

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ D3 У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНОЮ ЕНДОКРИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ НЕДОСТАТНЬОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІТАМІНОМ D3

Антоненко О.В., Комісаренко Ю.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: вітамін D3, цукровий діабет 1-го та 2-го типів у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, мінеральний, вуглеводний та ліпідний обміни.

Поєднана ендокринна патологія залишається важливою медико-соціальною проблемою насамперед внаслідок її високої поширеності та тяжкості ускладнень, що виникають. За останні 20 років спостерігається постійне зростання поєднання ендокринних захворювань (ПЕЗ). Несприятлива епідемічна тенденція відносно до поліендокринопатій є дуже актуальною для нашої країни, особливо з урахуванням наслідків Чорнобильської катастрофи. У перше десятиліття після аварії переважними були поєднання цукрового діабету з дифузним токсичним зобом, а згодом значно зросло поєднання цукрового діабету з тиреоїдитами, в осіб старшого віку – з вузлуотворенням у щитовидній залозі.

Поєднання ендокринних захворювань – це первинне ураження двох, або більше, ендокринних залоз, що часто поєднується з різними не ендокринними захворюваннями. ПЕЗ – патологія двох ендокринних залоз, зокрема, острівцевого апарату підшлункової залози (цукровий діабет) і захворювань щитоподібної залози. Ця форма полігландулярного синдрому є найбільш поширеною в практиці лікарів ендокринологів [1, 2].

Цукровий діабет 1 і 2 типу, як і автоімунний тиреоїдит останнім часом є найбільш поширеними захворюваннями в ендокринологічній практиці, а в регіонах “Чорнобильського сліду” мають постійну тенденцію до прогресування.

У клініці виділяють I, II і III типи автоімунного полігландулярного синдрому. АПС-I (кандидоз шкіри та слизових оболонок, автоімунний гіпопаратиреоз, надниркова недостатність), АПС-II (хвороба Аддісона плюс цукровий діабет типу I чи автоімунна тиреоїдна хвороба), АПС-III (автоімунна тиреоїдна патологія плюс інші автоімунні захворювання, крім хвороби Аддісона чи діабету типу I).

За провідними механізмами розвитку імуноендокринну патологію можна розділити на 2 групи. Одну складають ендокринопатії, обумовлені автоімунною деструкцією гормон-секретуючих клітин. Друга представлена дисрегуляторними синдромами, коли автоімунний процес супроводжується стимуляцією або навпаки, блокадою ендокринної функції. Рідкісним варіантом патогенезу, характерним переважно для вторинних імуноендокринних синдромів, є пряма гормоноподібна дія медіаторів імунних реакцій, які в надлишку секретуються імунокомпетентними клітинами при їх подразненні чи ураженні [3,4].

Автоімунний полігландулярний синдром характеризується наявністю автоімунного тиреоїдного захворювання у комбінації з іншим автоімунним порушенням, у тому числі ендокринопатією. Даний тип синдрому може складатися принаймні з трьох клінічних комбінацій: I варіант – поєднання автоімунної тиреоїдної патології з цукровим діабетом; II варіант – наявність автоімунних шлункових порушень (поява антитіл до парієтальних клітин) та автоімунної тиреоїдної патології; III варіант – будь-яке інше органоспецифічне автоімунне захворювання, наприклад, міастенія з автоімунним тиреоїдним захворюванням.

Іншою загальною та достатньо розповсюдженою проблемою, що має виражені клінічні наслідки є дефіцит вітаміну D. За даними James W.P.T., 2008, що були опубліковані в ж. *Nutrition Rev.*, у світі нараховується 1 біліон людей, які мають дефіцит та недостатність вітаміну D3 [5].

Сучасні наукові уявлення про біологічну роль вітаміну D3 в організмі в останні роки поповнились новими відомостями, що в значній мірі дозволило переглянути погляди на значення цього вітаміну в біології і медицині.

Таким чином, традиційна характеристика вітаміну D3 як гормона-регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [6]. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D3 та їх синтез у клітинах нетрадиційних для цього вітаміну органів та тканин передбачає більш широкий спектр фізіологічного ефекту вітаміну [7].

Розглядається два механізми впливу вітаміну D3 на фізіологічні процеси: на рівні геному і негеномні ефекти. На рівні геному метаболіти вітаміну D3 проявляють фізіологічний ефект шляхом, близьким до дії стероїдних гормонів [8]. Другий механізм дії вітаміну D3 проявляється через мембрану.

Встановлено, що вітамін D3 приймає участь в проліферації і диференціації клітин багатьох органів і тканин, в процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [9]. Враховуючи, що вітамін D3 приймає участь в регуляції багатьох фізіологічних процесів в організмі, його препарати широко застосовуються для профілактики та лікування не тільки порушень мінерального обміну. Так, отримані позитивні ефекти від

лікування холекальциферолом та його активними метаболітами імунодефіцитних станів, анемії, цукрового діабету, різних патологічних станів печінки, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, туберкульозу, злоякісних пухлин молочних залоз та кишечника і т. інше.

Метою нашого дослідження було визначення стану D-вітамінного, мінерального, вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів, у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом та у разі застосування вітаміну D₃.

Матеріали і методи

Нами були проаналізовані дані досліджень хворих з поєднаною ендокринною патологією: цукровий діабет (ЦД) типу 1 і 2 та автоімунний тиреоїдит (АІТ) віком ≥ 20 років. Пацієнти проходили лікування в стаціонарних відділеннях міського Центру ендокринології та обміну речовин.

Обстежені пацієнти з ЦД 1 і 2 типу в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом мали знижений рівень вітаміну D₃ і склали дві групи по 35 і 35 пацієнтів відповідно. Всім хворим вимірювалась вага, обвід талії, індекс маси тіла (ВМІ), артеріальний тиск; визначався рівень тригліцеридів, холестерину, глікемія, HbA_{1c}, рівень інсуліну та індекс НОМА-ІR; вивчалися рівні Ca іоніз., паратгормону (PTH).

Рівень 25(OH)D₃ оцінювався за допомогою імуноферментного методу кількісного визначення-Kit 25-OH D IDS OSTEIA (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Wien).

Аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P), середніх величин (середньої арифметичної – X) та оцінки їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення – σ).

Оцінка статистичної значущості відмінностей між порівнюваними групами за досліджуваними показниками проводилася з використанням критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Статистична значимість результатів оцінювалася при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

У всіх пацієнтів з цукровим діабетом у поєднанні з АІТ спостерігався виражений дефіцит вітаміну D₃

(табл. 1, 2). Про достатню забезпеченість організму вітаміном D₃ можна говорити, коли рівень 25(OH)D₃ досягає 100,0 нмоль/л. При зниженні показника нижче 75 нмоль/л мова йде про гіповітаміноз, в результаті чого знижуються захисні функції організму і відбувається загострення хронічних хвороб. Дефіцит вітаміну D₃ визначається при зниженні рівня 25(OH)D₃ нижче 50 нмоль/л. Крім цього рівень метаболічних маркерів свідчив про те, що у обстежених хворих з поєднаною ендокринною патологією вуглеводний і жировий обмін знаходяться в декомпенсованому стані (табл. 1, 2).

З метою вивчення нормалізуючого впливу вітаміну D₃ на перелічені вище процеси всім пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом додатково до традиційної цукрознижучої терапії призначався препарат вітаміну D₃. Використовувалася схема призначення препарату (аквадетрим або відеїн) двома курсами (2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день, залежно від ступеня цукрового діабету та вихідного рівня 25(OH)D₃.

Результати проведеного лікування пацієнтів вітаміном D₃ (табл. 1, 2) свідчать про вірогідне підвищення вмісту 25(OH)D₃ як за цукрового діабету 1-го, так і 2-го типу у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. За цих умов відмічається нормалізація рівня кальцію в сироватці крові, що корелює зі зменшенням рівня паратгормону, наслідком чого є гальмування розвитку вторинного остеопорозу у хворих. Крім того, підвищений рівень вітаміну D₃ забезпечує інтенсивний вуглеводний обмін за показниками рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), що характеризує тривалість та ступінь його нормалізації. Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІR) вірогідно знижується. Крім того, за цих умов нормалізується ліпідний обмін, а саме знижується рівень холестеролу, тригліцеролів, що зменшує можливість ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем у пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, наведені дані демонструють наявність як недостатності вітаміну D₃ (50–75 нмоль/л), так і його дефіцит (нижче 50 нмоль/л) у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го

Таблиця 1

Порівняльна оцінка досліджуваних факторів у хворих з цукровим діабетом 1 типу та у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом до та після курсового лікування вітаміном D₃ ($x \pm \sigma$)

Показники	1 тип	1 тип + АІТ до лікування	1 тип + АІТ після лікування
Ca іоніз. (ммоль/л)	1,1 ± 0,3	1,03 ± 0,25	1,2 ± 0,28
Ca заг. (ммоль/л)	2,10 ± 0,25	2,01 ± 0,20	2,38 ± 0,25*
РТГ (пмоль/мл)	6,4 ± 1,5	7,58 ± 1,6*	6,1 ± 0,13*
25(OH)D ₃ (нмоль/мл)	45,1 ± 9,6	35,9 ± 8,5*	63,1 ± 8,0*
Інсулін (од/мл)	9,2 ± 2,1	10,4 ± 2,7	7,1 ± 2,5
НОМА-ІR	3,59 ± 0,9	4,29 ± 0,8*	2,69 ± 0,32*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,68 ± 0,6	2,5 ± 0,46*	1,8 ± 0,27*
Глікемія натще (ммоль/л)	8,8 ± 0,8	9,3 ± 1,1*	8,53 ± 1,5*
постпрандіальна глікемія (ммоль/л)	11,16 ± 0,93	13,43 ± 0,95*	11,54 ± 0,85*
HbA _{1c} (%)	9,1 ± 1,3	9,7 ± 1,4	9,0 ± 1,1*
Холестерол (ммоль/л)	5,7 ± 1,3	6,5 ± 1,4*	5,8 ± 1,1*

Тут і в табл. 2 * дані за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні вірогідні, $P < 0,05$.

Порівняльна оцінка досліджуваних факторів у хворих з цукровим діабетом 2 типу та у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом до та після курсового лікування вітаміном D3 ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показники	II тип	II тип + АІТ до лікування	II тип+АІТ після лікування
Са іоніз. (ммоль/л)	1,2± 0,30	1,1±0,20	1,30± 0,25
Са заг. (ммоль/л)	2,08±0,35	1,98±0,30	2,48±0,32*
РТГ (пмоль/мл)	9,4± 1,80	13,5±1,90*	10,60± 1,84
25(ОН)D ₃ (нмоль/мл)	42,2± 7,10	33,6±6,50*	63,10± 6,50*
Інсулін (од/мл)	16,59± 2,70	19,3±2,50*	14,50± 5,80*
НОМА-ІR	6,78± 1,30	8,15±1,40*	6,50 ± 0,9*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,98± 0,50	2,7±0,70*	2,1± 0,70*
Глікемія натще (ммоль/л)	9,2 ± 1,30	9,5±2,40	8,8± 1,10
постпрандіальна глікемія (ммоль/л)	12,98 ± 0,87	14,72± 1,10*	12,28 ± 0,80*
HbA1c (%)	9,5 ± 1,4	10,2±1,5	9,3 ± 1,2*
Холестерол (ммоль/л)	6,4 ± 1,5	7,2±1,3*	6,4 ± 1,25*

типу у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. У пацієнтів спостерігається інверсійна асоціація між ступенем забезпеченості вітаміном D3 та ступенем тяжкості захворювання і компенсацією порушеного вуглеводного обміну. Використання препарату вітаміну D3 призводить до нормалізації показників мінерального, вуглеводного та ліпідного обмінів, що може сприяти результативному лікуванню та профілактиці тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень у пацієнтів з поєднаною ендокринною патологією.

Рецензент: д.мед.н., професор П.М. Боднар

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І., Конач В.М., Матюшенко В.В. Автоімунний полігландулярний синдром // Лікування та діагностика. - 2001, №2, с.31-36.
2. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І. Автоімунні полі-ендокринопатії // Мистецтво лікування. - 2004. - №3. - с. 62-64.
3. C. Lynne Burek: Autoimmune thyroiditis research at Johns Hopkins University. *Immunol. Res* (2010) 47:207-215

4. *Harrison's Endocrinology. J. Larry Jameson. Mc Grew - Hill, USA, 2006/ - 563*

5. *James W.P.T. 22nd Marabou Symposium: The changing faces of vitamin D / W.P.T. James // Nutr. Rev. - 2008. - 66. -286-290.*

6. *Panda D.K. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal reproductive and immune dysfunction / D.K. Panda, D. Miao, M. L. Tremblay, J. Sirois [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - 98, №13. - P.7498 - 7503*

7. *Rojas - Rivera J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D / J. Rojas - Rivera, C. De La Piedra, A. Ramos [et al] // Nephrol. Dial. Transplant. - September 1, -2010. - 25(9): 2850-2865.*

8. *Yamamoto H. The caudal-related homeo-domain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine / H. Yamamoto [et al] // J. Bone Miner. Res. - 1999. - 14, №2. - P.240-247.*

9. *Maiyar A.C. Vitamin D / A.C. Maiyar, A.W. Norman // Encyclopedia of human biology. - London: Acad. Press. - 1991. - V.7 - P. 859-871.*

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D3 У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ НЕДОСТАТОЧНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВИТАМИНОМ D3

Антоненко О.В., Комиссаренко Ю.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Представлены данные изучения влияния недостаточного обеспечения организма витамином D3 на минеральный, углеводный и липидный обмены, у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов и аутоиммунным тиреоидитом. Рассмотрены причины, приводящие к нарушению обмена витамина D3 при этой эндокринной патологии и приведены результаты клинического применения препаратов витамина D3.

Ключевые слова: витамин D3, сахарный диабет 1 и 2 тип в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, минеральный, углеводный и липидный обмен.

THE RESULTS OF THE USE OF DRUGS OF VITAMIN D3 IN PATIENTS WITH ENDOCRINE DISORDERS COMBINED ON A BACKGROUND OF INSUFFICIENT SUPPLY OF VITAMIN D3

O.V. Antonenko, Y.I. Komisarenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The data study the effect of the lack of adequate supply of vitamin D3 on mineral, carbohydrate and lipid metabolism in patients with diabetes, the 1st and 2nd types and autoimmune thyroiditis. The reasons leading to violation of exchange at this vitamin D3 endocrine pathology and results of clinical application of vitamin D3.

Key words: vitamin D3, diabetes mellitus type 1 and 2 in conjunction with autoimmune thyroiditis, mineral, carbohydrate and lipid metabolism.