

УДК 612.67:616.94-08:615.03

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199128

Паньків І.В. 

ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

## Основные и плейотропные эффекты витамина D у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(1):50-57. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199128

**Резюме.** Витамин D, будучи исходно биологически неактивным, превращается в организме в активную форму, взаимодействующую с ядерными рецепторами многих тканей и органов. Вследствие этого сегодня витамин D признан D-гормоном, хотя, следуя исторической традиции, его продолжают называть витамином. Основная роль витамина D сводится к регуляции кальциевого гомеостаза, что во многом связано с влиянием на кишечную абсорбцию ионов кальция и ремоделированием (формированием и резорбцией) костей. Однако в последние десятилетия было выявлено еще по крайней мере 5 областей физиологии, в которых витамин D уверенно проявляет свои функции: врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; секреция инсулина  $\beta$ -клетками и другие аспекты поддержания гомеостаза глюкозы; работа сердца и регуляция артериального давления; развитие мозга и плода. Наша статья посвящена третьей из перечисленных областей — применению витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2). В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что витамин D важен для адекватной секреции инсулина и нормализации уровня глюкозы в плазме крови. В клинических работах была установлена взаимосвязь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и риском развития обоих типов сахарного диабета. Показана эффективность витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета. Важное значение имеет тот факт, что витамин D проявляет дополнительные плейотропные эффекты, выявленные у пациентов с СД2: нормализует артериальное давление, липиды крови, индекс массы тела, борется с хроническим воспалением, препятствует развитию ретинопатии и диабетической периферической нейропатии. Назначение витамина в больших дозах (2000–4000 МЕ/день или больше) приводит к развитию желаемого эффекта в краткосрочных режимах терапии (3–6 месяцев). Если врач имеет дело с СД1, должны использоваться такие же большие дозы витамина.

**Ключевые слова:** витамин D; сахарный диабет

### Введение

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Однако в отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как он: а) биологически неактивен; б) за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную гормональную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и в) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и орга-

нов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название «D-гормон». При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D [1].

Существует шесть разновидностей витамина D ( $\text{D}_2$ – $\text{D}_7$ ). Витамин  $\text{D}_2$  (эргокальциферол) образуется под действием солнечного света в растениях, грибах и некоторых простейших и может быть употреблен с пищей. Витамин  $\text{D}_3$  (холекальциферол) образуется в коже человека под действием солнечного света. Ис-

© 2020. 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 корреспонденции: Паньків Іван Владимирович, доктор медичинських наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вище державне навчальне закладення України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, г. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

For correspondence: Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

следования показывают, что достаточно находиться на солнце 5–30 мин в интервале времени с 10 до 15 ч два раза в неделю с попаданием света на лицо, руки, ноги или спину, чтобы синтезировалось достаточное количество витамина D. Однако, несмотря на простой способ его получения, низкий статус витамина D определяют у 50–80 % населения (если за низкий уровень принимают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови < 30 нг/мл) или у 20–40 % населения (если за низкий уровень принимают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл). На сегодняшний день нет единого мнения о том, какой же уровень витамина D в сыворотке крови считать низким [2–5].

Синтез витамина D и его метаболический путь представлены на рис. 1. Под воздействием ультрафиолета солнечного света в коже образуется витамин D<sub>3</sub>. Кроме того, витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> могут поступать в организм человека с продуктами, в виде биодобавок и лекарственных средств. В любом случае в печени происходит превращение витамина D в 25-гидроксивитамин D, обозначаемый химическими символами 25(OH)D. Именно по уровню 25(OH)D в сыворотке крови судят о том, достаточно ли витамина D в организме человека (см. выше). Далее в почках происходит превращение 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D, обозначаемый химическими символами 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Эта форма является активной гормональной формой витамина D (D-гормон, см. выше). Именно она ответственна за основные биологические эффекты, проявляемые витамином в организме человека [6].

Как видим, метаболические пути витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> одинаковы, поэтому мы обозначали их без индексов, просто буквой D (например, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D). Однако следует помнить, что активность витамина D<sub>2</sub> составляет только 1/3 от таковой у витамина D<sub>3</sub> [7].

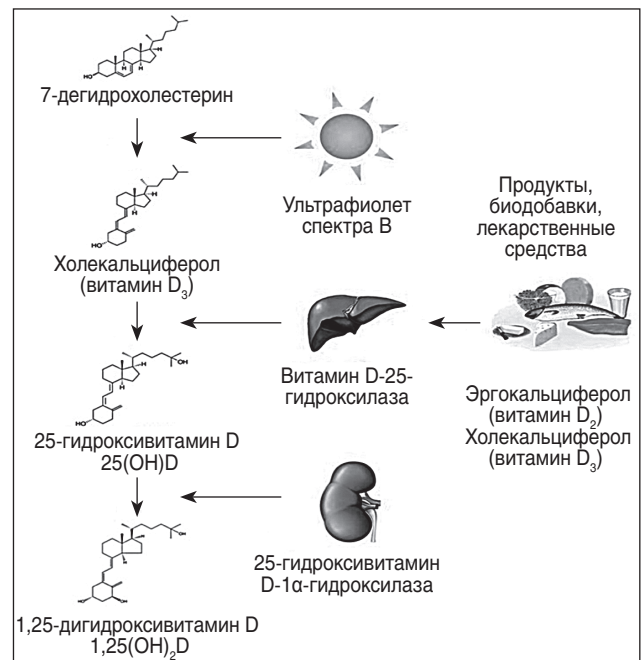
В литературе была хорошо описана роль витамина D в регуляции кишечной абсорбции ионов кальция и ремоделировании (формировании и резорбции) костей. Помимо почек, способность продуцировать D-гормон и высвобождать его в кровоток была обнаружена еще более чем у 10 внепочечных органов, которые высвобождают D-гормон паракринно (местно). В сумме почечный и внепочечный D-гормон воздействуют более чем на 36 клеточных типов (на них расположены рецепторы к витамину D, обозначаемые VDR), что генерирует оптимальные ответы в системе поддержания кальциевого гомеостаза [7].

Исследования не стояли на месте, и в последние десятилетия VDR были обнаружены также во многих других тканях и органах, не связанных приоритетно с кальциевым обменом. В соответствии с этим сегодня выделяют по крайней мере 5 областей физиологии, в которых витамин D уверенно проявляет свои функции: врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; секреция инсулина β-клетками и другие аспекты поддержания гомеостаза глюкозы; работа сердца и регуляция артериального давления; развитие мозга и плода [7], причем эти области могут перекрываться и взаимно дополнять друг друга.

Учитывая актуальность темы, мы посвятили нашу статью третьей из перечисленных областей — применению витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2). Наиболее просто связь между витамином D и диабетом может быть понята из результатов наблюдательных исследований: в них было продемонстрировано, что в северных широтах, где воздействие солнечного света ограничено, распространенность СД1 также повышена [8].

В обзоре 2019 г., посвященном профилактическим эффектам витамина D в отношении СД2, представлены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых были получены те или иные положительные результаты, в ряде исследований отсутствовали какие-либо эффекты, 1 исследование еще не завершено. Авторы объяснили такую картину гетерогенностью исследований в отношении дизайна, длительности, вида назначенного лечения (витамин D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub>, большая или меньшая доза, с кальцием или без него и др.), характеристики пациентов и т.д. [9].

Мы нуждались в расширении анализируемых данных и поэтому при изложении клинических работ опирались на результаты систематических обзоров и метаанализов. Количество включенных в них исследований варьировало в основном от 7 до 26, тип исследований мог быть разным (РКИ, наблюдательные). На примере уже упоминавшейся нами работы [9] хотелось бы показать ориентировочные диапазоны доз, в которых назначался витамин D: при ежедневном приеме — 1000–6000 МЕ, при еженедельном приеме — 40 000–50 000 МЕ, при однократном введении — 100 000–300 000 МЕ внутримышечно.



**Рисунок 1. Синтез витамина D и его метаболический путь [6]**

**Примечание: метаболиты витамина D транспортируются в кровь в связанном состоянии: 85–88 % — с витамин-D-связывающим белком (DBP), 12–15 % — с альбумином.**

## Обоснование роли витамина D в регуляции уровня глюкозы

### Данные экспериментальных исследований

В одном из ранних исследований, выполненном на перфузируемых поджелудочных железах крыс, было продемонстрировано, что витамин D и его метаболиты являются эссенциальными для нормальной секреции инсулина [10]. Позднее роль витамина D в секреции инсулина была подтверждена на изолированных островках Лангерганса из поджелудочных желез крыс [11].

Параллельно с исследованиями *in vitro* выполнялись также исследования *in vivo*. В одной из таких работ было изучено влияние содержания витамина D в организме на секрецию инсулина у крыс. При выполнении внутривенного теста на толерантность к глюкозе у крыс без дефицита витамина D показатель KG составил  $504 \pm 15$ , у крыс с дефицитом витамина D —  $641 \pm 28$ . Показатель KG отражает функцию площади под кривой толерантности к глюкозе; повышение его значения указывает на выраженное снижение глюкозоопосредованной секреции инсулина в группе животных с дефицитом витамина D по сравнению со второй группой. Полученные результаты подтверждают концепцию о том, что витамин D играет физиологическую роль в секреции инсулина [12].

В другой работе было изучено влияние однократной подкожной инъекции активного метаболита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на толерантность к глюкозе и секрецию инсулина. У крыс с дефицитом витамина D клиренс глюкозы был нарушен ( $\text{KG} = 912 \pm 37$ ), но спустя 3 часа после введения упомянутого метаболита клиренс существенно улучшался ( $\text{KG} = 676 \pm 13$ ) и поддерживался на этом уровне в течение 20 часов ( $\text{KG} = 688 \pm 24$ ). Это улучшение соответствовало усилению глюкозоиндуцированной секреции инсулина. Спустя 3 ч после введения  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  пик секреции инсулина был повышен на 170 % от контрольных значений. Таким образом, у крыс с дефицитом витамина D наблюдалась быстрая нормализация/стимуляция секреции инсулина и толерантности к глюкозе после однократного введения  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [13].

С целью изучить функциональную роль витамина D в эндокринной части поджелудочной железы были выведены мыши, экспрессирующие функционально неактивные мутантные VDR (рецепторы к витамину D). У этих мышей тощачковый уровень глюкозы в крови не отличался от такового у здоровых мышей. Однако, когда им выполняли пероральную или подкожную глюкозную нагрузку, уровень глюкозы в крови повышался, а максимальный сывороточный уровень инсулина был снижен приблизительно на 60 %. Уровни матричных РНК (мРНК) инсулина также были снижены. Следовательно, у мышей с мутантными рецепторами к витамину D наблюдалось нарушение синтеза и секреции инсулина [14].

В одном из обзоров при подведении итогов экспериментальных исследований было отмечено, что иммунная система VDR- или витамин-D-дефицитных мышей в основном нормальна, но демонстрирует повышенную чувствительность к аутоиммунным заболе-

ваниям, таким как воспалительная болезнь кишечника и сахарный диабет 1-го типа, после воздействия predisposing факторов [15].

Выше приведен далеко не полный перечень экспериментальных исследований, на сегодняшний день их выполнено значительно больше. В этих исследованиях отчетливо продемонстрировано, что витамин D важен для адекватной секреции инсулина и нормализации уровня глюкозы в плазме крови.

### Данные клинических исследований

Большое значение имеют работы, в ходе которых было изучено соотношение между концентрацией витамина D в организме человека и риском развития сахарного диабета.

В одном из метаанализов проспективных исследований изучили взаимосвязь между содержанием  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови и частотой развития СД2. В результате при сравнении более высоких и более низких уровней  $25(\text{OH})\text{D}$  относительный риск СД2 составил 0,62 (95% ДИ 0,54–0,70). Регрессионный анализ показал, что более высокие уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  монотонно связаны с более низким риском сахарного диабета. Эта обратная связь не зависела от пола, длительности наблюдения, размера исследуемых групп, диагностических критериев диабета и метода определения концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$ . Анализ трендов выявил, что увеличение содержания  $25(\text{OH})\text{D}$  на каждые 10 нмоль/л сопровождалось 4% снижением риска развития СД2 [16].

Несколькими годами позже был выполнен сходный метаанализ, в котором был оценен риск развития обеих форм сахарного диабета. Было выяснено, что пациенты с СД1 и СД2 имели более низкое содержание  $25(\text{OH})\text{D}$  по сравнению с участниками без диабета [17].

Представляло интерес, сохраняются ли описанные выше закономерности в специфических возрастных подгруппах — у пожилых людей и детей.

В соответствующем систематическом обзоре и метаанализе (средний возраст 67,7 года, медиана длительности наблюдения за участниками 7,7 года) было выяснено, что более низкие уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  были связаны с более высоким риском развития СД2 (с учетом всех поправок: относительный риск 1,17; 95% ДИ 1,03–1,33;  $p = 0,02$ ) по сравнению с более высокими уровнями  $25(\text{OH})\text{D}$ . Таким образом, наличие гиповитаминоза D влекло за собой увеличение риска развития СД2 у пожилых людей в последующие годы жизни. Для окончательного подтверждения этих данных требуется проведение лонгитюдных исследований [18].

В другом метаанализе, включавшем 10 исследований, было продемонстрировано, что сывороточный уровень витамина D был достоверно ниже у детей с СД1 по сравнению со здоровым контролем [19].

Перечень исследований, подобных приведенным выше, можно продолжать — на сегодняшний день их выполнено достаточно много. В этих исследованиях было отчетливо установлено, что низкое содержание витамина D связано с более высоким риском развития СД1 и СД2.

## Механизмы действия витамина D при сахарном диабете

Хорошо известно, что развитие СД1 связано с аутоиммунной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [20]. Лечебный эффект витамина D при СД1 связывают со способностью данного вещества проявлять иммунодепрессивные свойства [21].

Врожденный иммунитет во многом связан со способностью цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), натуральных киллеров (NK), макрофагов и моноцитов инициировать первоначальный неспецифический ответ при повреждении тканей или внедрении патогенных организмов. Воздействуя на ряд механизмов, витамин D предотвращает избыточную активацию врожденного иммунитета и, соответственно, появление тех повреждений, которые могли бы произойти [21].

Дендритные клетки связывают между собой врожденный и адаптивный иммунитет. Они фагоцитируют антиген и выстраивают его на поверхности своих мембран, делая доступным для других иммунных клеток. В результате запускаются процессы адаптивного иммунитета. Витамин D подавляет созревание дендритных клеток, усиливает их апоптоз, уменьшает их антигенпрезентирующую способность [21].

Адаптивный иммунитет включает в себя способность Т-лимфоцитов продуцировать цитокины и В-лимфоцитов — продуцировать иммуноглобулины (антитела). Витамин D ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов, подавлял высвобождение из них провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ ) и усиливал высвобождение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ). Кроме того, витамин D ингибировал пролиферацию В-лимфоцитов и подавлял продукцию ими иммуноглобулинов [21–25].

Лечебный эффект витамина D при СД2 связывают со способностью данного вещества увеличивать секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, повышать чувствительность к инсулину в периферических тканях и уменьшать выраженность системного воспаления [9, 21].

Например, секреция инсулина  $\beta$ -клетками может быть усилена за счет способности витамина D модулировать кальциевые потоки в этих клетках, уменьшать их апоптоз. Повышение чувствительности к инсулину в жировой и мышечной ткани связано прежде всего с увеличением количества инсулиновых рецепторов. Борьба с системным воспалением включает в себя защиту от воздействия цитокинов, снижение концентрации ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B). Эти и многие другие важнейшие механизмы кратко представлены на рис. 2.

## Эффективность назначения витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа

### Лечение сахарного диабета

Для оценки лечебных эффектов витамина D из базы Pubmed были отобраны все систематические обзоры и метаанализы, опубликованные в период 2015–2019 гг. и включавшие в своем названии слова «vitamin D» и «diabetes». Данные, опубликованные в резюме этих исследований, представлены в табл. 1. В общей сложности было выявлено 7 таких публикаций, одна по СД1 и шесть по СД2.

Наличие только одного систематического обзора по СД1, включавшего всего 7 РКИ, говорит о необходимости проведения дальнейших исследований у пациентов с данной формой диабета. При этом предварительные результаты свидетельствуют об эффективном лечебном воздействии витамина D на СД1.

В систематических обзорах и/или метаанализах по СД2 был отмечен тот или иной положительный лечебный эффект:

- в 1 случае — в краткосрочных режимах терапии;
- в 1 случае эффект витамина D был более выражен при использовании больших доз, в краткосрочных режимах терапии, в специфических подгруппах пациентов (без ожирения, с Ближнего Востока, с дефицитом витамина D, с оптимальным гликемическим контролем в исходных условиях);



Рисунок 2. Функции витамина D, связанные с гомеостазом глюкозы [9]

- в 1 случае — в специфических подгруппах пациентов (без ожирения, с дефицитом витамина D);
- в 1 случае отмечено слабое снижение HbA<sub>1c</sub>;
- в 1 случае витамин D был эффективен в подгруппе пациентов с плохим контролем сахарного диабета (HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % (≥ 64 ммоль/моль)).

В этих систематических обзорах и/или метаанализах, где была подтверждена разной степени эффективность витамина D, было отмечено повышение концентрации сывороточного уровня 25(OH)D (в 2 случаях); уменьшение содержания гликированного гемоглобина (в 3 случаях), тощакового уровня глюкозы (в 2 случаях при проведении подгруппового анализа), инсулина (в 1 случае); снижение инсулинорезистентности (в 2 случаях).

### Профилактика сахарного диабета

С теми же критериями поиска, которые были описаны выше, в базе Pubmed был идентифицирован один систематический обзор и метаанализ [35], в рамках которого витамин D назначали лицам без диабета для профилактики возникновения СД2.

В данной работе назначение витамина D не приводило к достоверному снижению тощакового уровня глюкозы, инсулинорезистентности и предотвращению СД2 при обобщенном анализе лиц без диабета из 28 РКИ. Однако достоверные различия были получены, когда участников стратифицировали по их исходным характеристикам:

- тощаковый уровень глюкозы снижался у лиц с индексом массы тела < 25 и у тех, у которых 25(OH)D находился в диапазоне 20–30 нг/мл;
- инсулинорезистентность снижалась у лиц, у которых 25(OH)D превышал 30 нг/мл;
- риск развития СД2 снижался у лиц с преддиабетом и у тех, у кого индекс массы тела находился в диапазоне 25–30;
- предотвращение СД2 было более эффективным, если витамин D использовался в дозе > 2000 МЕ/день и когда его прием осуществляли без кальция.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективном профилактическом воздействии витамина D на риск возникновения СД2 у лиц без диабета.

**Таблица 1. Результаты систематических обзоров и/или метаанализов применения витамина D при сахарном диабете 1-го и 2-го типа с лечебной целью**

| Ссылка на систематический обзор и/или метаанализ   | Кол-во и тип включенных исследований   | Результаты   |
|--|--|--|
| <b>Сахарный диабет 1-го типа</b>   |  |  |
| Gregoriou E. et al., 2017 [26]   | 7 РКИ  | Положительные эффекты в отношении ежедневной дозы инсулина, тощакового С-пептида, стимулированного С-пептида   |
| <b>Выводы авторов</b>  |  |  |
| Прием витамина D в форме холекальциферола, по-видимому, эффективен в лечении пациентов с СД1 за счет ослабления естественной динамики болезни  |  |  |
| <b>Сахарный диабет 2-го типа</b>   |  |  |
| Hu Z. et al., 2019 [27]  | 19 РКИ   | ↓ HbA <sub>1c</sub><br>↓ инсулинорезистентность (НОМА-IR)<br>↓ уровень инсулина  |
| Swart K.M. et al., 2018 [28]   | 12 РКИ   | ↓ паратиреоидный гормон<br>↓ холестерин ЛПНП   |
| Li X. et al., 2018 [29]  | 20 РКИ   | ↑ сывороточный уровень 25(OH)D<br>↓ инсулинорезистентность (НОМА-IR)   |
| Wu C. et al., 2017 [31]  | 24 РКИ для HbA <sub>1c</sub><br>18 РКИ для тощакового уровня глюкозы                       | В общей популяции:<br>↓ HbA <sub>1c</sub><br>При подгрупповом анализе:<br>↓ HbA <sub>1c</sub><br>↓ тощаковый уровень глюкозы                                   |
| Lee C.J. et al., 2017 [32]   | 19 РКИ для HbA <sub>1c</sub><br>16 РКИ для тощакового уровня глюкозы                       | ↓ HbA <sub>1c</sub>  |
| Krul-Poel Y.H. et al., 2017 [33]   | 18 РКИ для 25(OH)D<br>19 РКИ для HbA <sub>1c</sub><br>13 РКИ для тощакового уровня глюкозы | В общей популяции:<br>↑ сывороточный уровень 25(OH)D<br>При подгрупповом анализе:<br>↓ тощаковый уровень глюкозы при HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 % (≥ 64 ммоль/моль) |
| <b>Выводы авторов</b>  |  |  |
| Прием витамина D у пациентов с СД2 может снижать HbA <sub>1c</sub> , инсулинорезистентность и уровень инсулина при краткосрочном назначении. Это означает, что витамин D может быть рассмотрен в качестве терапевтического средства наряду с другими подходами к лечению СД2 |  |  |

**Примечания:** РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

## Плейотропные эффекты витамина D у пациентов с сахарным диабетом

**Артериальная гипертензия.** В самом первом метаанализе, изучавшем влияние витамина D на уровень давления у пациентов с СД2, было обнаружено, что витамин достоверно снижал диастолическое давление ( $-0,160$  мм рт.ст.; 95% ДИ от  $-0,298$  до  $-0,022$ ;  $p = 0,023$ ), но не влиял на систолическое давление [36]. В более позднем метаанализе были получены противоположные результаты: витамин D снижал систолическое давление ( $-0,97$  мм рт.ст.; 95% ДИ от  $-1,94$  до  $-0,001$ ;  $p = 0,050$ ), но не влиял на диастолическое давление [37].

По-видимому, можно заключить, что витамин D действительно оказывает снижающее влияние на величину артериального давления у пациентов с СД2. Однако составляющую этого снижения (систолическая, диастолическая или обе) и величину эффекта необходимо уточнять в дополнительных исследованиях.

**Липиды крови.** В метаанализе, в рамках которого изучали влияние приема витамина D на липидный профиль пациентов с СД2, было обнаружено, что витамин достоверно снижал сывороточные уровни общего холестерина ( $-3,74$  мг/дл; 95% ДИ от  $-7,13$  до  $-0,34$ ;  $p = 0,031$ ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП;  $-2,55$  мг/дл; 95% ДИ от  $-4,83$  до  $-0,26$ ;  $p = 0,029$ ), но не влиял на триглицериды и мало влиял на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) [38].

**Индекс массы тела.** В систематическом обзоре и метаанализе было подтверждено, что дефицит витамина D связан с увеличением индекса массы тела как у пациентов с СД2, так и у лиц без диабета [39]. В то же время включение витамина D в программы похудения гетерогенной группы участников (здоровые, после наступления менопаузы, пациенты с СД2 и т.д.) приводило к достоверному снижению индекса массы тела и окружности талии, но не влияло на снижение веса [40].

Следовательно, эффект витамина D в отношении снижения индекса массы тела является весьма вероятным.

**Хроническое воспаление.** В систематическом обзоре и метаанализе было подтверждено, что прием витамина D уменьшает выраженность хронического низкоинтенсивного воспаления у пациентов с СД2. Это следовало из того, что данный витамин снижал уровень С-реактивного белка (стандартизованная разность средних  $-0,23$ ; 95% ДИ от  $-0,37$  до  $-0,09$ ;  $p = 0,002$ ), TNF- $\alpha$  ( $-0,49$ ; 95% ДИ от  $-0,84$  до  $-0,15$ ;  $p = 0,005$ ), скорость оседания эритроцитов ( $-0,47$ ; 95% ДИ от  $-0,89$  до  $-0,05$ ;  $p = 0,03$ ) и повышал уровень лептина ( $0,42$ ; 95% ДИ  $0,04-0,81$ ;  $p = 0,03$ ). Не было отмечено влияния витамина на адипонектин, IL-6 и E-селектин [41].

В еще одном систематическом обзоре и метаанализе прием витамина D пациентами с СД2 приводил к достоверному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка на  $0,45$  мкг/мл, но не влиял на TNF- $\alpha$  и IL-6. При проведении подгруппового анализа было обнаружено достоверное снижение высокочувствительного С-реактивного белка на  $0,34$  мкг/мл при дозе витамина  $\leq 4000$  МЕ/день и на  $0,31$  мкг/мл при длительности назначения витамина  $> 12$  недель [42].

Можно сделать вывод, что прием витамина D снижал по крайней мере некоторые маркеры хронического низкоинтенсивного воспаления у пациентов с СД2.

**Диабетическая ретинопатия.** В метаанализе было подтверждено, что дефицит витамина D увеличивает риск развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 [43]. В одном из исследований было продемонстрировано, что назначение в этих условиях витамина D приводило к ослаблению пролиферации и неоваскуляризации в сетчатке, уменьшая выраженность ретинопатии [44]. В другой работе назначение витамина D в дополнение к фотокоагуляции задерживало прогрессирование ретинопатии различной степени тяжести [45].

**Диабетическая периферическая нейропатия.** В метаанализе была установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и формированием/прогрессированием диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД2 [46]. Вместе с тем результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что прием витамина D может достоверно уменьшать выраженность симптомов и боли при диабетической периферической нейропатии [47, 48].

## Выводы

Назначение витамина в больших дозах (2000–4000 МЕ/день или больше) приводит к развитию желаемого эффекта в краткосрочных режимах терапии (3–6 месяцев). Если врач имеет дело с СД1, должны использоваться такие же большие дозы витамина.

Важное значение имеет и тот факт, что витамин D проявляет дополнительные плейотропные эффекты, выявленные у пациентов с СД2: нормализует артериальное давление, липиды крови, индекс массы тела, борется с хроническим воспалением, препятствует развитию ретинопатии и диабетической периферической нейропатии.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## References

1. Schwartz GYa. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. *RMJ*. 2009;(7):477-486. (in Russian).
2. Komba S, Kotake-Nara E, Tsuzuki W. Simultaneous Synthesis of Vitamins D2, D4, D5, D6, and D7 from Commercially Available Phytosterol,  $\beta$ -Sitosterol, and Identification of Each Vitamin D by HSQC NMR. *Metabolites*. 2019 Jun 6;9(6). pii: E107. doi: 10.3390/metabo9060107.
3. Vitamin D: Roles, Benefits, Forms, Serum Levels, Blood Tests. Available from: <https://www.foodtips.org/vitamin-d-roles-benefits-forms-serum-levels-blood-tests/>. Accessed: March 6, 2018.
4. Vitamin D. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed: August 7, 2019.
5. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):287-301. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.008.
6. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 8;19(9). pii: E2663. doi: 10.3390/ijms19092663.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):491S-499S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
8. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin d deficiency in the

- incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:148673. doi: 10.1155/2013/148673.
9. Muñoz-Garach A., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients.* 2019 Mar 16;11(3). pii: E642. doi: 10.3390/nu11030642.
  10. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest.* 1984 Mar;73(3):759-66. doi: 10.1172/JCI111269.
  11. Jeddi S, Syedmoradi L, Bagheripour F, Ghasemi A. The effects of vitamin d on insulin release from isolated islets of rats. *Int J Endocrinol Metab.* 2015 Jan 30;13(1):e20620. doi: 10.5812/ijem.20620.
  12. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology.* 1986 Jul;119(1):84-90. doi: 10.1210/endo-119-1-84.
  13. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology.* 1987 Apr;120(4):1490-7. doi: 10.1210/endo-120-4-1490.
  14. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11. doi: 10.1096/fj.02-0424fj.
  15. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
  16. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1422-8. doi: 10.2337/dc12-0962.
  17. Shen L, Zhuang QS, Ji HF. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res.* 2016 May;60(5):1059-67. doi: 10.1002/mnfr.201500937.
  18. Lucato P, Solmi M, Maggi S, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017 Jun;100:8-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.016.
  19. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin d level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2015 Oct 1;32(4):1591-4. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9198.
  20. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanakakantantsebein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2018 Jan;7(1):R38-R46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
  21. Harinarayan C.V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2014 Apr-Jun;13(2):163-81.
  22. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015 Apr 22;7(4):3011-21. doi: 10.3390/nu7043011.
  23. Zhang Z, Chen F, Li J, et al. 1,25(OH)2D3 suppresses proinflammatory responses by inhibiting Th1 cell differentiation and cytokine production through the JAK/STAT pathway. *Am J Transl Res.* 2018 Aug 15;10(8):2737-2746.
  24. Imazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, Nishimura T. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res.* 2006 Feb;27(1):1-9. doi: 10.2220/biomedres.27.1.
  25. Verma R, Singh S, Singh B, et al. Role of Active Vitamin D3 in Immunity. *Indian J Med Biochem.* 2017;21(2):166-175. doi: 10.5005/jp-journals-10054-0043.
  26. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, Lavranos G, Chrysostomou S. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev Diabet Stud.* 2017 Summer-Fall;14(2-3):260-268. doi: 10.1900/RDS.2017.14.260.
  27. Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(14):e14970. doi: 10.1097/MD.00000000000014970.
  28. Swart KM, Lips P, Brouwer IA, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jun 1;107(6):1043-1053. doi: 10.1093/ajcn/nqy078.
  29. 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). pii: E375. doi: 10.3390/nu10030375.
  30. Santos RKF, Brandão-Lima PN, Tete RMDD, Freire ARS, Pires LV. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Mar;34(3). doi: 10.1002/dmrr.2969.
  31. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2017 Aug;73:67-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.006.
  32. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, et al. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications.* 2017 Jul;31(7):1115-1126. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019.
  33. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jan;176(1):R1-R14. doi: 10.1530/EJE-16-0391.
  34. Nigil Haroon N, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2015 Feb 12;14:3. doi: 10.1186/s40200-015-0130-9.
  35. He S, Yu S, Zhou Z, Wang C, Wu Y, Li W. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2018 May;8(5):475-484. doi: 10.3892/br.2018.1074.
  36. Lee KJ, Lee YJ. Effects of vitamin D on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016 Apr;54(4):233-42. doi: 10.5414/CP202493.
  37. Jafari T, Fallah AA, Rostampour N, Mahmoodnia L. Vitamin D ameliorates systolic but not diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Vitam Nutr Res.* 2018 Feb;88(1-2):90-99. doi: 10.1024/0300-9831/a000291.
  38. Jafari T, Fallah A.A., Barani A. Effects of vitamin D on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1259-1268. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.001.
  39. Rafiq S, Jeppesen PB. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018 Aug 28;10(9). pii: E1182. doi: 10.3390/nu10091182.
  40. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 12;55(7). pii: E368. doi: 10.3390/medicina55070368.
  41. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2018 May 1;76(5):380-394. doi: 10.1093/nutrit/nux077.
  42. Yu Y, Tian L, Xiao Y, Huang G, Zhang M. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62-73. doi: 10.1159/000490358.
  43. Luo BA, Gao F, Qin L. 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). pii: E307. doi: 10.3390/

nu9030307.

44. Juber SM. Evaluation Of Vitamin D Supplementation In Management Of Diabetic Retinopathy. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2018;17(3):1-45.

45. Smriti J, Chandra S, Lubhani J. A Study of Vitamin D Supplementation in Diabetic Retinopathy Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *All India Ophthalmological Society Proceedings*. 2017;FP435.

46. Qu GB, Wang LL, Tang X, Wu W, Sun YH. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017 Jun 3;9:25-31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.

47. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al-Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250-6. doi: 10.1159/000375304.

48. Ghadiri-Anari A, Mozafari Z, Gholami S, et al. Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan - Feb;13(1):890-893. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.014.

49. Scott A, Chambers D, Goyder E, O' Cathain A. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2017 May 10;12(5):e0177210. doi: 10.1371/journal.pone.0177210.

50. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):471-5. doi: 10.2337/diacare.25.3.471.

Получено/Received 04.09.2019

Рецензовано/Revised 11.10.2019

Принято в печать/Accepted 08.11.2019 ■

#### Information about author

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Паньків І.В.

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

### Основні і плейотропні ефекти вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу

**Резюме.** Вітамін D, початково біологічно неактивний, перетворюється в організмі на активну форму, що взаємодіє з ядерними рецепторами багатьох тканин і органів. Унаслідок цього сьогодні вітамін D визнаний D-гормоном, хоча за історичною традицією його продовжують називати вітаміном. Основна роль вітаміну D зводиться до регуляції кальцієвого гомеостазу, що багато в чому пов'язано з впливом на кишкову абсорбцію іонів кальцію і ремоделюванням (формуванням і резорбцією) кісток. Однак в останні десятиліття було виявлено ще принаймні 5 галузей фізіології, у яких вітамін D впевнено проявляє свої функції: уроджений імунітет; адаптивний імунітет; секреція інсуліну β-клітинами та інші аспекти підтримки гомеостазу глюкози; робота серця і регуляція артеріального тиску; розвиток мозку і плода. Наша стаття присвячена третій із перерахованих галузей — застосуванню вітаміну D для профілактики і лікування цукрового діабету 1-го і 2-го типу (ЦД1 і ЦД2). В експеримен-

тальних дослідженнях було продемонстровано, що вітамін D важливий для адекватної секреції інсуліну і нормалізації рівня глюкози в плазмі крові. У клінічних роботах було встановлено взаємозв'язок між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові і ризиком розвитку обох типів цукрового діабету. Показана ефективність вітаміну D у профілактиці та лікуванні цукрового діабету. Важливе значення має той факт, що вітамін D проявляє додаткові плейотропні ефекти, виявлені в пацієнтів із ЦД2: нормалізує артеріальний тиск, ліпіди крові, індекс маси тіла, бореться з хронічним запаленням, перешкоджає розвитку ретинопатії і діабетичної периферичної нейропатії. Призначення вітаміну в великих дозах (2000–4000 МО/день або більше) призводить до розвитку бажаного ефекту в короткострокових режимах терапії (3–6 місяців). Якщо лікар має справу з ЦД1, повинні використовуватися такі ж великі дози вітаміну.

**Ключові слова:** вітамін D; цукровий діабет

I.V. Pankiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Basic and pleiotropic effects of vitamin D in patients with diabetes mellitus type 1 and 2

**Abstract.** Vitamin D, being initially biologically inactive, turns into an active form in the body that interacts with the nuclear receptors of many tissues and organs. Because of this, today vitamin D is recognized as a D-hormone, although, following historical tradition, it continues to be called vitamin. The main role of vitamin D is reduced to the regulation of calcium homeostasis, which is largely due to the effect on the intestinal absorption of calcium ions and bone remodeling (formation and resorption). However, in recent decades at least 5 other areas of physiology have been identified in which vitamin D confidently shows its functions: innate immunity; adaptive immunity; insulin secretion in β-cells and other aspects of maintaining glucose homeostasis; heart function and blood pressure regulation; brain and fetal development. Our article deals with the third of these areas — the use of vitamin D for the prevention and treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM-1 and DM-2). In experimental studies, it was demonstrated

that vitamin D is important for adequate secretion of insulin and normalization of blood glucose levels. In clinical studies, a relationship has been established between low levels of vitamin D in serum and the risk of developing both types of diabetes mellitus. Vitamin D has been shown to be effective in the prevention and treatment of diabetes mellitus, although larger, longer, well-planned, randomized clinical trials are required. It is important that vitamin D exhibits additional pleiotropic effects found in patients with DM-2: it normalizes blood pressure, blood lipids, body mass index, fights chronic inflammation, and prevents the development of retinopathy and diabetic peripheral neuropathy. The administration of vitamin in high doses (2000–4000 IU/day or more) leads to the development of the desired effect in short-term treatment regimens (3–6 months). If the doctor is dealing with DM-1, the same high doses of vitamin A should be used.

**Keywords:** vitamin D; diabetes mellitus