraujyje analogais padidinę, paveikė ir katelicidiną. Vitaminas D gali keisti T ir B limfocitams antigeną pateikiančių dendritinių ląstelių veikimą, kurios kaip T ir B limfocitai patys gamina vitaminą D aktyvinančius baltymus fermentus, aktyvus vitaminas D (1,25(OH)2D) jungiasi su savo branduolyje esančiais receptoriais (VDR) ir veikia apie 500 su vitaminu D susijusių genų, tvarkančių šių ląstelių gynėjų dauginimąsi, diferenciaciją, atsakingų už toleranciją saviems antigenams, perspėjančių autoimuninių ligų išsivystymą, T reguliacinių limfocitų (Treg) veikimą. (Pav. 44) Vitaminas D stabdo T helperių (Th) citokinus IL-2, IL-17, uždegimą skatinančių IL-6 bei B limfocitų imunoglobulinų (Ig) gamybą. Paskutiniu metu daug eksperimentinių ir klinikinių tyrimų įrodė, kad papildomai gydant vitaminu D perspėjamos kardiovaskulinės ligos, pvz., miokardo infarktų buvo du kartus mažiau, gerėja daugelio kardiovaskulinių ligų eiga, pvz., mažėja širdies nepakankamumas, mažėja bendras mirštamumas nuo kardiovaskulinių ligų.