

УДК 616.379-008.64-092.12-036.1-085.356:612.015.32:612.015.6-02:577.161.2

DOI: 10.22141/2306-2436.8.5.2019.198387

Ткаченко В. І., Березовська Л. О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вплив вітаміну D на виникнення і прогресування цукрового діабету 2 типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) є глобальною проблемою для охорони здоров'я. Він пов'язаний із серйозними ускладненнями, наслідками та підвищеною смертністю. Незважаючи на те, що за останні кілька десятиліть підходи до лікування ЦД 2 типу та його ускладнень поліпшилися, зростаюча захворюваність на ЦД 2 типу підкреслює необхідність інноваційних підходів до його профілактики та лікування. Одним з невизначених до кінця напрямків є участь вітаміну D у розвитку та прогресуванні ЦД 2 типу. **Мета:** вивчити вплив вітаміну D на виникнення і прогресування цукрового діабету 2 типу за допомогою системного аналізу доступних джерел літератури. **Матеріали та методи.** Системний аналіз даних у базах Pubmed, Medline і EMBASE за 2005-2019 рр. за ключовими словами, що відносяться до вітаміну D та цукрового діабету 2 типу одночасно. **Результати.** Із знайдених 121 наукових публікацій відібрано для подальшого аналізу 22 дослідження. Усі дослідження оцінювали вплив вітаміну D на виникнення ЦД 2 типу. 10 досліджень засвідчили, що споживання вітаміну D в дозі > 500 МО на добу знижує ризик розвитку ЦД 2 типу порівняно із споживанням вітаміну D в більш низьких дозах < 200 МО / добу. В декількох дослідженнях з них вказано, що особи, які мали найвищі значення вітаміну D в сироватці крові (> 25 нг / мл) мали нижчий ризик розвитку ЦД 2 типу (95 % довірчий інтервал 24,57%) порівняно з людьми з найнижчим вмістом вітаміну D в сироватці крові (< 14 нг / мл). Інші 7 досліджень не отримали достовірних даних щодо підтвердження взаємозв'язку між рівнем вітаміну D чи його вживанням та розвитком ЦД 2 типу. Ще 5 досліджень вказали на достовірний вплив вітаміну D на прогресування ЦД 2 та розвиток ускладнень, таких як діабетична полінейропатія, діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія. **Висновки.** Наявні данні щодо впливу вітаміну D на виникнення і прогресування цукрового діабету 2 типу є суперечливими, але більшість досліджень вказує на наявність зворотного взаємозв'язку. Даний напрямок залишається недостатньо вивченим та потребує подальших спостережень. Виходячи з отриманих даних, визначення рівня вітаміну D та його застосування у профілактичних дозах може зменшити захворюваність на ЦД 2 типу та його ускладнення і покращити лікувально-профілактичні заходи.

Ключові слова: вітамін D; 25 (ОН)D; холекальциферол; 25-гідроксивітамін D; рівень глюкози; цукровий діабет 2 типу; порушення вуглеводного обміну

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – це одна з найбільших проблем XXI сторіччя. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2016 р. загальна кількість хворих на ЦД в Україні становила 1 млн. 223 тис. 607 осіб, з них майже 8,5 тисяч – це діти (8 424) [1].

Незважаючи на те, що за останні кілька десятиліть лікування ЦД 2 та його ускладнень поліпшилося, зростаюча кількість населення, хворих на ЦД 2 підкреслює необхідність інноваційних підходів для профілактики та лікування захворювання. Одним з невизначених до кінця напрямків є участь вітаміну D у розвитку та прогресуванні ЦД 2 [2].

Грунтуючись на декількох доклінічних дослідженнях відомо, що вітамін D грає регуляторну роль у секреції інсуліну, виживанні бета-клітин і обміні кальцію

в бета-клітинах. Ряд досліджень показав, що дефіцит вітаміну D знижує рівень глюкоз-опосередкованої секреції інсуліну в бета-клітинах щурів підшлункової залози, у той час як харчова добавка вітаміну D, відновлює стимульовану глюкозою секрецію інсуліну [3]. Вітамін D може також здійснювати пряму дію на функцію бета-клітини шляхом зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR), який експресується в бета-клітинах підшлункової залози. Цікаво, що миші, які не мають функціональних рецепторів вітаміну D (VDR), демонструють порушення секреції інсуліну після навантаження глюкозою. Таке погіршення пов'язано зі зменшенням синтезу інсуліну бета-кліткою, що призводить до зменшення кількості інсуліну в депо. Активність вітаміну D, опосередкована ферментом 25 (ОН) D-1 α -гідроксилази (CYP27B1), також спостерігається

© «Здоров'я суспільства» / «Здоровье общества» / «Health of Society» («Zdorov'a suspil'stva»), 2019

© Видавці Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Заславський О.Ю. / Издатели Международная общественная организация «Международная ассоциация «Здоровье общества», Заславский А.Ю. / Publishers International Public Organization "International Association "Health of Society", Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Ткаченко Вікторія Іванівна, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: witk@ukr.net
For correspondence: Victoria Tkachenko, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: witk@ukr.net

в бета-клітинах підшлункової залози, що забезпечує важливий паракринний ефект циркулюючого 25-гідроксिवітаміну D [4].

Додатковим ефектом вітаміну D на бета-клітини підшлункової залози є регулювання позаклітинної концентрації кальцію і його потоку через бета-клітину. Секреція інсуліну є кальцій-залежний процес, тому зміни потоку кальцію можуть впливати на секрецію інсуліну. Вітамін D також регулює функцію кальвіндіна, цитозольного кальцій-зв'язуючого білку, виявленого в бета-клітинах підшлункової залози, і діє як модулятор деполіаризаційного стимульованого вивільнення інсуліну за допомогою регуляції внутрішньоклітинного кальцію [5].

Відомий також вплив вітаміну D на чутливість до інсуліну. Існує кілька шляхів, при яких вітамін D може впливати на чутливість до інсуліну. Так, 1,25 (ОН) 2D стимулює експресію інсулінових рецепторів, що, у свою чергу, буде впливати на чутливість до інсуліну - 1,25 (ОН) 2D входить в клітини, чутливі до інсуліну, і взаємодіє з VDR, активуючи комплекс X-рецептора VDR-ретиноевої кислоти (RXR), який зв'язується з елементом відповіді на вітамін D, виявленим у генному рецепторі людського інсуліну. Результатом є посилення транскрипційна активація гену рецептора інсуліну, що збільшує загальну кількість рецепторів інсуліну [6].

Інший потенційний ефект 1,25 (ОН) 2D на чутливість до інсуліну може бути виявлений через його регуляторну роль у позаклітинній концентрації кальцію і в потоці через клітинні мембрани. Кальцій необхідний для інсулін-опосередкованих внутрішньоклітинних процесів у тканинах, чутливих до інсуліну, таких як м'язи і жири.

Гіповітаміноз D також призводить до збільшення рівнів ПТГ, який був пов'язаний з резистентністю до інсуліну [7].

Вітамін D також може надавати непрямий вплив на резистентність до інсуліну через систему ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS) [8].

Нарешті, недостатність вітаміну D пов'язана з підвищеною інфільтрацією жиру в скелетних м'язах, яка, не залежить від маси тіла і, як вважається, сприяє зменшенню дії інсуліну [9].

Механізми, за допомогою яких вітамін D бере участь у метаболізмі глюкози, ще досконало не вивчені. Але, відомо, що вітамін D та кальцій впливають на процеси гомеостазу глюкози, а зміна її концентрації є причиною виникнення глюкозотолерантності та виникнення цукрового діабету [10].

Враховуючи ріст захворюваності на діабет та необхідність інноваційних підходів для профілактики та лікування захворювання, відсутність рекомендацій щодо вживання вітаміну D, існує необхідність більш детального вивчення та систематизації даних, щодо ролі вітаміну D у розвитку та ускладнень діабету.

Мета дослідження: вивчити вплив вітаміну D на виникнення і прогресування цукрового діабету 2 типу на підставі системного аналізу доступних джерел літератури.

Матеріали та методи

Здійснено пошук та системний аналіз даних у базах Pubmed, Medline і EMBASE за 2005-2019 рр. за ключовими словами, що відносяться до вітаміну D та діабету одночасно – «25 (ОН) D», «Холекальциферол», «25-гідроксिवітамін D» або «рівень вітаміну D3» в поєднанні з «діабет 2 го типу» або «рівень глюкози плазми натще», «HbA1C», «НОМА-IR». Критеріями виключення були дослідження на тваринах, перехресні або ретроспективні дослідження з приводу контрольних випадків та короткочасні (<1 місяць) рандомізовані дослідження. Мінімальний об'єм вибірки для включення в аналіз не був встановлений.

Результати та обговорення

У результаті пошуку були знайдені 121 джерела літератури, з них відібрано для подальшого аналізу 22, які найбільше відповідали поставленій меті.

У дослідженні «Dietary calcium, vitamin D and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women» (Liu et al., 2005) визначено вплив різних доз вживання кальцію та вітаміну D у вигляді харчових продуктів чи харчових добавок на розвиток метаболічного синдрому. Дослідження проводилось серед 10,066 жінок у віці > або = 45 років, які також брали участь у дослідженні «Women's Health Study» і не мали серцево-судинних захворювань, раку чи діабету, ніколи не вживали гормони у постменопаузальний період. Авторами не виявлено суттєвого зворотнього зв'язку між прийомом вітаміну D і метаболічним синдромом у зв'язку з тим, що кількість пацієнок з повним 5-компонентним метаболічним синдромом була обмеженою, і під час дослідження не враховувався шкірний синтез вітаміну D. Але автори підкреслюють достовірний зв'язок високого споживання кальцію та молочних продуктів із меншою поширеністю метаболічного синдрому у жінок середнього та старшого віку. Тим не менш визначено, що споживання вітаміну D у дозі > 511 МО на добу пов'язано з меншим на 27 % ризиком розвитку ЦД 2 типу, порівняно із споживанням у меншій дозі < 159 МО на добу. Отже, автори зробили висновок, що прийом вітаміну D може впливати на зменшення деяких компонентів метаболічного синдрому, таких як ЦД 2 типу у жінок середнього та старшого віку [11].

Схожі дані були отримані у дослідженні «Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women» (Pittas et al., 2006), в якому брали участь 83 779 жінок, що не мали в анамнезі діабету, серцево-судинних захворювань або раку. Це дослідження мало на меті визначити зв'язок між прийомом вітаміну D і кальцію та ризиком розвитку ЦД 2 типу в жінок. Споживання вітаміну D та кальцію оцінювали кожні 2-4 роки. За 20 років спостереження було зафіксовано 4 843 випадки розвитку ЦД 2 типу. У жінок після корекції індексу маси тіла (ІМТ) та інших факторів додаткове споживання вітаміну D > 800 МО / добу призвело до зменшення ризику розвитку ЦД 2 типу на 23 %, порівняно з жінками, які повідомили про споживання вітаміну D < 200 МО на добу. У цьому ж дослідженні жінки (1,3 %), які вживали

найвищі дози кальцію (> 1200 мг на добу) та вітаміну D (> 800 МО / добу) мали статистично значимий нижчий на 33 % ризик розвитку ЦД 2 типу порівняно з жінками з найнижчим вживанням кальцію (<600 мг / добу) та вітаміну D (<400 МО / добу). Результати цього дослідження свідчать про потенційну корисну роль прийому вітаміну D і кальцію у зниженні ризику ЦД 2 типу [12].

Проспективне дослідження серед японської популяції «Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort» на базі Центру громадського здоров'я Японії (Kirii et al., 2009) також аналізувало вплив вживання вітаміну D та кальцію на розвиток ЦД 2 типу. У дослідженні брали участь 59 796 осіб (чоловіків та жінок) середнього та старшого віку, які не мали в анамнезі ЦД 2 типу та інших серйозних захворювань. Споживання кальцію та вітаміну D у раціоні пацієнтів оцінювали за допомогою валідної анкети з частоти вживання продуктів. Під час 5 річного спостереження було зафіксовано 1114 випадків ЦД 2 типу. У цілому, автори не відмітили зв'язку споживання кальцію зі значним зменшенням ризику ЦД 2 типу; OR за споживанням кальцію для найвищої проти найнижчої квертилі становили у чоловіків 0,93 (95 % ДІ 0,71-1,22) та у жінок – 0,76 (95 % ДІ 0,56-1,03). Однак, серед учасників з більш високим споживанням вітаміну D був визначений зворотній зв'язок між рівнем споживання кальцію та ризиком ЦД - OR для категорій вищого та нижчого рівня споживання становили у чоловіків 0,62 (95 % ДІ 0,41-0,94) і у жінок – 0,59 (95 % ДІ 0,38-0,91). Автори зробили висновок, що кальцій і вітамін D не можуть бути самостійними факторами, вони спільно сприяють зниженню ризику розвитку ЦД 2 типу [13].

У дослідженні Framingham Offspring Study (Liu et al., 2010) спостерігали 3066 учасників (1402 чоловіків та 1664 жінок) без кардіоваскулярної патології або наявного в анамнезі ЦД 2 типу, в яких визначали вплив статусу вітаміну D (рівень у крові та вживання з їжею) на захворюваність на ЦД 2 типу. Під час спостереження впродовж 7 років було зафіксовано всього 133 випадки ЦД 2 типу. Кількість випадків ЦД 2 типу була на 40 % нижчою у пацієнтів, які мали вищі рівні 25(OH)D (після коригування результатів за статтю, віком, окружністю талії, сімейною історією захворюваності на діабет, гіпертензію, низьким рівнем ліпопротеїнів низької щільності, підвищених тригліцеринів, порушення вуглеводного обміну та Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (OR 0,60; 95 % ДІ: 0,37, 0,97; P = 0.03). Науковці прийшли до висновку, що вищий статус вітаміну D (рівень у крові та вживання з їжею) пов'язаний зі зниженням ризику ЦД 2 типу. Підтримання оптимального рівню 25(OH)D у крові може бути ефективною стратегією з запобігання розвитку ЦД 2 типу [14].

Інші дослідження – 2 тривалі спостережні дослідження «випадок-контроль» (Knekt et al., 2008; Pittas et al., 2010) та одне популяційне дослідження (Forouhi et al., 2008) також повідомляють про зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та виникненням ЦД 2 типу [15-17].

Тривале спостереження Knekt et al. (2008) проводило аналіз даних 7503 пацієнтів у Фінляндії, включаючи чоловіків та жінок у віці 40-74 років без діабету. Протягом 22-річного періоду спостереження виявлено 412 випадків ЦД 2-го типу. В якості контрольної групи під спостереженням були 986 здорових осіб. Сироватковий вітамін D (сироватка 25 [ОН] D) визначали у заморожених зразках крові, що були взяті на початку дослідження. Обчислювали об'єднані оцінки залежності між сироватковою концентрацією вітаміну D та захворюваністю на ЦД 2 типу. Встановлено, що чоловіки мали більш високі концентрації вітаміну D у сироватці крові, ніж жінки, і вони виявили знижений ризик діабету 2 типу у найвищому квертилі вітаміну D. Визначено, що після багатофакторного коригування даних за палінням, ІМТ, фізичною активністю, жінки, які мали найвищий рівень 25 (ОН) D у сироватці крові (середнє значення 25 [ОН] D 27,6 нг/мл) мали на 40 % нижчий ризик розвитку ЦД 2-го типу, у порівнянні з тими, хто мав найнижчий рівень (середнє значення 25 [ОН] D) 8,9 нг/мл). Чоловіки з найвищими показниками вітаміну D (середнє значення 25 [ОН] D 30 нг/мл) мали на 72 % менший ризик розвитку діабету 2 типу порівняно з чоловіками з низьким рівнем 25 [ОН] D (середнє значення 25 [ОН] D 10 нг/мл). Відносні шанси між найвищим та найнижчим квертилями склали 0,28 (95 % довірчий інтервал = 0,10–0,81) у чоловіків та 1,14 (0,60–2,17) – у жінок. Тож, дослідники зробили висновок, що результати підтверджують гіпотезу, що високий рівень вітаміну D забезпечує захист від ЦД 2 типу [15].

Найбільш тривале спостережне дослідження Nurses' Health Study (Pittas et al., 2010) в американській популяції, яке використовувало визначення рівня 25-ОНD у крові для оцінки впливу вітаміну D на розвиток ЦД 2 типу. У дослідженні здійснювали ретроспективний аналіз даних 608 жінок з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу та 559 жінок групи контролю за принципом «випадок-контроль». Після коригування даних за віком і факторами ризику ЦД, включаючи ІМТ, авторами підкреслюється встановлений зворотній зв'язок між рівнями 25(OH)D у плазмі крові і ризиком розвитку ЦД 2 типу незалежно від відомих факторів ризику діабету, включаючи вік, ІМТ та расу. OR ЦД 2 типу склав 0,52 (95 % ДІ 0,33-0,83) при порівнянні верхнього квертиля за рівнем 25(OH)D (середнє значення – 33,4 нг/мл) з нижнім квертилем (середня 25(OH)D – 14,4 нг/мл). Зв'язок виявився сильнішим у жінок із надмірною вагою/ожирінням, порівняно з нормальною вагою (OR 0,46, проти 0,63, відповідно). Результати підтверджують те, що підвищення концентрації 25-ОНD може бути ефективною стратегією щодо зменшення ризику виникнення ЦД 2 типу у жінок [16].

Очевидно непослідовні результати серед жінок у фінській [15] та американській [16] популяціях можуть бути пояснені більш високим базовим рівнем 25(OH) D у жінок у Nurses' Health Study, порівняно з фінською когортою (23, проти 15 нг/мл, відповідно), що дозволяє припустити, що існує потенційний поріг рівня 25(OH) D, вище якого знижується ризик ЦД 2 типу.

Популяційне Елу дослідження (Forouhi et al., 2008) із залученням 524 випадково відібраних чоловіків і жінок віком 40-69 років без діабету, яким вимірювали рівні 25 (ОН) D та IGF-1 у сироватці крові, глікемічний статус (тест пероральний на толерантність до глюкози), ліпіди, інсулін, антропометричні дані та артеріальний тиск з визначенням ризику метаболічного синдрому на початковому етапі та через 10 років спостереження, також підтвердило наявність зворотного зв'язок між концентрацією 25 (ОН) D та глікемією й резистентністю до інсуліну, однак про розвиток ЦД не повідомлялося [17].

Узагальнені дані вище описаних досліджень наведені у таблиці 1.

Після аналізу даних ще декількох досліджень, що оцінювали рівень вітаміну D у крові та рівень споживання вітаміну D на розвиток ЦД, було виявлено статистично значущий зв'язок між прийомом вітаміну D у дозі >500 МО на добу та меншим розвитком ЦД 2 типу (відносний ризик 0,87, 95 % CI, 0,76–0,99, проти прийому вітаміну D у менших дозах <200 МО / добу) (Hsia et al., 2007; Pittas et al., 2007; von Hurst et al., 2010;) [19–20, 24]. Однак, не було виявлено ефекту впливу вітамі-

Таблиця 1. Характеристика досліджень з визначення впливу вітаміну D на розвиток ЦД

Дослідження	Вік пацієнтів	n/N (захворюваність, %)	Рівень прийому Вітаміну D	Результати RR, OR або HR (95% CI)	Висновок (ascertainment method)	Висновки
Liu et al., 2005 Women's Health Study	52 (45–75)	805/10066 (8.0)	Прийом вітаміну D (total); ≥511 та ≤159 МО/день	0.73 (0.54, 0.99) P = 0.02	Діабет 2 типу (самозвіт)	Прийом вітаміну D може бути пов'язаний із меншою поширеністю метаболічного синдрому та розвитку ЦД 2 типу у жінок середнього та старшого віку
Pittas et al., 2006 Nurses' Health Study	46 (30–55)	4843/83779 (5.8)	Прийом вітаміну D; >800 та ≤200 МО/день	0.87 (0.69, 1.09) P = 0.67	Діабет 2 типу (самозвіт)	Потенційна корисна роль прийому вітаміну D і кальцію у зниженні ризику діабету 2 типу
Knekt et al., 2008 Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey	ND (40–74)	105/1628 (6.4); контроль-випадок з 206 пацієнтів контрольною групою	25(ОН)D концентрація; 30 та 10 нг/мл	0.49 (0.15, 1.64) P = 0.06	Діабет 2 типу	Результати підтверджують гіпотезу, що високий рівень вітаміну D забезпечує захист від діабету 2 типу
Knekt et al., 2008 Mini-Finland Health Survey	53 (40–69)	83/1948 (4.3); контроль-випадок з 245 пацієнтів контрольною групою	25(ОН)D концентрація; 31 та 9 нг/мл	0.17 (0.05, 0.52) P <0.001	Діабет 2 типу	Результати підтверджують гіпотезу, що високий рівень вітаміну D забезпечує захист від діабету 2 типу
Kirii et al., 2009 Japan Public Health Center-based Prospective Study	57 (40–69)	634/25 877 (2.4)	Прийом вітаміну D; 720 та 188 МО/день	0.96 (0.74, 1.23) P = 0.35	Діабет 2 типу (самозвіт)	У пацієнтів з більш високим споживанням вітаміну D та кальцію відмічено зворотній зв'язок з ризиком розвитку діабету
Liu et al., 2010 Framingham Offspring Study	60	133/2956 (4.4)	25(ОН)D: 22 vs 17 нг/мл	0.60 (0.37, 0.97) P = 0.03	Діабет 2 типу	Вищий рівень вітаміну D пов'язаний із зниженим ризиком діабету 2 типу. Підтримання оптимального рівню 25(ОН)D може бути ефективною стратегією запобігання розвитку діабету 2 типу
Pittas et al., 2010 Nurses' Health Study	46 (30–55)	608/32 826 (1.8); контроль-випадок з 569 контрольними пацієнтами	25(ОН)D концентрація; 33 та 14 нг/мл	0.52 (0.33, 0.83) P = 0.008	Діабет 2 типу (самозвіт)	Наявний зв'язок між рівнем 25(ОН)D у крові та виникненням діабету 2 типу

ну D на рівень глікемії, включаючи глюкозу в плазмі натще або гемоглобін A1c, інсулінорезистентність та в учасників з нормальною толерантністю до глюкози на початкових етапах (Nilas та Christiansen, 1984; de Boer et al., 2008; Avenell et al., 2009; Zittermann et al., 2009; Jorde et al., 2010) [18, 21-23, 25].

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження RECORD (Avenell et al., 2009), в якому брали участь 5292 учасники віком ≥ 70 років з нещодавнім остеопоротичним переломом, показало інші результати. Учасники дослідження були рандомізовані на 2 групи: з щоденним вживанням комбінації перорального вітаміну D³ 800 МО (20 мкг) та 1000 мг кальцію (карбонату кальцію), або плацебо протягом 24–62 місяців. Одним з кінцевих результатів дослідження було виникнення ЦД 2 типу або необхідність застосування антидіабетичних препаратів. Автори встановили, що вживання комбінації вітаміну D та кальцію не свідчить про захисний ефект від розвитку діабету 2 типу або використання ліків від діабету 2 типу [22]. На аналогічні результати вказало ще 2 дослідження щодо того, що прийом вітаміну D не впливав на розвиток діабету 2 типу в людей з нормальною толерантністю до глюкози (de Boer et al., 2008; Anderson et al., 2010) [21-22].

Однак, ці декілька досліджень були направлені для отримання неглікемічних результатів, а висновки щодо впливу вітаміну D на розвиток ЦД 2 типу були проведені ретроспективно [18-25]. Крім того, усі випробування за Women's Health Initiative Trial [21] та рандомізованої оцінки випробування кальцію та/або вітаміну D [22], отримали недостатню оцінку щодо глікемічних результатів. У кількох випробуваннях, у тому числі Women's Health Initiative Trial [21], дотримання вживання вітаміну D було неоптимальним, що могло вплинути на будь-які висновки. Наприклад, у дослідженні Randomized Evaluation of Calcium and/OR vitamin D [22] визначення ефективності вітаміну D³ та кальцію перш за все було направлено на попередження повторних остеопоротичних переломів, хоча відмічена тенденція до зниження ризику ЦД 2 типу (коефіцієнт шансів 0,68; 95 % CI 0,40–16,16).

Вплив вітаміну D на прогресування ЦД і розвиток ускладнень

Діабетична полінейропатія. У Національному дослідженні стану здоров'я і харчування (NHANES) 2001–2004 рр. вибірка з 591 пацієнтів з діабетом продемонструвала значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і парестезією та онімінням після корекції даних за ступенем ожиріння, супутніх хвороб, використання ліків для нейропатії, тривалості діабету та глікемічного контролю [26]. Окрім того, у проспективному спостережному дослідженні, проведеному Skalli et al., у 111 послідовних амбулаторних пацієнтів з ЦД 2 типу був виявлений зв'язок між дефіцитом вітаміну D та периферійною діабетичною невропатією [2, 27].

Одним з ключових моментів ДПН є виразкування стопи (синдром діабетичної стопи), що, в решті решт, може призвести до ампутації нижніх кінцівок і значної

захворюваності та смертності. У дослідженні Tiwari et al., дефіцит вітаміну D був найбільш розповсюдженим та складним у пацієнтів з інфекцією діабетичної стопи [28]. Випадки інфекції стопи (n = 125) мали більший ризик дефіциту вітаміну D (25 (ОН) D < 20 нг/мл), аніж контрольні (n = 164) з OR 1,8 (95 % ДІ, 1,1-3,0; P = 0,02), а ризик значного дефіциту вітаміну D (25(ОН)D < 10 нг/мл) був значно вище, ніж у контрольних групах.

Діабетична ретинопатія. Рівень 25 (ОН) D пов'язаний з розміром оптичної хіазми, і в кількох дослідженнях був виявлений зв'язок між дефіцитом вітаміну D і віковою макулярною дегенерацією (AMD). Однак, недавнє дослідження в Alam et al. не продемонструвало жодного зв'язку між концентраціями 25 (ОН) D у сироватці крові та наявністю чи тяжкістю діабетичної ретинопатії чи макулопатії; проте, вплив на результати дослідження могла скласти невелика вибірка пацієнтів, так як приблизно 91 % піддослідних мали недостатність / дефіцит (25 (ОН) D < 30 нг/мл) [29].

Діабетична нефропатія. Відомо, що у пацієнтів з хронічною хворобою нирок наявні дефіцити як 25(ОН) D, так і 1,25 (ОН) 2D, що також пов'язано з високою серцево-судинною смертністю [30]. Ці ризики можуть бути частково усунені шляхом лікування аналогами вітаміну D. З іншого боку, більш високі рівні вітаміну D у пацієнтів з хронічною хворобою нирок також можуть бути пов'язані з кальцифікацією судин. Експериментальні дослідження показали роль VDR, і VDR-опосередкований вплив вітаміну D вважається ренопротективним при діабетичній нефропатії [31].

Висновки

10 досліджень засвідчили, що споживання вітаміну D > 500 МО на добу знижує ризик розвитку ЦД 2 типу, порівняно із споживанням вітаміну D у низьких дозах <200 МО/добу. Особи з найвищими значеннями вітаміну D (> 25 нг/мл) мали нижчий ризик розвитку ЦД 2 типу (95 % довірчий інтервал 24,57 %), порівняно з людьми з найнижчим вмістом вітаміну D (<14 нг/мл). Інші 7 досліджень не підтвердили суттєвого взаємозв'язку. Ще 5 досліджень вказали на вплив вітаміну D на прогресування ЦД та розвиток ускладнень. Наявні данні щодо впливу рівню вітаміну D на ступінь виникнення і прогресування цукрового діабету 2 типу є протиречивими, але більшість досліджень вказує на наявність зворотного взаємозв'язку. Даний напрямок залишається недостатньо вивченим та потребує подальших спостережень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. <https://moz.gov.ua/article/health/vsesvitnij-den-borotbi-z-diabetom-scho-treba-znati-pro-hvorobu>.
2. Alam U. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? / U. Alam // Diabetes Ther. – 2016. – 7(1). – P. 11–26. – doi: 10.1007/s13300-016-0159-x.

3. Alvarez J.A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis / J. A. Alvarez // *Int J Endocrinol.* – 2010:351–385. – doi: 10.1155/2010/351385.
4. Mackawy A. Association of vitamin D and vitamin D receptor-gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients / A. Mackawy, M. Badawi // *Meta Gene* 2. – 2014. – P. 540–556.
5. Forman J. P. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the rennin–angiotensin system in humans / J. P. Forman, J. S. Williams, N. D. Fisher // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1283–1288.
6. Barsony J. Vitamin D receptor and retinoid X receptor interactions in motion / J. Barsony, K. Prufer // *Vitam Horm.* – 2002 – P.65–76. DOI:10.1016/s0083-6729(02)65071-x.
7. Hussain A. Parathyroid Gland Response to Vitamin D Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Study / A. Hussain, O. Latiwesh // *Cureus.* – 2018. – v.10(11). – DOI: 10.7759/cureus.3656.
8. Li Y. C. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure / Y. C. Li, G. Qiao // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* – 2004. – Volumes 89–90. – P.387–392. – <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2004.03.004>.
9. Gunton J. E. Vitamin D and muscle / J. E. Gunton, C. M. Girgis // *Bone Rep.* – 2018. – 8. – P. 163–167. – doi: 10.1016/j.bonr.2018.04.004.
10. Wareham N. J. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: A possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality / N. J. Wareham, C. D. Byrne // *Methabolism.* – 2001. – Vol. 46. – Issue 10. – P. 1171–1177. – [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90212-2](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90212-2).
11. Liu S. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women / S. Liu, Y. Song // *Diabetes Care.* – 2005. – 28(12):2926–32. – DOI: 10.2337/diacare.28.12.2926
12. Pittas A. G. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women / A. G. Pittas, B. Dawson-Hughes // *Diabetes Care.* – 2006. – 29(3). – P. 650–656. – <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961>.
13. Kirii K. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort / K. Kirii, T. Mizoue // *Diabetologia.* – 2009. – 52(12) – P.2542–2550. doi: 10.1007/s00125-009-1554-x.
14. Liu E. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study / E. Liu, J. B. Meigs // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – 91(6) – P.1627–1633. – doi: 10.3945/ajcn.2009.28441.
15. Knekt P. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes / P. Knekt // *Epidemiology.* – 2008. – 19 (5). – P. 666–671. – doi: 10.1097/EDE.0b013e318176b8ad.
16. Pittas A. G. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women / A.G. Pittas // *Diabetes Care.* – 2010. – 33(9). – P.2021–2023. – doi: 10.2337/dc10-0790.
17. Forouhi N. Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance / N. Forouhi, J. Luan // *Diabetes.* – 2008. – 57(10). – P. 2619–2625. –doi: 10.2337/db08-0593.
18. Nilas L. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women / L. Nilas, C. Christiansen // *Int J Obes.* – 1984. – 8(5). – P.407–411.
19. Hsia J. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events / J. Hsia, G. Heiss, H. Ren, et al. // *Circulation.* – 2007. – P. 846–885.
20. Pittas A. G. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults / A. G. Pittas, S. S. Harris, P. C. Stark, et al. // *Diabetes Care.* – 2007a. – 30. – P.980–986.
21. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women’s Health Initiative / I.H. de Boer, L. F. Tinker, S. Connelly, et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – 31. – P. 701–707.
22. Avenell A. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438) / A. Avenell, J. A. Cook, G. S. MacLennan, G. C. McPherson // *Age Ageing.* – 2009. – 38. – P.606–609.
23. Zittermann A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – 89(5). – P. 1321–1327. – doi: 10.3945/ajcn.2008.27004.
24. von Hurst PR. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial / P. R. von Hurst // *Br J Nutr.* – 2010. – 103(4). – P. 549–55. – doi: 10.1017/S0007114509992017.
25. Jorde R. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year / R. Jorde // *J Intern Med.* – 2010. – 267(5). – P. 462–72. – doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02181.
26. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). – <https://www.cdc.gov/labstandards/hs.html>.
27. Skalli S. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy / S. Skalli // *Eur J Intern Med.* – 2012. – 23(2). – P.67–68. – doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.008.
28. Tiwari S. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection / S. Tiwari // *Br J Nutr.* – 2013. – 109 (1). – P. 99–102. – doi: 10.1017/S0007114512000578.
29. Alam U. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy / U. Alam // *J Diabetes Res.* – 2016. – P. 1627–1633. – doi: 10.1155/2016/6156217.
30. Prabhu R. A. Vitamin D in diabetic nephropathy / R.A. Prabhu // *J Postgrad Med.* – 2018. – 64(1). – P. 5–6. – doi: 10.4103/jpgm.JPGM_311_17.
31. Yang S. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases / S. Yang // *Curr Med Chem* – 2018. – 25(27). – P. 3256–3271. – doi: 10.2174/0929867325666180214122352

Отримано 12.11.2019 ■

Ткаченко В. И., Березовская Л. А.

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является глобальной проблемой для здравоохранения. Он связан с серьезными осложнениями, последствиями и повышенной смертностью. Несмотря на то, что за последние несколько десятилетий подходы к лечению СД 2 типа и его осложнений улучшились, растущая заболеваемость СД 2 типа подчеркивает необходимость инновационных подходов к его профилактике и лечению. Одним из неопределенных до конца направлений является участие витамина D в развитии и прогрессировании СД 2 типа. **Цель:** изучить влияние витамина D на возникновение и прогрессирование сахарного диабета 2 типа с помощью системного анализа доступных источников литературы. **Материалы и методы.** Системный анализ данных в базах Pubmed, Medline и EMBASE за 2005-2019 гг. по ключевым словам, относящимся к витамину D и сахарному диабету 2 типа одновременно. **Результаты.** Среди найденных 121 научных публикаций отобраны для дальнейшего анализа 22 исследования. Все исследования оценивали влияние витамина D на возникновение СД 2 типа. 10 исследований показали, что потребление витамина D в дозе > 500 МЕ в сутки снижает риск развития СД 2 типа по сравнению с потреблением витамина D в более низких дозах <200 МЕ/сут. В нескольких исследованиях указано, что лица, которые имели

высокие значения витамина D в сыворотке крови (> 25 нг/мл) имели более низкий риск развития СД 2 типа (95% доверительный интервал 24,57%) по сравнению с людьми с низким содержанием витамина D в сыворотке крови (<14 нг/мл). Остальные 7 исследований не получили достоверных данных о подтверждении взаимосвязи между уровнем витамина D или его употреблением и развитием СД 2 типа. Еще 5 исследований указали на достоверное влияние витамина D на прогрессирование СД 2 и развитие осложнений, таких как диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия. **Выводы.** Имеющиеся данные о влиянии витамина D на возникновение и прогрессирование сахарного диабета 2 типа являются противоречивыми, но большинство исследований указывает на наличие обратной взаимосвязи. Данное направление остается недостаточно изученным и требует дальнейших наблюдений. Исходя из полученных данных, определение уровня витамина D и его применение в профилактических дозах может уменьшить заболеваемость СД 2 типа и его осложнений и улучшить лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: витамин D; 25(OH)D; холекальциферол; 25-гидроксивитамин D; уровень глюкозы; сахарный диабет 2 типа; нарушение углеводного обмена

V. I. Tkachenko, L. O. Beresovska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE INCIDENCE AND PROGRESSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus is a global public health problem. It is associated with serious complications, consequences and increased mortality. Despite the fact that treatment for diabetes and its complications has improved for the past few decades, the growing incidence of diabetes emphasizes the need for innovative approaches for the prevention and treatment of the disease. One of the uncertain directions is the estimation of role of vitamin D in the development and progression of type 2 diabetes. The purpose was to analyse the effect of vitamin D on the incidence and progression of type 2 diabetes by systematic analysis of literature. **Materials and methods.** Systematic analysis of data in the Pubmed, Medline and EMBASE databases for 2005-2019 for keywords related to vitamin D and diabetes mellitus. **Results.** The 22 studies from found 121 scientific papers were selected for analysis. All studies evaluated the effect of vitamin D on the incidence of type 2 diabetes. 10 studies have shown that intake of vitamin D in dosage > 500 IU per day reduces the risk of type 2 diabetes compared to vitamin D intake at low doses <200 IU per day. Several studies indicate that individuals with high

vitamin D level in serum (> 25 ng / ml) had a lower risk of developing type 2 diabetes (95% confidence interval of 24.57%) compared with people with low vitamin D level (<14 ng / ml). The remaining 7 studies did not receive a significant relationship between the level of vitamin D or its use and the development of type 2 diabetes. Another 5 studies indicated the effect of vitamin D on the progression of diabetes and the development of complications such as diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy. **Conclusions.** The evidence on the effect of vitamin D levels on the incidence and progression of type 2 diabetes is controversial, but most studies indicate an inverse relationship. This topic remains insufficiently studied and requires further observations. Based on the obtained data, examination of the level of vitamin D in serum and its intake in prophylactic doses can reduce the incidence of type 2 diabetes and its complications and improve treatment and preventive measures.

Keywords: vitamin D; 25(OH)D; cholecalciferol; 25-hydroxyvitamin D; glucose level; type 2 diabetes mellitus; carbohydrate metabolism