

ВІТАМІН І РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ В ЛЮДЕЙ ІЗ ПРЕДІАБЕТОМ

Підготувала Олександра Демецька

Роль вітаміну D у людей, які мають ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, залишається остаточно не з'ясованою. Для розуміння того, чи знижує прийом вітаміну D ризик розвитку ЦД серед людей із предіабетом, було проаналізовано дослідження з великих баз даних (PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov). Відповідні дослідження були спеціально розроблені та проведені для перевірки впливу перорального прийому вітаміну D порівняно з плацебо на вперше виниклий ЦД у дорослих із предіабетом.



НЕДОЛІКИ ОБСЕРВАЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обсерваційні дослідження забезпечують сильну й послідовну підтримку зворотного зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну D у крові та ризиком розвитку ЦД 2-го типу [1]. Однак питання про те, чи знижує вітамін D ризик нового діабету, тривалий час залишалося без відповіді.

У дослідженнях, які були спеціально розроблені для перевірки гіпотези про те, що вітамін D знижує швидкість прогресування ЦД у людей із предіабетом [2-4], ризик розвитку ЦД був стабільно нижчим у групі, яка отримувала вітамін D, ніж у групі плацебо (проте спостережувані відмінності не були статистично значущими).

Два метааналізи повідомили про статистично значуще відносне зниження ризику від 11 до 12% для нового ЦД в осіб, що приймали вітамін D [5, 6]. Водночас до них були включені дослідження відносно короткої тривалості для оцінки ризику ЦД (наприклад, ≤ 1 рік), які також мали високий ризик упередження (наприклад, відкриті дослідження), або випробування, котрі не були спеціально розроблені та проведені для первинної профілактики ЦД 2-го типу, що потенційно підриває валідність результатів. Натомість ці недоліки можуть бути усунуті

за допомогою метааналізу, заснованого на даних окремих учасників (так званий IPD-метааналіз) [9-13].



ХАРАКТЕРИСТИКА IPD-МЕТААНАЛІЗУ

Було проведено систематичний огляд літератури й IPD-метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень профілактики ЦД за допомогою вітаміну D серед дорослих із предіабетом. Було оцінено, чи знижує вітамін D ризик новоутворення ЦД, чи відрізняється ефект у попередньо визначених підгрупах, чи сприяє вітамін D регресії до нормальної регуляції глюкози та чи має він несприятливі наслідки для цієї популяції.

Загалом до аналізу було включено три рандомізовані дослідження, в яких перевіряли холекальциферол 20 000 МО (500 мкг) щотижня (дослідження Tromsø); холекальциферол 4000 МО (100 мкг) щодня (дослідження D2d); або ельдекальцитол (синтетичний аналог кальцитріолу) 0,75 мкг щодня (дослідження DPVD) порівняно з відповідними плацебо. Випробування мали низький ризик упередженості.

У дослідженні Tromsø випадковим чином розподілили 511 учасників, набраних протягом 2008-2010 рр. у Норвегії, в дослідженні D2d

випадковим чином розподілили 2423 учасників, набраних протягом 2013-2016 рр. у Сполучених Штатах Америки, і в дослідженні DPVD випадковим чином розподілили 1256 учасників, набраних протягом 2013-2015 рр. у Японії.

Усі 4190 учасників трьох випробувань надали дані для метааналізу. Учасники були випадковим чином розподілені на прийом вітаміну D ($n=2097$) або плацебо ($n=2093$). Жінками були 44% досліджуваних. На початку дослідження середній вік учасників становив 61 рік, середній індекс маси тіла (ІМТ) – 30 кг/м², середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові – 63 нмоль/л (25 нг/мл).

Первинним результатом був час до події для вперше виниклого ЦД. Вторинними результатами були регресія до нормальної регуляції глюкози та побічні явища.

Д ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ

За середній період спостереження 3,0 року новий ЦД виник у 475 із 2097 (22,7%) учасників у групі вітаміну D та в 524 із 2093 (25,0%) осіб у групі плацебо (8,42 та 9,50 події на 100 людино-років відповідно).

У нескорегованому аналізі намірів до лікування коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,88 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,99) (рис. 1, 2).

Після поправки на початковий вік, стать, ІМТ, расу та рівень глікованого гемоглобіну коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85 (ДІ 0,75-0,96). Абсолютне зниження ризику для вітаміну D порівняно з плацебо становило 3,3% (ДІ 0,6-6,0%), а кількість, яку потрібно було лікувати, – 30.

У вторинному аналізі, який цензурував подальше спостереження, коли учасник припинив прийом пробних таблеток, почав використовувати ліки від діабету або для зниження ваги чи приймав додатковий вітамін D у дозі понад 1000 МО/день поза межами дослідження, первинний результат відзначався в 447 учасників у групі вітаміну D та в 505 осіб у групі плацебо (8,26 та 9,61 події на 100 людино-років відповідно). Нескорегований коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85, скорегований – 0,83 (рис. 1).

Д АНАЛІЗ ПІДГРУП

Вплив вітаміну D на новий діабет не відрізнявся за базовим віком, статтю, ІМТ, расовою приналежністю, глікемічним ризиком або загальним споживанням кальцію з харчових добавок. Серед 224 учасників із вихідним рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові <30 нмоль/л (<12 нг/мл) коефіцієнт ризику в групі вітаміну D становив 0,58 (рис. 2).

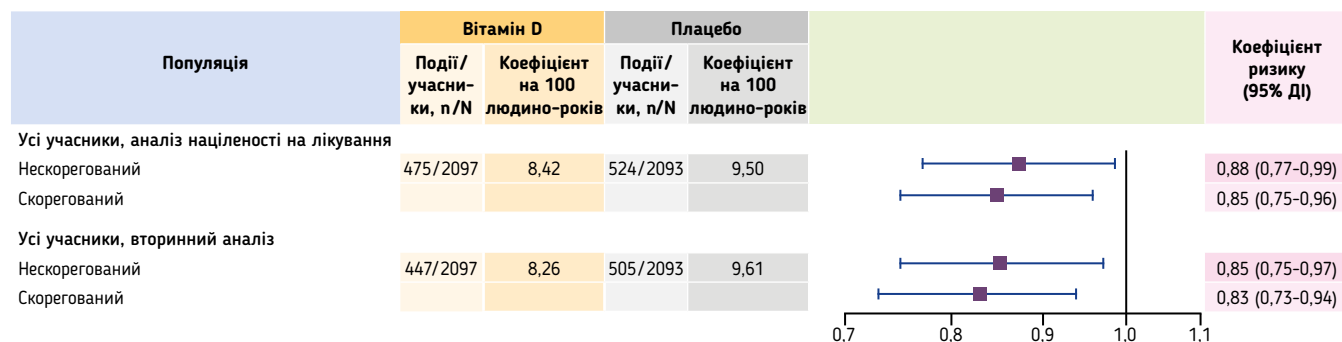


Рис. 1. Вплив вітаміну D на вперше виниклий ЦД у дорослих із предіабетом

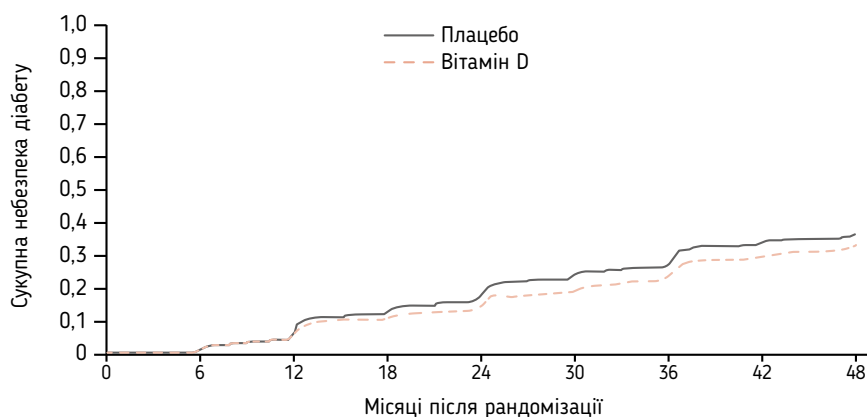


Рис. 2. Криві захворюваності на вперше виниклий ЦД серед дорослих із предіабетом: аналіз націленості на лікування



РІВЕНЬ 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ D ТА РИЗИК ДІАБЕТУ

У двох дослідженнях із застосуванням холекальциферолу (Tromsø та D2d) спостерігалася статистично значуща взаємодія між кумулятивним середнім рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові під час дослідження та призначенням лікування (холекальциферол або плацебо) щодо ризику розвитку ЦД ($P < 0,001$) [2, 3].

Серед учасників, призначених для прийому холекальциферолу, коефіцієнт ризику ЦД серед тих, хто підтримував під час дослідження середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові від 100 до 124 нмоль/л (40-50 нг/мл) ($n=400$) і ≥ 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) ($n=472$), під час подальшого спостереження становив 0,38 та 0,24 відповідно порівняно з учасниками, які підтримували рівні від 50 до 74 нмоль/л (20-29 нг/мл) ($n=114$).

Абсолютне зниження ризику через 3 роки становило 11,4% (ДІ 4,6-18,3%) та 18,1% (ДІ 11,7-24,6%) відповідно. Серед учасників, які приймали плацебо, коефіцієнти ризику розвитку ЦД за кумулятивним середнім значенням сироваткового 25-гідроксिवітаміну D у ході дослідження не були статистично значущими (рис. 3).

Загалом вітамін D знизив ризик розвитку ЦД на 15% у скорегованих аналізах із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 3,3%.

Ефект вітаміну D не відрізнявся у визначених підгрупах. Серед учасників групи вітаміну D, які під час дослідження підтримували середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові щонайменше 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) порівняно з 50-74 нмоль/л (20-29 нг/мл), під час подальшого спостереження холекальциферол знизив ризик ЦД на 76% із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 18,1%.



РЕГРЕСІЯ ДО НОРМАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ГЛЮКОЗИ

Окрім затримки прогресування діабету, регресія до нормальної регуляції глюкози також важлива, оскільки еуглікемія (стан, коли концентрація глюкози в крові натщесерце перебуває в межах нормального діапазону) пов'язана з меншою поширеністю мікросудинних захворювань, нефропатії та ретинопатії порівняно з предіабетом, головним чином через нижчу експозицію глікемії з часом [33].

Під час останнього відвідування учасники, які отримували вітамін D, мали на 30% більше шансів на регресію до нормальної регуляції рівня глюкози, ніж ті, хто отримував плацебо. Отже, при оцінці загальної користі вітаміну D до меншого ризику прогресування предіабету до ЦД слід додати вищу ймовірність регресії до нормальної регуляції глюкози.



БІОАКТИВАЦІЯ ВІТАМІНУ D Й ОЖИРІННЯ

Є докази того, що ожиріння пригнічує біоактивацію вітаміну D через ген CYP2R1, що кодує фермент 25-гідроксилазу [29, 30]. Це призводить до зниження вироблення 25-гідроксिवітаміну D, до того ж втрата ваги підвищує експресію CYP2R1 [30].

У двох дослідженнях із застосуванням холекальциферолу [2, 3], який потребує активації спочатку CYP2R1, а потім CYP27B1 (гена, що кодує білок 25-гідроксивітамін-D-1 α -гідроксилазу, який бере участь у другому етапі активації вітаміну D у нирках), було продемонстровано, що учасники з початковим ІМТ нижче медіани (31,3 кг/м²) мали на 26% нижчий ризик діабету з холекальциферолом порівняно

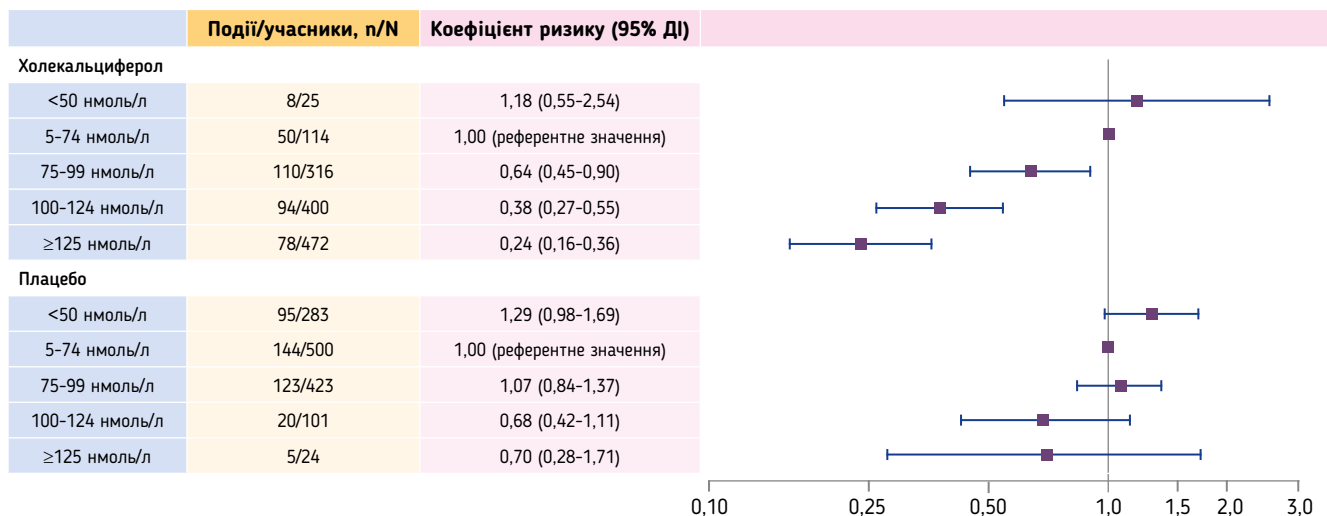


Рис. 3. Вплив холекальциферолу на ризик розвитку ЦД у дорослих із предіабетом відповідно до кумулятивного середнього рівня 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові

з плацебо, тоді як серед учасників з ІМТ на рівні або вище медіани ефекту не було.

Навпаки, в дослідженні DPVD, де використовувався активний аналог вітаміну D, який не потребує гідроксильовання за допомогою CYP2R1 або CYP27B1 [4], не спостерігалось модифікації ефекту за базовим ІМТ.

Указані результати свідчать про те, що вплив вітаміну D на ризик розвитку ЦД опосередковується його перетворенням на 25-гідроксिवітамін D за допомогою CYP2R1, який переважно експресується в печінці, а також у багатьох інших тканинах, у тому числі в β-клітинах підшлункової залози [31], і згодом на 1,25-дигідроксिवітамін D за допомогою CYP27B1 у β-клітинах нирок і підшлункової залози тощо [32].

Це може пояснити, чому холекальциферол діє на худих людей із предіабетом із незмінною біоактивністю CYP2R1, але менш ефективно на людей із надмірною вагою або ожирінням, які не здатні повністю перетворити вітамін D на 25-гідроксिवітамін D, тим самим зменшуючи вплив β-клітин підшлункової залози на корисні ефекти повністю активованої молекули вітаміну D.



БЕЗПЕКА

Клінічно значущі побічні ефекти, як-от камені в нирках, гіперкальціємія та гіперкальціурія, були зареєстровані в кожному з трьох досліджень, які було включено до метааналізу. Ці події були рідкісними (1,3% для каменів у нирках, 0,4% для гіперкальціємії та 0,8% для гіперкальціурії), і в комбінованому аналізі не було статистично значущих відмінностей між групами вітаміну D і плацебо. Холекальциферол у дозі 4000 МО/день добре переносився, а загальні побічні ефекти спостерігалися рідше в групі вітаміну D порівняно з плацебо [25].



ВИСНОВКИ

IPD-метааналіз трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, спеціально розроблених для профілактики ЦД 2-го типу, виявив, що вітамін D у людей із предіабетом був корисним у зниженні ризику ЦД та збільшенні ймовірності регресії до нормальної регуляції глюкози.

Об'єднання результатів цих трьох досліджень є доцільним, оскільки фізіологічні ефекти холекальциферолу й ельдекальцитолу не змінюватимуться, враховуючи те, що кінцевим продуктом шляху біосинтезу вітаміну D для холекальциферолу є кальцитріол. Це підтверджується надзвичайно подібним відносним зниженням ризику вперше виниклого ЦД, про яке повідомлялося в кожному дослідженні окремо (від 10 до 13%) [2-4]. Своєю чергою, при об'єднанні даних окремих учасників досліджень, включених до метааналізу, вітамін D знизив ризик діабету на 12 і 15% відповідно в нескорегованому та скорегованому аналізах намірів до лікування.

Серед учасників, які отримували холекальциферол, досягнення та підтримка вищих рівнів 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові (125-150 нмоль/л, або 50-60 нг/мл) сприяли поступовому зниженню ризику діабету.

Хоча ступінь відносного зниження ризику діабету з вітаміном D є невеликим (15%) порівняно з іншими стратегіями профілактики ЦД (58% з інтенсивною зміною способу життя та 31% із метформіном у дослідженні «Програма профілактики діабету») [22], 3-річне абсолютне зниження ризику становило 3,3%. Екстраполяція цих даних на більш ніж 374 мільйони дорослих у всьому світі, які мають предіабет, демонструє, що недорогі добавки вітаміну D можуть затримати розвиток ЦД у понад 10 мільйонів людей.

Література

Pittas A.G., et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2023; 176 (3): 355-363. doi: 10.7326/M22-3018.