

УДК 616.379-008.64:[613.292:577.161.2]]:577.12

Вплив добавок вітаміну Д на маркери метаболізму при цукровому діабеті 2-го типу

Бобрик М. І., Комісаренко Ю. І.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2025-1-01>

Резюме

Різноманітний спектр позаскелетних впливів вітаміну Д відкриває шлях до нових терапевтичних можливостей. Серед відомих механізмів впливу вітаміну Д на ендокринну частину підшлункової залози — можливість стимуляції виділення інсуліну. Описаний позитивний вплив вітаміну Д на глікемію натще, післярандіальну глікемію, глікований гемоглобін, ступінь вираженості інсулінорезистентності, рівень печінкових ферментів, а з іншого боку, у низці досліджень відсутня достовірна різниця цих показників між дослідною групою, якій призначали вітамін Д і контрольною, без додавання вітаміну Д.

Мета: продовжити дослідження в напрямку підбору доз і тривалості прийому вітаміну Д для отримання максимального позитивного результату на метаболічному рівні у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи: у дослідження було включено 164 пацієнти з ЦД 2-го типу з наявністю Д-дефіциту віком 19–75 років. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи по 82 людини, групи були співставні за віком і статтю. Пацієнти отримували лікування ЦД 2-го пероральними препаратами. Додатково призначали вітамін Д в основній групі: перші 3 міс. — 10 000 МО вітаміну Д на добу, надалі 3 міс. — в дозі 4000 МО/добу, в контрольній групі: перші 3 міс. — без лікування вітаміном Д, надалі 3 міс. — в дозі 4000 МО/добу. Оцінку метаболічних показників проводили перед початком лікування вітаміном Д, через 3 і 6 місяців спостереження. Оцінка забезпеченості вітаміном Д проводилася методом хемілюмінісцентного імуноаналізу.

Результати та обговорення. У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження глікованого гемоглобіну через 3 і 6 місяців спостереження, на відміну від групи контролю. Рівень загального холестерину значно знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням до 6 місяців і досяг рівня 5,7 ммоль/л, в групі контролю перші 3 місяці не спостерігалось покращення рівня загального холестерину, а через 6 місяців, за використання вітаміну Д у дозі 4000 ОД з 3 до 6 місяця, спостерігалася позитивна динаміка.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців, враховуючи підтримувальну дозу 4000 ОД, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації ряду плейотропних впливів вітаміну Д. Пацієнти з ЦД 2-го типу контрольної групи до кінця періоду спостереження (6 місяців) змогли перейти з категорії Д-дефіциту в категорію Д-недостатності, що є недостатнім ефектом для профілактики низки ускладнень ЦД 2-го типу.

Висновки. Вітамін Д у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу справляє статистично достовірний вплив на зниження глікованого гемоглобіну, загального холестерину. Вітамін Д має перспективу для корекції метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2-го типу при вживанні у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців, а його позитивний вплив пролонгується при застосуванні підтримуючої дози 4000 ОД до 6 місяців спостереження.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, вітамін Д, 25-ОН Д, глікований гемоглобін, плейотропні ефекти.

Бобрик М. І.

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ<https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Комісаренко Ю. І.

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ<https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Стан задовільного забезпечення вітаміном Д традиційно вважався підґрунтям для здоров'я кісток [1]. Це обумовлено активною участю вітаміну Д в кальцієво-фосфорному обміні [2, 3]. Різноманітний спектр позаскелетних впливів вітаміну Д відкриває шлях до нових терапевтичних можливостей [4, 5]. Підставою для позаскелетної дії вітаміну Д стало відкриття VDR — рецепторів вітаміну Д. Вони експресуються в низці тканин і різноманітних органах [6, 7]. Серед таких органів: головний мозок, молочні, передміхурова залози, кишечник, імунна система [8, 9]. Серед науково доведених фактів — зв'язок вітаміну Д з низкою хронічних захворювань: цукровим діабетом (ЦД), метаболічним синдромом, аутоімунними захворюваннями, хворобами серцево-судинної системи [10, 11].

Серед відомих механізмів впливу вітаміну Д на ендокринну частину підшлункової залози — можливість стимуляції виділення інсуліну, яка відбувається через активацію рецепторів в β -клітинах острівців. В результаті спостерігається локальна активація ферментом 1α -гідроксилазою, наслідком чого є внутрішньоклітинна регуляції кальцію та підвищення секреції інсуліну. Доведено, що активна форма вітаміну Д спроможна прямо впливати на транскрипцію гена інсуліну [12]. Ще однією ланкою патогенезу ЦД 2-го типу є активація синтезу вільних радикалів, гальмування антиоксидантної функції організму.

На основі даних, отриманих науковцями, препарати і добавки вітаміну Д почали застосовувати як додатковий лікувальний засіб ЦД 2-го з метою впливу на вуглеводний обмін, оксидативний стрес, інші метаболічні порушення. Дані низки обсерваційних досліджень виявилися суперечливими. З одного боку, існують докази додаткового позитивного впливу вітаміну Д на глікемію натще, післяпрандiальну глікемію, глікований гемоглобін, ступінь вираженості інсулінорезистентності, рівень печінкових ферментів, а з іншого маємо роботи з відсутністю достовірної різниці цих показників між дослідною групою, якій призначали вітамін Д і контрольною, без додавання вітаміну Д [13,14].

Нашою **метою** було продовжити дослідження в напрямку підбору доз і тривалості

прийому вітаміну Д для отримання максимального позитивного результату на метаболічному рівні у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи: у дослідження було включено 164 пацієнти з ЦД 2-го типу, віком 19–75 років, наявністю Д-дефіциту, рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) 7–8,5 %, ІМТ 30–39 кг/м². Критеріями виключення були: наявність хронічної хвороби нирок, вагітність, ІМТ ≥ 40 кг/м², прийом препаратів вітаміну Д за 3 місяці до початку дослідження, інсулінотерапія, прийом антидепресантів. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи по 82 людини, групи були співставні за віком і статтю. Пацієнти отримували лікування ЦД 2-го типу пероральними препаратами. Додатково призначали вітамін Д в основній групі: перші 3 міс. 10 000 МО вітаміну Д на добу, надалі 3 міс. в дозі 4000 МО/добу, в контрольній групі — перші 3 міс. без лікування вітаміном Д, надалі 3 міс. в дозі 4000 МО/добу. Оцінку метаболічних показників проводили перед початком лікування вітаміном Д, через 3 і 6 місяців спостереження.

Оцінку забезпеченості вітаміном Д проводили за допомогою дослідження «25-гідроксикальциферол» (25-ОН Д), яке виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA). Для визначення глікованого гемоглобіну застосовували метод високопродуктивної рідинної хроматографії, визначення загального холестерину, загального кальцію, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази провели колориметричним методом. Індекс маси тіла рахували як відношення маси тіла у кг до росту у м².

Для статистичної обробки використано критерій Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за критеріями множинних порівнянь.

Результат и та обговорення.

Пацієнти з ЦД 2-го, включені у дослідження, мали рівень 25-ОН Д в межах дефіциту, що відповідає рівню нижче 50 нмоль/л. З 82 пацієнтів основної групи на момент візиту через 3 місяці залишилося 65 пацієнтів (відмова від дослідження, перервали терапію завчасно,

Таблиця 1. Динаміка метаболічних показників пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу основної групи на початку, через 3 і 6 місяців лікування (медіанне значення і міжквартильний інтервал)

Показник	0 міс. (n=82)	3 міс. (n=65)	6 міс. (n=65)	P
25-ОН D, нмоль/л	25,0 (19,5–30,5) ^{2,3}	89,8 (80,9–102,2) ^{1,3}	110,6 (94,9–122,4) ^{1,2}	<0,001
HbA1c, %	7,85 (7,6–8,2) ^{2,3}	7,1 (6,5–7,5) ^{1,3}	6,4 (5,9–6,9) ^{1,2}	<0,001
Холестерин загальний, ммоль/л	8,6 (6,5–9,7) ^{2,3}	6,52 (5,9–7,9) ^{1,3}	5,7 (5,1–6,3) ^{1,2}	<0,001
Ca, ммоль/л	2,55 (2,37–2,69) ^{2,3}	2,33 (2,25–2,44) ^{1,3}	2,24 (2,20–2,34) ^{1,2}	<0,001
АЛТ, ОД	73,6 (33,5–105,4) ^{2,3}	44 (24,3–60,4) ^{1,3}	35,5 (23,6–46,5) ^{1,2}	<0,001
АСТ, ОД	33,1 (23,9–57,5) ³	41,1 (32,1–51,8) ³	32,5 (28–35,6) ^{1,2}	0,002
ІМТ, кг/м ²	33,8 (31,2–36,5) ^{2,3}	30,1 (28,1–32,6) ^{1,3}	28 (24,5–30,6) ^{1,2}	<0,001

Примітки: порівняння проводилось за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за відповідними критеріями множинних порівнянь:

1 — відмінність від 0 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

2 — відмінність від 3 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

3 — відмінність від 6 міс. статистично значуща, $p < 0.05$.

АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ІМТ — індекс маси тіла, HbA1c — глікований гемоглобін.

загострення сечокам'яної хвороби у 3 пацієнтів, підйом рівня фосфору у 2 пацієнтів). В контрольній групі до візиту через 3 місяці прийшли 68 пацієнтів (решта почали самостійно вживати вітамін Д), на візит через 6 місяців прийшло 67 пацієнтів.

Динаміку показників на початку дослідження, через 3 і 6 місяців лікування відображено для основної групи в табл. 1, для контрольної — в табл. 2.

У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження глікованого гемоглобіну через 3 і 6 місяців спостереження, на відміну від групи контролю. Рівень загального холестерину значно знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням до 6 місяців і досяг рівня 5,7 ммоль/л, в групі контролю перші 3 місяці не спостерігалось покращення рівня загального холестерину, а через 6 місяців, за використання вітаміну Д

Таблиця 2. Динаміка метаболічних показників пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу контрольної групи на початку, через 3 і 6 місяців лікування (медіанне значення і міжквартильний інтервал)

Показник	0 міс. (n=82)	3 міс. (n=68)	6 міс. (n=67)	P
25-ОН D, нмоль/л	24,8 (19,4–30,4) ^{2,3}	33,3 (17,4–42,6) ^{1,3}	62,3 (50,6–82,4) ^{1,2}	<0,001
HbA1c, %	7,35 (6,9–8,1)	7,45 (6,8–8,1)	7 (6,6–7,9)	0,133
Холестерин загальний, ммоль/л	7,0 (6,4–9,2) ³	7,1 (5,9–8,9) ³	6,3 (5,3–6,9) ^{1,2}	<0,001
Ca, ммоль/л	2,4 (2,2–2,6)	2,54 (2,27–2,65) ³	2,28 (2,21–2,39) ²	0,033
АЛТ, ОД	43,3 (31,8–9,1)	49 (35,9–75,8)	35,5 (24,1–88,5)	0,137
АСТ, ОД	38,3 (27,1–48,5) ^{2,3}	28,9 (20,5–43,6) ¹	26 (21–32) ¹	<0,001
ІМТ, кг/м ²	34,3 (31,6–36,8)	34,8 (31,6–36,6)	32,2 (27,5–35,3)	0,246

Примітки: порівняння проводилось за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за відповідними критеріями множинних порівнянь:

1 – відмінність від 0 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

2 – відмінність від 3 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

3 – відмінність від 6 міс. статистично значуща, $p < 0.05$.

АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ІМТ — індекс маси тіла, HbA1c — глікований гемоглобін.

у дозі 4000 ОД з 3 до 6 місяця, спостерігалася позитивна динаміка. Враховуючи сталість лікування антидіабетичними препаратами, можемо зробити висновок про позитивний статистично достовірний вплив вітаміну Д у лікувальній дозі на зменшення інсулінорезистентності, що співпадає з думкою низки науковців [2, 3, 12]. Зниження інсулінорезистентності відчутно вплинуло на ліпідний обмін з покращенням рівня загального холестерину. Подібну позитивну динаміку спостерігаємо й щодо показника ІМТ, який достовірно знизився під впливом терапії вітаміном Д 10 000 ОД/добу. По динаміці рівня загального кальцію можемо засвідчити, що пацієнти основної групи приймали препарат вітаміну Д від початку дослідження, оскільки на відміну від зниження рівня загального кальцію в цій групі, в контрольній групі відбулося зниження концентрації тільки як наслідок початку прийому вітаміну Д у дозі 4000 ОД з 3-го місяця від початку дослідження. Відсутність позитивних змін аланінамінотрансферази у контрольній групі обґрунтувати наразі важко, необхідно продовжити дослідження і спостерігати, чи повториться подібний феномен, в доступній літературі аналогів не виявлено.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення вже через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців, враховуючи підтримувальну дозу 4000 ОД, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації ряду плейотропних, імунорегулюючих і антиканцерогенних впливів вітаміну Д, що було обґрунтовано в роботах [7, 11, 13, 15]. Пацієнти з ЦД 2-го типу контрольної групи до кінця періоду спостереження (6 місяців) змогли перейти з категорії Д-дефіциту в категорію Д-недостатності, що є недостатнім ефектом для профілактики низки ускладнень ЦД 2-го типу.

Висновки

Вітамін Д у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу справляє статистично достовірний вплив на зниження глікованого гемоглобіну. Рівень загального холестерину знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням його рівня до 5,7 ммоль/л на 6-й місяць спостереження.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців на підтримувальній дозі, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації плейотропного впливу вітаміну Д на метаболічні процеси.

Вітамін Д має перспективу для корекції метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2-го типу при вживанні у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців, а його позитивний вплив пролонгується при застосуванні підтримуючої дози 4000 ОД до 6 місяців спостереження.

Література

1. A. Han, Y. Park, Y. K. Lee, S. Y. Park, and C. Y. Park, "Position Statement: Vitamin D Intake to Prevent Osteoporosis and Fracture in Adults," *J Bone Metab*, vol. 29, no. 4, 2022, doi: 10.11005/jbm.2022.29.4.205.
2. D. D. Bikle, "Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level," *J Endocr Soc*, vol. 4, no. 2, 2020, doi: 10.1210/jendso/bvz038.
3. C. Carlberg, "Vitamin D in the Context of Evolution," 2022. doi: 10.3390/nu14153018.
4. R. C. Tuckey, C. Y. S. Cheng, and A. T. Slominski, "The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover," 2019. doi: 10.1016/j.jsmb.2018.09.003.
5. N. V. Grygorieva et al., "Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement," *PAIN, JOINTS, SPINE*, vol. 13, no. 2, 2023, doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
6. Á. Gil, J. Plaza-Díaz, and M. D. Mesa, "Vitamin D: Classic and Novel Actions," *Ann Nutr Metab*, vol. 72, no. 2, 2018, doi: 10.1159/000486536.
7. R. Bouillon et al., "Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions," 2019. doi: 10.1210/er.2018-00126.
8. K. Amrein et al., "Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide," 2020. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
9. M. F. Holick, "The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention," 2017. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
10. P. Borel, D. Caillaud, and N. J. Cano, "Vitamin D Bioavailability: State of the Art," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 55, no. 9, 2015, doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
11. B. Das, N. N. Hait, S. Dasgupta, and D. Jana, "Effect of serum vitamin D level in patients with coronary artery diseases in a tertiary care hospital – Midnapore medical college and hospital," *Int J Sci Res*, 2020, doi: 10.36106/ijsr/1504863.
12. O. Tsyryuk et al., "Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders," 2023. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241.
13. A. L. Hansen et al., "Can vitamin D status influence the effect of stress on planning and problem-solving? A randomized control trial," *Food Nutr Res*, vol. 67, 2023, doi: 10.29219/fnr.v67.8970.
14. N. Naderpoor, A. Mousa, M. de Courten, R. Scragg, and B. de Courten, "The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration and liver enzymes in overweight or obese adults: Cross-sectional and interventional outcomes," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 177, 2018, doi: 10.1016/j.jsmb.2017.09.009.
15. Bobryk, M., Pankiv, V., Yerokhovych, V., Yuzvenko, V., Malyyi, D., Komisarenko, Y., & Mikulets, L. (2024). Dynamics of cortisol levels and the state of vitamin D supply during the full-scale war in Ukraine in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 20(7), 529–533. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1452>

Impact of vitamin D supplementation on metabolic markers in type 2 diabetes mellitus

Bobryk MI, Komisarenko YI

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

The diverse spectrum of extraskeletal effects of vitamin D opens the way to new therapeutic possibilities. Among the known mechanisms of vitamin D influence on the endocrine part of pancreas, the possibility of stimulating insulin secretion is described. The positive effect of vitamin D on fasting glycemia, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, the degree of insulin resistance, and the level of liver enzymes has been described, on the other hand, in a number of studies there is no significant difference in these indicators between the experimental group using vitamin D and the control group without vitamin D supplementation.

Aim: to continue research into selecting doses and duration of vitamin D intake to obtain the maximum positive result at the metabolic level in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and methods: The study included 164 patients with DM2, aged 19-75 years, with D deficiency status. Patients were randomized into 2 groups of 82 people, the groups were comparable in age and sex. Patients received treatment of DM2 with oral medications. Vitamin D was additionally prescribed in the main group - the first 3 months 10,000 IU of vitamin D per day, then 3 months at a dose of 4000 IU/day, in the control group - the first 3 months without treatment with vitamin D, then 3 months at a dose of 4000 IU/day. Metabolic parameters were assessed before the start of vitamin D treatment, after 3 and 6 months of observation. Vitamin D status was assessed by chemiluminescent immunoassay.

Results and discussion. In patients of the main group, a significant decrease in glycated hemoglobin was observed after 3 and 6 months of observation, in contrast to the control group. The level of total cholesterol decreased significantly after 3 months of taking vitamin D at a dose of 10,000 IU, with a further decrease to 6 months and reached a level of 5.7 mmol/l. In the control group, no improvement in total cholesterol was observed in the first 3 months of treatment, and after 6 months, with the use of vitamin D at a dose of 4,000 IU from 3 to 6 months, positive dynamics were observed. The level of 25-OH D in the main group reached normal values after 3 months of taking vitamin D at a dose of 10,000 IU, and after 6 months, taking into account the maintenance dose of 4,000 IU, it was 110 nmol/l, which is a sufficient concentration for the implementation of a number of pleiotropic effects of vitamin D. Patients with DM2 in the control group were able to move from the D-deficiency category to the D-insufficiency category by the end of the observation period (6 months), which is an insufficient effect for the prevention of a number of complications of DM2.

Conclusions. Vitamin D at a dose of 10,000 IU for 3 months in patients with DM2 has a statistically significant effect on reducing glycated hemoglobin and total cholesterol. Vitamin D supplementation is promising for correcting metabolic disorders in patients with DM2 when used at a dose of 10,000 IU for 3 months, and its positive effect is prolonged when using a maintenance dose of 4,000 IU up to 6 months of observation.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, Vitamin D, 25-OH D, glycated hemoglobin, pleiotropic effects