

Алудван М.Б.¹, Кобиляк Н.М.¹, Павленко Г.П.², Комісаренко Ю.І.¹
¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ, Україна

Оцінка клінічної ефективності замісної терапії препаратом Декап у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за умови дефіциту вітаміну D

Резюме. Актуальність. Останнім часом дефіцит вітаміну D вважається одним з факторів розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД типу 2) і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). **Мета:** встановити ефективність препарату Декап (холекальциферол) у пацієнтів з його дефіцитом, хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП. **Матеріали та методи.** Проліковані 52 пацієнти з НАЖХП і ЦД типу 2 на тлі встановленого D-дефіциту, які рівномірно були розподілені на дві групи. Хворі групи порівняння (n = 26) отримували виключно традиційну антидіабетичну терапію, а хворі основної групи (n = 26) додатково отримували препарат вітаміну D Декап, який призначали в дозі 4000 МО/добу строком на 6 місяців. **Результати.** Використання вітаміну D було асоційоване зі статистично значущим зниженням глікемії натще через 6 місяців лікування на 4,2 % (p = 0,041). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) в основній групі пацієнтів у середньому знизився на 0,38 % (p = 0,121) через 3 місяці і залишився практично на такому ж рівні й через 6 місяців — на 0,44 % (p = 0,088). Паралельно з покращанням параметрів глікемічного контролю в пацієнтів основної групи спостерігалась тенденція до зниження індексу НОМА-2-IR на 0,28 (−0,11; 0,86; p = 0,152) і покращання чутливості до інсуліну на 1,39 (−10,04; 6,01; p = 0,621) порівняно з вихідними показниками. Використання препарату вітаміну D (Декап) асоційоване зі зниженням індексів стеатозу: FLI і TyG. Базове значення для FLI становило 74,11 ± 18,71, для TyG — 5,21 ± 0,29, а після шестимісячного курсу лікування вітаміном D знизилось відповідно на 4,4 % (p = 0,029) і 2,68 % (p = 0,031) порівняно з вихідними показниками. **Висновки.** Встановлено, що використання препарату Декап у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП, у дозі 4000 МО/добу на курс не менше від шести місяців призводить до покращання параметрів глікемічного контролю й метаболічного профілю.

Ключові слова: Декап; дефіцит вітаміну D; цукровий діабет типу 2; неалкогольна жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність; ожиріння

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є не лише медико-соціальною, але й загальнолюдською проблемою, актуальність і значущість якої постійно зростає [1]. Поширеність ЦД у промислово розвинених країнах становить 5–6 % і має тенденцію до збільшення [2, 3]. Важливо відзначити, що дійсна кількість хворих на ЦД перевищує зареєстровану в 2,5–3 рази [4]. Щороку у світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн. За даними МОЗ

України, у нашій країні 2013 року зареєстровано понад 1,3 млн пацієнтів із ЦД, у тому числі 1,2 млн — із ЦД 2-го типу (ЦД типу 2), причому щорічний приріст числа хворих становить 4–5 %. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД становить 4–7 % від загальної популяції [5]. До того ж захворювання дедалі частіше уражає молодші верстви населення, призводячи до зниження та втрати працездатності й завдаючи величезних економічних збитків [6].

Значні успіхи медичної біохімії і вітамінології наприкінці ХХ — на початку ХХІ століть суттєво змінили уявлення про обмін вітаміну D і його фізіологічну функцію в організмі [7]. Порушення утворення вітамінів і їх дефіцит є суттєвими причинами виникнення різних захворювань.

Традиційна характеристика вітаміну D як гормону — регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилася новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [8]. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D і їх синтезу в клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну [9–11].

Підґрунтям даної роботи були попередньо проведені нами перехресні дослідження, у яких проаналізовано зміни основних антропометричних параметрів, показників функціонального стану печінки, вуглеводного й ліпідного обміну в пацієнтів із ЦД типу 2 і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) відповідно до базового статусу вітаміну D [9]. Пацієнти були розподілені на 3 групи відповідно до рекомендацій Європейської асоціації ендокринологів: група 1 — з оптимальним рівнем вітаміну D (30 нг/мл); група 2 — D-недостатність (21–29 нг/мл); група 3 — D-дефіцит (< 20 нг/мл) [12]. За допомогою використання кореляційно-регресійного аналізу було встановлено, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів із ЦД типу 2 і НАЖХП асоційований з більш вираженою інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням, неадекватним глікемічним контролем і зростанням індексів жирового гепатозу (ІЖГ) порівняно з оптимальним рівнем або його недостатністю [9]. Усіх пацієнтів з D-дефіцитом ми в подальшому відібрали для проведення проспективного дослідження з вивчення оцінки впливу шестимісячної терапії вітаміном D₃ на вищезазначені метаболічні параметри, що й становило основну мету даного дослідження.

Матеріали та методи

На базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру було проведено проспективне одноцентрове дослідження, у яке було включено 52 пацієнтів із ЦД типу 2 і супутньою НАЖХП з підтвердженим дефіцитом вітаміну D. ЦД типу 2 діагностували на підставі критеріїв Американської діабетичної асоціації (глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л; глюкоза плазми при випадковому вимірюванні $\geq 11,1$ ммоль/л; рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 6,5$ % або глюкоза вище від 11,1 ммоль/л через 2 години після проведення тесту толерантності із 75 г глюкози) [13]. Іншим критерієм включення була стабільна доза інсуліну і/або пероральних гіпоглікемічних засобів щонайменше протягом 3 місяців і рівень HbA1c < 12,0 %.

В основу діагностики НАЖХП лягли критерії Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) [14, 15]. Кожному пацієнту проводилось ультразвукове обстеження печінки, оцінювались клініко-анамнестичні дані, визначалась активність АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ).

Критерії виключення: наявність ЦД типу 1 або вторинного діабету, хронічних дифузних захворювань печінки іншої етіології, зловживання алкоголем, зловживання новоутворення й наявність в анамнезі гіперпаратиреозу, остеопорозу, нефролітіазу або гіперкальціємії. Також у дослідження не включали пацієнтів, які повідомили, що за 3 місяці до початку приймали протисудомні препарати або біологічні добавки з кальцієм або вітаміном D.

Протокол був затверджений комісією з етики при Київському міському клінічному ендокринологічному центрі (протокол № 2 від 10.02.2020), а саме дослідження проводилося згідно з основними рекомендаціями Гельсінської декларації (1979 р.). До початку й перед проведенням будь-яких процедур мета й методологія дослідження були повністю роз'яснені учасникам, після чого всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Після підписання інформованої згоди в пацієнтів натще були зібрані зразки сироватки крові, що були негайно заморожені при температурі -20 °C. Щодо кожного пацієнта отримано відповідні клінічні й демографічні дані. Антропометричні параметри включали вимірювання ваги й зросту з точністю до 100 г і 0,5 см відповідно. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як масу тіла в кілограмах, поділену на квадрат зросту в метрах (вага/(зріст)²). Окружність талії (ОТ) пацієнта вимірювалась без одягу, на 1 см вище від верхніх передніх ребенів клубової кістки, на видиху в положенні стоячи, при цьому пацієнт був без взуття, стопи торкались одна одної, а руки були вільно опущені. Нееластичну вимірювальну стрічку розташовували перпендикулярно поздовжній осі тіла й паралельно підлозі; вона була натягнута й щільно прилягала до вимірювальної поверхні.

Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові оцінювали за допомогою електрохемілюмінесцентного білок-опосередкованого методу, який використовується для кількісного визначення (Roche Diagnostics, Mannheim, Німеччина) з внутрішньо- і міждослідницьким коефіцієнтом варіації < 5,5 і < 7,0 % відповідно. Для аналізу використовується білок, що зв'язує вітамін D (vitamin D binding protein — VDBP), як каркасний білок, який зв'язується з обома формами — 25(OH)D₃ і 25(OH)D₂ [16]. В основі методу лежить трьохетапний процес інкубації тривалістю 27 хвилин. На першому етапі зразок сироватки інкубують з реагентом для попередньої обробки, що вивільняє загальний 25(OH)D із VDBP. На етапі 2 попередньо оброблений зразок інкубують з міченим рутенієм VDBP, створюючи комплекс між 25(OH)D і рутенільованим VDBP. Третій етап інкубації передбачає додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, і міченого біотином 25(OH)D. Вільні сайти рутенільованого VDBP стають зайнятими, утворюючи комплекс, що складається з міченого рутенієм VDBP і міченого біотином 25(OH)D. Увесь комплекс зв'язується з твердою фазою через взаємодію біотину й стрептавідину.

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували активність АЛТ, АСТ і ГГТ. Активність АЛТ і АСТ визначали кінетичним методом, загального білірубіну й загального білка — колориметричним методом відповідно до рекомендацій виробника (ERBA

Lachema, Чехія). У дослідження включали пацієнтів з активністю АЛТ, АСТ не вище від трьох нормальних значень і співвідношенням АСТ/АЛТ менше за 1 у пацієнтів з підвищеними трансаміназами.

Для оцінки функції β-клітин і чутливості до інсуліну (%S) була використана модель HOMA-2-IR, що є модернізованою версією структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози плазми й інсуліну натще — HOMA (Homeostasis model assesment), з визначенням індексу HOMA-IR за формулою: імунореактивний інсулін (мкОД/мл) × глюкоза плазми натще/22,5, уперше запропонованою Matthews et al. [16]. Ця модель може бути розрахована з використанням програмного забезпечення, що поставляється Оксфордським центром ендокринології, діабету й метаболізму, доступного за посиланням <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>. HOMA-2 має такі переваги: можливість розрахунку з допомогою С-пептиду замість інсуліну натще; розширений діапазон значень для інсуліну до 1–300 мОД/л і 20–460 мг/дл для глюкози з поправкою на гіперінсулінемію і гіперглікемічні стани; поправка на печінкову й периферичну ІР і рівень циркулюючого проінсуліну [17].

Глюкозу в крові визначали, використовуючи глюкозооксидазний метод за Тріндером. Рівень інсуліну в крові вимірювали за допомогою методу електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з діапазоном референтних значень 2,6–24,9 мОД/л (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Базель, Швейцарія). С-пептид вимірювали з використанням методу хемілюмінесцентного імуноаналізу комерційними наборами (Immulin, Siemens AG, Німеччина) зі значенням в нг/мл. HbA1c вимірювали за допомогою імунотурбидиметричного аналізу на авто-

матичному аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Базель, Швейцарія) з діапазоном референтних значень від 4,8 до 5,9 %. Рівень HbA1c був стандартизований з еталонним методом, узгодженим з DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) і Національною програмою стандартизації глікованого гемоглобіну NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Визначення відношення тригліцеридів до глюкози (індекс TyG) є новим методом скринінгу ІР, оскільки він простий у використанні й вимагає визначення лише двох лабораторних визначень: $\ln [\text{тригліцериди натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2$. Згідно з даними Salazar et al., порогове значення індексу TyG, при якому констатують ІР, становить $> 4,49$ з чутливістю 82,6 % і специфічністю 82,1 % (AUC = 0,889, 95% ДІ 0,854–0,924) [18].

Bedogni et al. уперше запропонували FLI (fatty liver index) у 2006 році як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study [19]. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується через формулу, до якої входять значення рівня тригліцеридів і гамма-глутамілтрансферази, ІМТ та ОТ:

$$ІЖГ = \frac{(e^{0,953 \times \log_e(TT) + 0,139 \times IMT + 0,718 \times \log_e(ITT) + 0,053 \times OT - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \times \log_e(TT) + 0,139 \times IMT + 0,718 \times \log_e(ITT) + 0,053 \times OT - 15,745})} \times 100.$$

Індекс HSI (Hepatic steatosis index) розраховували за такою формулою:

$$HSI = 8 \times (\text{співвідношення АЛТ/АСТ}) + IMT + 2 \text{ (якщо жінка)} + 2 \text{ (якщо є ЦД)}.$$

Порогове значення HSI $> 36,0$ підтверджує наявність стеатозу печінки в пацієнта з чутливістю 93,1 %, специфічністю 92,4 % і діагностичною точністю AUROC = 0,812 [20].

Таблиця 1. Базові характеристики клініко-лабораторних параметрів в обстежуваних пацієнтів (M ± SD)

Показник	Основна група (n = 26)	Група порівняння (n = 26)	p
ІМТ, кг/м²	30,12 ± 3,99	30,99 ± 4,43	> 0,005
ОТ, см	98,22 ± 7,82	99,81 ± 9,71	> 0,005
Маса тіла, кг	96,28 ± 15,77	94,23 ± 11,74	> 0,005
HbA1c, %	9,01 ± 1,21	9,21 ± 1,62	> 0,005
С-пептид, нг/мл	2,41 ± 1,54	2,56 ± 1,32	> 0,005
Глюкоза натще, ммоль/л	10,96 ± 2,99	11,57 ± 4,07	> 0,005
HOMA-2-IR	2,61 ± 1,39	2,33 ± 1,08	> 0,005
Чутливість до інсуліну, %	48,24 ± 24,31	44,31 ± 18,7	> 0,005
Функція β-клітин, %	43,71 ± 39,24	39,91 ± 31,62	> 0,005
Індекс TyG	5,21 ± 0,29	5,17 ± 0,31	> 0,005
ЗХ, ммоль/л	5,62 ± 0,92	5,41 ± 0,8	> 0,005
ТГ, ммоль/л	1,91 ± 1,12	2,09 ± 1,32	> 0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,68 ± 0,29	1,00 ± 0,59	> 0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	1,24 ± 0,31	1,28 ± 0,33	> 0,005
ЛПНЩ, ммоль/л	3,31 ± 0,89	2,93 ± 0,85	> 0,005
АЛТ, Од/л	28,71 ± 12,38	26,31 ± 11,21	> 0,005
АСТ, Од/л	23,07 ± 8,35	21,12 ± 7,12	> 0,005
ГГТ, Од/л	43,71 ± 13,28	46,12 ± 16,27	> 0,005
HSI	44,01 ± 5,03	43,21 ± 5,94	> 0,005
ІЖГ	74,81 ± 18,71	73,22 ± 20,19	> 0,005

Концентрацію загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) вимірювали з використанням ферментативних наборів зі стандартизованими реагентами (BioVendor, Чехія). Ліпопротеїни низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedewald, тільки якщо рівень ТГ був нижче за 5,5 ммоль/л; при перевищенні зазначеного порогу концентрація ЛПНЩ були виміряна за допомогою електрофорезу й денситометрії (BioVendor, Чехія).

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS версії 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) і GraphPad Prism, версія 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, США). Кількісні зміни подані у вигляді середньої величини й стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні — у вигляді відсотка. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова — Смирнова. Для оцінки внутрішньогрупових змін під час лікування вітаміном D_3 використовували парний t-критерій Стюдента.

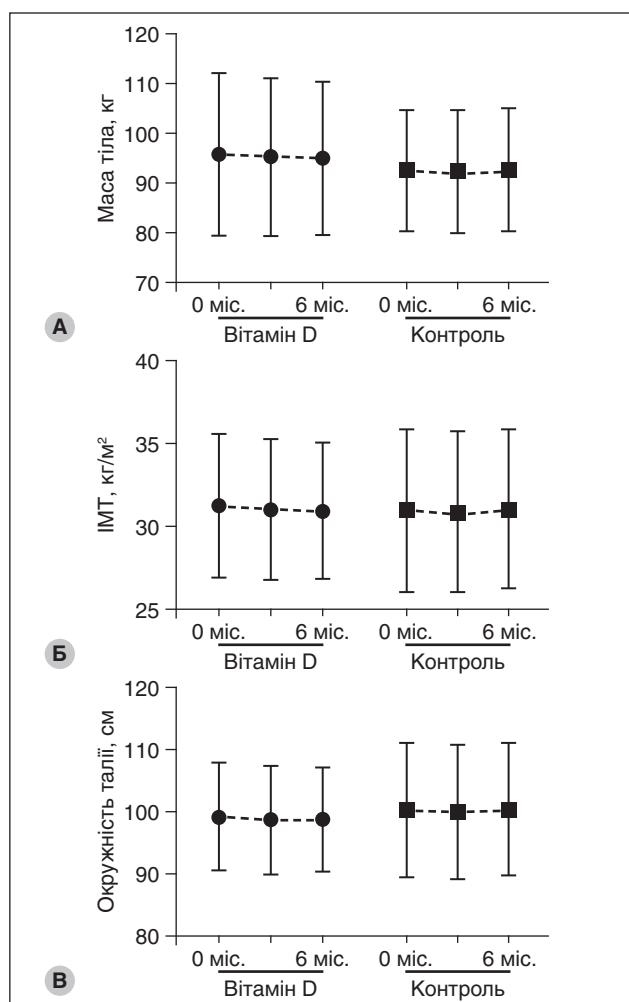


Рисунок 1. Антропометричні параметри в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) маса тіла; Б) індекс маси тіла; В) окружність талії
Примітки: тут і на рис. 2–7: дані наведені у вигляді $M \pm SD$. Статистично значущою вважалася різниця при $p < 0,05$.

Результати

Для вивчення ефективності застосування препаратів вітаміну D нами загалом проліковано 52 пацієнтів з НАЖХП і ЦД типу 2 на фоні встановленого D-дефіциту, які рівномірно були розподілені на дві групи. Хворі групи порівняння ($n = 26$) отримували традиційну терапію, що включала залежно від індивідуальних потреб відповідне дієтичне харчування, цукрознижувальні засоби (препарати сульфонілсечовини, бігуаніди, інсулін). Середній вік хворих даної групи становив $53,7 \pm 10,2$ року, тривалість ЦД — $10,23 \pm 5,70$ року. Пацієнти основної групи ($n = 26$) додатково отримували препарат вітаміну D Декап, який призначали на тлі традиційної терапії в дозі 4000 МО/добу терміном на 6 місяців. Середній вік хворих даної групи становив $55,61 \pm 9,83$ року, тривалість ЦД — $9,7 \pm 4,7$ року.

Перед початком, через 3 місяці й після лікування оцінювали антропометричні дані (маса тіла, ІМТ, ОТ), параметри глікемічного контролю (глікемія натще, HbA1c), ІР, індекси стеатозу, показники функціонального стану печінки (активність трансамінз) і ліпідного (рівні загального холестерину, ТГ і ліпопротеїнів у крові) обміну. У табл. 1 подані базові клінічні й антропометричні характеристики учасників. Групи дослідження були репрезентативними за даними параметрами.

Антропометричні показники у динаміці лікування обстежуваних груп подані на рис. 1. Ми не виявили статистично значущої різниці за всіма параметрами в динаміці лікування, проте відмічається різнонаправленість змін залежно від призначеної терапії. У пацієнтів основної групи ми відмітили тенденцію до зниження антропометричних показників у часовому проміжку, що була максимально вираженою через 6 місяців прийому вітаміну D_3 . Так, маса тіла в середньому знизилась на 0,8 кг, ІМТ — на 0,22 кг/м², ОТ — на 0,38 см порівняно з вихідним рівнем (рис. 1).

З іншого боку, у групі порівняння через 3 місяці відмічалась тенденція до зниження антропометричних показників, але через 6 місяців ми виявили статистично незначуще зростання маси тіла в середньому на 0,20 кг, ІМТ — на 0,05 кг/м², ОТ — на 0,10 см порівняно з вихідним рівнем (рис. 1).

Згідно з отриманими результатами було встановлено, що використання як додатку до стандартної антидіабетичної терапії вітаміну D (Декап) було асоційоване зі статистично значущим зниженням глікемії натще через 6 місяців лікування на 4,2 % ($p = 0,041$) (рис. 2А). З іншого боку, через 3 місяці від початку лікування рівень глюкози також знизився, проте зміни не були статистично значущими (рис. 2А). У групі порівняння спостерігалась тенденція до зниження глікемії натще в обох часових проміжках, проте більш вираженою вона була через 3 місяці (рис. 2А).

Рівень іншого параметра глікемічного контролю — HbA1c — в основній групі пацієнтів у середньому знизився на 0,38 % ($p = 0,121$) через 3 місяці й залишився практично на такому ж рівні і через 6 місяців — на 0,44 % ($p = 0,088$). В обох часових інтервалах зміни були статистично незначущими порівняно з вихідним рівнем. У групі порівняння спостерігалась така динаміка даного

показника: на початковому етапі ми відзначили тенденцію до зниження HbA1c на 0,20 % ($p = 0,432$), проте в подальшому його значення повернулось практично до вихідного рівня (рис. 2Б). У дослідженні DDM2 пацієнти, як і в нашому дослідженні, отримували 4000 МО вітаміну D (холекальциферол) щодня або плацебо протягом 48 тижнів. Проте на відміну від нашого дослідження пацієнтів не стратифікували за D-дефіцитом, і в групі лікування вихідна його концентрація в плазмі становила 26,6 нг/мл, середній рівень HbA1c — 6,6 %, а 78 % пацієнтів отримували метформін. На 24-му тижні лікування концентрація 25(OH)D в активній групі зросла на 20,5 нг/мл, що асоціювалось зі статистично значущим зниженням рівня HbA1c порівняно з плацебо (–0,1 % проти 0,3 % відповідно; $p = 0,034$). В інші часові проміжки HbA1c і чутливість до інсуліну під впливом лікування не змінилися [21].

Паралельно з покращанням параметрів глікемічного контролю в пацієнтів основної групи, які отримували замісну терапію вітаміном D, спостерігалось зниження IP. Як видно з рис. 3, через 6 місяців лікування вітаміном D спостерігалась тенденція до зниження індексу НОМА-2-IR на 0,28 (–0,11; 0,86; $p = 0,152$) і покращання чутливості до інсуліну на 1,39 (–10,04; 6,01; $p = 0,621$) порівняно з показниками вихідного рівня. На противагу цьому в групі порівняння індекс НОМА-2-IR залишився практично ідентичним вихідному рівню, у той час як показник %S у динаміці лікування погіршився.

У пілотному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) у мультинаціональній когорті пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД типу 2 і дефіцитом D вивчалась ефективність холекальциферолу (2000–6000 МО) щодо цільових рівнів 25(OH)D і карбонату кальцію (1200 мг) щоденно проти плацебо протягом

шести місяців. У групі активного лікування середня концентрація 25(OH)D у сироватці крові зросла з 48 до 95 нмоль/л, а цільове значення досягнуте в 91 %. Проте в динаміці лікування чутливість до інсуліну, прозапальні маркери й функціональна активність β -клітин як у внутрішньо- так і міжгруповому аналізі статистично значущо не змінилися навіть після корекції на потенційні фактори ризику, включно з ОТ і сезонністю набору. З іншого боку, у субаналізі в пацієнтів із предіабетом констатовано позитивний ефект від призначення добавки з вітаміном D і кальцієм на чутливість до інсуліну (НОМА %S, індекс Matsuda) [22].

Аналіз змін ліпідних параметрів сироватки крові обстежуваних груп подано на рис. 4. Серед досліджуваних показників статистично значущо під впливом лікування препаратом Декап змінився лише рівень ТГ — на 23 % ($p = 0,013$) порівняно з вихідним значенням. Для інших показників ліпідограми основної групи встановлена лише тенденція до зниження (рис. 4Б–Г). Рівень ТГ у групі порівняння практично не змінився через 3 і 6 місяців. Схожа тенденція до змін параметрів ліпідограми спостерігалась у групі порівняння, проте зміни мали менш виражений характер порівняно з пацієнтами, які отримували вітамін D.

Активність трансаміназ як один з основних лабораторних параметрів, що характеризує функціональну активність і запально-некротичні зміни в тканині печінки, також вивчалась у даному дослідженні (рис. 5). Активність АЛТ (рис. 5А, табл. 1) максимально знизилась в середньому на 5,47 (–0,382; 8,32) ОД/л ($p = 0,109$) після курсу вітаміну D через 3 місяці. У групі порівняння в даний часовий проміжок ми, навпаки, спостерігали підвищення активності АЛТ. Через 6 місяців спостереження в обох обстежуваних групах активність АЛТ

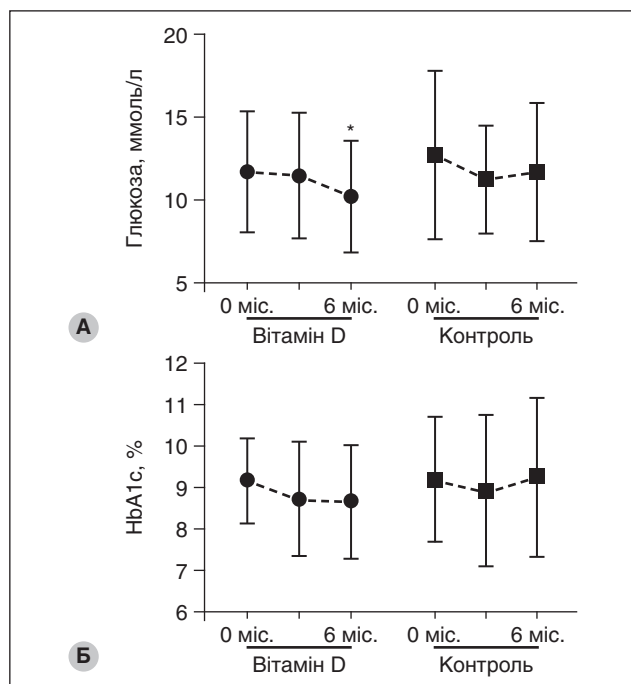


Рисунок 2. Параметри глікемічного контролю в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) глікемія натще; Б) HbA1c

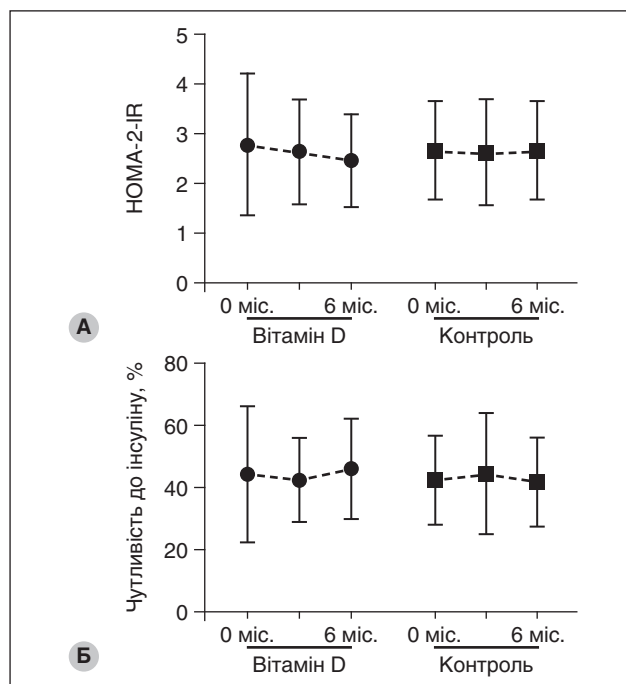


Рисунок 3. Індекси інсулінорезистентності в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) НОМА-2-IR; Б) чутливість до інсуліну

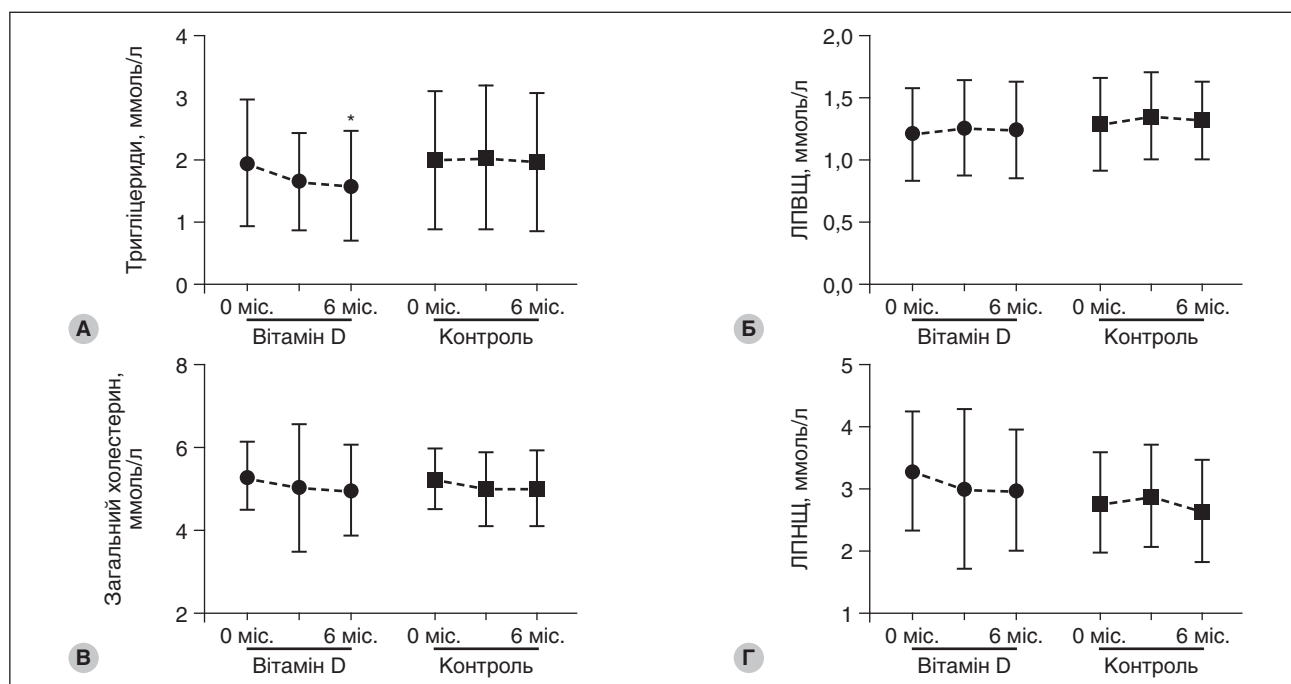


Рисунок 4. Показники ліпідограми в обстежуваних групах у динаміці лікування:

А) тригліцериди; Б) ЛПВЩ; В) загальний холестерин; Г) ЛПНЩ

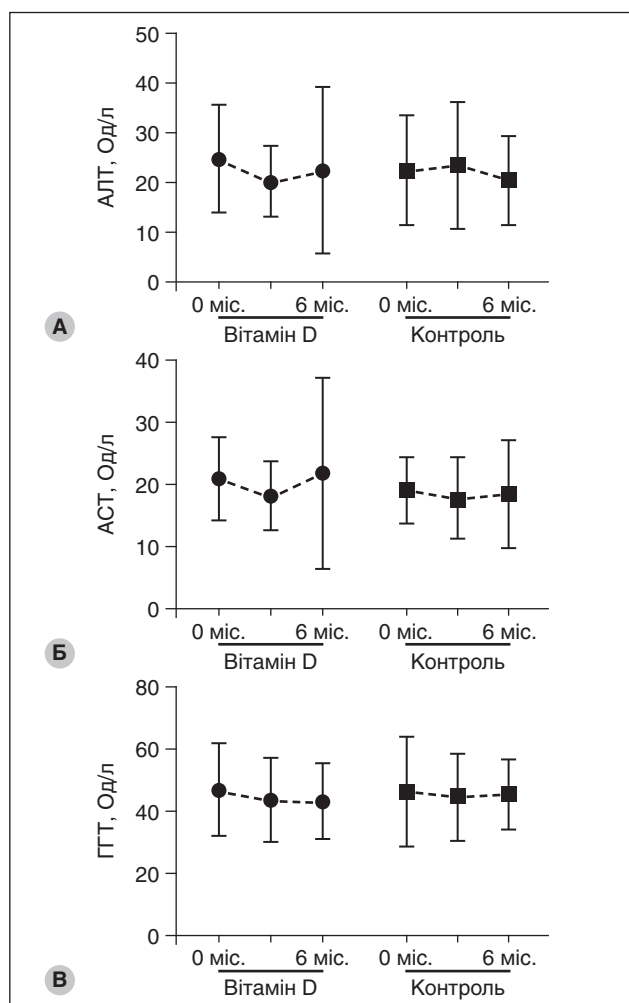


Рисунок 5. Активність трансаміназ в обстежуваних групах у динаміці лікування:

А) АЛТ; Б) АСТ; В) ГГТ

знизилась у середньому на 2 ОД/л, що було статистично незначущим порівняно з вихідними показниками. Активність АСТ і ГГТ статистично незначущо знизилась за всіма часовими проміжками в обох обстежуваних групах (рис. 5Б, В), проте максимально вираженою була різниця після курсу вітаміну D₃. Варто відзначити, що в дане дослідження включались в основному пацієнти з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) і без ознак виражених запально-некротичних змін, і більше того, підвищення активності трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхнього референтного значення було критерієм виключення.

Обговорення

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД призначення 50 000 МО вітаміну D (холекальциферол) на тиждень разом з 0,25 мг кальцитріолу (1,25 дигідроксихолекальциферолу) на день на курс 3 місяці пацієнтам з НАЖХП було асоційоване зі статистично значущим зниженням рівнів лужної фосфатази та ГГТ порівняно з плацебо. Активність АЛТ і АСТ під впливом лікування не змінилась в обох обстежуваних групах [23]. Отримані результати знаходять підтвердження і в метааналізі з включенням 9 РКД (467 учасників). Встановлено, що споживання вітаміну D у когорті пацієнтів з НАЖХП статистично значуще не впливає на активність АЛТ (–2,88 Од/л; 95% ДІ від –6,03 до 0,27; I² = 85 %), АСТ (–0,10 Од/л; 95% ДІ від –1,18 до 0,97; I² = 26 %) і ГГТ (0,12 Од/л; 95% ДІ від –5,94 до 6,18; I² = 38 %). Проте в пацієнтів, які приймали вітамін D у дозі 3000 МО на добу, спостерігалось вірогідне зниження рівня лужної фосфатази (–19,74 Од/л; 95% ДІ від –25,36 до –14,12; I² = 0,0 %) [24].

Цілком очікувано, що основні зміни лабораторних параметрів під час лікування стосувались індексів жирового гепатозу, оскільки основну когорту обстежуваних

становили пацієнти із ЦД типу 2 і НАЖХП із переважанням НАСП. Згідно з отриманими результатами, через 3 місяці лікування виявлена тенденція до зниження FLI та індексу TyG. Через 6 місяців інтервенційного періоду під впливом лікування вітаміном D₃ в основній групі спостерігалось подальше зниження обох індексів, яке набуло статистично значущого характеру порівняно з вихідним рівнем. Базове значення для FLI становило $74,11 \pm 18,71$, для TyG — $5,21 \pm 0,29$, а після 6-місячного курсу лікування вітаміном D воно знизилось відповідно на 4,4 % ($p = 0,029$) і 2,68 % ($p = 0,031$) порівняно з вихідними показниками. У групі порівняння відзначалась тенденція до зміни вищезазначених індексів, але FLI у динаміці лікування зростав, а індекс TyG, навпаки, знижувався, з максимально вираженим ефектом через 3 місяці. У пацієнтів основної групи встановлено прогресивне зниження індексу HSI в динаміці лікування, проте, на відміну від інших індексів стеатозу, тут відзначалась тенденція до зміни (рис. 6). З іншого боку, в плацебо-контрольованому РКД у пацієнтів із ЦД типу 2 і НАЖХП ($n = 55$), діагностованою за допомогою ультразвукового дослідження, вивчалась клінічна ефективність перорального вітаміну D у дозі 2000 МО на добу протягом 24 тижнів. У кінці періоду лікування в активній групі встановлено 2-кратне підвищення 25(OH)D у сироватці крові ($48,15 \pm 23,70$ до $89,80 \pm 23,6$ нмоль/л, $p < 0,001$), що не супроводжувалось статистично значущим зниженням активності трансаміназ, FLI і специфічних маркерів фіброгенезу, таких як цитокератин 18-M30 (СК18-M30) і N-кінцевий пропептид проколаген ІІІ (P3NP) [25].

Підсумовуючи результати, отримані під час дослідження, можна відзначити помітну тенденцію до покращання основних глікемічних і метаболічних параметрів у групі порівняння через 3 місяці з наступним вираженим погіршенням через 6 місяців. Встановлену закономірність частково можна пояснити сезонністю включення пацієнтів у дослідження з наступною відповідною динамікою середнього значення вітаміну D у групі порівняння (рис. 7).

Основний етап набору в дослідження тривав у пізній весняний і на початку літнього періоду, з максимальною інсоляцією, характерною для даних широт, тому вихідний показник вітаміну D у групі порівняння становив $13,01 \pm 2,14$ нг/мл, після трьох місяців його значення зросло до $17,01 \pm 5,99$ нг/мл, що було статистично незначущим порівняно з базовим значенням. Більшість пацієнтів групи порівняння завершили участь у дослідженні в зимовий період. Оскільки вони не отримували замісної терапії препаратом вітаміну D, на тлі сезонної недостатності сонячного випромінювання концентрація вітаміну D у сироватці крові в них становила $12,55 \pm 3,10$ нг/мл, що було статистично значущо нижчим порівняно із тримісячним рівнем ($p = 0,019$), і більше того, відмічалось прогресування D-дефіциту, оскільки показник став нижчим від базового рівня.

З іншого боку, в пацієнтів основної групи на фоні замісної терапії спостерігалось прогресивне статистично значуще зростання концентрації вітаміну D у

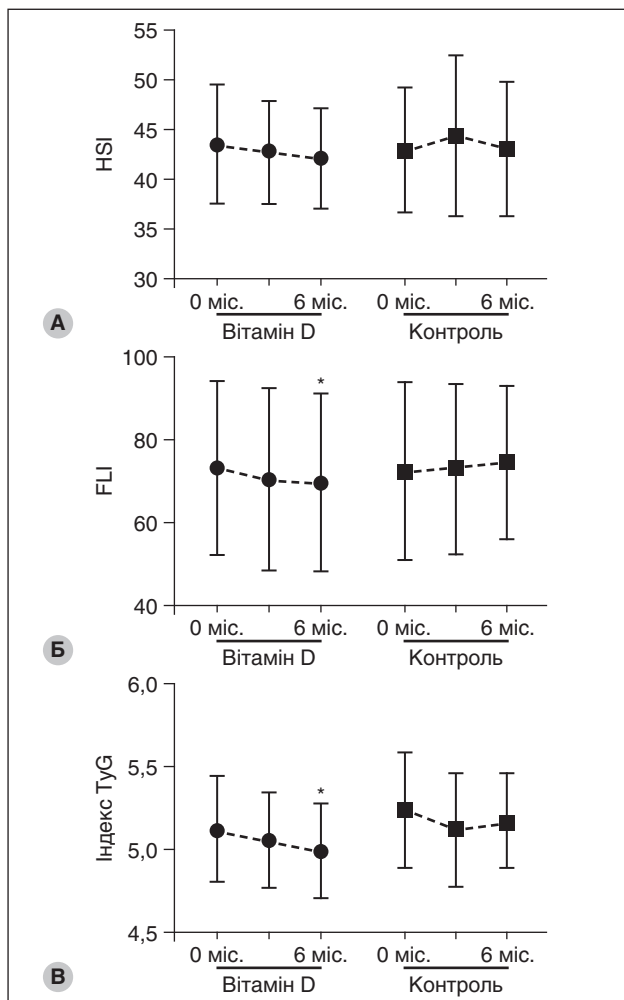


Рисунок 6. Індекси стеатозу печінки в обстежуваних групах у динаміці лікування: А) HSI; Б) FLI; В) індекс TyG

сироватці крові. Рівень вітаміну D початково становив $13,67 \pm 3,12$ нг/мл, через 3 місяці його концентрація зросла до $23,45 \pm 8,99$ нг/мл ($p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем), а через 6 місяців досягла рівня $29,01 \pm 7,92$ нг/мл, що було статистично значущо вищим порівняно з показниками обох попередніх часових інтервалів. З іншого боку, середня концентрація

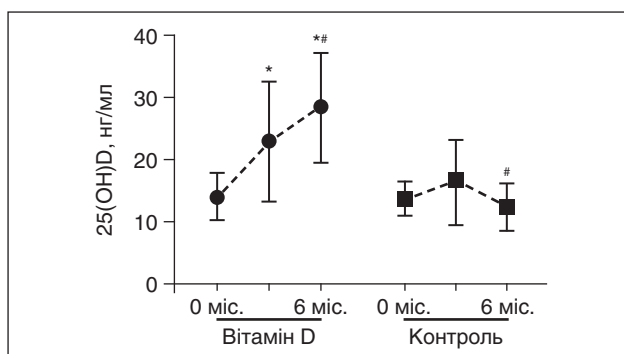


Рисунок 7. Рівні вітаміну D₃ в обстежуваних групах у динаміці лікування

Примітки: * — статистично значуща різниця порівняно з вихідним рівнем; # — статистично значуща різниця порівняно з показником 3 місяців.

вітаміну D не відповідала його оптимальному рівню в організмі, проте аналіз індивідуальних змін виявив, що в понад 65 % пацієнтів основної групи відповідності даному критерію було досягнуто.

Висновки

У даному проспективному дослідженні встановлено, що використання препарату Декап (вітамін D) у пацієнтів з його дефіцитом у дозі 4000 МО/доба на курс не менше за 6 місяців у хворих на ЦД типу 2 з НАЖХП приводить до практично трикратного підвищення його рівня в крові й досягнення в понад 65 % пацієнтів оптимального забезпечення організму вітаміном D. Зазначені зміни D-статусу асоційовані зі статистично значущим зниженням рівня глікемії натще, тригліцеридів, індексу ТyG та індексу жирового гепатозу.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J. Diabetes*. 2015. 6(6). 850-67. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2020. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. Eslami M., Bahar A., Hemati M., Rasouli Nejad Z., Mehranfar F., Karami S. et al. Dietary pattern, colonic microbiota and immunometabolism interaction: new frontiers for diabetes mellitus and related disorders. *Diabetic Medicine*. 2020. e14415. https://doi.org/10.1111/dme.14415.
4. Zimmet P.Z., Magliano D.J., Herman W.H., Shaw J.E. Diabetes: A 21st century challenge. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014. 2. 56-64. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
5. Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J., Bennett P.H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016. 12. 616-22. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105.
6. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2017. 5. 423-30. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
7. Rafiq S., Jeppesen P. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018. 10. 59. https://doi.org/10.3390/nu10010059.
8. Panda D.K., Miao D., Tremblay M.L., Sirois J., Farookhi R., Hendy G.N. et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: Evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001. 98. 7498-503. https://doi.org/10.1073/pnas.131029498.
9. Aludwan M., Kobyliak N., Abenavoli L., Kononenko L., Shuliarenko L., Kyriienko D. et al. Hepatic steatosis indices as predictors of vitamin D 3 deficiency in patients with NAFLD associated with type 2 diabetes. *Clinical Diabetology*. 2020. 9. https://doi.org/10.5603/DK.2020.0036.
10. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A., Ortiz A., Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. 25. 2850-65. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq313.
11. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. P. 720-55. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. 96. 1911-30. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385.
13. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020. 43. S14-31. https://doi.org/10.2337/dc20-S002.
14. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012. 55. 2005-23. https://doi.org/10.1002/hep.25762.
15. Abdel-Wareth L., Haq A., Turner A., Khan S., Salem A., Mustafa F. et al. Total vitamin D assay comparison of the roche diagnostics "vitamin D total" electrochemiluminescence protein binding assay with the chromsystems HPLC method in a population with both D₂ and D₃ forms of vitamin D. *Nutrients*. 2013. 5. 971-80. https://doi.org/10.3390/nu5030971.
16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. 28. 412-9. https://doi.org/10.1007/BF00280883.
17. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004. 27. 1487-95. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487.
18. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., Olivar L.C., Luzardo E., Navarro C. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*. 2018. 6. 1337. https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.3.
19. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A. et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006. 6. 33. https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33.
20. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., Lee C.H., Yang J.I., Kim W. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010. 42. 503-8. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002.
21. Angellotti E., D'Alessio D., Dawson-Hughes B., Nelson J., Cohen R.M., Gastaldelli A. et al. Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: The vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *Journal of the Endocrine Society*. 2018. 2. 310-21. https://doi.org/10.1210/JS.2018-00015.
22. Gagnon C., Daly R.M., Carpentier A., Lu Z.X., Shore-Lorenti C., Sikaris K. et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and β -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: A pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*. 2014. 9. e109607. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109607.
23. Dabbaghmanesh M.H., Danafar F., Eshraghian A., Omrani G.R. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018. 12. 513-7. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.006.

24. Mansour-Ghanaei F., Pourmasoumi M., Hadi A., Ramezani-Jolfaie N., Joukar F. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Dietary Supplements*. 2020. 17. 467-85. <https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1624671>.

25. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraio A., La Torre G. et al. No effects of oral vitamin D supplementation

on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Medicine*. 2016. 14. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0638-y>.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано/Revised 01.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2020 ■

Information about authors

Mahmoud Aludwan, PhD Student at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nazarii Kobyljak, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

G.P. Pavlenko, MD, Chief Physician of the Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Yulia Komisarenko, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Endocrinology, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

M.B. Aludwan¹, N.M. Kobyljak¹, G.P. Pavlenko², Yu.I. Komisarenko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

Evaluation of clinical efficiency of Decap replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant nonalcoholic fatty liver disease in vitamin D deficiency

Abstract. Background. Recently, vitamin D deficiency has been considered one of the factors in the development of type 2 diabetes mellitus (DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The purpose was to establish the effectiveness of Decap (cholecalciferol) in patients with its deficiency who suffered from type 2 DM and NAFLD. **Materials and methods.** Fifty-two people with NAFLD and type 2 DM on the background of established D-deficiency were treated, they were evenly divided into two groups. Patients in the comparison group (n = 26) received only traditional antidiabetic therapy, and the main group (n = 26) additionally took vitamin D — Decap, which was prescribed at a dose of 4,000 IU/day for 6 months. **Results.** Vitamin D use was associated with a statistically significant reduction in fasting blood glucose after 6 months of treatment — by 4.2 % (p = 0.041). The level of glycated hemoglobin in the main group of patients decreased on average by 0.38 % (p = 0.121) after 3 months, and remained almost

at the same level after 6 months — by 0.44 % (p = 0.088). In parallel with the improvement of glycemic control parameters in the main group, there was a tendency to a decrease in the HOMA-2-IR by 0.28 (–0.11; 0.86; p = 0.152) and to a better insulin sensitivity by 1.39 (–10.04; 6.01; p = 0.621) compared to the baseline. The use of vitamin D (Decap) is associated with a decrease in steatosis indices FLI and TyG. The baseline values for FLI was 74.11 ± 18.71 and for TyG — 5.21 ± 0.29, and after a six-month course of vitamin D treatment, they decreased by 4.4 % (p = 0.029) and 2.68 % (p = 0.031), respectively, compared to baseline. **Conclusions.** It was found that the use of Decap in patients with vitamin D deficiency at a dose of 4,000 IU/day for a course of at least six months improved glycemic control and metabolic profile in those with type 2 DM and NAFLD.

Keywords: Decap; vitamin D deficiency; type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; obesity

Алудван М.Б.¹, Кобыляк Н.М.¹, Павленко Г.П.², Комиссаренко Ю.И.¹

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² КНП «Київський городський клінічний ендокринологічний центр», г. Київ, Україна

Оценка клинической эффективности заместительной терапии препаратом Декап у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени при дефиците витамина D

Резюме. Актуальность. В последнее время дефицит витамина D считается одним из факторов развития сахарного диабета 2-го типа (СД типа 2) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Цель:** установить эффективность препарата Декап (холекальциферол) у пациентов с его дефицитом, больных СД типа 2 с НАЖБП. **Материалы и методы.** Пролечены 52 пациента с НАЖБП и СД типа 2 на фоне установленного D-дефицита, которые были равномерно распределены на две группы. Больные группы сравнения (n = 26) получали исключительно традиционную антидиабетическую терапию, а больные основной группы (n = 26) дополнительно получали препарат витамина D Декап, который назначали в дозе 4000 МЕ/сут сроком на 6 месяцев. **Результаты.** Использование витамина D было ассоциировано со статистически значимым снижением гликемии натощак через 6 месяцев лечения на 4,2 % (p = 0,041). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в основной группе пациентов в среднем снизился на 0,38 % (p = 0,121) через 3 месяца и остался практически на том же уровне и через 6 месяцев —

на 0,44 % (p = 0,088). Параллельно с улучшением параметров гликемического контроля у пациентов основной группы наблюдалась тенденция к снижению индекса HOMA-2-IR на 0,28 (–0,11; 0,86; p = 0,152) и улучшение чувствительности к инсулину на 1,39 (–10,04; 6,01; p = 0,621) по сравнению с исходным уровнем. Использование препарата витамина D (Декап) ассоциировано со снижением индексов стеатоза: FLI и TyG. Базовое значение для FLI составило 74,11 ± 18,71, для TyG — 5,21 ± 0,29, а после шестимесячного курса лечения витамином D снизилось соответственно на 4,4 % (p = 0,029) и 2,68 % (p = 0,031) по сравнению с исходными показателями. **Выводы.** Установлено, что использование препарата Декап у пациентов с дефицитом витамина D, больных СД типа 2 с НАЖБП, в дозе 4000 МЕ/сут на курс не менее шести месяцев приводит к улучшению параметров гликемического контроля и метаболического профиля.

Ключевые слова: Декап; дефицит витамина D; сахарный диабет типа 2, неалкогольная жировая болезнь печени; инсулинорезистентность; ожирение