

КЛИНИЧНА ОФТАЛМОЛОГИЯ – ДИАГНОСТИКА CLINICAL OPHTHALMOLOGY – DIAGNOSTICS

ВИТАМИН D СТАТУС ПРИ ДЕЦА С МИОПИЯ

Н. Велева^{1,2}, Г. Димитрова^{1,2}, А. Оскар^{1,2}, П. Кемилев^{1,2}, О. Младенов^{1,2}, Г. Димитров^{1,2}, В. Хайкин^{1,2}, Р. Христова^{1,2}, А. Леви^{1,2}, Е. Персенска^{1,2}, Е. Янкова^{1,2}, Д. Свиначев³

¹Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Катедра по офталмология, Медицински университет – София

³Клиника по клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Въведение. През последните години се наблюдава драматично повишаване на честотата на миопия в световен мащаб. Търсенето на нови рискови фактори за развитието на късогледство стои в основата на редица проучвания, изследващи връзката между серумните нива на витамин D [25(OH)D] и миопията. Целта на настоящото изследване е да се определи връзката между серумните нива на 25(OH)D и миопията. **Пациенти и методи.** Изследването обхваща 222 деца с различен рефракционен статус. При всички деца е проведен стандартен офталмологичен преглед, циклоплегична рефракция, биометрия и са определени серумните нива на 25(OH)D чрез течна хроматографска масспектрометрия (при ниво на недостатъчност < 80 nmol/L). **Резултати.** Изследваните 222 (средна възраст 11,7 г.: SD ± 3,03; 48,2% момичета и 51,8% момчета) деца са разделени в две групи – миопи (84,7%) и контролни немиопи (15,3%). Средната стойност на серумните нива на 25(OH)D за цялата изследвана група е 61,48 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 20,15), като за групите на миопите и немиопите са съответно 59,67 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 19,30) и 71,91 nmol/L (33-111 nmol/L; SD ± 21,79). Наблюдава се статистически значима разлика в серумните нива на двете групи (P = 0,001), като с намаляване стойностите на 25(OH)D се увеличава рискът от миопия (OR = 1,028; 95% CI 1,008-1,048). **Заключение.** Ниските стойности на 25(OH)D в изследваната от нас група посочват необходимостта от провеждането на популационни проучвания за витамин D статуса на българските деца. Установеният повишен риск от миопия при ниски серумни нива на 25(OH)D налага по-подробно изследване на тази зависимост, като се отчете и факторът време, прекарано навън/слънчева експозиция.

Ключови думи: витамин D статус, миопия, деца

VITAMIN D STATUS IN CHILDREN WITH MYOPIA

N. Veleva^{1,2}, G. Dimitrova^{1,2}, A. Oscar^{1,2}, P. Kemilev^{1,2}, O. Mladenov^{1,2}, G. Dimitrov^{1,2}, V. Haikin^{1,2}, R. Hristova^{1,2}, A. Levi^{1,2}, E. Persenska^{1,2}, E. Yankova^{1,2}, D. Svinarov³

¹Eye clinic, University Alexandrovsk Hospital – Sofia

²Department of Ophthalmology, Medical University – Sofia

³Department of Clinical Laboratory and Clinical Pharmacology, University Alexandrovsk Hospital – Sofia

Abstract . Introduction. A dramatic increase of myopia worldwide has been observed in recent years. New risk factors for the development of myopia have been the target of numerous investigations. The basis of our research is the correlation between serum levels of vitamin D [25(OH)D] and myopia itself. Purpose: To find out the relationship between serum levels of 25(OH)D and myopia. **Patients and methods:** The study included 222 children with different refraction status. Full ophthalmologic examination, cycloplegic refraction, echobiometry were performed. The serum levels of 25(OH)D were measured by liquid chromatographic mass spectrometry (level of insufficiency < 80 nmol/L). **Results:** The average patients' age (51% boys and 48,2% girls) was 11,7 y (SD ± 3,03). They were subdivided into two groups – children with myopia (84,7%) and those without myopia (15,3%). The mean serum 25(OH)D level of all tested was 61,48 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 20,15); of myopia – 59,67 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 19,30) and of the non-myopia group – 71,91 nmol/L (33-111 nmol/L; SD ± 21,79). There

was a statistically significant difference in serum levels between the two groups ($P = 0,001$). The risk of myopia was higher with the decrease of 25(OH)D values ($OR = 1,028$; 95% CI 1,008-1,048). **Conclusion.** In our investigation group we established low serum levels of 25(OH)D which indicated the need for conducting a population study of its status among Bulgarian children. The correlation between the higher risk of myopia and the vitamin D scarcity has to be further studied, also considering the factor of outdoor/sun-exposure time.

Key words: vitamin D status , myopia , children

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия се наблюдава значителна тенденция за повишаване на случаите на миопия в световен мащаб, като по прогнозни данни честотата ѝ от 1,4 млрд. души към 2000 г. може драматично да нарасне до около 5 млрд. засегнати през 2050 г. [1]. Освен като грешка на рефракцията, която може да бъде коригирана с оптични средства, късогледството трябва да се разглежда и като рисков фактор за тежко зрително увреждане и слепота в резултат на ретинна патология, катаракта и глаукома, особено в случаите на високостепенна миопия [2].

Късогледството е мултифакторно заболяване, чиято етиопатогенеза се определя от наслагването на различни предразполагащи фактори – генетични, на околната среда и начина на живот [3, 4]. Един от най-дискутираните от тях за появата и в по-малка степен за прогресията на късогледството е времето, прекарвано в дейности на открито. Съществуват няколко теории, които се опитват да обяснят протективния ефект на повечето часове, прекарани навън [3, 5]. Едни теории разглеждат по-доброто качество на ретинния образ по време на далечна зрителна работа на открито при минимално натоварване на акомодацията, докато други обсъждат светлинно индуцираното покачване на нивата на допамина и витамин D, които имат протективни ефекти по отношение на миопичния растеж на окото.

Витамин D принадлежи към групата на мастноразтворимите витамини, като са налице две физиологично активни форми: витамин D2 (ергокалциферол) с растителен произход и витамин D3 (холекалциферол) с животински произход [6]. За човека холекалциферолът е биологично по-пълноценен. Витамин D3 се синтезира в кожата от холестероловия пред-

шественик 7-дехидрохолестерол под действие на ултравиолетовите лъчи, като количеството на синтезирания в кожата витамин D зависи от продължителността на експозицията, от типа кожа и от кожната повърхност, изложена на облъчване. Независимо дали е постъпил с храната (като витамин D3 от животинска храна или витамин D2 от растителна храна), или е ендогенно синтезиран, витамин D се превръща в 25(OH)D3 в черния дроб с помощта на ензима 25-хидроксилаза (CYP2R1). Субоптималните нива на витамин D се свързват с патогенезата на много хронични заболявания като остеопороза, различни неоплазми, сърдечно-съдови болести, невромускулни дисфункции, захарен диабет, възпалителни, автоимунни, психични и други заболявания.

Редица изследвания посочват наличието на клетки в различни тъкани на окото, които притежават рецептори за витамин D, или ензими, които участват в метаболизма му, като дефицитът му се обсъжда като рисков фактор за развитието на редица очни заболявания [7]. Такива са: макулна дегенерация, свързана с възрастта, диабетна ретинопатия, ретинобластом, увеити, възпалителни промени на очната повърхност, глаукома, миопия.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се определи връзката между серумните нива на 25(OH)D и миопията.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Измерването на нивата на витамин D при деца с различен рефракционен статус (миопи и контроли – немиопи) е в рамките на изследователски проект ГРАНТ 2019 на тема „Ролята на витамин D в развитието на късоглед-

ството“, финансиран от Медицински университет – София. Получено е одобрение от Етичната комисия към МУ – София.

Изследването обхваща група от 222 деца за периода август 2019–март 2020 г. Децата са системно здрави и без органична очна патология, водеща до зрително увреждане. Показани са да участват в изследването след офталмологичен преглед в Детски очен кабинет, ДКЦ към УМБАЛ „Александровска“, като от техен родител/законен представител задължително е попълнено Информационно съгласие, което предварително е разгледано и одобрено от Етичната комисия към МУ – София.

Проведен е стандартен офталмологичен преглед, включващ изследване на зрителна острота със и без корекция, ортоптичен статус, биомикроскопия, офталмоскопия, тонометрия, циклоплегична рефракция. Допълнително са осъществени биометрия, кератометрия и пахиметрия (IOL Master 700) и ОСТ. С цел определяне на Индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI), са измерени телесно тегло и височината.

Нивата на витамин D са изследвани чрез вземането на кръв на гладно от кубиталната вена в часовия интервал 9.00-11.00 часа. Серумните нива на 25(OH)D са определени чрез течна хроматография с тройноквадруполна тандем маспектрометрична детекция и изотопно разреждане в Клиниката по клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“. Референтните стойности на лабораторията са, както следва: дефицит (< 25 nmol/L), недостатъчност (25-80 nmol/L), наситане (достатъчност, референтна област, 80-200 nmol/L) и токсичност (> 380 nmol/L).

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 222 деца на средна възраст 11,7 г. (SD ± 3,03), от които 155 (51,8%) момчета и 107 (48,2%) момичета. Децата са разпределени в две групи – миопи и немиопи. В групата на миопите (SE ≤ -0,25 dsph) са включени 188 (84,7%) деца, а в групата на немиопите – 34 (15,3%). Средните стойности на сферичния еквивалент за дясно око в групата на миопите е -4,05 dsph (SD ± 2,82), а в групата на немиопите – +4,18 dsph (SD ±

3,61). Средните стойности на аксиалната дължина за дясно око в групата на миопите и немиопите съответно са 24,98 mm (SD ± 1,33) и 22,29 mm (SD ± 1,8).

Средната стойност на серумните нива на 25(OH)D за цялата изследвана група е 61,48 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 20,15). При момчетата се установи средна стойност от 63,81 nmol/L (26-115 nmol/L; SD ± 18,92), а при момичетата – 59,13 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 21,20). Не се наблюдава статистически значима разлика в стойностите на витамин D между двата пола.

За групата на миопите средната стойност на 25(OH)D е 59,67 nmol/L (16-140 nmol/L; SD ± 19,30), сравнено с групата на немиопите, където се наблюдаваха средни стойности от 71,91 nmol/L (33-111 nmol/L; SD ± 21,79). Налице е статистически значима разлика в средните стойности на 25(OH)D между двете групи (t-test, P = 0,001). След провеждането на множествена логистична регресия се установи, че с намаляване на стойностите на 25(OH)D nmol/L с единица рискът от развитие на миопия нараства с OR = 1,028 пъти спрямо вероятността за немиопия (95% CI 1,008-1,048).

ОБСЪЖДАНЕ

Ниски нива на витамин D се съобщават в редица популационни проучвания при здрави деца, като проблемът е налице независимо от икономическия статус и изненадващо, независимо от климатичните условия в държавата, в която се провеждат [8-10]. Подобно на световната тенденция, резултатите и от нашето изследване посочват намалени серумни нива на 25(OH)D, като достатъчност (оптимални стойности) на витамина се наблюдават само при 18,7% от децата. Трудно е сравняването на различните проучвания, изследващи витамин D статуса в общата и детската популация, поради използваните различни лабораторни методи и критерии за дефицит, недостатъчност и наситеност, различните времеви интервали. Несъмнен е фактът обаче, че дефицитът на витамин D е социалнозначим проблем, оформящ се като пандемия, засягаща повече от милиард деца и възрастни по цял свят [11].

В България са провеждани няколко проучвания на витамин D статуса при възрастни [12-15] и деца [16, 17]. Особен интерес представлява първото мащабно, епидемиологично проучване по проблема, проведено през 2012 г. от А.-М. Борисова и колектив [6]. Изследването обхваща 2032 лица на възраст на и над 20 години. Установено е средно ниво на 25(OH)D в българската популация от 38,75 nmol/l, като мъжете имат статистически значимо по-високи стойности на витамин D в сравнение с жените. По-високи стойности при мъжкия пол, макар и без статистическа разлика, се наблюдават и в нашата група, независимо от разликата от гледна точка на възрастта на изследваните и вида на проучванията.

Нарастващата необходимост от въвеждане на мероприятия, ограничаващи появата и прогресията на късогледството, са в основата на търсене на рискови фактори за значителното увеличаване на броя на миопите в световен мащаб. През последните години се наблюдава интерес към ролята на витамин D като протективен фактор по отношение на развитието на късогледство. През 2011 г. Mutti и Marks изтъкват няколко факта, които могат да обяснят този протективен ефект [5], а именно: 1) най-вероятно са налице директни антипролиферативни ефекти на витамин D върху склералния растеж и оттам аксиалната дължина на окото; 2) най-вероятно витамин D има благоприятен ефект върху функцията на гладката мускулатура, а при миопите е установено, че цилиарният мускул е по-голям, и 3) през последните години се наблюдава пандемия от дефицит на витамин D и значително увеличаване на честотата на миопия в световен мащаб, като, макар и спекулативно, е възможна корелация между тях.

В съвременната литература все още не съществува единно мнение за ролята на витамин D в етиопатогенезата на миопията. Налице са проучвания, които не намират връзка между нивата на витамин D и риска от развитие на миопия [18, 19], докато други, подобно на нашето, намират значително по-ниски стойности на серумните нива на 25(OH)D при миопи, сравнено с немиопи, и повишаване на риска от развитие на късогледство с намаляване на стойностите на витамина [5, 20-23]. Ос-

новният дебат е дали ниското ниво на 25(OH)D е самостоятелен независим рисков фактор за развитие на миопия [20], или просто е биомаркер за слънчева експозиция и отразява значението на протективната роля на фактора часове, прекарани навън [21]. Недостатък на повечето проучвания е, че този фактор се определя субективно на базата на попълването на въпросници от участниците или техните родители, а не на обективни методики, които посочват реалната слънчева експозиция [19].

Необходимо е провеждането на бъдещи проучвания, които да определят ролята на витамин D като рисков фактор за миопия – директен рисков фактор или просто биомаркер за слънчева експозиция. Доказването на първото ще даде добра основа за осъществяването на профилактика на появата и прогресията на късогледството чрез евентуален екзогенен прием на витамина. Потвърждаването на второто ще даде научна основа за необходимостта от промяна в начина на живот – увеличаване на часовете на дейности на открито и свързаната с това слънчева експозиция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване за първи път в България определя нивата на 25(OH)D при деца с миопия. Първоначалните данни очертават два пункта. При голяма част от децата, независимо от рефракционния статус, се наблюдават субоптимални нива на витамина. Това поставя въпроса за необходимостта от провеждането на по-мащабни популационни проучвания в детска възраст и въвеждането на мероприятия за подобряване на витамин D статуса на изследваните с оглед общото им здравно състояние. И второ, налице е обратна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и риска от развитие на миопия. Последното налага по-подробно изследване на тази зависимост, като се отчете и факторът време, прекарано навън/слънчева експозиция.

КНИГОПИС

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016;123:1036-42.

2. Saw SM. How blinding is pathological myopia? *Br J Ophthalmol*, 2006;90(5):525-526. doi: 10.1136/bjo.2005.087999.
3. Coviltir V, Burcel M, Cherecheanu AP et al. Update on myopia risk factors and microenvironmental changes. *J Ophthalmol*, 2019;2019:4960852. Published 2019 Oct 31. doi:10.1155/2019/4960852.
4. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*, 2020; 20, 27. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1220-0>.
5. Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom Vis Sci*, 2011;88(3):377-82.
6. Svinarov D. Vitamin D – classic and renaissance. *Letopisi*. 2018;1:10-16.
7. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res*, 2015;134:101-10.
8. Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56(6):692-701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
9. Wang S, Shen G, Jiang S et al. Nutrient Status of Vitamin D among Chinese Children. *Nutrients*, 2017;9(4):319. Published 2017 Mar 23. doi:10.3390/nu9040319.
10. Mogire RM, Mutua A, Kimita W et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2020;8(1):e134-e142. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30457-7. Epub 2019 Nov 27.
11. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
12. Borisova A-M, Shinkov A, Vlahov J et al. Frequency of deficiency, insufficiency and sufficiency of vitamin D in Bulgarian population (20-80 years old). *Endocrinologia*, 2012, 17(3): 122-134.
13. Mekov E. Vitamin D deficit and insufficiency, diabetes mellitus and metabolic syndrome in hospitalized patients with COPD: rate and dependence. PhD work, MU-Sofia, 2015.
14. Nikolova M, Petrova M, Kamburov V et al. Vitamin D and Related Deficiencies, Sarcopenia and Visceral Obesity in Obese People with NAFLD. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 2018, 9 (1):00284.
15. Filipov Z, Zlatkov B, Paskalev E et al. Vitamin D status in patients with kidney transplantation. *Medical Reviews*, 2013, 49(1): 16-19.
16. Yordanova D, Stefanova S, Kazakova K et al. Vitamin D-status in Bulgarian school-aged children. Prophylaxis, diagnostic and therapy in child-adolescent age (Health child – complex care). *Arbilis*, 2019.
17. Mileva S, Galunska B, Gospodinova M et al. Vitamin D status in children with acute diarrhea. *Integr Food Nutr Metab*, 2014,1(2):1-6.
18. Lingham G, Yazar S, Lucas RM et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Concentration Is Not Associated With Refractive Error in Middle-Aged and Older Western Australian Adults. *Transl Vis Sci Technol*, 2019;8(1):13. Published 2019 Jan 22. doi:10.1167/tvst.8.1.13.
19. Cuellar-Partida G, Williams KM, Yazar S et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*, 2017;46(6):1882-1890. doi:10.1093/ije/dyx068.
20. Tideman JW, Polling JR, Voortman T et al. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children. *Eur J Epidemiol*, 2016;31(5):491-499. doi:10.1007/s10654-016-0128-8.
21. Tang SM, Lau T, Rong SS et al. Vitamin D and its pathway genes in myopia: systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. *Br J Ophthalmol*, 2019 Jan;103(1):8-17. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312159.
22. Yazar S, Hewitt AW, Black LJ et al. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 2014;55:4552-4559.
23. Kwon JW, Choi JA, La TY. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with myopia in the Korea national health and nutrition examination survey. *Medicine (Baltimore)*, 2016;95(46):e5012.
24. Choi JA, Han K, Park YM, La TY. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2041-47.