

КОРЕКЦІЯ ВІТАМІНОМ D₃ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ

Ю. І. КОМИСАРЕНКО

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;
e-mail: julia_komissarenko@hotmail.com

Дефіцит вітаміну D отримує все більше визнання як проблема громадського здоров'я населення в цілому і на тлі різних хронічних захворювань. Метою дослідження було визначити статус D-вітамінного, мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів і у разі застосування вітаміну D₃. Представлено дані вивчення впливу недостатнього забезпечення організму вітаміном D₃ на мінеральний, вуглеводний та ліпідний обмін, а також на функціональну активність β-клітин підшлункової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Розглянуто причини, що призводять до порушення обміну вітаміну D₃ за цукрового діабету, та наведено результати клінічного застосування препаратів вітаміну D₃.

Ключові слова: вітамін D₃, цукровий діабет 1-го та 2-го типів, мінеральний, вуглеводний та жировий обмін.

Цукровий діабет (ЦД) залишається важливою медико-соціальною проблемою насамперед внаслідок його високої поширеності та тяжкості ускладнень, що виникають за діабету. В Україні зареєстровано понад 1,2 млн. хворих на ЦД (у тому числі 1 млн. 50 тис. – на ЦД 2-го типу). При цьому щорічний приріст числа хворих на ЦД становить 4–5% [1].

Соціальна значущість ЦД визначається високим ризиком розвитку тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень внаслідок хронічної гіперглікемії. Так, ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу серед хворих на ЦД у 3,8 раза вищий, ніж у популяції загалом, хронічної ниркової недостатності – в 15–20, а сліпоті – в 10–20 разів [2–4]. Наявність тяжких пізніх ускладнень зумовлює високу смертність хворих на ЦД, яка в 2–4 рази перевищує смертність у популяції [5]. При ЦД практично вдвічі підвищується ризик смерті від серцево-судинних захворювань і гострого порушення мозкового кровообігу [6, 7]. Одним із основних шляхів контролю ЦД є призначення ефективної цукрознижувальної терапії в комбінації з препаратами, що виявляють широкий метаболічний та імунокорегуючий спектр дії, зокрема вітаміну D₃ [8].

Відомо, що дефіцит вітаміну D₃ є загальною та достатньо розповсюдженою проблемою, яка має виражені клінічні наслідки. За даними James W. P. T., у світі нараховується 1 млрд. людей з дефіцитом або недостатністю вітаміну D₃ [9]. Традиційна характеристика вітаміну D₃ як регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, що дозволили істотно змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [10, 11]. Відкриття рецепторів до активних форм вітаміну D₃ та їх синтез у клітинах різних органів і систем передбачає широкий спектр його фізіологічної дії [12, 13].

Так, вітамін D₃ є основним регулятором проліферації і диференціації клітин багатьох органів і тканин, а також модулятором імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [14]. Враховуючи це, препарати вітаміну D₃ широко застосовуються для профілактики і лікування злоякісних пухлин, туберкульозу, порушень мінерального обміну, імунодефіцитних станів, анемії, цукрового діабету, захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту тощо [15].

Метою дослідження було визначення статусу D-вітамінного, мінерального, вуглеводного

та ліпідного обмінів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів та у разі застосування вітаміну D₃.

Матеріали і методи

У роботі було проаналізовано дані досліджень стану хворих на ЦД 1-го та 2-го типів у віці більше 20 років. Пацієнти проходили лікування в стаціонарних відділеннях міського Центру ендокринології та обміну речовин. У венозній крові пацієнтів визначали кількість глюкози, глікованого гемоглобіну, інсуліну, холестеролу, тригліцеролів, паратгормону, загального та іонізованого кальцію. Визначення глюкози, холестеролу та тригліцеролів проводили на біохімічному аналізаторі (Advia 1800, Siemens, Німеччина), глікованого гемоглобіну – рідинною хроматографією високого тиску (HPLC, D-10, Biorad, США), інсуліну та паратгормону – на хемілюмінесцентному аналізаторі Centaur (Siemens), загального та іонізованого кальцію – на іонселективному аналізаторі (Easy Lyte, Medica, США). Індекс інсулінорезистентності – показник HOMA-IR обчислювався як описано [16].

Вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові визначали імуноензимним аналізом згідно з протоколом для використання набору 25-Hydroxy Vitamin D EIA (IDS, США).

Аналіз результатів та оцінку їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення – σ) проводили з використанням

методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P) і середніх величин (середньої арифметичної X). Оцінку статистичної значимості різниці між порівнюваними групами за досліджуваними показниками проводили з використанням критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні [17, 18]. Статистичну значимість результатів оцінювали за заданим граничним рівнем похибки першого порядку не вище 5% ($P < 0,05$).

Результати та обговорення

Враховуючи різноманітність участі вітаміну D₃ в метаболічних процесах та в різних клітинах-мішенях, вважають, що недостатне забезпечення вітаміном D₃ є фактором ризику розвитку низки захворювань або посилення тяжкості їх перебігу [19], зокрема туберкульозу, ревматоїдного артриту, серцево-судинних захворювань, остеопорозу тощо. Доведено, що за цих патологій відмічається недостатність вітаміну D₃, ступінь якої визначається рівнем 25(OH)D₃ в сироватці крові [16]. Його вміст є об'єктивним критерієм забезпеченості організму вітаміном D₃. У разі рівня 25(OH)D₃ від 50 нмоль/л (20 нг/мл) до 75 нмоль/л (30 нг/мл) діагностується D₃-вітамінна недостатність, а за зниження рівня 25(OH)D₃ нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл) – дефіцит вітаміну D₃ [20, 21].

Результати досліджень, що наведено в табл. 1, свідчать про те, що серед обстежених на цукровий діабет 1-го типу 56% хворих ма-

Таблиця 1. Порівняльна оцінка рівня 25(OH)D₃ у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від сезону, тяжкості захворювання, статі ($x \pm \sigma$, нМ)

Фактори і групи	Рівень 25(OH)D ₃	
	За дефіциту	За недостатності
<i>Сезон:</i>		
Весна	40,5 ± 6,2	60,9 ± 6,0
Осінь	43,8 ± 5,9	65,8 ± 6,2
<i>Ступінь захворювання:</i>		
Середній	46,2 ± 6,1	65,3 ± 6,3
Тяжкий	39,3 ± 5,8*	63,9 ± 6,0
<i>Стать:</i>		
Чоловіки	40,4 ± 6,1	63,6 ± 6,2
Жінки	44,8 ± 5,8	66,1 ± 5,8

Тут і в табл. 2–3 * дані різниці за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні вірогідні, $P < 0,05$

Таблиця 2. Порівняльна оцінка рівня 25(OH)D₃ у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від сезону, тяжкості захворювання, статі ($\bar{x} \pm \sigma$, нМ)

Фактори і групи	Рівень 25(OH)D ₃	
	За дефіциту	За недостатності
<i>Сезон:</i>		
Весна	36,8 ± 6,5	57,1 ± 6,9
Осінь	40,7 ± 5,9	64,8 ± 7,5*
<i>Ступінь захворювання:</i>		
Середній	41,9 ± 6,0	63,2 ± 7,3
Тяжкий	35,7 ± 6,4*	58,8 ± 6,8
<i>Стать:</i>		
Чоловіки	37,5 ± 6,1	60,8 ± 5,9
Жінки	39,2 ± 6,3	63,5 ± 6,6

ють виражений дефіцит вітаміну D₃, а 44% – недостатність холекальциферолу. Серед усіх хворих на ЦД 1-го типу мінімальний рівень вітаміну D₃ визначається за тяжкого ступеня захворювання і складає 39,3 ± 5,8 нмоль/л. Подібний дефіцит вітаміну спостерігається і у хворих на діабет 2-го типу, в яких рівень вітаміну D₃ при тяжкій формі захворювання є найменшим і складає 35,7 ± 6,4 нмоль/л (табл. 2). Виражений дефіцит вітаміну D₃ спостерігається у 55%.

Серед усіх пацієнтів із ЦД 1-го типу вміст 25(OH)D₃ в середньому дорівнює 50,7 ± 6,5 нмоль/л, а у хворих на ЦД 2-го типу – в середньому 46,5 ± 6,5 нмоль/л (табл. 1, 2). Ці показники є дуже низькими. Про достатню забезпеченість організму вітаміном D₃ можна говорити тоді, коли рівень 25(OH)D₃ сягає 100,0 нМ і вище. У разі зниження цього показника нижче 75 нМ зменшуються захисні функції організму і відбувається загострення хронічних захворювань. Дефіцит вітаміну D₃ (нижче 50 нМ) веде до стійкого порушення мінерального (зниження рівня кальцію, вторинне підвищення рівня паратгормону), вуглеводного (підвищення рівня глікемії та HbA_{1c}) та ліпідного (підвищення холестеролу, тригліцеролів) обміну (табл. 3, 4) [22, 23]. Це унеможлиблює ефективне лікування цукрового діабету і стає додатковим фактором прогресування ускладнень.

Тривалий дефіцит вітаміну D₃ в організмі спричинює патологічні зміни в багатьох органах [23]. Забезпеченість вітаміном D₃ залежить від тяжкості, тривалості захворювання

та має сезонні коливання [21]. Тому ми вважали доцільним дослідити характер змін рівня 25(OH)D₃ від вищенаведених параметрів і залежно від первинного рівня 25(OH)D₃ у хворих на цукровий діабет (табл. 1, 2).

Одержані дані свідчать про те, що забезпеченість організму вітаміном D₃ у хворих на ЦД 2-го типу має сезонний характер, але цей вплив є вірогідним лише в разі D-вітамінної недостатності на відміну від вітамін D₃-дефіцитного стану, де сезонність не є суттєвою, бо дефіцит обумовлений тяжкістю захворювання та наявністю ускладнень (табл. 2).

За порівняння показників стану вуглеводного обміну в групах хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів із різним ступенем недостатності вітаміну D₃ виявляється інверсійна асоціація між рівнем вітаміну D₃ та

Таблиця 3. Показники вуглеводного обміну в групах хворих на цукровий діабет із різним ступенем дефіциту вітаміну D₃ ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показники	Рівень 25(OH)D ₃	
	За дефіциту	За недостатності
<i>ЦД 1-го типу</i>		
HbA _{1c} , %	9,1 ± 1,1	8,4 ± 0,9*
Глюкоза, мМ	8,1 ± 1,0	7,8 ± 0,9
<i>ЦД 2-го типу</i>		
HbA _{1c} , %	10,2 ± 1,1	9,6 ± 1,0*
Глюкоза, мМ	9,7 ± 1,1	9,1 ± 1,0*

Таблиця 4. Дослідження мінерального, вуглеводного, ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 1-го типу до та після курсового лікування вітаміном D₃ ($\bar{x} \pm \sigma$, n = 30)

Показники	До лікування	Після лікування
Ca ²⁺ , мМ	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Са заг., мМ	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,3*
Паратгормон, пМ	5,4 ± 1,5	3,9 ± 1,7*
25(OH)D ₃ , нМ	45,1 ± 9,6	71,9 ± 7,5*
Інсулін, од./мл	5,5 ± 2,1	5,3 ± 2,7
НОМА-IR	2,3 ± 0,8	2,0 ± 0,2*
Тригліцероли, мМ	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,2*
Глюкоза натще, мМ	9,2 ± 1,8	8,3 ± 1,3*
HbA _{1c} , %	9,1 ± 1,3	8,5 ± 0,9*
Холестерол, мМ	5,7 ± 1,3	4,9 ± 1,3*

Тут і в табл. 5 * дані за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні вірогідні, P < 0,05

Таблиця 5. Дослідження мінерального, вуглеводного, ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу до та після курсового лікування вітаміном D₃ ($\bar{x} \pm \sigma$, n = 30)

Показники	До лікування	Після лікування
Ca ²⁺ , мМ	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Са заг., мМ	2,1 ± 0,4	2,5 ± 0,4*
Паратгормон, пМ	9,4 ± 1,8	7,1 ± 1,9*
25(OH)D ₃ , нМ	42,2 ± 7,1	68,6 ± 6,7*
Інсулін, од./мл	6,4 ± 0,8	6,0 ± 0,6*
НОМА-IR	2,4 ± 0,7	2,0 ± 0,6*
Тригліцероли, мМ	1,56 ± 0,5	1,5 ± 0,8
Глюкоза натще, мМ	8,4 ± 0,7	8,0 ± 0,6*
HbA _{1c} , %	9,5 ± 1,4	8,6 ± 1,5*
Холестерол, мМ	6,8 ± 1,2	6,1 ± 1,3*

HbA_{1c} (табл. 3). Найвищі показники глікемії натще та значно збільшений HbA_{1c} відмічаються в групі хворих із дефіцитом 25(OH)D₃. При цьому різниця в рівні компенсації діабету в обох групах із вираженим і помірним дефіцитом вітаміну D₃ є вірогідною.

З метою вивчення нормалізуючого впливу вітаміну D₃ на перелічені вище процеси всім пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів додатково до традиційної цукрознижувальної терапії призначався препарат вітаміну D₃. Використовувалася схема призначення препарату (аквадетрим або відеїн) двома курсами (2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день залежно від ступеня цукрового діабету та вихідного рівня 25(OH)D₃.

Результати проведеного лікування пацієнтів вітаміном D₃ (табл. 4, 5) свідчать про вірогідне підвищення вмісту 25(OH)D₃ як за цукрового діабету 1-го, так і 2-го типу. За цих умов відмічається нормалізація рівня кальцію в сироватці крові, що корелює зі зменшенням рівня паратгормону, наслідком чого є гальмування розвитку вторинного остеопорозу у хворих. Крім того, підвищений рівень вітаміну D₃ забезпечує інтенсивний вуглеводний обмін за показниками рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), що характеризує тривалість та ступінь його нормалізації. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) вірогідно знижується. Крім того, за цих умов нормалізується ліпідний обмін, а саме знижується рівень холестеролу, тригліцеролів, що зменшує можливість ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем у пацієнтів.

Таким чином, наведені дані демонструють наявність як недостатності вітаміну D₃ (50–75 нМ), так і його дефіциту (нижче 50 нМ) у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. У пацієнтів спостерігається інверсійна асоціація між ступенем забезпеченості вітаміном D₃ та ступенем тяжкості захворювання і компенсацією порушеного вуглеводного обміну. Викори-

стання препарату вітаміну D₃ призводить до нормалізації показників мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну, що може сприяти результативному лікуванню та профілактиці тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень.

КОРРЕКЦІЯ ВИТАМИНОМ D₃ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛІЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ

Ю. И. Комиссаренко

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;
e-mail: julia_komissarenko@hotmail.com

Дефицит витамина D получает все большее признание как проблема общественного здоровья населения в целом и на фоне различных хронических заболеваний. Целью исследования было определить статус D-витамина, минерального, углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов и при применении витамина D₃. Представлены данные о влиянии недостаточного обеспечения организма витамином D₃ на минеральный, углеводный и липидный обмен, а также на функциональную активность β-клеток поджелудочной железы у пациентов при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Рассмотрены некоторые причины, приводящие к нарушению обмена витамина D₃ при сахарном диабете, и приведены результаты клинического применения препаратов витамина D₃.

Ключевые слова: витамин D₃, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, минеральный, углеводный и жировой обмен.

CORRECTION BY VITAMIN D₃ OF DISTURBED METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPES 1 AND 2

Yu. I. Komisarenko

A. A. Bogomolets National Medical
University, Kyiv, Ukraine;
e-mail: julia_komissarenko@hotmail.com

Vitamin D deficiency is an increasingly recognized public health problem of population as a whole and against a background of different chronic diseases. The aim of the study was to determine the status of D-vitamin, mineral, carbohydrate and lipid metabolism in patients with diabetes 1 and 2 types and in the case of vitamin D₃ application. The data on the impact of vitamin D₃ deficiency on mineral, carbohydrate and lipid metabolism, as well as on pancreatic β-cells functional activity in patients with diabetes mellitus types 1 and 2 are presented. Certain reasons that lead to the disruption of vitamin D₃ metabolism in patients with diabetes mellitus and the results of vitamin D₃ application in clinics are discussed.

Key words: vitamin D₃, diabetes mellitus types 1 and 2, mineral, carbohydrate and fat metabolism.

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік // Ендокринологія. – 2012. – **17**, № 1. – Додаток 2. – 36 с.
2. Chowdhury T. A., Lasker S. S. // QJM. – 2002. – **95**. – P. 245–247.
3. Wilmot E. G., Edwardson C. L., Achana F. A. et al. // Diabetologia. – 2012. – **55**, N 9. – P. 2379–2384.
4. Banerjee C., Moon Y. P., Paik M. C. et al. // Stroke. – 2012. – **43**, N 5. – P. 1212–1217.

5. Дорогой А. П. // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2007. – **9**, № 3. – С. 14–19.
6. Icks A., Claessen H., Morbach S. et al. // Diabetes Care. – 2012. – **35**, N 9. – P. 1868–1875.
7. Xu J., Lee E. T., Peterson L. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – **97**, N 10. – P. 3766–3774.
8. Rhodes E. T., Prosser L. A., Hoerger T. J. et al. // Diabet. Med. – 2012. – **29**, N 4. – P. 453–463.
9. James W. P. T. // Nutr. Rev. – 2008. – **66**. – P. 286–290.
10. Panda D. K., Miao D., Tremblay M. L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – **98**, N 13. – P. 7498–7503.
11. Hypponen E., Läärä E., Reunanen A. et al. // Lancet. – 2001. – **358**. – P. 1500–1503.
12. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – **25**, N 9. – P. 2850–2865.
13. Pozzili P., Manfrini S., Crino A. et al. // Horm. Metab. Res. – 2005. – **37**. – P. 680–683.
14. Maiyar A. C., Norman A. W. / Encyclopedia of Human Biology. – London: Acad. Press. – 1991. – **7**. – P. 859–871.
15. Zella J. B., McCary L. C., DeLuca H. F. // Arch. Biochem. Biophys. – 2003. – **417**. – P. 77–80.
16. Боднар П. М., Михальчишин Г. П., Комісаренко Ю. І. та ін. Ендокринологія. – Вінниця: Нова книга. – 2013 с.
17. Katz M. H. Study Design and Statistical Analysis. – Cambridge: University Press, 2009. – 188 p.
18. Новиков Д. А., Новочадов В. В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с.
19. Holick M. F. Nutrition and Health. – New York: Humana Press, 2010. – 1155 p.
20. Gomez Alonso C., Naves Diaz M. // Nefrologia. – 2003. – **23**. – P. 73–77.
21. Holick M. F. // Ann. Epidemiol. – 2009. – **19**. – P. 73–78.
22. Grineva E., Karonova T. et al. // Aging (Albany NY). – 2013. – **5**, N 7. – P. 575–581.
23. Adams J. S., Hewison M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – **95**, N 2. – P. 471–478.

Отримано 07.11.2013