

# Дотация витамина D больным сахарным диабетом: коммерческий подход или рекомендации на основе доказательной медицины

Т.Л.Каронова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

✉karonova@mail.ru

Настоящая статья посвящена современным представлениям о роли дефицита витамина D в формировании нарушений метаболизма глюкозы и развитии сахарного диабета. Обсуждены эффекты терапии препаратами витамина D на параметры метаболизма глюкозы и их место в комплексном лечении больных сахарным диабетом. Данные, представленные в работе, будут интересны не только эндокринологам, но и врачам смежных специальностей.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, 25(OH)D, сахарный диабет.

**Для цитирования:** Каронова Т.Л. Дотация витамина D больным сахарным диабетом: коммерческий подход или рекомендации на основе доказательной медицины. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 33–35. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.33-35

## Review

### Vitamin D supplementation in diabetes mellitus patients: commercialism or evidence-based guidance

T.L.Karonova✉

V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, 6/8

✉karonova@mail.ru

#### Abstract

The article focuses on contemporary view on vitamin D deficiency role in impaired glucose metabolism and diabetes mellitus development. Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism parameters and their place in complex treatment of diabetes mellitus patients are discussed. Presented data would be of interest not only for endocrinologists but also for other health specialists.

**Key words:** vitamin D deficiency, 25(OH)D, diabetes mellitus.

**For citation:** Karonova T.L. Vitamin D supplementation in diabetes mellitus patients: commercialism or evidence-based guidance. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 33–35. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.33-35

Известно, что плейотропные эффекты витамина D распространяются далеко за пределы костно-мышечной системы [1–3]. Высокая распространенность дефицита витамина D и сахарного диабета типа 2 (СД 2) [4–7] делает актуальным поиск возможных взаимосвязей между этими нарушениями. Данные о встречаемости СД 2 у 5,4% населения Российской Федерации [8] и распространенности дефицита витамина D, достигающей в некоторых регионах до 85% [7], делают предположение о часто встречаемом дефиците витамина D среди больных СД весьма вероятным. Однако ответ на вопрос, насколько необходим нормальный уровень обеспеченности витамином D для больных СД и может ли нормализация уровня 25(OH)D крови положительно сказываться на параметрах метаболизма глюкозы, остается неоднозначным. Постараемся разобраться, является ли призыв о необходимости коррекции дефицита витамина D, в том числе у больных СД, чисто коммерческим подходом или он основан на научной доказательной базе.

С 2015 г. в РФ существуют отечественные рекомендации двух ассоциаций, а именно Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации по остеопорозу, регламентирующих действия практического врача по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D у

взрослых [6, 9]. Однако только больные ожирением и беременные с гестационным диабетом выделены в отдельные группы риска дефицита витамина D, которым рекомендованы определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий, в то время как по отношению к больным СД 1 и СД 2 применимы общие рекомендации, характерные для популяции.

Результаты многочисленных исследований показали, что витамин D и кальций могут быть вовлечены в процессы контроля гомеостаза глюкозы, а изменение их концентрации может играть важную роль в развитии СД. Предпосылкой к изучению такого влияния на метаболизм глюкозы послужило открытие рецепторов витамина D в β-клетках поджелудочной железы [10]. Считается, что влияние витамина D на клетки поджелудочной железы может быть опосредовано взаимодействием со специфическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов или вызвано прямой регуляцией концентрации внутриклеточного кальция и, соответственно, регуляцией синтеза и секреции инсулина [11]. Кроме того, известно, что нормальный уровень внутриклеточного ионизированного кальция (Ca<sup>2+</sup>) подавляет образование свободных радикалов и защищает β-клетки от цитокинопосредованного

апоптоза и некроза [12]. В связи с этим изменение активности рецептора витамина D или изменение концентрации вне- и внутриклеточного кальция в условиях дефицита витамина D могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и приводить к уменьшению синтеза и секреции инсулина [13]. Дополнительно к этому существуют доказательства, свидетельствующие о возможной роли витамина D в развитии инсулинорезистентности [14–16]. Так, установлено, что витамин D стимулирует экспрессию гена рецептора инсулина и таким образом участвует в трансмембранном транспорте глюкозы [17]. Также было обнаружено, что нормальный уровень витамина D обеспечивает поддержание концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в узком диапазоне, и изменение его уровня, наблюдающееся в условиях дефицита витамина D, негативно сказывается на активности внутриклеточных транспортеров глюкозы-4 и приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях [13, 18]. Нельзя забывать и о доказанной связи между низким уровнем 25(OH)D и ожирением [19].

Начиная с 2001 г. исследователями были показаны сезонные колебания гликемии плазмы натощак и концентрации гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) у больных СД 2 с наибольшими изменениями показателей в зимний период времени года [20, 21]. Такие находки позволили высказать предположение о наличии связи между параметрами метаболизма глюкозы и сезонными изменениями концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Данное предположение подтвердили результаты популяционного исследования NHANES III, продемонстрировавшие существование обратной корреляции между уровнем обеспеченности витамином D и риском развития СД 2 [22]. Схожие данные были получены при обследовании жителей Европы и Китая [23, 24]. Так, анализируя результаты обследования более 600 женщин с впервые диагностированным СД 2 по сравнению с группой контроля (Nurses' Health Study), было установлено, что только при нормальном исходном уровне 25(OH)D (выше 30–35 нг/мл) риск развития СД достоверно ниже, чем при значениях 25(OH)D, соответствующих недостатку и дефициту [25].

Однако может показаться, что наличие связи между параметрами метаболизма глюкозы и уровнем 25(OH)D не является причиной для назначения препаратов витамина D у больных СД. Несмотря на противоречивость данных, сегодня большинство экспертов склоняются к мнению о том, что нормальный уровень 25(OH)D в крови необходим для профилактики развития метаболических нарушений [26, 27]. Исследования, проведенные в Финляндии, где самый высокий риск заболеваемости СД 1, показали, что добавление больших доз витамина D в пищу детям приводит к 7-кратному уменьшению развития СД 1 [28].

Обследование женщин с СД 2 при добавлении к терапии колекальциферола в дозе чуть более 1000 МЕ/сут показало усиление первой фазы секреции инсулина при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста и снижение индекса инсулинорезистентности через 1 мес терапии [29].

Результаты проспективного исследования Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDYAS) продемонстрировали, что на фоне терапии витамином D показатели чувствительности тканей к инсулину были даже лучше, чем на фоне приема препаратов из группы глитазонов и бигуанидов [30]. В то же время результаты многоцентрового исследования Rosiglitazone for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) не выявили зависимости между показателями углеводного обмена у больных СД 2, получавших витамин D в дозе 800 МЕ/сут или его комбинацию с препаратами кальция карбоната в дозе 1000 мг/сут. Однако следует отметить, что оценка связи параметров метаболизма глю-

козы с приемом витамина D не входила в основные задачи данного исследования и дозы препарата витамина D (800 МЕ/сут) были выбраны с целью профилактики переломов у больных СД 2, а не лечения дефицита витамина D [31]. Несмотря на это, было отмечено, что у 8% пациентов с СД 2 за все время наблюдения терапия препаратами витамина D позволяла в этой группе обходиться без увеличения дозы основных сахароснижающих препаратов.

Следует отметить тот факт, что эффект терапии препаратами витамина D может отличаться у лиц с различным исходным уровнем гликемии. Так, терапия витамином D в дозе 700 МЕ в сочетании с препаратами кальция в дозе 500 мг/сут у лиц с исходно повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак на протяжении 3 лет показала уменьшение показателей гликемии и индекса инсулинорезистентности через 3 года лечения, в то время как у лиц с исходно нормальным уровнем глюкозы таких изменений выявлено не было [25]. Возвращаясь к обсуждению результатов исследования по изучению здоровья медсестер (Nurses' Health Study), следует отметить, что дополнительный прием к пище препаратов кальция (более чем 1200 мг/сут) и витамина D (более чем 800 МЕ/сут) ассоциирован с уменьшением риска развития СД 2 на 33%. Необходимо также отметить, что, по мнению исследователей, именно комбинация препаратов витамина D и кальция является более эффективной для профилактики развития СД 2, чем отдельный прием этих препаратов [32].

Таким образом, становится очевидным, что витамин D может участвовать в регуляции синтеза и секреции инсулина в поджелудочной железе, а также контролировать чувствительность тканей к инсулину. Все это позволяет рассматривать дефицит витамина D как дополнительный фактор риска развития СД 2. В связи с этим можно предположить, что улучшение уровня обеспеченности витамином D, возможно, положительно скажется на параметрах метаболизма глюкозы и риске развития СД в целом. Данные по гликемическому контролю у больных СД на фоне приема витамина D до настоящего времени остаются весьма неоднозначными. Однако, учитывая плеiotропные эффекты витамина D, безопасность и экономичность терапии, необходимо относить больных СД 2 к группе риска дефицита витамина D, которым показана не только стандартная терапия, но и, возможно, использование супрафизиологических доз.

#### Литература/References

- Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN nephrology* 2013; Article ID 898125. DOI: 10.5402/2013/898125
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017; 12 (7): e0180512. DOI: org/10.1371/journal.pone.0180512
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 PA: 138–45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The global epidemiology of vitamin D status. *J Aging Res Clin Pract* 2014. <http://dx.doi.org/10.14283/jarcp.2014.26>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 [in Russian]
- Karonova T, Andreeva A, Nikitina I et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 230–4. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

9. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М., 2016. / Belaia Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiia sredi vzroslogo naseleniia i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu. M., 2016. [in Russian]
10. Johnson JA, Grande JP, Roche PC et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994; 267: 356–60.
11. Lee S, Clark SA, Gill RK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134 (4): 1602–10. DOI: 10.1210/endo.134.4.8137721
12. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K et al. Expression of calbindin-D28k in a pancreatic Isletb-Cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001; 142 (8): 3649–55. DOI: 10.1210/endo.142.8.8334
13. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotech* 2012; ID634195. DOI: 10.1155/2012/634195
14. 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; 36 (5): 14221428. DOI: 10.2337/dc12-0962
15. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotech* 2012; ID634195. DOI: 10.1155/2012/634195
16. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin D deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects. *Indian J Clin Bioch* 2013; 28 (1): 74–8. DOI: 10.1007/s12291-012-0239-2
17. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine J* 2000; 47 (4): 383–91.
18. Begun N, Leitner W, Reusch JE et al. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca (2+)-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem* 1993; 268 (5): 3352–6.
19. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 49–52. / Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 49–52. [in Russian]
20. Ishii H, Suzuki H, Baba T et al. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24 (8): 1503.
21. Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A<sub>1c</sub>, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (10): 2501–2.
22. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* (2004); 27 (12): 2813–8.
23. Hyppönen E. 25-hydroxyvitamin D, IGF-I, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298–305.
24. Lu L, Yu Z, Pan A et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1278–83.
25. Pittas AG, Chung M, Tricalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307–14.
26. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA<sub>1c</sub> in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pakistan J Med Sci* 2017; 33 (4): 881–5. DOI: 10.12669/pjms.334.12288
27. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-Hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (9): 3097–10. DOI: 10.1210/jc.2017-01024
28. Hyppönen E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
29. Borissova AM, Tankova T, Kirillov G et al. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J Clin Pract* 2003; 57 (4): 258–61.
30. Chiu KC, Chu A, Go VLW et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 820–5.
31. Avenell AA, Cook JA, MacLennan GS et al. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 5167438). *Age Ageing* 2009; 38: 606–9.
32. Pittas AG. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29 (3): 650–6.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. НИЛ клин. эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»; проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karonova@mail.ru