International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
Literature Review

УДК 577.161.2:616.379-008.64 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148

Урбанович А.М., Шикула С.І.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Вітамін D та цукровий діабет

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(1):78-83. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148

Резюме. *Вітамін D — надзвичайно важливий прогормон, що потрібен для підтримання гомеостазу і злагодженої роботи ендокринної системи. В даній оглядовій статті висвітлено питання впливу вітаміну D на перебіг цукрового діабету (ЦД) і розвиток його ускладнень, а саме: діабетичної ретинопатії, нефропатії, нейропатії та діабетичної стопи. З метою пошуку літературних даних використано бази даних PubMed і Google Scholar. В огляді показано користь призначення добавок вітаміну D для корекції мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну. Наведені результати низки метааналізів, що як підтверджують взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та ЦД, так і ставлять під сумнів його існування. Висвітлені ймовірні механізми впливу вітаміну D на розвиток діабетичної ретинопатії на клітинному та молекулярному рівнях. Зокрема, вплив цього вітаміну на імунну систему через регуляцію рівнів цитокінів. Показаний значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком діабетичної периферичної нейропатії. Продемонстровано вплив добавок вітаміну D на функцію нирок, неспецифічне запалення та контроль глікемії в пацієнтів з діабетичною хворобою нирок. Проаналізовано вплив вітаміну D порівняно з іншими нутрієнтами на лікування виразок діабетичної стопи. Підкреслено важливість оптимального рівня вітаміну D для поліпшення глікемічного контролю та загоєння ран. Загалом зазначена доцільність скринінгу пацієнтів із ЦД на дефіцит вітаміну D та використання цієї добавки з метою профілактики та комплексної терапії мікро- та макросудинних ускладнень ЦД. Перспективними є рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі клінічні дослідження з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D та визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів з цукровим діабетом та його ускладненнями.*

Ключові слова: *вітамін D; цукровий діабет; діабетична ретинопатія; діабетична нейропатія; діабетична нефропатія; синдром діабетичної стопи*

Вступ

Активна форма вітаміну D є стероїдним гормоном, який в основному відповідає за регуляцію мінерально-фосфорного обміну в організмі. Останні дослідження доводять плейотропну дію даного вітаміну. В багатьох органах відкрили рецептори, чутливі до цього вітаміну. При активації вони впливають на експресію багатьох генів, що кодують білки різними метаболічними шляхами. На сьогодні вважається, що експресія понад 150 різних ензимів, які беруть участь у метаболічних процесах, регулюється зміною концентрації вітаміну D. Вважається, що її недостатність може підвищувати ризик виникнення пухлин, автоімунних захворювань, цукрового діабету (ЦД) та серцево-судинних захворювань. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили роль вітаміну D у метаболізмі глюкози. Зокрема, доведено, що відбувається стимуляція секреції інсуліну через рецептор вітаміну D на β-клітинах підшлункової залози; модуляція імунних реакцій і зниження системного запалення та зменшення периферичної резистентності до інсуліну через рецептори вітаміну D у м'язах і печінці [1].

Вітамін D та цукровий діабет 1-го типу

Низка досліджень продемонстрували наявність зв'язку між рівнем 25(OH)D та розвитком ЦД і виявили більш високу частоту дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ЦД 1-го типу порівняно зі здоровими особами [2].

Дослідження пренатального впливу вітаміну D на плід доводять зв'язок між нижчими концентраціями

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шикула Соломія Ігорівна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: solomiashykula@gmail.com; контактний тел.: +38 (097) 350 20 14.
For correspondence: Solomia Shykula, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: solomiashykula@gmail.com; phone: +38 (097) 350 20 14.
Full list of authors information is available at the end of the article.

25(OH)D у сироватці крові матері під час вагітності та підвищеним ризиком розвитку ЦД 1-го типу в дитячому віці [3]. Показано, що вживання вітаміну D у вигляді харчових добавок або споживання маргарину, збагаченого вітаміном D, знижує ризик розвитку ЦД 1-го типу. Вплив добавки вітаміну D на початок ЦД 1-го типу, ймовірно, залежить від віку. Застосування його у віці від 7 до 12 місяців призводило до майже вдвічі меншого ризику розвитку ЦД 1-го типу порівняно з прийомом у більш ранні терміни [4].

У підлітків велика кількість досліджень не виявили зв'язку між рівнем 25(OH)D та початком ЦД 1-го типу. Проте існує чіткий вплив вітаміну D на розвиток ЦД 1-го типу в осіб молодого віку, оскільки наявність низького рівня 25(OH)D була значною мірою пов'язана з розвитком ЦД 1-го типу [5]. Однак, згідно з даними сучасної літератури, причинно-наслідковий зв'язок є непереконливим. З іншого боку, ЦД сам по собі призводить також до фізіологічних змін, таких як посилення ниркової елімінації білка, що зв'язує вітамін D, порівняно зі здоровими особами. Тому значення гіповітамінозу D як пускового механізму для розвитку ЦД 1-го типу залишається нез'ясованим [6].

Вітамін D та цукровий діабет 2-го типу

Також було показано, що дефіцит вітаміну D негативно впливає на резистентність до інсуліну. Отже, припускали більш високий ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб з низьким рівнем 25(OH)D. Однак загалом прийом вітаміну D не призвів до зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу [7].

У нещодавньому дослідженні, проведеному A.G. Pittas et al., що стосувалось ЦД 2-го типу, призначення вітаміну D несуттєво зменшило кількість нових випадків ЦД порівняно з плацебо у групі людей з порушенням обміну вуглеводів. Проте варто зазначити, що лише у невеликої частки пацієнтів рівень вітаміну D був < 50 нмоль/л (або 20 нг/мл). Більше того, гіпотетичний ефект лікування, використаний для розрахунку розміру вибірки, був відносно значним (коефіцієнт небезпеки — 0,75 для групи вітаміну D) [8].

Однак результати дослідження, проведеного науковцями Тернопільського медичного університету, які робили аналіз даних пацієнтів із ЦД 2-го типу з діагностованим дефіцитом або недостатністю вітаміну D, доводять, що при призначенні вітаміну D в дозі 1800 МО/добу курсом 3 місяці вірогідно поліпшилися показники вуглеводного та ліпідного обміну, що призвело до поліпшення показників якості життя за фізичним компонентом [9].

Хоча, як відомо, кількість вітаміну D, необхідна для ефективного лікування дефіциту й недостатності вітаміну D, є індивідуальною, залежить від базового рівня 25(OH)D сироватки, засвоюваності вітаміну D у людини, метаболізму в печінці та певною мірою — від деяких генетичних детермінант. У пацієнтів із нормальною абсорбційною здатністю кожний прийом 100 МО (2,5 мкг) вітаміну D сприяє підвищенню концентрації 25(OH)D у сироватці крові приблизно на 0,7–1,0 нг/мл [10].

Діабетична ретинопатія

Рецептори вітаміну D були ідентифіковані в сітківці людини, та було з'ясовано, що вони відіграють роль у патогенезі діабетичної ретинопатії (ДР). Експресія рецептора вітаміну D має значний вплив на розвиток судин сітківки ока, особливо під час їх дозрівання, сприяючи стабільності перицитів і збереженню ендотелію. Дефіцит вітаміну D призводить до потовщення базальної мембрани та зменшення кількості перицитів, які, як вважають, збільшують проникність судин сітківки [11].

Існує низка ймовірних механізмів впливу вітаміну D на розвиток ДР, зокрема збільшення синтезу NO в ендотеліальних клітинах, зменшення оксидативного стресу внаслідок посилення систем антиоксидантного захисту та зменшення активації моноамінооксидаз. Також можлива регуляція каскаду реакцій активації комплементу через зменшення секреції C3 із адипоцитів. Крім того, вітамін D зменшує прозапальний і профіброзний ефекти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом супресії транскрипції реніну [12].

Вітамін D відіграє роль у патогенезі ДР також через вплив на імунну систему. Рівень деяких запальних цитокінів (TNF-α, TNF-β, IL-6 та інгібітора активатора плазміногену-1) підвищується у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Вітамін D зменшує вироблення кількох прозапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF-α) [13], а також чинить протизапальну дію, зменшуючи проліферацію Т-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів і природних кілерів [11]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється з судинною ендотеліальною дисфункцією у дорослих середнього та похилого віку.

Низка проведених метааналізів показала зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у пацієнтів із ЦД 2-го типу та збільшенням ризику виникнення ДР. Зважаючи на поширеність дефіциту вітаміну D та наслідки, які несе ДР, науковці рекомендують розглянути можливість обстеження хворих на ЦД 2-го типу, яким загрожує дефіцит вітаміну D [14]. Проте є дослідження, які не підтверджують наявність зв'язку між вітаміном D та ретинопатією [15].

Діабетична нейропатія

Декілька нещодавніх досліджень у пацієнтів з ЦД продемонстрували значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D, парестезіями й онімінням, а також неврологічними розладами та парасимпатичною дисфункцією [16]. Крім того, нещодавній систематичний огляд та метааналіз 1484 пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонстрували надзвичайно значний зв'язок (відношення шансів –2,68) між дефіцитом вітаміну D і розвитком діабетичної периферичної нейропатії [17]. Більш детальне дослідження з використанням електрофізіології та показників нейропатії Дулера 4 (DN4) показало, що рівень вітаміну D у сироватці крові в осіб з периферичною нейропатією значно знижений, тоді як рівні сироваткового вітамін-D-зв'язуючого білка (VDBP) та рецепторів вітаміну D (VDR) однакові у хворих на ЦД з

периферичною нейропатією та без неї [18]. Нещодавно дослідження FIELD показало, що дефіцит вітаміну D був виявлений у 50 % із 9795 пацієнтів з ЦД 2-го типу, і він став предиктором підвищеного ризику виникнення мікросудинних ускладнень [19].

Двомісячне лікування вітаміном D та/або розувастатином відновлювало функцію та архітектуру нейронів і зменшувало запалення й апоптоз нейронів. Це було підтверджено пригніченням у нейронах активності TNF-α, IL-18 та каспази-3 і одночасно збільшенням вмісту Bcl-2 у сідничному нерві. Це супроводжувалось інгібуванням експресії білків NICD1, Wnt-10α, β-катеніну та TGF-β, підвищенням вмісту Smad-7 у сідничному нерві, а також посиленням біогенезу та функції мітохондрій [20].

Діабетична нефропатія

Останнім часом все більше досліджень демонстрували захисну дію активної форми вітаміну D та її аналогів на функції нирок. Виражена антипротеїнурійна активність і профілактика пошкодження подоцитів були виявлені на експериментальних моделях захворювань нирок на тваринах, включаючи моделі односторонньої обструкції сечоводу, 5/6 нефректомізованих щурів, модель нефропатії, спричинену адріаміцином, та апоптоз, викликаний амінонуклеозидом пуроміцину в подоцитах [21].

Третє національне обстеження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III) виявило, що зниження концентрації 25(OH)D пов'язане зі збільшенням частоти випадків підвищення вмісту альбуміну в сечі в загальній популяції. Встановлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D та діабетичною нефропатією. З прогресуванням діабетичної нефропатії недостатність вітаміну D стає більш серйозною [22]. Поширеність дефіциту вітаміну D є дуже високою у пацієнтів із захворюваннями нирок. Це пояснюється тим, що зниження активності CYP27b1 в епітеліальних клітинах проксимальних звивистих канальців інгібує вироблення $1,25(OH)_2D_3$, порушуючи при цьому функцію реабсорбції 25(OH)D. Водночас підвищений рівень фактора росту фібробластів пригнічує біосинтез $1,25(OH)_2D_3$ [23].

Клінічні дослідження показали, що показник виживання пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) може бути збільшений за рахунок активного лікування вітаміном D, оскільки дефіцит вітаміну D є одним з найважливіших факторів ризику для пацієнтів із ХХН [24]. Вітамін D та його аналоги значно покращують функцію нирок, зменшують співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі та покращують швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із ХХН [21]. Механізми залежать не тільки від регуляції рівня кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону у крові, а й від зменшення клубочкового склерозу та інтерстиціального фіброзу [23].

При пошкодженнях нирок подоцити слугують останніми воротами фільтраційного бар'єра нирок, і їх пошкодження призведе до виникнення протеїнурії, що ще більше посилить пошкодження нирок. Діабетична нефропатія вважається одним із подоцитарних захворювань [25]. Подоцити, що становлять зовнішній шар клубочкової фільтрації, є високодиференційованими епітеліальними клітинами в базальній мембрані клубочка. Вони відіграють ключову роль у регуляції клубочкової фільтрації в нирках. Відростки стопи є важливою частиною клубочкового фільтруючого бар'єра, запобігаючи фільтрації білків та інших макромолекул у сечі [26]. За деякими даними, $1,25(OH)_2D_3$ може сприяти експресії нефрину, що є ключовим компонентом щілинної діафрагми, утвореної між сусідніми перехрещеними відростками стопи [27].

Антипротеїнурійний ефект вітаміну D та його аналогів зумовлений пригніченням апоптозу подоцитів, спричиненого гіперглікемією. Вчені виявили, що $1,25(OH)_2D_3$ пригнічує апоптоз подоцитів, індукований високим рівнем глюкози, скасовуючи фосфорилювання ERK (extracellular signal-regulated kinase), інгібуючи активність p38 [27].

Дослідники провели метааналіз з метою оцінити вплив добавок вітаміну D на функцію нирок, запалення та контроль глікемії у хворих на діабетичну нефропатію. Результати показали, що добавки вітаміну D, включаючи кальцитріол та альфакальцидол і $1,25(OH)_2D_3$, справляють корисний вплив на білок у добовій сечі й індекс запалення та зменшують С-реактивний білок, але не впливають на рівень глікозильованого гемоглобіну, сироваткового креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації у хворих з діабетичною нефропатією. Крім того, аналіз, заснований на різних типах добавок вітаміну D, показав значне зниження швидкості екскреції альбуміну з сечею та TNF-α у пацієнтів, яким призначали кальцитріол [28].

Паракальцитол, аналог вітаміну D третього покоління, широко використовується для профілактики та лікування діабетичної нефропатії, що призводить до меншої кількості епізодів гіперфосфатемії та гіперкальціємії порівняно з кальцитріолом [29]. Паракальцитол справляє плейотропну й антиоксидантну дію на клітинний гомеостаз. У 2010 році масштабне рандомізоване контрольоване дослідження VITAL показало, що як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і у хворих на діабетичну нефропатію, які протягом 24 тижнів отримували 2 мкг паракальцитолу, зменшилась залишкова екскреція альбуміну. Протягом усієї фази лікування швидкість екскреції альбуміну з сечею також значно знизилася і досягла свого піку — 28 % на 12-му тижні. Крім того, систолічний артеріальний тиск значно знизився на 4-му тижні, а потім залишився стабільним [30].

Діабетична стопа

Діабетична стопа — тяжке ускладнення ЦД, що може призвести до інвалідизації внаслідок ампутації кінцівки. Це ускладнення справляє значний вплив на фізичний і психоемоційний стан пацієнта, а його лікування потребує значних коштів, тому пошук профілактичних заходів є дуже актуальним. Метааналіз,

опублікований у 2019 році, демонструє зв'язок між вітаміном D та синдромом діабетичної стопи і зазначає, що значний дефіцит вітаміну D пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення цієї патології [31]. Вітамін D відіграє захисну роль в імунній та судинній системах, покращує глікемічний контроль і загоювання ран [32].

Щодо механізмів дії, то відомо, що вітамін D може інгібувати проліферацію Т-лімфоцитів і гальмувати секрецію Т-хелперних цитокінів 1-го типу (наприклад, γ-інтерферону та інтерлейкіну-2), при цьому прискорюючи вироблення Т-хелперних цитокінів 2-го типу [33], що зумовлює більш швидке загоєння ран [34]. Інше дослідження показало, що кальцитріол, найактивніший метаболіт вітаміну D, не тільки збільшує проангіогенні фактори в кератиноцитах, але й індукує експресію антимікробних пептидів на моделі діабетичної стопи [35].

Клінічні дослідження виявили позитивний вплив вітаміну D на виразки діабетичної стопи. А саме: прийом 50 000 ОД кожні 2 тижні протягом 12 тижнів значно зменшує довжину, ширину та глибину виразки. Лабораторно визначали зниження концентрації інсуліну, глікованого гемоглобіну (HbA1c), підвищення чутливості до інсуліну та зниження ЛПНЩ, С-реактивного білка і ШОЕ [36]. Аналогічні дослідження з сульфатом цинку [37], омега-3 жирними кислотами [38] та сульфатом магнію [39] показали дещо гірші результати загоєння виразок.

Скринінг дефіциту вітаміну D та вживання його у вигляді дієтичних добавок можуть бути корисними для профілактики виникнення виразок діабетичної стопи та поліпшення прогнозу пацієнтів з ЦД 2-го типу [34]. Також вітамін D може бути бажаним додатком у комплексній терапії синдрому діабетичної стопи [32].

Висновки

Вітамін D не тільки бере участь в обміні кальцію та фосфору, але й впливає на обмін глюкози. Моніторинг рівня вітаміну D є важливим в осіб із ЦД 1-го та 2-го типів, оскільки його дефіцит/недостатність може бути предиктором розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Корекція рівня вітаміну D призводить до поліпшення стану пацієнтів із діабетичною ретинопатією внаслідок зменшення судинної ендотеліальної дисфункції, з нейропатією — завдяки зниженню апоптозу нейронів, а також із нефропатією — знижуючи клубочковий склероз та інтерстиціальний фіброз. Нормалізація рівня вітаміну D у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи забезпечує прискорення загоєння ран.

Перспективними є рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі клінічні дослідження з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D і визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів із цукровим діабетом та його ускладненнями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2018 Mar 19;10(3):375. doi: 10.3390/nu10030375.

2. Federico G, Genoni A, Puggioni A, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. Pediatr Diabetes. 2018 Aug;19(5):923-929. doi: 10.1111/pedi.12673.

3. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. Diabetes. 2012 Jan;61(1):175-8. doi: 10.2337/db11-0875.

4. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. Am J Clin Nutr. 2003 Dec;78(6):1128-34. doi: 10.1093/ajcn/78.6.1128.

5. Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus-A Narrative Review. Molecules. 2018 Dec 24;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.

6. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020 Nov;74(11):1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.

7. Kawahara T, Suzuki G, Inazu T, et al. Rationale and design of Diabetes Prevention with active Vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. BMJ Open. 2016 Jul 7;6(7):e011183. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011183.

8. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.

9. Pasiechko NV, Kulchinska VM, Naumova LV, et al. Valuation of vitamin D concentration influence onto the indemnification degree of the diabetes mellitus and patients' life quality level. Problems of Endocrine Pathology. 2017;62(4):12-22. doi: 10.21856/j-PEP.2017.4.02.

10. Pankiv I. Vitamin D: New Aspects of Application, Effective Doses. The Current State of the Problem. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2021;17(1):38-42, doi:10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.

11. Jamali N, Wang S, Darjatmoko SR, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25(OH)2D3. PLoS One. 2017 Dec 22;12(12):e0190131. doi: 10.1371/journal.pone.0190131.

12. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Dec;22(4):715-727. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4.

13. Liang Y, Liu Y, Lai W, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 treatment attenuates osteopenia, and improves bone muscle quality in Goto-Kakizaki type 2 diabetes model rats. Endocrine. 2019 Apr;64(1):184-195. doi: 10.1007/s12020-019-01857-5.

14. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2017 Mar 20;9(3):307. doi: 10.3390/nu9030307.

15. Alam U, Amjad Y, Chan AW, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy. J Diabetes Res 2016; 2016:6156217.doi: 10.1155/2016/6156217.

16. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D Insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes. Endocr Pract. 2015 Feb;21(2):174-81. doi: 10.4158/EP14332.OR.

17. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2015 May;38(5):513-8. doi: 10.1007/s40618-014-0210-6.

18. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. Acta Neurol Belg. 2015 Mar;115(1):47-52. doi: 10.1007/s13760-014-0304-0.

19. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al; FIELD Study Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):521-8. doi: 10.2337/dc14-0180.

20. El-Sawaf ES, Saleh S, Abdallah DM, Ahmed KA, El-Abhar HS. Vitamin D and rosuvastatin obliterate peripheral neuropathy in a type-2 diabetes model through modulating Notch1, Wnt-10α, TGF-β and NRF-1 crosstalk. Life Sci. 2021 Aug 15;279:119697. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119697.

21. Zhang X, Song Z, Guo Y, Zhou M. The novel role of TRPC6 in vitamin D ameliorating podocyte injury in STZ-induced diabetic rats. Mol Cell Biochem. 2015 Jan;399(1-2):155-65. doi: 10.1007/s11010-014-2242-9.

22. Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, Jafer M, Inamdar AS. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. J Diabetes Metab Disord. 2015 Jul 15;14:58. doi: 10.1186/s40200-015-0186-6.

23. Yang S, Li A, Wang J, et al. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. Curr Med Chem. 2018;25(27):3256-3271. doi: 10.2174/0929867325666180214122352.

24. Sanchez-Niño MD, Bozic M, Córdoba-Lanús E, et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Mar 15;302(6):F647-57. doi: 10.1152/ajprenal.00090.2011.

25. Guo J, Lu C, Zhang F, et al. VDR Activation Reduces Proteinuria and High-Glucose-Induced Injury of Kidneys and Podocytes by Regulating Wnt Signaling Pathway. Cell Physiol Biochem. 2017;43(1):39-51. doi: 10.1159/000480315.

26. Lei M, Liu Z, Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. Biomed Res Int. 2020 Jul 11;2020:4137268. doi: 10.1155/2020/4137268.

27. Li YC. Vitamin D receptor signaling in renal and cardiovascular protection. Semin Nephrol. 2013 Sep;33(5):433-47. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.07.005.

28. Wang Y, Yang S, Zhou Q, Zhang H, Yi B. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Blood Press Res. 2019;44(1):72-87. doi: 10.1159/000498838.

29. Wan J, Li P, Liu DW, et al. GSK-3β inhibitor attenuates urinary albumin excretion in type 2 diabetic db/db mice, and delays epithelial-to-mesenchymal transition in mouse kidneys and podocytes. Mol Med Rep. 2016 Aug;14(2):1771-84. doi: 10.3892/mmr.2016.5441.

30. Eren Z, Günal MY, Bakir EA, et al. Effects of paricalcitol and aliskiren combination therapy on experimental diabetic nephropathy model in rats. Kidney Blood Press Res. 2014;39(6):581-90. doi: 10.1159/000368471.

31. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. Nutr Diabetes. 2019 Mar 11;9(1):8. doi: 10.1038/s41387-019-0078-9.

32. Kurian SJ, Miraj SS, Benson R, et al. Vitamin D Supplementation in Diabetic Foot Ulcers: A Current Perspective. Curr Diabetes Rev. 2021;17(4):512-521. doi: 10.2174/1573399816999201012195735.

33. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Oct;97(1-2):93-101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.

34. Xiao Y, Wei L, Xiong X, Yang M, Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 16;11:564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738.

35. Trujillo V, Marín-Luevano P, González-Curiel I, et al. Calcitriol promotes proangiogenic molecules in keratinocytes in a diabetic foot ulcer model. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Nov;174:303-311. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.013.

36. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Diabetes Complications. 2017 Apr;31(4):766-772. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017.

37. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Wound Repair Regen. 2017 May;25(3):512-520. doi: 10.1111/wrr.12537.

38. Soleimani Z, Hashemdokht F, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Diabetes Complications. 2017 Sep;31(9):1394-1400. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.010.

39. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2018 Feb;181(2):207-215. doi: 10.1007/s12011-017-1056-5.

40. Xiao Y, Wei L, Xiong X, Yang M, Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 16;11:564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738.

Отримано/Received 29.12.2021
Рецензовано/Revised 18.01.2022
Прийнято до друку/Accepted 27.01.2022

Information about authors
Alina Urbanovych, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; https://orcid.org/0000-0003-3676-7345
Solomiia Shykula, post-graduate student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomiashykula@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5319-6129

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.M. Urbanovych, S.I. Shykula
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Vitamin D and diabetes mellitus

Abstract. Vitamin D is a very important prohormone that needs for maintaining homeostasis and harmonious work of the endocrine system. This review article shows the impact of vitamin D on diabetes mellitus and its complications, such as diabetic retinopathy, nephropathy, neuropathy, and diabetic foot. The authors used databases PubMed and Google Scholar to find literature data. The review determines the benefits of vitamin D supplements to correct mineral, carbohydrate, and lipid metabolism. The results of several meta-analyses are presented, which both confirm the relationship between vitamin D deficiency and diabetes mellitus or doubt its existence. The probable mechanisms of vitamin D influence on the development of diabetic retinopathy at the cellular and molecular levels are highlighted. In particular, the effect of this vitamin on the immune system through the regulation of cytokine levels is demonstrated. A significant association between vitamin D deficiency and the development of diabetic peripheral neuropathy has been shown. The effect of vitamin D supplements on renal function, inflammation, and glycemic control in patients with diabetic kidney disease has been demonstrated. The authors analyzed the effect of vitamin D compared with other nutrients on the treatment of diabetic foot ulcers. The importance of vitamin D for improving glycemic control and wound healing is emphasized. In conclusion, the screening of patients with diabetes mellitus for vitamin D deficiency and the use of this supplement to prevent and treat microvascular and macrovascular diabetic complications are recommended. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials are promising to further investigate the mechanisms of vitamin D exposure and determine the appropriate adequate dose for patients with diabetes mellitus and its complications.

Keywords: vitamin D; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic neuropathy; diabetic nephropathy; diabetic foot syndrome