

УДК 618.2/3:618.177-071.1:577.161.2
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-23>

Стан забезпечення вітаміном D в осіб з інсулінорезистентністю



М. І. Бобрик

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Через відсутність універсального клінічного визначення інсулінорезистентності (ІР) та її діагностику переважно на етапі метаболічних наслідків (метаболічний синдром (МС), переддіабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, полікістоз яєчників) точну частоту ІР у загальній популяції встановити неможливо.

На початку ХХІ ст. частота ІР становила близько 3 % у загальній популяції [1]. Серед осіб з порушеннями вуглеводного обміну цей показник зростає в кілька разів. Згідно з даними Національного дослідження охорони здоров'я та харчування США за 2003—2006 рр., близько третини чоловіків і жінок мали компоненти МС [2]. Опосередковано поширеність ІР можна оцінити за частотою МС. За даними різних авторів, цей показник становить від 10 до 84 % і залежить від статі, віку, етнічної приналежності та використаних критеріїв діагностики [3, 4]. За даними метааналізу, проведеного М. А. Roomi та М. Mohammadnezhad [5], поширення МС в Європі становить 10,47 %, у США — 30,0 %.

З огляду на метаболічні наслідки для здоров'я питання вчасного і достовірного лабораторного підтвердження ІР є актуальним не лише для ендокринологів, а й для багатьох інших спеціалістів. Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест залишається золотим стандартом оцінки чутливості тканин до інсуліну, але складність цього тесту обмежує його клінічне використання. У клінічній практиці застосовують переважно непрямі способи оцінки

ІР, зокрема розрахункові показники, найчастіше — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA IR, індекс НОМА) [6].

У середньому тривалість періоду від початку ІР до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу становить 10—15 років, що створює додаткові можливості для проведення коригувальних профілактичних заходів [7]. Як чинник потенційного впливу на ІР ми дослідили рівень забезпечення вітаміном D у таких осіб.

Мета роботи — оцінити рівень забезпечення вітаміном D в осіб з інсулінорезистентністю порівняно з особами без інсулінорезистентності та провести градацію тяжкості дефіциту вітаміну D в обох категоріях обстежених.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 243 особи віком від 18 до 74 років. Серед пацієнтів було 176 (72,43 %) жінок та 67 (27,57 %) чоловіків. Групи чоловіків та жінок були порівнянні за віковим складом: середній вік у жінок становив $(40,15 \pm 14,96)$ року, у чоловіків — $(37,66 \pm 14,18)$ року ($p = 0,228$).

Оскільки середній вік у досліджуваній групі становив $(39,5 \pm 14,8)$ року, пацієнтів розподілили на дві групи: < 40 років і ≥ 40 років.

Визначали рівень 25(OH)D та інсуліну методом хемілюмінесцентного імуноаналізу, вміст глюкози — колориметричним методом, а також рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) — методом високопродуктивної рідинної хроматографії.

Бобрик Марина Іванівна, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології. E-mail: 101mib@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

©2023 Author • Автор

Published under the CC BY-ND 4.0 license • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Індекс НОМА розраховували за формулою:

Глюкоза (венозна кров) · Інсулін : 22,5.

Отримані дані обробляли статистичними методами з використанням пакета програм «Statistica 7.0» (Statsoft Inc., США). Результати вважали статистично значущими при рівні значущості (p) < 0,05. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних застосовували χ^2 -тест. Дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини та стандартного відхилення ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні виявлено 71 особу з ІР: 29 пацієнтів у групі < 40 років і 42 — у групі $\geq$ 40 років (табл. 1).

Різниця між віковими групами за розподілом пацієнтів за індексом НОМА статистично значуща ($p = 0,004$ за критерієм Фішера). У віці $\geq$ 40 років суттєво зростала частота виявлення підвищеного індексу НОМА — до 38,53 % проти 21,64 % у молодшому віці.

За результатами визначення HbA1c пацієнтів розподілили на категорії згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (2023) [7]: < 5,7 % — нормальний рівень, 5,7—6,4 % — переддіабет, > 6,5 % — цукровий діабет.

Розподіл пацієнтів за HbA1c статистично значущо ($p < 0,0001$) відрізнявся у вікових групах (табл. 2). У віці $\geq$ 40 років була вищою частота виявлення підвищеного рівня HbA1c, який відповідає діагнозу «переддіабет» (5,7—6,4 %), — 46,3 % проти 3,64 % у групі осіб віком < 40 років. У трьох осіб уперше виявлено ЦД 2 типу.

За рівнем забезпечення вітаміном D пацієнтів розподілили відповідно до Клінічного консенсусу з дефіциту вітаміну D країн Центральної і Східної Європи [9] на такі групи: > 75 нмоль/л — нормальний рівень, 50—74 нмоль/л — недостатність вітаміну D, < 50 нмоль/л — дефіцит вітаміну D.

Розподіл пацієнтів за рівнем 25(OH)D статистично значущо ($p < 0,0001$) відрізнявся у вікових групах (табл. 3). У групі $\geq$ 40 років зростала частота виявлення недостатності вітаміну D (39,25 %) та зменшувалася частота його дефіциту (10,28 %), тоді як у групі < 40 років навпаки збільшувалася частота дефіциту вітаміну D за рахунок зниження частоти його недостатності. Різниця між віковими групами була статистично значущою ($p = 0,032$).

Розподіл пацієнтів за концентрацією HbA1c статистично значущо ($p = 0,004$) відрізнявся у групах з різним індексом НОМА (табл. 4). Рівень HbA1c < 5,7 % виявлено у 79 (72,48 %) осіб. У групі пацієнтів з індексом НОМА > 2,5 56,1 % осіб мали нормальний рівень HbA1c, тоді як у групі пацієнтів з індексом НОМА < 2,5 — більшість (82,35 %). Переддіабет вдвічі частіше реєстрували у групі пацієнтів з індексом НОМА > 2,5.

Середній рівень вітаміну D був статистично значущо ($p = 0,003$) більшим у групі пацієнтів з нормальним індексом НОМА (< 2,5) — 82,4 та 63,7 нмоль/л (табл. 5), що відповідає стану недостатності вітаміну D ($p = 0,003$), але статистично значущої різниці за розподілом пацієнтів за рівнями вітаміну D не виявлено ($p = 0,078$), що, ймовірно, зумовлено широкими діапазонами його норми, недостатності та дефіциту. Недостатність і дефіцит вітаміну D частіше реє-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за індексом НОМА у вікових групах

НОМА	< 40 років (n = 134)	$\geq$ 40 років (n = 109)	Разом
$\leq 2,5$	105 (78,36 %)	67 (61,47 %)	172 (70,78 %)
> 2,5	29 (21,64 %)	42 (38,53 %)	71 (29,22 %)

Примітка. Різниця між групами статистично значуща: $p(\chi^2) = 0,004$.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за рівнем HbA1c у вікових групах

HbA1c, %	< 40 років (n = 55)	$\geq$ 40 років (n = 54)	Разом
$\geq 6,5$	0	3 (5,56 %)	3 (2,75 %)
5,7—6,4	2 (3,64 %)	25 (46,3 %)	27 (24,77 %)
< 5,7	53 (96,36 %)	26 (48,15 %)	79 (72,48 %)

Примітка. Різниця між групами статистично значуща: $p(\chi^2) = 0,0001$.

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за рівнем вітаміну D у вікових групах

25(OH)D, нмоль/л	< 40 років (n = 129)	$\geq$ 40 років (n = 107)	Разом
> 75 (норма)	62 (48,06 %)	54 (50,47 %)	116 (49,15 %)
50—74 (недостатність)	38 (29,46 %)	42 (39,25 %)	80 (33,9 %)
< 50 (дефіцит)	29 (22,48 %)	11 (10,28 %)	40 (16,95 %)

Примітка. Різниця між групами статистично значуща: $p(\chi^2) = 0,032$.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів за рівнем HbA1c залежно від наявності інсулінорезистентності

HbA1c, %	HOMA < 2,5 (n = 68)	HOMA > 2,5 (n = 41)	Разом
≥ 6,5	0	3 (7,32 %)	3 (2,75 %)
5,7—6,4	12 (17,65 %)	15 (36,59 %)	27 (24,77 %)
< 5,7	56 (82,35 %)	23 (56,1 %)	79 (72,48 %)
Середній рівень	5,28 ± 0,41	5,65 ± 0,54*	

Примітка. Різниця між групами статистично значуща: $p(\chi^2) = 0,004$.* Різниця щодо показників пацієнтів з HOMA < 2,5 статистично незначуща ($p > 0,05$).

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів за рівнем вітаміну D у вікових групах

25(OH)D, нмоль/л	HOMA < 2,5 (n = 165)	HOMA > 2,5 (n = 71)	Разом
> 75 (норма)	89 (53,94 %)	27 (38,03 %)	116 (49,15 %)
50—74 (недостатність)	50 (30,3 %)	30 (42,25 %)	80 (33,9 %)
< 50 (дефіцит)	26 (15,76 %)	14 (19,72 %)	40 (16,95 %)
Середній рівень	82,4 ± 35,6	63,7 ± 24,1*	

Примітка. Різниця між групами статистично незначуща: $p(\chi^2) = 0,078$.* Різниця щодо показників пацієнтів з HOMA < 2,5 статистично значуща ($p < 0,05$).

стрували при значеннях індексу HOMA > 2,5. Особи з недостатнім рівнем вітаміну D у групі з показником HOMA < 2,5 мали тенденцію до зміщення результатів до верхньої межі діапазону, а при HOMA > 2,5 — до нижньої межі діапазону, залишаючись у межах діапазону недостатності. Тому за середнім рівнем вітаміну D різниця між групами наявності та відсутності IP була виразнішою, ніж розподіл пацієнтів за групами норми, недостатності та дефіциту вітаміну D через відсутність оцінки за внутрішньогруповою варіабельністю.

Роль вітаміну D у розвитку IP і MC ґрунтується на тому, що він є прогормоном, що бере участь у більшості ключових біологічних процесів, адже його рецептори представлені майже в усіх тканинах людського організму [10].

Низка авторів продемонстрували зв'язок між рівнем вітаміну D і ЦД 2 типу, MC та IP. У метааналізі, опублікованому в 2021 р. (огляд досліджень до грудня 2020 р.: 38 крос-секційних досліджень, 1 — типу випадок-контроль і 4 когортних дослідження

з репрезентативними вибірками), показано, що нормальний вміст вітаміну D порівняно з його дефіцитними станами значущо впливав на зниження ризику розвитку MC: у розвинених країнах — на 43 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,49—0,65), у країнах, що розвиваються, — на 40 % (95 % ДІ 0,52—0,70) [11].

Лінійний аналіз доза-відповідь за участі 222 175 здорових осіб та 39 308 пацієнтів з MC виявив, що збільшення сироваткового рівня вітаміну D на кожні 25 нмоль/л сприяло зниженню ризику MC на 15 % (відношення шансів — 0,85; 95 % ДІ 0,80—0,91). Однак метааналіз 5 проспективних досліджень за участі 11 019 осіб не показав значущого зв'язку (відношення шансів — 0,70; 95 % ДІ 0,37—1,32), що, ймовірно, пов'язано зі значними відмінностями у дизайні досліджень, використанням різних порогових рівнів дефіциту вітаміну D, відмінностями у способах визначення, дозах і біодоступності препаратів та іншими чинниками [12].

Існують докази того, що низький рівень вітаміну D можна розглядати як незалежний чинник формування та прогресування ожиріння, IP та полікістозу яєчників, зокрема при поєднанні з іншою ендокринною патологією [13—15]. З огляду на суперечливі дані літератури ми дослідили і підтвердили наявність статистично значущо нижчого рівня 25(OH)D у пацієнтів з індексом HOMA > 2,5.

ВИСНОВКИ

Середній рівень 25(OH)D статистично значущо був вищим у пацієнтів з нормальним індексом HOMA (< 2,5) — 82,4 нмоль/л, тоді як в осіб з індексом HOMA > 2,5 цей показник становив 63,7 нмоль/л, що відповідає стану недостатності вітаміну D ($p = 0,003$).

Рекомендовано оцінювати дефіцит вітаміну D в осіб з інсулінорезистентністю за допомогою лабораторного визначення рівня 25(OH)D.

За наявності недостатності або дефіциту вітаміну D слід розглянути можливість його медикаментозного заміщення для профілактики прогресування інсулінорезистентності.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. BMC Endocr Disord. 2020 Jun 10;20(1):85. doi: 10.1186/s12902-020-00558-9. PMID: 32522257; PMCID: PMC7288486.
2. McCullough AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA.

- J Dig Dis. 2011 Oct;12(5):333-40. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00469.x. PMID: 21091931.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1210-4. doi: 10.2337/diabetes.52.5.1210. PMID: 12716754.
 4. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010 Sep;2(3):180-93. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00078.x. PMID: 20923483.
 5. Roomi MA, Mohammadnezhad M. Prevalence of metabolic syndrome among apparently healthy workforce. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019 Apr-Jun;31(2):252-4. PMID: 31094127.
 6. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(4):180-90. doi: 10.3109/10408363.2015.1023429. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26042993.
 7. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(Suppl 2):S151-6. doi: 10.2337/dc09-S301. PMID: 19875543; PMCID: PMC2811457.
 8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01; PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
 9. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
 10. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
 11. Hajhashemy Z, Shahdadian F, Moslemi E, Mirenayat FS, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev*. 2021 Jul;22(7):e13223. doi: 10.1111/obr.13223. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33829636.
 12. Boucher BJ. Why do so many trials of vitamin D supplementation fail? *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(9):R195-R206. doi: 10.1530/EC-20-0274. PMID: 33052876; PMCID: PMC7487184.
 13. Bobryk M, Tutchenko T, Sidorova I, Burka O, Krotky O, Serbeniuk A. Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction. *Reproductive Endocrinology*. 2021;62:97-103. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.97-103>.
 14. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;2:46-51. Doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
 15. Pankiv V, Yuzvenko T, Pankiv I. Vitamin D status among adolescent females

with polycystic ovary syndrome. *Child's Health*. 2022;17(5):217-20. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520>.

РЕЗЮМЕ

Роль вітаміну D у розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому ґрунтується на тому, що вітамін D є прогормоном, що бере участь у більшості ключових біологічних процесів, адже його рецептори представлені майже в усіх тканинах людського організму. Низка авторів продемонстрували зв'язок між рівнем вітаміну D і цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю.

Мета роботи — оцінити рівень забезпечення вітаміном D в осіб з інсулінорезистентністю порівняно з особами без інсулінорезистентності та провести градацію тяжкості дефіциту вітаміну D в обох категоріях обстежених.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 243 особи віком від 18 до 74 років. Серед пацієнтів було 176 (72,43 %) жінок та 67 (27,57 %) чоловіків. Групи чоловіків та жінок були порівнянні за віковим складом. Оскільки середній вік у досліджуваній групі становив $(39,5 \pm 14,8)$ року, пацієнтів розподілили на дві групи: < 40 років і ≥ 40 років. Визначали рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), глікованого гемоглобіну (HbA1c), глюкози та інсуліну. Розраховували індекс НОМА.

Результати. Серед обстежених виявлено 71 особу з інсулінорезистентністю: 29 — у віковій групі до 40 років і 42 — у віковій групі понад 40 років. В останній групі була вищою частота виявлення підвищеного рівня HbA1c (5,7—6,4 %), який відповідає діагнозу переддіабет, — 46,3 % проти 3,64 % у групі осіб віком до 40 років. У групі пацієнтів з індексом НОМА $> 2,5$ частота виявлення нормального рівня HbA1c знижувалася до 56,1 % і зростала частота виявлення підвищеного вмісту HbA1c до 36,59 %. Середній рівень 25(OH)D статистично значущо був вище у пацієнтів з нормальним індексом НОМА ($< 2,5$) — 82,4 нмоль/л, тоді як в осіб з індексом НОМА $> 2,5$ цей показник становив 63,7 нмоль/л, що відповідає стану недостатності вітаміну D ($p = 0,003$).

Висновки. Рекомендовано оцінювати дефіцит вітаміну D в осіб з інсулінорезистентністю за допомогою лабораторного визначення рівня 25(OH)D. За наявності недостатності або дефіциту вітаміну D слід розглянути можливість його медикаментозного заміщення для профілактики прогресування інсулінорезистентності.

Ключові слова: інсулінорезистентність, вітамін D, дефіцит вітаміну D, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, переддіабет.

ABSTRACT

Vitamin D status in persons with insulin resistance

M. I. Bobryk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of vitamin D in the development of insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) is based on the fact that vitamin D is a prohormone, it takes part in most of the key biological processes, because its receptors present in almost all tissues of the human body. Several authors have demonstrated an association between vitamin D levels and type 2 diabetes mellitus (DM2), MS, and IR.

Objective — to assess the level of vitamin D supply in patients with insulin resistance compared to patients without insulin resistance, and to grade the severity of vitamin D deficiency in both categories of patients.

Materials and methods. The study group included 243 persons aged 18 to 74 years, 176 (72.43 %) women and 67 (27.57 %) men. Groups of men and women were age-matching. Since the average age in the study group was 39.5 ± 14.8 years, the patients were divided into

two groups: < 40 years and ≥ 40 years. Examinations included determination of levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), glycated hemoglobin (HbA1c), glucose and insulin. The HOMA index was calculated.

Results. Among the examined subjects, 71 patients with IR were identified: 29 persons in the group under 40 years old and 42 patients in the group over 40 years old. In the latter group, the frequency of elevated HbA1c levels (5.7—6.4 %), corresponding to prediabetes diagnosis, was significantly higher: 46.3 % vs 3.64 % in the group under 40 years. In the group of patients with NOMA index > 2.5 , the frequency of detecting normal HbA1c levels decreased up to 56.1 %, and the frequency of detecting elevated HbA1c levels increased up to 36.59 %. The mean level of 25(OH)D was significantly higher in the subjects with normal HOMA index (up to 2.5) — 82.4 nmol/L, than in subjects with HOMA index above 2.5 — 63.7 nmol/L, which corresponds to the condition of vitamin D deficiency ($p = 0.003$).

Conclusions. It is recommended to assess vitamin D deficiency in patients with insulin resistance using laboratory determination of 25-hydroxyvitamin D. In case of vitamin D insufficiency or deficiency, one should consider the possibility of its medicinal correction to prevent the progression of insulin resistance.

Keywords: insulin resistance, vitamin D, vitamin D deficiency, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, prediabetes.

Дата надходження до редакції 11.03.2022 р.

Дата рецензування 03.05.2023 р.

Дата підписання статті до друку 17.05.2023 р.