

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАТУСА ВИТАМИНА D С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© А.А. Поваляева\*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим аутоиммунным заболеванием, в развитии которого играют роль генетическая предрасположенность и факторы внешней среды. Литературные данные свидетельствуют о том, что неоптимальный статус витамина D можно рассматривать как фактор риска развития СД1, особенно на некоторых этапах жизни. Адекватное добавление витамина D в детском возрасте способно оказывать защитное действие и снижать риск развития СД1 в более позднем возрасте. В силу особенностей патогенеза СД1 при этом заболевании могут наблюдаться отклонения в метаболизме витамина D, приводящие в том числе к развитию дефицита витамина D. При этом иммуномодулирующее действие кальцитриола (индукция иммунной толерантности и анергии Т-клеток, нарушение активности В-клеток и выработки антител) предполагает терапевтический потенциал витамина D при аутоиммунных заболеваниях, включая СД1. В ряде исследований продемонстрированы положительные клинические эффекты различных препаратов витамина D в отношении сохранения остаточной функции β-клеток, улучшения контроля гликемии у пациентов с СД1. Определение оптимальных доз витамина D для пациентов с СД1 может вносить вклад в контроль заболевания и, как следствие, в предотвращение развития и прогрессирования осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин D; дефицит витамина D; сахарный диабет 1 типа.

### THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D STATUS WITH THE DEVELOPMENT AND COURSE OF DIABETES MELLITUS TYPE 1

© Alexandra A. Povaliaeva\*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Liudmila Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disease that develops as a result of a genetic predisposition and environmental factors. Literature data indicate that the suboptimal status of vitamin D can be considered as a risk factor for the development of T1DM, especially at some stages of life. Adequate vitamin D supplementation in childhood may provide a protective effect and reduce the risk of developing T1DM at a later age. Pathogenesis of T1DM predisposes to abnormalities in the metabolism of vitamin D, including the development of vitamin D deficiency. Moreover, the immunomodulating effect of calcitriol (induction of immune tolerance and T-cell anergy, impaired B-cell activity and antibodies production) suggests the therapeutic potential of vitamin D in autoimmune diseases, including T1DM. A number of studies have demonstrated the positive clinical effects of various vitamin D preparations with respect to maintaining residual β-cell function, improving glycemia control in patients with T1DM. Determining the optimal doses of vitamin D for patients with T1DM may contribute to disease control and prevention of complications.

**KEYWORDS:** vitamin D; vitamin D deficiency; type 1 diabetes mellitus.

#### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим заболеванием, при котором в результате аутоиммунного процесса происходит деструкция β-клеток островков поджелудочной железы и развивается абсолютная недостаточность инсулина, требующая заместительной терапии. Предполагается, что в развитии этого заболевания играют роль генетическая предрасположенность и факторы внешней среды (триггеры). Так, известно, что наследование определенных HLA-гаплотипов (HLA-DR3-DQ2 или HLA-DR4-DQ8) составляет более чем половину известных генетических факторов, предрасполагающих к развитию СД1 [1]. Однако для запуска аутоиммунного процесса в отношении β-клеток, помимо

генетической предрасположенности, необходимо воздействие факторов окружающей среды. С учетом стремительно растущей в последние десятилетия заболеваемости СД1, которую невозможно полностью объяснить генетическими факторами по причине гораздо более медленной их трансформации, особый интерес вызывает изучение пусковых факторов внешней среды. Среди внешних факторов, провоцирующих развитие островкового аутоиммунитета, особенно активно обсуждаются вирусные инфекции (в частности, энтеровирусы), снижение разнообразия кишечной микробиоты, а также пищевые факторы: грудное вскармливание, возраст введения в рацион отдельных групп продуктов, особенно злаковых и коровьего молока, большое количество мяса в рационе [2].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Взаимосвязь СД1 и статуса витамина D сложна, поскольку последний, предположительно, зависит не только от пищевых привычек, употребления пищевых добавок и воздействия солнечного излучения, но также от полиморфизмов генов, участвующих в метаболическом пути витамина D, включая рецептор витамина D (VDR), витамин D-связывающий белок (VDBP), 25-гидроксилазу (CYP2R1) и 1 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1). В настоящем обзоре проведен анализ характера данной взаимосвязи, а также рассмотрены перспективы для дальнейшего изучения вопроса.

### ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D

Витамин D<sub>3</sub> и D<sub>2</sub> являются биологически неактивными формами и должны быть особым образом метаболизируются в коже, печени и почках, чтобы получить биологическую активность и способность воздействовать на соматические клетки. В коже 7-дегидрохолестерин превращается в пре-витамин D<sub>3</sub>, а затем в витамин D<sub>3</sub>, который впоследствии высвобождается в кровоток. В то же время витамин D<sub>3</sub> и D<sub>2</sub> из пищи и пищевых добавок всасываются из просвета кишечника. Весь циркулирующий витамин D поступает в печень, где он превращается в метаболит 25(OH)D. Далее циркулирующий 25(OH)D попадает в почки и трансформируется в биологически активный метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D, известный также как кальцитриол. Для оценки статуса витамина D в клинической практике в силу ряда причин рекомендуется определение сывороточного 25(OH)D: он имеет более длинный по сравнению с 1,25(OH)<sub>2</sub>D период полураспада, а также технически проще для определения. При этом, предполагается, что в отдельных ситуациях более подходящими и надежными маркерами для оценки статуса витамина D могут оказаться другие показатели, в частности, свободный 25(OH)D [3, 4].

### СТАТУС ВИТАМИНА D И РИСК РАЗВИТИЯ СД1

Результаты трех метаанализов указывают на более низкие уровни 25(OH)D у пациентов с СД1 в сравнении с контролем [5–7]. Это убедительно подтверждает ассоциацию между дефицитом витамина D и СД1, однако данные о наличии причинно-следственной связи между гиповитаминозом D и заболеваемостью СД1 на настоящий момент противоречивы: не вполне ясно, являются ли недостаточные уровни витамина D триггером СД1 или следствием заболевания. При этом наблюдаемые тенденции в результатах исследований различаются в зависимости от жизненного этапа исследуемых лиц. По имеющимся данным, прием препаратов витамина D в раннем возрасте обладает выраженным положительным влиянием на риск развития СД1 в отличие от пренатального воздействия витамина D, в отношении которого убедительного подтверждения пока не получено. Результаты двух метаанализов наблюдательных исследований подтверждают гипотезу о снижении риска СД1 при приеме витамина D в раннем возрасте [8, 9], однако нужно отметить, что включенные исследования отличались высокой гетерогенностью; в частности, не учитывался срок начала приема препаратов. В этой связи интересны данные, полученные Stene и Joner: более

выраженное снижение риска СД1 наблюдалось у детей, получавших препараты витамина D с 7-го по 12-й месяц жизни, чем в первые 6 мес жизни, что позволяет предположить участие в данных процессах приобретенного иммунитета [10]. В крупном финском когортном исследовании, включившем более 10 000 детей, было отмечено, что протективный эффект являлся дозозависимым и достигал максимума при суточных дозах витамина D более 2 000 МЕ [11]. Среди детей более старшего возраста не было выявлено ассоциации низких уровней витамина D с развитием СД1 при наблюдении длительностью до 6 лет [12–14], тогда как среди молодых людей у лиц с развившимся в течение года СД1 были показаны значимо более низкие уровни 25(OH)D [15]. Таким образом, представленные результаты демонстрируют, что неоптимальный статус витамина D можно рассматривать как фактор риска развития СД1, особенно на некоторых этапах жизни, например, в младенческом возрасте. В то же время существуют доказательства того, что широко распространенная проблема дефицита витамина D у пациентов с СД1 может быть следствием физиологических и поведенческих изменений, вызванных этим заболеванием.

### МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D ПРИ СД1

Первые попытки выявления нарушений метаболизма витамина D при СД1 были сделаны в ранних экспериментальных исследованиях, когда было предположено, что инсулин играет важную роль в регуляции активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и поддержании уровня сывороточного 1,25(OH)<sub>2</sub>D в ответ на физиологическую стимуляцию со стороны ПТГ. Так, Ikeda и соавт. показали, что у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом не происходит повышения активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D в ответ на депривацию кальция; этот ответ полностью восстанавливается при введении инсулина [16]. В работе Collette и соавт. при оценке метаболизма витамина D у лиц с СД1, получающих инсулинотерапию в различных режимах, сделано предположение о возможном стимуляторном эффекте инсулина в отношении 25-гидроксилазы, так как у лиц, получавших инсулинотерапию путем интраперитонеальной инфузии инсулина и имеющих более высокую концентрацию инсулина в портальной вене, отмечались более высокие уровни 25(OH)D, но идентичные уровни 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сравнении с получавшими подкожные инъекции инсулина [17]. Таким образом, вследствие сниженной секреции инсулина, являющейся центральным звеном в патогенезе СД1, может наблюдаться сниженная активность ферментов, участвующих в метаболизме витамина D. В работе Pozzilli и соавт. среди пациентов с впервые выявленным СД1 были отмечены значимо более низкие уровни как 25(OH)D, так и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сравнении с контролем [18]. В недавно опубликованной работе Dijk и соавт., в противоположность работе Collette и соавт., не было отмечено различий в уровне 25(OH)D у лиц, получавших аналогичные варианты инсулинотерапии [19]. Учитывая существенно более длительный срок наблюдения (более 4 лет против нескольких месяцев), авторами было сделано предположение о произошедшей адаптации активности

25-гидроксилазы и, как следствие, нормализации уровня 25(OH)D у лиц, получавших подкожную терапию; кроме того, авторы отмечают, что в исследовании не определялись уровни 1,25(OH)<sub>2</sub>D, что могло бы помочь в объяснении причин различия результатов.

Другой весомой причиной низких уровней 25(OH)D у пациентов с СД1 может являться потеря его в комплексе с витамином D-связывающим белком при наличии альбуминурии. Это подтверждают данные крупных кросс-секционных анализов (NHANES III и NHANES 2001–2006) о наличии ассоциации гиповитаминоза D с повышением скорости экскреции альбумина и наличием диабетической альбуминурии соответственно [20, 21]. У лиц с СД1 также отмечена более высокая в сравнении с контролем потеря витамин D-связывающего белка с мочой [22] и метаболитов витамина D (25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D), прогрессирующая при увеличении длительности СД и выраженности альбуминурии [23, 24].

### ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ВИТАМИНА D

Внимание ряда исследователей было смещено на изучение значения полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина D, в частности, полиморфизмов гена *VDR* и риска наличия СД1. *VDR* обнаружен на поверхности почти всех клеток человека, что обеспечивает разнонаправленное действие витамина D [25]. Проведенные исследования связей между полиморфизмами гена *VDR*, а именно *Fok-I*, *Bsm-I*, *Apa-I* и *Taq-I*, и предрасположенностью к СД1, носят неоднозначный характер. Большинство из них продемонстрировали, что *Bsm-I* и *Fok-I* увеличивают риск развития СД1 [26–31], однако существует расхождение в отношении того, какие аллели наиболее предрасполагают человека к развитию диабета: *B* или *b* и *F* или *f*. Кроме того, разногласия в результатах исследований могут быть обусловлены различиями в исследуемой популяции. Так, например, в метаанализах показано, что *B*-аллель полиморфизма *BsmI* ассоциирована с повышенным риском развития СД1 в азиатской популяции, а *bb*-аллель – в общей популяции [31, 32].

*VDBP* является важнейшим транспортером 25(OH)D, а также активной формы витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) в крови [33]. Ген *VDBP* имеет три полиморфизма, которые могут изменять сродство белка к метаболитам витамина D и оказывать влияние на уровни 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови, однако данные о взаимосвязи между полиморфизмом *VDBP* и развитием СД1 противоречивы [34–36].

В метаболическом пути витамина D участвуют два основных фермента: 25-гидроксилаза (*CYP2R1*), превращающая витамин D в 25(OH)D, и 1α-гидроксилаза (*CYP27B1*), превращающая 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D [33]. Среди исследований, посвященных изучению связи между полиморфизмами генов *CYP2R1* и *CYP27B1* и восприимчивостью к СД1 [35,37–39], большинство поддерживают их ассоциацию.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о повышении риска развития СД1 в отдельных группах населения при наличии некоторых полиморфизмов генов, реализующих функцию витамина D, однако эти результаты требуют уточнения.

### ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ СД1

Иммуномодулирующее действие кальцитриола основано на геномном ответе и способности модифицировать транскрипцию генов. С точки зрения аутоиммунных заболеваний, наиболее важной ролью витамина D является его способность подавлять приобретенный иммунитет и вызывать иммунологическую толерантность, а также вызывать противовоспалительный эффект. Кальцитриол ускоряет созревание моноцитов в макрофаги, но одновременно снижает их способность представлять антигены Т-клеткам, уменьшая экспрессию поверхностного комплекса гистосовместимости МНС-II. Это также нарушает процесс созревания дендритных клеток, что приводит к образованию толерогенных дендритных клеток без поверхностных молекул МНС, которые, таким образом, не способны представлять антиген [40]. Нарушение презентации антигена антигенпрезентирующими клетками (APC) приводит к анергии Т-клеток (отсутствию ответа), которая препятствует пролиферации В-клеток, дифференцировке в плазматические клетки, образованию В-клеток памяти и выработке иммуноглобулинов, включая аутоантитела [41]. Кроме того, кальцитриол способствует дифференцировке CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Th2 и регуляторные Т-клетки, снижает продукцию Th1 и Th17 клеток, в результате чего снижается соотношение Th1/Th2, уменьшается выработка провоспалительных цитокинов (IL-2 и IFN-γ) и повышается высвобождение противовоспалительных цитокинов (IL-4) [42, 43].

Иммуномодулирующее действие кальцитриола, описанное выше, а именно индукция иммунной толерантности и анергии Т-клеток, нарушение активности В-клеток и выработки антител, предполагает терапевтический потенциал витамина D при аутоиммунных заболеваниях, включая СД1.

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях получены подтверждения протективного иммунологического эффекта витамина D: при терапии колекальциферолом продемонстрировано увеличение количества регуляторных Т-клеток [44–46], а также их супрессорной активности [46]. Эти данные не вполне соответствуют результатам работ, оценивающих влияние препаратов витамина D на функцию поджелудочной железы [47–51]. Тем не менее в ряде исследований показано наличие положительных клинических эффектов различных препаратов витамина D в отношении сохранения остаточной функции β-клеток, проявляющихся как более высокие уровни С-пептида и меньшая суточная потребность в инсулине у пациентов [44, 51–53].

Имеющиеся данные указывают на то, что дефицит витамина D более распространен у лиц с неудовлетворительным контролем гликемии, тогда как лучший контроль гликемии ассоциирован с более высокими уровнями 25(OH)D [54, 55]. Эти наблюдения согласуются с результатами нескольких интервенционных исследований, в которых показано улучшение показателей гликированного гемоглобина при приеме препаратов витамина D у пациентов с СД1 [56–59], при этом дозы и длительность приема колекальциферола существенно варьируют.

вали, но являлись достаточно высокими: 4000 МЕ в сутки в течение 12 нед в комбинации с препаратами кальция [56, 57], 3000 МЕ в сутки в течение года [58], 50 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 3 мес [59]. В некоторых работах не наблюдалось улучшение показателей гликемии при приеме колекальциферола, несмотря на достигнутое статистически значимое повышение уровня 25(OH)D от исходного среднего значения  $53,4 \pm 14,6$  нмоль/л до пика в  $67,7 \pm 20,6$  нмоль/л через 3 мес терапии (что, однако, соответствует субоптимальному значению); используемая доза колекальциферола в этом исследовании была существенно ниже (1000–2000 МЕ в сутки у 92% пациентов) [60]. Таким образом, определение оптимальных доз витамина D для пациентов с СД1 может вносить вклад в контроль заболевания и, как следствие, в предотвращение развития и прогрессирования осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря проведенным эпидемиологическим исследованиям, продемонстрировавшим высокую распространенность дефицита или недостаточности витамина D, проблема дефицита витамина D в настоящее время широко известна, в том числе у пациентов с СД1. По-видимому, недостаточные уровни витамина D являются не только следствием заболевания, но и одним из основ-

ных стимулирующих внешних факторов. Адекватное добавление витамина D в детском возрасте способно оказывать защитное действие и снижать риск развития СД1 в более позднем возрасте. В связи с этим необходимо соблюдение рекомендаций по ежедневному потреблению и добавкам витамина D всеми возрастными группами, особенно младенцами и детьми.

Внимание к поддержанию оптимального статуса витамина D, особенно в молодости, является важным профилактическим элементом СД1. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы установить оптимальную дозировку и форму витамина D, которые позволят эффективно уменьшить заболеваемость СД1 и тяжесть течения заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00243).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331-2339. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30582-7)
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-2348. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30507-4)
- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:132-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.012>
- Yu C, Xue H, Wang L, et al. Serum Bioavailable and Free 25-Hydroxyvitamin D Levels, but Not Its Total Level, Are Associated With the Risk of Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2018;123(8):996-1007. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313558>
- Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of Serum Vitamin D Level with Type 1 Diabetes Mellitus in Children: A Meta-Analysis. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1591-1594. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9198>
- Feng R, Li Y, Li G, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e71-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
- Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(5):1059-1067. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500937>
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551-3562. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5093551>
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-517. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.128579>
- Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study G. 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;78(6):1128-1134. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06580-1)
- 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;54(11):2779-2788. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2278-2>
- Makinen M, Mykkanen J, Koskinen M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):723-729. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3504>
- Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia*. 2014;57(5):902-908. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3181-4>
- Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, 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;55(12):3224-3227. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2709-8>
- Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, et al. The Role of Insulin in the Stimulation of Renal 1,25-Dihydroxyvitamin D Synthesis by Parathyroid Hormone in Rats. *Endocrinology*. 1987;121(5):1721-1726. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-121-5-1721>
- 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;21(1):37-41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1009144>
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37(11):680-683. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-870578>
- van Dijk PR, Logtenberg SJJ, 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;3(8):1541-1544. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00105>
- de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):69-77. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.04.015>
- Diaz VA, Mainous AG, 3rd, Carek PJ, et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):521-527. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.080231>

22. Thraill KM, Jo CH, Cockrell GE, et al. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):142-149. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0980>
23. Fowlkes JL, Bunn RC, Cockrell GE, et al. Dysregulation of the intrarenal vitamin D endocytic pathway in a nephropathy-prone mouse model of type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:269378. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/269378>
24. Anderson RL, Ternes SB, Strand KA, Rowling MJ. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(6):E959-967. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2010>
25. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1376(1):29-52. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13219>
26. Sahin OA, Goksen D, Ozpinar A, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017;6(3):159-171. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0110>
27. Ali R, Fawzy I, Mohsen I, Settin A. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok-I and Bsm-I) in T1DM Saudi children. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(5):e22397. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22397>
28. Mukhtar M, Batool A, Wajid A, Qayyum I. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Influence T1D Susceptibility among Pakistanis. *Int J Genomics.* 2017;2017:4171254. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4171254>
29. Abd-Allah SH, Pasha HF, Hagrass HA, Alghobashy AA. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene.* 2014;536(2):430-434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.032>
30. Chang TJ, Lei HH, Yeh JL, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):575-580. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00985.x>
31. Wang G, Zhang Q, Xu N, et al. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e89325. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089325>
32. Qin WH, Wang HX, Qiu JL, et al. A meta-analysis of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014;34(5):372-377. doi: <https://doi.org/10.3109/10799893.2014.903420>
33. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
34. Ongagna JC, Pinget M, Belcourt A. Vitamin D-binding protein gene polymorphism association with IA-2 autoantibodies in type 1 diabetes. *Clin Biochem.* 2005;38(5):415-419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.12.013>
35. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B, et al. No association between type 1 diabetes and genetic variation in vitamin D metabolism genes: a Danish study. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(6):416-421. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12105>
36. Blanton D, Han Z, Bierschen L, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(10):2566-2570. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0576>
37. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2007;56(10):2616-2621. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0652>
38. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(5):1624-1631. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1656>
39. Hussein AG, Mohamed RH, Alghobashy AA. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Cell Immunol.* 2012;279(1):42-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.08.006>
40. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
41. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1317:84-91. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12440>
42. Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009;182(8):4624-4632. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801543>
43. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89(5):922-932. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.10580>
44. Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(3). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2865>
45. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, et al. 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;166(7):601-607. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.164>
46. Treiber G, Prietl B, Frohlich-Reiterer E, et al. 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;161(2):217-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.08.002>
47. Shih EM, Mittelman S, Pitukcheewanont P, et al. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(1):36-43. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12238>
48. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, et al. Autologous umbilical cord blood infusion followed by oral docosahexaenoic acid and vitamin D supplementation for C-peptide preservation in children with Type 1 diabetes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1126-1129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.011>
49. Walter M, Kupper T, Adler K, et al. No effect of the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1443-1448. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-2297>
50. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, et al. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1962-1963. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0814>
51. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med.* 2006;23(8):920-923. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01921.x>
52. Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(5):411-416. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.977>
53. Ataie-Jafari A, Loke SC, Rahmat AB, et al. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin Nutr.* 2013;32(6):911-917. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.01.012>
54. Lamichhane AP, Crandell JL, Jaacks LM, et al. Longitudinal associations of nutritional factors with glycated hemoglobin in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1278-1285. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103747>
55. Savastio S, Cadario F, Genoni G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162554. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162554>
56. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010;30(6):454-458. doi: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.72265>
57. Hafez M, Hassan M, Musa N, et al. Vitamin D status in Egyptian children with type 1 diabetes and the role of vitamin D replacement in glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):389-394. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0292>
58. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, et al. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual beta cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;2018(3):111-117. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2018.80992>
59. Ordooei M, Shojaoddiny-Ardekani A, Hoseiniipoor SH, et al. Effect of vitamin D on HbA1c levels of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Minerva Pediatr.* 2017;69(5):391-395. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04145-1>
60. Nwosu BU, Maranda L. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(6):e99646. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099646>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:**

**\*Поваляева Александра Александровна [Alexandra A. Povaliaeva, MD];** адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

**Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

**Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 82-87.  
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):82-87. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>