

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 3.— С. 4—11.

# Связь между дефицитом витамина D и сахарным диабетом 1 типа у детей — случайность или закономерность?

**Н. В. Волкова<sup>1</sup>, А. В. Солнцева<sup>2</sup>**<sup>1</sup> 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Результаты многочисленных исследований подтверждают наличие связи между сахарным диабетом (СД) 1 типа и обеспеченностью витамином D. У человека основной циркулирующей формой витамина D является 25(ОН)D<sub>3</sub>, которая считается наиболее надежным биомаркером статуса витамина D. Дети с СД 1 типа имеют более низкую концентрацию 25(ОН)D по сравнению со здоровыми сверстниками. Среди них больше распространены недостаточность и дефицит витамина D. Хотя проблема дефицита витамина D у пациентов с СД 1 типа известна, не установлено, является ли недостаточная концентрация витамина D триггером СД 1 типа или следствием заболевания. Данные литературы свидетельствуют о существовании обеих возможностей. Кроме того, взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и риском развития СД 1 типа зависит не только от питания, приема пищевых добавок и воздействия солнечного света, но и от полиморфизмов генов, участвующих в метаболическом пути витамина D. Степень влияния витамина D на риск развития СД 1 типа отличается в разные периоды жизни. По данным литературы, в младенческом возрасте прием витамина D оказывает наиболее значимое влияние на риск развития СД 1 типа. Рассмотрены эффекты кальцитриола на иммунные клетки. Рецепторы витамина D имеются почти во всех иммунных клетках, что является косвенным доказательством его действия на иммунитет. Витамин D участвует в механизмах врожденного и адаптивного иммунитета. Основные иммуномодулирующие эффекты витамина D заключаются в способности регулировать экспрессию ряда генов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке и функционировании. Наличие у кальцитриола ряда иммуномодулирующих эффектов определяет терапевтический потенциал витамина D при аутоиммунных заболеваниях, включая СД 1 типа. Адекватный уровень витамина D играет важную роль в снижении риска СД 1 типа и замедлении прогрессирования гибели островковых клеток. Лицам с высокой генетической предрасположенностью к СД 1 типа следует рекомендовать профилактику дефицита витамина D.

**Ключевые слова:** витамин D, сахарный диабет 1 типа, дети, аутоиммунные заболевания.

## Метаболизм витамина D

Термином «витамин D» обозначают несколько сходных по химическому строению жирорастворимых секостероидов (стероидов с раскрытым кольцом). Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) вырабатывается в растениях, дрожжах и грибах из эргостерола под действием ультрафиолетового излучения. Холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) синтезируется в коже человека из предшественника — 7-дегидрохолестерина при воздействии

ультрафиолетового излучения спектра В (UVB). По химической структуре витамин D<sub>2</sub> отличается от витамина D<sub>3</sub> наличием метильной группы в положении C<sub>24</sub> и двойной связи между C<sub>22</sub> и C<sub>23</sub> в боковой цепи изопреноида [21].

У человека витамин D преимущественно вырабатывается в коже при воздействии солнечных лучей. Небольшая его доля (20%) обеспечивается продуктами питания. Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> имеют короткий период полувыведения (приблизительно 24 ч). Являясь липофильными соединениями, они частично

Статья надійшла до редакції 5 жовтня 2020 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення  
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17  
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova\_nv@tut.by

накапливаются в жировой ткани. Эргокальциферол и холекальциферол превращаются в биологически активные формы путем двух последовательных гидроксирования в позициях C<sub>25</sub> и C<sub>1</sub>. В результате синтезируются 1,25-дигидроксивитамин-D<sub>2</sub> и 1,25-дигидроксивитамин-D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, или кальцитриол). Переносчиками метаболитов витамина D в кровообращении являются витамин D-связывающий белок (VDBP) и α-глобулин. У человека 25(OH)D<sub>3</sub> является основной циркулирующей формой витамина D. Из-за более длительного периода полураспада 25(OH)D<sub>3</sub> (15 дней) по сравнению с витамином D<sub>3</sub> (24 ч) и кальцитриолом (15 ч) его общая концентрация в сыворотке крови считается наиболее надежным биомаркером статуса витамина D [23]. Установлено, что определение концентрации 25(OH)D позволяет надежно прогнозировать уровень биологически активной формы 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [9, 26].

Для предотвращения избытка циркулирующего кальцитриола служит митохондриальный фермент 24-гидроксилаза, который катализирует гидроксирование 25(OH)D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в положении C<sub>24</sub>, что приводит к синтезу менее активных метаболитов 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> соответственно [24].

Кальцитриол инициирует сигнальный каскад, связываясь с ядерным рецептором витамина D (VDR). Последний образует гетеродимер с ретиноидным рецептором X (RXR). При наличии 1,25(OH)<sub>2</sub>D этот гетеродимер взаимодействует со специфическими последовательностями ДНК, известными как элементы гормонального ответа на ДНК (VDREs). Это приводит к усилению или подавлению экспрессии определенных генных продуктов, например, главного комплекса гистосовместимости [32].

### **Взаимосвязь между витамином D и сахарным диабетом 1 типа**

Результаты многочисленных исследований подтверждают наличие связи между сахарным диабетом (СД) 1 типа и обеспеченностью витамином D. По результатам австралийского исследования (2013) у детей с СД 1 типа зарегистрированы значительно более низкие уровни витамина D в сыворотке крови по сравнению со здоровыми сверстниками [16]. Аналогичные результаты получены в Катаре (2009) [3], Кувейте (2016) [37] и Италии (2018) [10]. В частности, дети с СД 1 типа имели более низкую концентрацию 25(OH)D по сравнению с контролем. Среди них были более распространены недостаточность и дефицит витамина D. По данным метаанализа (2015), включившего данные 1900 детей (средний возраст — 10,9 года) с СД 1 типа из 11 исследований, уровень 25(OH)D в основной группе был на 5,69 нг/мл ниже, чем в контрольной [11].

Хотя проблема дефицита витамина D у пациентов с СД 1 типа известна, причинно-следственная связь полностью не изучена. Не установлено, является недостаточная концентрация витамина D триггером СД 1 типа или следствием заболевания. Данные литературы свидетельствуют о существовании обеих возможностей.

### **Влияние инсулина на метаболизм витамина D**

Предполагается, что дефицит витамина D у пациентов с СД 1 типа может быть следствием физиологических и поведенческих изменений, формирующихся при этом заболевании. К. М. Thraikill и соавт. выявили повышенную экскрецию с мочой VDBP у пациентов с СД 1 типа в возрасте 14–40 лет со стажем заболевания 10 лет. По мнению авторов, это повышает риск дефицита витамина D у лиц с СД 1 типа [43]. Однако эти данные не нашли подтверждения в работе Н. У. Kim и соавт. в выборке детей с СД 1 типа, не имеющих микроальбуминурии. Авторами не установлено корреляции между уровнем 25(OH)D в крови и концентрацией VDBP в моче и крови в исследуемой группе пациентов [25].

Австралийские исследователи R. Greeg и соавт. обнаружили связь между сниженными показателями витамина D у детей с СД 1 типа и меньшим количеством времени, проводимым на открытом воздухе, по сравнению со здоровыми сверстниками [16].

Известно, что инсулин влияет на активность печеночной 25-гидроксилазы — фермента, который преобразует витамин D в кальцитриол. Следовательно, сниженная концентрация инсулина в воротной вене может влиять на метаболизм витамина D [19]. С. Collette и соавт. отметили более высокие уровни 25(OH)D у пациентов, получавших инсулинотерапию интраперитонеально, в сравнении с лицами, которые вводили инсулин подкожно [4]. Однако Р. R. Dijk и соавт. не выявили различий концентрации 25(OH)D у пациентов в зависимости интраперитонеального и подкожного способа введения инсулина [19]. По мнению авторов, полученные результаты можно объяснить более длительным стажем заболевания в их исследовании (более 4 лет по сравнению с несколькими месяцами в работе Collette), и адаптивным повышением активности 25-гидроксилазы [6]. В целом, механизмы, лежащие в основе дефицита витамина D у пациентов с СД 1 типа, пока недостаточно изучены.

### **Влияние витамина D на предрасположенность к сахарному диабету 1 типа**

Вероятно, степень влияния витамина D на риск развития СД 1 типа отличается в разные периоды жизни.

Данные о связи между пренатальной обеспеченностью витамином D и вероятностью развития СД 1 типа неоднозначны. Норвежские ученые I. M. Sørensen и соавт. выявили значительно более низкие уровни 25(OH)D у беременных, дети которых впоследствии заболели диабетом в возрасте до 15 лет, по сравнению с беременными, дети которых не заболели диабетом [39]. R. Jacobsen и соавт. установили в 1,5–2,0 раза более высокий риск развития СД 1 типа у мальчиков младше 14 лет, матери которых не употребляли обогащенное витамином D масло во время беременности, по сравнению с теми, чьи матери включали его в рацион [22]. Однако M. E. Miettinen и соавт. не обнаружили достоверной разницы по уровню 25(OH)D во время беременности между матерями финских детей, у которых развился СД 1 типа в первые 7 лет жизни, и контрольной группой [28]. По результатам метаанализа J. Y. Dong и соавт. не выявлено связи между потреблением витамина D или рыбьего жира беременными и риском развития СД 1 типа у их детей [7]. Необходимо провести дополнительные исследования для определения возможного пренатального влияния витамина D на риск развития СД 1 типа в дальнейшем.

По данным литературы, в младенческом возрасте прием витамина D оказывает более значимое влияние на риск развития СД 1 типа, чем во внутриутробный период. Результаты метаанализа C. S. Zipitis (2008) и J. Y. Dong и соавт. (2013) показали, что прием витамина D в младенчестве снижает вероятность развития СД 1 типа в более позднем возрасте в 1,5 раза [46, 7]. В работе L. C. Stepe и G. Joneg отмечено, что для снижения вероятности формирования СД 1 типа имеет значение время введения витамина D. Младенцы, получавшие препарат в возрасте от 7 до 12 мес, имели в 1,8 раза более низкий риск развития заболевания, чем те, кто принимал его с рождения до 6 мес. Вероятно, это связано с созреванием адаптивных механизмов иммунитета во втором полугодии жизни [40]. В большинстве опубликованных работ не рассматривали дозировки и продолжительность приема витамина D в раннем возрасте. Только в финском исследовании E. Nurppen и соавт. установлено, что назначение витамина D в суточной дозе 2000 МЕ на протяжении всего периода младенчества снижает риск развития СД 1 типа в 4–5 раз в течение первого года жизни по сравнению с регулярным приемом более низких доз [20].

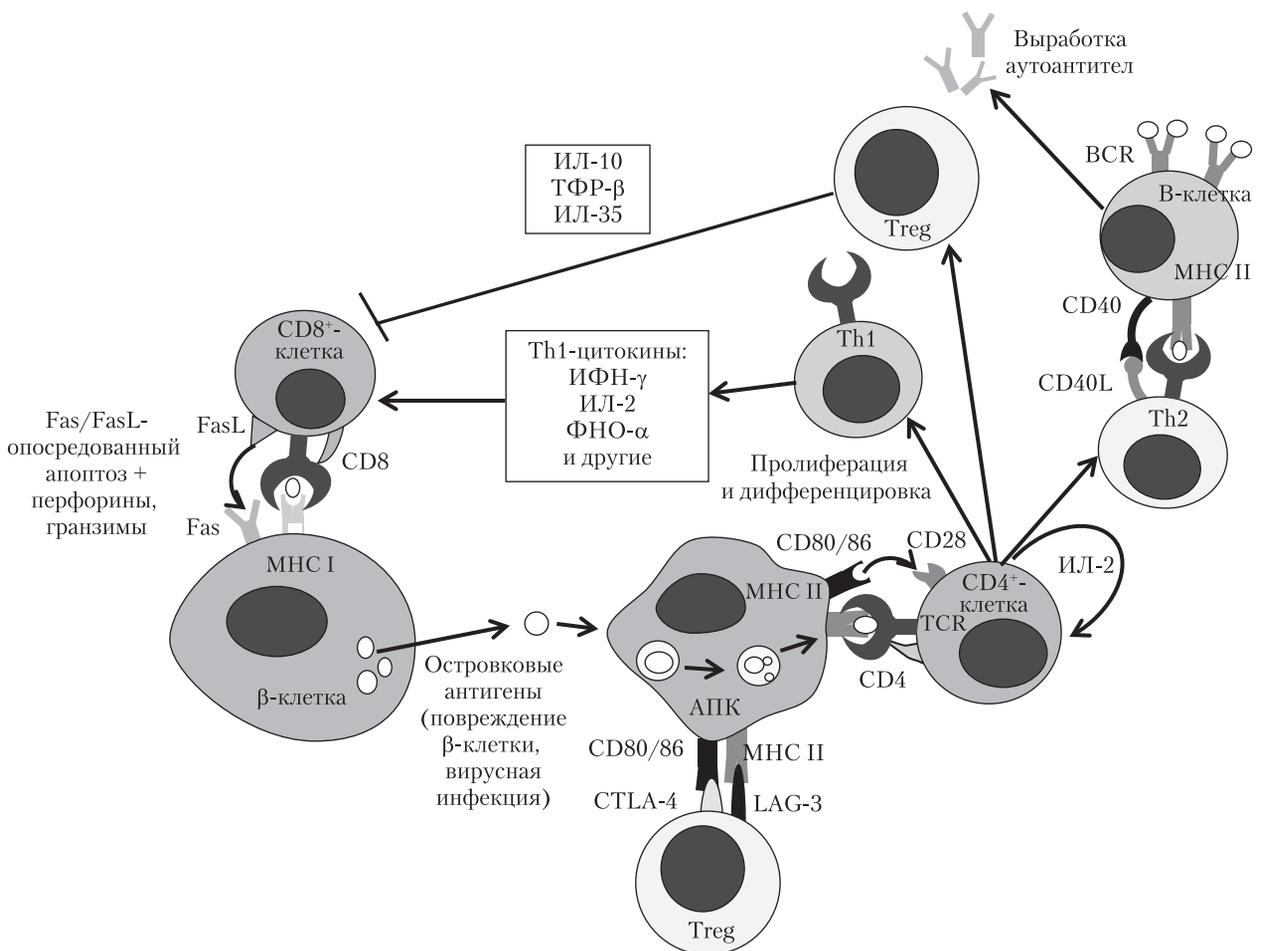
Концентрация 25(OH)D в крови у пациентов при манифестации СД 1 типа ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. Однако неясны исходные уровни витамина D до постановки диагноза СД. Результаты проспективных исследований с участием детей старшего возраста свидетельствуют об отсутствии связи между статусом витамина D до манифестации СД 1 типа и вероятностью развития заболевания. J. Raab и соавт.

выявили значительно более низкий уровень 25(OH)D и высокую распространенность дефицита витамина D у немецких детей с положительными островковыми антителами (IAab-позитивных) по сравнению с IAab-негативным контролем. Но в течение 6-летнего периода наблюдения не обнаружена связь между дефицитом витамина D и развитием СД 1 типа у IAab-позитивных детей [35]. M. Simpson и соавт. также не установили ассоциации между уровнем 25(OH)D у IAab-позитивных американских детей и риском прогрессирования аутоиммунного процесса и манифестации СД 1 типа [38].

У молодых взрослых статус витамина D оказывает значимое влияние на риск развития СД 1 типа. В проспективном исследовании, проведенном в США (2012), установлены достоверно более низкие уровни 25(OH)D у военнослужащих, у которых в течение 1 года манифестировал СД 1 типа, по сравнению с контрольной группой [14]. По данным исследования K. L. Mungert и соавт. (2013), отмечен значительно меньший риск развития СД 1 типа (на 44 %) у молодых военнослужащих с концентрацией 25(OH)D  $\geq$  405 нг/мл по сравнению с уровнем  $<$  30 нг/мл [30].

### Патогенез аутоиммунной деструкции островковых клеток

Аутоиммунный процесс начинается с высвобождения островковых аутоантигенов  $\beta$ -клетками поджелудочной железы (рисунок). Антигенпредставляющие клетки (АПК) поглощают антигены, перерабатывают их и выставляют на поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. В Т-зоне лимфатических узлов происходит взаимодействие АПК с аутореактивными CD4<sup>+</sup>-Т-клетками. Т-клеточный рецептор (TCR) распознает антигенный пептид в составе молекул МНС II класса с участием корцептора CD4. Это является необходимым, но недостаточным условием для активации Т-клеток. Дополнительные активационные стимулы клетки получают через костимулирующие молекулы. В их роли на дендритных клетках выступают молекулы B7 (CD80 и CD86), а на Т-клетках – CD28. При активации Т-клетки начинают экспрессировать гены ростового фактора – интерлейкина-2 (ИЛ-2) и рецептора ИЛ-2. В результате аутокринного действия ИЛ-2 Т-клетки активированных клонов пролиферируют. На следующем этапе CD4<sup>+</sup>-Т-клетки дифференцируются на основные разновидности Т-хелперов – Th1- и Th2-клетки. Известна роль цитокинов в обеспечении дифференцировки Th1- и Th2-клеток. Установлено, что главным индуктором Th1-клеток служит ИЛ-12, основным источником которого являются дендритные клетки. Единственным стимулятором Th2-клеток выступает ИЛ-4 [27].



ИФН – интерферон; ФНО – фактор некроза опухоли; ТРФ – трансформирующий ростовой фактор; Тreg – Т-регулирующие лимфоциты; LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3; BCR – В-клеточный рецептор; CTLA-4 – ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4

Рисунок. Механизм аутоиммунной деструкции островковых клеток [41]

Th1-клетки высвобождают провоспалительные цитокины и активируют цитотоксические CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, которые используют различные механизмы для атаки и уничтожения инсулинпродуцирующих β-клеток: Fas/FasL-опосредованный апоптоз, перфорины и гранзимы. Th2-клетки участвуют в активации В-клеток и индукции гуморального ответа. В-лимфоциты и Th2-клетки взаимодействуют посредством иммунного синапса, аналогичного по структуре контакту между дендритной клеткой и Т-хелпером. Кроме молекул B7 и CD28, в костимуляции участвуют лиганд молекулы CD40 (CD40L) и CD40. В результате активации в В-клетках запускается экспрессия комплекса генов, необходимых для их пролиферации и выработки антител. Th2-клетки секретируют ИЛ-4, который обеспечивает пролиферацию активированных В-клеток.

### Иммуномодулирующие эффекты витамина D

Рецепторы витамина D имеются почти во всех иммунных клетках, что является косвенным доказательством его действия на иммунитет. Более

того, иммунные клетки, особенно активированные макрофаги и дендритные клетки, экспрессируют фермент 1α-гидроксилазу и способны синтезировать кальцитриол под действием специфических стимулов, таких как интерферон-γ (ИФН-γ) [32].

Витамин D участвует в механизмах врожденного и адаптивного иммунитета. Значение витамина D для врожденного иммунитета впервые было установлено при использовании печени трески для лечения туберкулеза. Действительно, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> усиливает антимикробную активность моноцитов, нейтрофилов и других клеток путем активации экспрессии таких пептидов, как кателицидин и β-дефензин [1].

Основные иммуномодулирующие эффекты витамина D заключаются в способности регулировать экспрессию ряда генов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке и функционировании. Кальцитриол обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием. Во время дифференцировки моноцитов в дендритные клетки 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> способствует индукции их иммунной толерантности, которая характеризуется доминированием противовоспалительных цитокинов над провоспалительными.

И наоборот, кальцитриол стимулирует начальную дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, продуцирующие ИЛ-1 $\beta$  и кателицидин для эффективной элиминации патогена. Затем 1,25(OH) $_2$ D $_3$  снижает продукцию макрофагами провоспалительных факторов при одновременном повышении содержания противовоспалительных для восстановления иммунологического баланса. В совокупности эти эффекты способствуют подавлению аутоиммунитета без ущерба для защиты от патогенов [32]. Подробнее модулирующие эффекты 1,25(OH) $_2$ D на иммунные клетки представлены в таблице.

### Влияние витамина D на функцию островковых клеток

Помимо иммуномодулирующего действия, витамин D играет роль в функционировании  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с помощью различных механизмов:

1. Прямое повышение секреции инсулина, которое достигается посредством взаимодействия комплекса 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -VDR-RXR на последовательности VDREs в промоторе гена инсулина [18].
2. Антиапоптотический эффект на  $\beta$ -клетки благодаря подавлению экспрессии FasL [18].
3. Усиление потока ионов кальция внутрь клетки с помощью быстрых негеномных механизмов действия. Это стимулирует экзоцитоз инсулина, так как секреция гормона является кальцийзависимым процессом. Витамин D регулирует экспрессию кальбиндина, цитозольного кальций-связывающего белка, обнаруженного в  $\beta$ -клетках и участвующего в секреции инсулина. Витамин D также увеличивает экспрессию парвальбумина, натриево-кальциевого обменника, мембранной Ca $^{2+}$ -АТФазы 1b и Ca $^{2+}$ -насосов. Все эти белки отвечают за поддержание

низкого уровня ионов кальция в состоянии покоя. Таким образом, витамин D, вероятно, является модулятором деполяризации-стимулированной секреции инсулина через внутриклеточную регуляцию потока ионов кальция [42].

### Витамин D и чувствительность к инсулину

Известны эффекты витамина D на действие инсулина:

1. Увеличение количества рецепторов инсулина посредством действия комплекса 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -VDR-RXR на последовательности VDREs в промоторе гена рецептора инсулина [31].
2. Регуляция содержания внутриклеточного кальция в скелетных мышцах и жировой ткани. Оптимальный уровень ионов кальция в клетках необходим для действия инсулина. Известно, что повышение концентрации ионов кальция в тканях-мишенях инсулина приводит к снижению активности глюкозного транспортера GLUT-4 и нарушению инсулиновой сигнализации [42].
3. Дефицит витамина D связан с повышением уровня паратгормона. Предполагают, что высокий уровень паратгормона вызывает резистентность к инсулину за счет уменьшения количества глюкозных транспортеров GLUT1 и GLUT4 в клеточных мембранах и тем самым снижает поглощение глюкозы тканями-мишенями инсулина [42].
4. Стимуляция рецептора- $\delta$ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- $\delta$ ). Последний является транскрипционным фактором, участвующим в метаболизме и мобилизации жирных кислот в жировой ткани и скелетных мышцах. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -опосредованная активация PPAR- $\delta$  снижает уровень свободных жирных кислот и способствует улучшению чувствительности к инсулину [8].

Таблица. Иммуномодулирующие эффекты кальцитриола [15, 36]

Иммунные клетки	Эффекты кальцитриола
Антиген-презентирующие клетки (моноциты, макрофаги, дендритные клетки)	Уменьшает антигенпрезентирующую способность за счет уменьшения экспрессии молекул MHC класса II Снижает выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ Увеличивает продукцию противовоспалительных ИЛ-10, ТРФ- $\beta$ Снижает экспрессию костимуляторных молекул (CD40, CD80/86), что приводит к уменьшению способности активировать CD4 $^{+}$ -лимфоциты из-за нарушения стабильного контакта между клетками. Кальцитриол способствует Т-клеточной анергии
CD4 $^{+}$ -лимфоциты	За счет модуляции цитокинового окружения влияет на дифференцировку Т-клеток: увеличивает количество Т-регулирующих лимфоцитов и Th2-клеток и уменьшает развитие Th1 и Th17-клеток, тем самым стимулируя сдвиг Т-клеток от «эффекторного» к «регуляторному» фенотипу Снижает продукцию провоспалительных ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17, ИЛ-22 Повышает выработку противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10
CD8 $^{+}$ -лимфоциты	Предотвращает гиперактивацию CD8 $^{+}$ -лимфоцитов Уменьшает продукцию провоспалительных ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ Снижает экспрессию лиганда Fas (FasL) на активированных CD8 $^{+}$ -лимфоцитах
B-лимфоциты	Уменьшает продукцию противовоспалительного ИЛ-10 Снижает пролиферацию B-клеток и дифференцировку их в плазменные клетки Уменьшает выработку иммуноглобулинов, в том числе антител

5. Снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая оказывает ингибирующее влияние на действие инсулина в периферических тканях [42].

### Полиморфизмы генов белков, участвующих в метаболизме витамина D

Взаимосвязи витамина D и риска развития СД 1 типа сложны и зависят не только от питания, приема пищевых добавок и воздействия солнечного света, но и от полиморфизмов генов, участвующих в метаболическом пути витамина D:

- рецептора VDR;
- витамин D-связывающего белка (VDBP);
- витамин D-25-гидроксилазы (CYP2R1);
- 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) [15].

Полиморфизмы гена VDR могут влиять на активность рецептора. Наиболее изученными из них являются Fok1, Bsm1, Apa1 и Taq1 [29]. Результаты исследований связи между полиморфизмами гена VDR и восприимчивостью к СД 1 типа противоречивы [15]. По результатам мета-анализа, проведенного К. Tizaoui и соавт. (2014), в восприимчивости к СД 1 типа играют роль не каждый из полиморфизмов гена VDR в отдельности, а кластеры гаплотипов. Предполагают, что полиморфизмы гена VDR вовлечены в патогенез СД 1 типа, взаимодействуя друг с другом и факторами окружающей среды. Кроме того, имеет значение этническое происхождение. Это, вероятно, объясняет противоречивые результаты, представленные разными авторами [44].

VDBP кодируется геном GC и является основным переносчиком метаболитов витамина D, с которым связывается примерно 88 % сывороточного 25(OH)D [33]. Известно, что VDBP сам обладает иммуномодулирующими свойствами. В некоторых работах установлена связь определенных генотипов VDBP с наличием островковых антител IA-2, что указывает на возможную роль полиморфизмов гена VDBP в патогенезе СД 1 типа [33, 34].

Ген CYP2R1 кодирует фермент 25 $\alpha$ -гидроксилазу, а ген CYP27B1-1 $\alpha$ -гидроксилазу.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева;*

*сбор и обработка материала, написание текста — Н. В. Волкова; редактирование — А. В. Солнцева*

В исследовании DAISY (diabetes autoimmunity study in the young) выявлена связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP27B1 с развитием островкового аутоиммунитета [12]. Результаты большинства работ подтверждают ассоциацию полиморфизмов генов CYP2R1 и CYP27B1 с восприимчивостью к СД 1 типа [2, 5, 19].

### Применение витамина D у детей с сахарным диабетом 1 типа

Результаты большинства исследований демонстрируют положительный эффект назначения витамина D детям с впервые выявленным СД 1 типа. В обзоре E. Gregoriou у пациентов, получавших витамин D, отмечены достоверно меньшие суточные дозы инсулина, более высокий уровень С-пептида натощак и после стимуляции по сравнению с контролем. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о благоприятном влиянии витамина D на скорость деструкции островковых клеток [17]. Наиболее эффективными схемами приема препарата были признаны 2000 МЕ ежедневно в течение 18 мес [13] или 70 МЕ/кг на протяжении 12 мес [45].

### Выводы

Наличие у кальцитриола ряда иммуномодулирующих эффектов, таких как индукция иммунологической толерантности и анергии Т-клеток, снижение активности В-клеток и продукции антител, определяет терапевтический потенциал витамина D при аутоиммунных заболеваниях, включая СД 1 типа. Адекватный уровень витамина D играет важную роль в снижении риска развития СД 1 типа и замедлении прогрессирования гибели островковых клеток.

В настоящее время лицам с высокой генетической предрасположенностью к СД 1 типа следует рекомендовать профилактику дефицита витамина D. Оптимальным уровнем 25(OH)D можно считать  $\geq 40$  нг/мл. Необходимо провести дополнительные клинические исследования для определения оптимальных схем назначения витамина D.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Altieri B., Muscogiuri G., Barrea L. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2017. — Vol. 18 (3). — P. 335–346. doi: 10.1007/s11154-016-9405-9.
2. Bailey R., Cooper J. D., Zeitels L. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56 (10). — P. 2616–2621. doi: 10.2337/db07-0652.
3. Bener A., Alsaied A., Al-Ali M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children // *Acta Diabetol.* — 2009. — Vol. 46. — P. 183–189.
4. Colette C., Pares-Herbute N., Monnier L. et al. Effect of different insulin administration modalities on vitamin D metabolism of insulin-dependent diabetic patients // *Horm Metab Res.* — 1989. — Vol. 21 (1). — P. 37–41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1009144>.

5. Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M. et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes // *Diabetes*.— 2011.— Vol. 60(5).— P. 1624–1631. doi: 10.2337/db10-1656.
6. Dijk P.R., Logtenberg S.J., Waanders F. et al. Route of insulin does not influence 25-hydroxyvitamin D concentrations in type 1 diabetes: a brief report // *J. Endocr. Soc.*— 2019.— Vol. 3(8).— P. 1541–1544. doi: <https://doi.org/10.1210/qs.2019-00105>.
7. Dong J.Y., Zhang W.G., Chen J.J. et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies // *Nutrients*.— 2013.— Vol. 5.— P. 3551–3562. doi: 10.3390/nu5093551.
8. Dunlop T.W., Väisänen S., Frank C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor // *J. Mol. Biol.*— 2005.— Vol. 349.— P. 248–260. doi: 10.1016/j.jmb.2005.03.060.
9. Engelman C.D., Fingerlin T.E., Langefeld C.D. et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 3381–3388. doi: 10.1210/jc.2007-2702.
10. Federico G., Genoni A., Puggioni A. et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents // *Pediatr. Diabetes*.— 2018.— Vol. 19.— P. 923–929.
11. Feng R., Li Y., Li G., Li Z. et al. Lower serum 25(OH)D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis // *Sun CDiabetes Res. Clin. Pract.*— 2015.— Vol. 108(3).— P. 71–75. doi: 10.1016/j.diabres.2014.12.008.
12. Frederiksen B.N., Kroehl M., Fingerlin T.E. Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013.— Vol. 98(11).— P. 1845–1851. doi: 10.1210/jc.2013-2256.
13. Gabbay M.A., Sato M.N., Finazzo C. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2012.— Vol. 166(7).— P. 601–607. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.164.
14. Gorham E.D., Garland C.F., Burgi A.A. et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: A nested case-control study // *Diabetologia*.— 2012.— Vol. 55.— P. 3224–3227. doi: 10.1007/s00125-012-2709-8.
15. Grammatiki M., Rapti E., Karras S. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.— 2017.— Vol. 18(2).— P. 227–241. doi: 10.1007/s11154-016-9403-y.
16. Greer R.M., Portelli S.L., Hung B.S. et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescence with type 1 diabetes than in children without diabetes // *Pediatr. Diabetes*.— 2013.— Vol. 14.— P. 31–41. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00890.x.
17. Gregoriou E., Ioannis Mamais I. The effects of vitamin D supplementation in newly diagnosed type 1 diabetes patients: systematic review of randomized controlled trials // *Rev. Diabet. Stud.*— 2017.— Vol. 14(2–3).— P. 260–268. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.164.
18. Harinarayan, C.V. (2014). Vitamin D and diabetes mellitus // *Hormones*.— 2014.— Vol. 13(2).— P. 163–181.
19. Hussein A.G., Mohamed R.H., Alghobashy A.A. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children // *Cell. Immunol.*— 2012.— Vol. 279(1).— P. 42–45. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006.
20. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study // *Lancet*.— 2001.— Vol. 358.— P. 1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
21. Infante M., Ricordi C., Sanchez J. et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes // *Nutrients*.— 2019.— Vol. 11(9).— P. 2185. doi: 10.3390/nu11092185.
22. Jacobsen R., Moldovan M., Vaag A.A. et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-test study // *J. Dev. Orig. Health Dis.*— 2016.— Vol. 7.— P. 114–119. doi: 10.1017/S2040174415007849.
23. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2008.— Vol. 88(2).— P. 582–586. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S.
24. Jones G., Prosser D.E., Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D // *Arch. Biochem. Biophys.*— 2012.— Vol. 523.— P. 9–18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
25. Kim H.Y., Lee Y.A., Jung H.W. et al. A lack of association between vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D concentrations in pediatric type 1 diabetes without microalbuminuria // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2017.— Vol. 22(4).— P. 247–252. doi: 10.6065/apem.2017.22.4.247.
26. Lagunova Z., Porojnicu A.C., Vieth R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients // *J. Nutr.*— 2011.— Vol. 141. P. 112–117. doi: 10.3945/jn.109.119495.
27. Li M., Lu-Jun Song L.J., Qin X. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes // *J. Cell. Mol. Med.*— 2014.— Vol. 18(5).— P. 749–758. doi: 10.1111/jcmm.12270.
28. Miettinen M.E., Reinert L., Kinnunen L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring // *Diabetologia*.— 2012.— Vol. 55.— P. 1291–1294. doi: 10.1007/s00125-012-2458-8.
29. Miller K.M., Hart P.H., de Klerk N.H. (2017). Are low sun exposure and/or vitamin D risk factors for type 1 diabetes? // *Photochemical & Photobiological Sciences*.— 2017.— Vol. 16(3).— P. 381–398. doi: 10.1039/c6pp00294c.
30. Munger K.L., Levin L.I., Massa J. et al. Preclinical serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of US military personnel // *Am. J. Epidemiol.*— 2013.— Vol. 177.— P. 411–419. doi: 10.1093/aje/kws243.
31. Nicholls D.G. The pancreatic  $\beta$ -cell: A bioenergetic perspective // *Physiol. Rev.*— 2016.— Vol. 96.— P. 1385–1447. doi: 10.1152/physrev.00009.2016.
32. Norris J.M., Lee H.S., Frederiksen B. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity // *Diabetes*.— 2018.— Vol. 67(1).— P. 146–154. doi: 10.2337/db17-0802.
33. Ongagna J.C., Kaltenbacher M.C., Sapin R. The HLA-DQB alleles and amino acid variants of the vitamin D binding protein in diabetic patients in Alsace // *Clin. Biochem.*— 2001.— Vol. 34.— P. 59–63. doi: 10.1016/s0009-9120(00)00197-1.
34. Ongagna J.C., Pinget M., Belcourt A. Vitamin D-binding protein gene polymorphism association with IA-2 autoantibodies in type 1 diabetes // *Clin. Biochem.*— 2005.— Vol. 38(5).— P. 415–419. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.12.013.
35. Raab J., Giannopoulou E.Z., Schneider S. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression // *Diabetologia*.— 2014.— Vol. 57.— P. 902–908. doi: 10.1007/s00125-014-3181-4.
36. Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus — A narrative review // *Molecules*.— 2019.— Vol. 24(1).— P. 53. doi: 10.3390/molecules24010053.
37. Rasoul M.A., Al-Mahdi M., Al-Kandari H. et al. Low serum vitamin D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children // *BMC Pediatr.*— 2016.— Vol. 16.— P. 95. doi: 10.1186/s12887-016-0629-3.
38. Simpson M., Brady H., Yin X. et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The diabetes autoimmunity study in the young (DAISY) // *Diabetologia*.— 2011.— Vol. 54.— P. 2779–2788. doi: 10.1007/s00125-011-2278-2.
39. Sorensen I.M., Jøner G., Jenum P.A. et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring // *Diabetes*.— 2012.— Vol. 61.— P. 175–178. doi: 10.2337/db11-0875.
40. Stene L.C., Jøner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: A large, population-based, case-control study // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2003.— Vol. 78.— P. 1128–1134. doi: 10.1093/ajcn/78.6.1128.
41. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan // *Pediatr. Endocrinol. Rev.*— 2012.— Vol. 1.— P. 62–71.
42. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance nutrients. — 2019.— Vol. 11(4).— P. 794. doi: 10.3390/nu11040794.
43. Thraillkill K.M., Jo C.H., Cockrell G.E. et al. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 96.— P. 142–149. doi: 10.1210/jc.2010-0980.
44. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 2014.— Vol. 143.— P. 240–249. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.03.011.
45. Treiber G., Priett B., Fröhlich-Reiterer E. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus — A randomized clinical trial // *Clin. Immunol.*— 2015.— Vol. 161(2).— P. 217–224. doi: 10.1016/j.clim.2015.08.002.
46. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child.*— 2008.— Vol. 93.— P. 512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.

## Зв'язок між дефіцитом вітаміну D і цукровим діабетом 1 типу у дітей — випадковість чи закономірність?

Н. В. Волкова<sup>1</sup>, А. В. Солнцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

<sup>2</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

Результати численних досліджень підтверджують наявність зв'язку між цукровим діабетом (ЦД) 1 типу і забезпеченістю вітаміном D. У людини основною циркулюючою формою вітаміну D є 25(OH)D<sub>3</sub>, яку вважають найнадійнішим біомаркером статусу вітаміну D. Діти з ЦД 1 типу мають нижчу концентрацію 25(OH)D порівняно зі здоровими однолітками. Серед них більш поширені недостатність і дефіцит вітаміну D. Хоча проблема дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ЦД 1 типу відома, не встановлено, недостатня концентрація вітаміну D є тригером ЦД 1 типу чи наслідком захворювання. Дані літератури свідчать про існування обох можливостей. Крім того, взаємозв'язок між забезпеченістю вітаміном D і ризиком розвитку ЦД 1 типу залежить не лише від харчування, прийому харчових добавок і впливу сонячного світла, а й від поліморфізмів генів, які беруть участь у метаболічному шляху вітаміну D. Ступінь впливу вітаміну D на ризик розвитку ЦД 1 типу відрізняється в різні періоди життя. За даними літератури, в дитячому віці прийом вітаміну D найбільш значущо впливає на ризик розвитку ЦД 1 типу. Розглянуто ефекти кальцитріолу на імунні клітини. Рецептори вітаміну D наявні майже в усіх імунних клітинах, що є непрямым доказом його дії на імунітет. Вітамін D бере участь у механізмах вродженого і адаптивного імунітету. Основні імуномодуляторні ефекти вітаміну D полягають у здатності регулювати експресію низки генів, які беруть участь у клітинній проліферації, диференціюванні та функціонуванні. Наявність у кальцитріолу низки імуномодуляторних ефектів визначає терапевтичний потенціал вітаміну D при аутоімунних захворюваннях, зокрема ЦД 1 типу. Адекватний рівень вітаміну D відіграє важливу роль у зниженні ризику ЦД 1 типу та уповільненні прогресування загибелі острівцевих клітин. Особам з високою генетичною схильністю до ЦД 1 типу слід рекомендувати профілактику дефіциту вітаміну D.

**Ключові слова:** вітамін D, цукровий діабет 1 типу, діти, аутоімунні захворювання.

## Is the relationship between vitamin D deficiency and type 1 diabetes in children an accident or a pattern?

N. V. Volkava<sup>1</sup>, A. V. Solntsava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The results of numerous studies confirm the link between type 1 diabetes mellitus and vitamin D. In humans, the main circulating form of vitamin D is 25(OH)D<sub>3</sub>, which is considered to predict the level of vitamin D. Children with type 1 diabetes have lower concentrations of 25(OH)D and a greater prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency compared to healthy peers. Although the problem of vitamin D deficiency in patients with type 1 diabetes is known, it has not been established whether low vitamin D level is a trigger of type 1 diabetes or a consequence of the disease. Literature data suggest both possibilities. In addition, the relationship between vitamin D and type 1 diabetes risk depends not only on nutrition and exposure to sunlight, but also on the polymorphisms of genes involved in the vitamin D metabolic pathway. The degree of vitamin D influence on the risk of type 1 diabetes is not the same in different periods of life. Vitamin D sufficiency has the most significant effect on the risk of type 1 diabetes in infancy. The article presents the effects of calcitriol on immune cells. Vitamin D receptors are present in almost all immune cells. That indicates its effect on the immune system. Vitamin D is involved in innate and adaptive immunity. The main immunomodulatory effects of vitamin D include regulation of the expression of genes involved in cell proliferation, differentiation and function. A number of immunomodulatory effects of calcitriol determines the therapeutic potential of vitamin D in autoimmune diseases, including type 1 diabetes. Adequate levels of vitamin D play an important role in reducing the risk of type 1 diabetes and slowing the progression of islet cell death. Currently, recommendations for people with a high genetic predisposition to type 1 diabetes should include prevention of vitamin D deficiency.

**Key words:** vitamin D, type 1 diabetes, children, autoimmune diseases.