

УДК 577.16/577.121

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241>

 Цирюк О.І.¹ , Цейслер Ю.В.¹ , Струбчевська К.Р.³ , Козик М.О.³ ,
 Остапченко Д.І.¹ , Короткий О.Г.¹ , Тимошенко І.О.² 
¹ Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Лікарня Бомонт Роял Оук, Мічиган, США

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(1):45-52. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241

Резюме. Останніми роками було доведено, що одним із факторів метаболічних порушень є гіповітаміноз D. Вважають, що дефіцит вітаміну D спричиняє підвищення інсулінорезистентності й зниження секреції інсуліну, унаслідок чого виникають цукровий діабет та ожиріння. З такими метаболічними порушеннями тісно пов'язана серцево-судинна патологія. Показано, що вітамін D демонструє складний багатоступеневий метаболізм і діє як гормон на багато позаскелетних мішеней. У поданому огляді проведено комплексний аналіз сучасної літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, а також у базах даних державних наукових бібліотек України, Європейського Союзу, Великої Британії, США та інших країн з метою виявлення й аналізу наукових публікацій, у яких обговорювалися різноманітні біологічні ефекти вітаміну D і його застосування в комплексній терапії різноманітних патологічних станів. Крім відомої раніше ролі вітаміну D у метаболізмі кальцію і регуляції роботи опорно-рухового апарату, за останні роки було відкрито широкий спектр його плейотропних ефектів. Сучасні дослідження виявили зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і розвитком нейрокогнітивної дисфункції, психічних і неврологічних порушень, безплідності, імунної реактивності й аутоімунних порушень, різними видами раку, серцево-судинними патологіями. Окремо стоять дослідження, що показали зв'язок дефіциту вітаміну D з майже всіма аспектами метаболічного синдрому, а саме із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів, глікемією, дисліпідемією, ожирінням, артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю. Зроблено висновок, що дані сучасної літератури стосовно ефективності вітаміну D у лікуванні й профілактиці метаболічних порушень і структурно-функціональних змін печінки при цукровому діабеті й неалкогольній жировій хворобі доволі суперечливі: поряд із численним пулом публікацій про дієве застосування вітаміну D трапляються дослідження щодо непідтвердженої ефективності терапії і навіть токсичності при вказаних патологіях.

Ключові слова: огляд; дефіцит вітаміну D; неалкогольна жирова хвороба печінки; цукровий діабет; інсулінорезистентність

Тривалий час провідними причинами смерті у світі незмінно залишаються захворювання серцево-судинної системи. Слід зазначити, що серцево-судинна патологія тісно пов'язана з такими метаболічними порушеннями, як цукровий діабет (ЦД) та ожиріння [1]. За даними дослідників [2], Україна посіла перше місце в рейтингу європейських країн з найвищою смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з неповноцінним харчуванням і ожирінням.

Останнім часом одним із факторів ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу і метаболічного синдрому вважають недостатність вітаміну D, який підвищує інсулінорезистентність (ІР) і знижує секрецію інсуліну [3, 4]. Відкриття рецепторів гормонально-активних форм вітаміну D і їх синтез у клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну, ніж вважали раніше [5]. На сьогодні відомі кілька механізмів дії вітаміну D на ен-

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Цирюк Олена Іванівна, доктор біологічних наук, доцент кафедри біомедицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: otsyryuk@gmail.com; контактний тел.: +380445213581

For correspondence: Olena Tsyryuk, Dr Sci., Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska st., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine, e-mail: otsyryuk@gmail.com; phone: +380445213581

Full list of authors information is available at the end of the article.

докринну частину підшлункової залози, зокрема безпосередня стимуляція секреції інсуліну шляхом активування рецепторів у β -клітинах. У результаті спостерігається локальна активація ферментом 1α -гідроксилазою, що призводить до внутрішньоклітинної регуляції кальцію і, відповідно, збільшення секреції інсуліну. Також активна форма вітаміну D може безпосередньо впливати на транскрипцію гена інсуліну [6].

Встановлено, що за рахунок регуляції концентрації позаклітинного кальцію, наявності рецепторів у скелетних м'язах та активації δ -рецепторів проліфератором пероксисом (PPAR- δ) — транскрипційним фактором, який бере участь у метаболізмі жирних кислот у жировій тканині та скелетних м'язах, вітамін D може покращувати чутливість периферичних тканин до інсуліну [7]. Крім того, вітамін D може знижувати концентрацію апоптотичного фрагмента M30 цитокератину 18 як маркера пошкодження печінки [8]. Отже, вітамін D бере активну участь як в інсулінозалежній секреції, так і в IP, що є двома основними ланками патогенезу ЦД2. Враховуючи ключову роль запалення в розвитку структурно-функціональних змін у тканинах печінки при ЦД2 і той факт, що компоненти системи регуляторних протеїнів (RANK, RANKL, OPG, остеокальцин, рецептори вітаміну D (VDR)) експресуються в макрофагах і впливають на запальні реакції, можна припустити, що зміни рівнів OPG і RANKL при ЦД2 можуть відображати характер модуляції NF- κ B-опосередкованих запальних процесів у печінці.

Отже, зараз у науковій літературі активно обговорюються молекулярні механізми протизапальної і гепатопротекторної дії вітаміну D і загалом наукове обґрунтування його ефективного застосування в клініці ЦД2. Підходи й показання до комплексного лікування вітамін-D-дефіцитних станів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) і ЦД2 також залишаються недостатньо розробленими. У зв'язку з чим метою даної роботи був глибокий, всебічний аналіз найсучасніших наукових відомостей щодо взаємозв'язку дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями й структурно-функціональними змінами печінки при ЦД2 та ефективності вітаміну D у профілактиці й корекції цих станів.

Пандемія дефіциту вітаміну D

Вітамін D є секостероїдним гормоном, який активно вивчається протягом останніх 30 років, і розуміння його ролі в підтримці гомеостазу все більше розширюється. Його дефіцит супроводжується широким спектром проявів і є глобальною причиною занепокоєння світової спільноти в галузі охорони здоров'я [8].

Дефіцит вітаміну D визнаний пандемією з багатьма негативними наслідками для здоров'я у багатьох країнах світу [9].

У зв'язку з критичною роллю сонячного світла у синтезі вітаміну D будь-який екзогенний фактор, що впливає на цей механізм, наприклад зменшення інтенсивності ультрафіолетового випромінювання, забруднення атмосфери, сонцезахисні косметичні засоби, меланін, місцевість, погодні умови, спосіб життя тощо, може сприяти дефіциту вітаміну D [10]. Крім того, чис-

ленні ендогенні фактори, такі як змінений метаболізм, порушення всмоктування вітаміну або недостатнє споживання їжі, можуть впливати на вироблення вітаміну D і викликати його дефіцит [11].

У 2011 році Міжнародний інститут медицини встановив, що для нормального функціонування і збереження здоров'я людини рівень неактивної форми вітаміну D — 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) має бути не менше за 20 нг/мл [12]. У тому ж році Ендокринне товариство в «Практичному посібнику з вітаміну D» визначило вміст 25(OH)D як недостатність (< 20 нг/мл), дефіцит (21–29 нг/мл) і достатній рівень (принаймні 30 нг/мл) [13].

Підраховано, що приблизно 30 % дітей і 60 % дорослих зазнають дефіциту вітаміну D [14]. Основна причина такої невтішної статистики — недостатній час перебування на сонці, особливо в північних країнах, оскільки синтез вітаміну D був і є основним шляхом надходження його до організму [10]. Лише невелика частина продуктів містить натуральний вітамін D. До них належить жирна риба, така як лосось, скумбрія та оселедець. Деяка кількість вітаміну D присутня в червоному м'ясі, у тому числі в яловичині й свинині, у м'ясі птиці, що відгодовується з додаванням до раціону вітаміну D. У північних і крайніх південних широтах важливими джерелами вітаміну D є підшкірний жир тюленів, китів і печінка білого ведмедя [15].

До групи ризику за дефіцитом вітаміну D входять вагітні жінки, люди з високою пігментацією шкіри, а також люди з ожирінням, діти й дорослі, перебування яких під сонячними променями обмежене [16]. Особливою глобальною проблемою є дефіцит вітаміну D у дітей. Наприклад, у Сполучених Штатах 50 % дітей віком 1–5 років і 70 % дітей віком 6–11 років мали вміст 25(OH)D < 30 нг/мл [17]. Аналогічна картина спостерігається і в Європі, Китаї, Індії, на Близькому Сході й у Південній Америці [14]. Можливими причинами дефіциту можна вважати недостатнє споживання молочних продуктів, надмірну вагу й використання сонцезахисних засобів.

У 2013 році журнал *Autoimmunity Reviews* опублікував огляд [18] щодо впливу вітаміну D на різні аспекти здоров'я людини. Було зроблено висновок, що дефіцит і недостатність вітаміну D впливають на загальну смертність. Дефіцит вітаміну D прямо або опосередковано може бути пов'язаний з такими патологіями, як порушення опорно-рухового апарату (м'язова слабкість, падіння, переломи, карієс у дітей), пародонтит, серцево-судинні захворювання, ЦД 1-го і 2-го типів і метаболічний синдром, нейрокогнітивна дисфункція, психічні й неврологічні порушення, безплідність і побічні ефекти під час вагітності й пологів, запальні процеси, імунні й автоімунні порушення, інфекційні захворювання, різні види раку [8].

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D, патології опорно-рухового апарату й серцево-судинної системи

У пацієнтів з дефіцитом вітаміну D відзначається м'язово-скелетний біль, який часто помилково приймають за фіброміалгію, синдром хронічної втоми й міозит. Недостатність вітаміну D призводить до остео-

пору, а також може викликати саркопенію в людей похилого віку [19]. З цієї причини рівень 25(OH)D може бути індикатором функціональної втрати кісткової і м'язової маси [19]. Дефіцит 25(OH)D викликає активацію м'язових шляхів, відповідальних за деградацію білка, збільшуючи втрату м'язової маси [20]. Клітина визначається як старіюча, коли відбувається зупинка клітинного циклу і/або її теломери стають занадто короткими, викликаючи пошкодження ДНК на кінцях хромосом [21]. У цьому контексті кальцитріол (1,25-дигідроксивітамін D₃), найбільш активна біологічна форма вітаміну D, справляє регулюючий вплив на білки, що беруть участь у клітинному циклі (наприклад, цикліни й циклінзалежні кінази) і клітинній проліферації [22]. Це приводить до інгібування їх експресії та індукції зупинки клітинного циклу. Патогенез майже всіх захворювань суглобів (остеоартрит, ревматоїдний артрит, реактивний артрит, інфекційний артрит, ідіопатичний анкілозуючий спондилоартрит, подагричний артрит) пов'язаний з поширенням запалення [23].

Важливою є взаємодія вітаміну D з позаскелетними тканинами, що сприяє відновленню пошкоджених ділянок, а також знижує ризик інфікування, особливо в спортсменів [24]. Враховуючи важливість цього для спорту, слід наголосити, що дефіцит вітаміну D досить часто трапляється в спортсменів і може викликати остеопороз [25].

Як згадувалося у вступі, провідними причинами смерті у світі є захворювання, асоційовані із серцево-судинними патологіями, які, у свою чергу, тісно пов'язані із ЦД та ожирінням. Дослідження останніх років показали, що дефіцит вітаміну D може призводити до артеріальної гіпертензії, яка є фактором ризику атеросклеротичного процесу [26]. Крім того, дослідники стверджують, що дефіцит D активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що може призвести до гіпертрофії серця й збільшення ризику ССЗ. Так само епідеміологічні дані дають підставу припускати, що рівень вітаміну D у плазмі обернено пропорційний захворюванню серця після гострого інфаркту міокарда. Дослідження *in vitro* показали, що вітамін D може уповільнювати прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС). Завдяки цьому механізму вітамін D може зменшити запалення судин і прояви атеросклерозу. Результати показали, що дефіцит вітаміну D значною мірою пов'язаний з тяжкістю ІХС. У дослідженнях *in vivo* в мишей після інфаркту міокарда вітамін D значно зменшував площу фіброзного рубця в лівому шлуночку [27]. До того ж у мишей при доданні кальцитріолу зменшувалось витончення стінки лівого шлуночка після інфаркту міокарда.

Дефіцит вітаміну D призводить до підвищення жорсткості артерій і посилення ендотеліальної дисфункції в кровоносних судинах і сприяє атерогенезу. Тяжкий дефіцит D викликає зміну адаптивної імунної відповіді, що сприяє судинній дисфункції, ІР та атеросклерозу [28]. Крім того, низький рівень вітаміну D у сироватці крові може викликати патологічну гіпертрофію міокарда, підвищення артеріального тиску. Ці зміни підтверджують припущення, що недостатній рівень вітаміну D може порушити кардіореспіраторну здатність, впливаючи на

забезпечення м'язів киснем і поживними речовинами. Отже, можна зробити висновок, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з артеріальною гіпертензією, інфарктом міокарда та інсультом, а також іншими захворюваннями, асоційованими із серцево-судинними патологіями, зокрема з хронічною обструктивною хворобою легень.

У той же час М. Abboud [39] на прикладі восьми рандомізованих клінічних випробувань і п'яти метааналізів показав, що добавки вітаміну D неефективні щодо зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску в дітей і підлітків з ожирінням. Однак призначення вітаміну D позитивно впливало на поліпшення функції ендотелію, зниження продукції прозапальних цитокінів, регуляцію активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запобігання вторинному гіперпаратиреозу.

Дефіцит вітаміну D і ризик розвитку ожиріння і ЦД2

ВООЗ оголосила ожиріння неінфекційною епідемією. Основною причиною ожиріння є переїдання і малорухливий спосіб життя. У XX столітті головною метою людства, знесилоного війнами, неврожайністю й голодоморами, була перемога над голодом. І людство впоралося з цим завданням завдяки промисловій революції. Після Другої світової війни технічний прогрес у виробництві продуктів харчування призвів до здешевлення продуктів харчування, зміни їх обробки й зниження фізичної активності. Населення світу стало споживати менше здорової їжі та більше солі, жиру, цукру, стимуляторів апетиту. Останніми десятиліттями кількість людей з надмірною вагою критично збільшилася. Головна мета людства в XXI столітті — боротьба з переїданням. Тому профілактика ожиріння і пов'язаних з ним захворювань, особливо ЦД2, є пріоритетом для охорони здоров'я [30].

ЦД — найнебезпечніший виклик людству, ще одна неінфекційна епідемія XXI століття [31]. Сьогодні у світі налічується 537 млн хворих на ЦД, а до 2040 р. їх кількість може збільшитися до 783 млн [32].

Добавки вітаміну D₃ можуть допомогти запобігти ЦД в осіб з високим ризиком його розвитку. Було показано, що люди з предіабетом зазвичай мають нижчі концентрації 25(OH)D у сироватці, ніж люди з нормальним рівнем глюкози [33]. Крім того, ризик розвитку ЦД набагато вищий в осіб із предіабетом з дефіцитом вітаміну D [34].

Кальцій також може бути корисним для зниження ризику ЦД через його вплив на вивільнення інсуліну і непрямий вплив на втрату ваги. Отже, добавки вітаміну D у поєднанні з кальцієм потенційно можуть зупинити прогресування ЦД [35].

Цей факт підтверджується метааналізом, опублікованим у Journal of the Endocrine Society [35], у якому оцінювалися 28 досліджень, серед них 11 були присвячені особам з предіабетом, а 16 — групам високого ризику. Встановлено значний ефект споживання вітаміну D на ІР і гіперглікемію. Добавки вітаміну D і підвищені концентрації 25(OH)D у сироватці покращували чутливість до інсуліну (зниження індексу резистентності до інсуліну HOMA-IR, метаболізм глюкози і глікемічний контроль — зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c)). Рівень 25(OH)D понад 86 нмоль/л може покращити

метаболізм глюкози і реакцію інсуліну в осіб із предіабетом. Концентрації 25(OH)D у сироватці вище від 86 нмоль/л були досягнуті при призначенні вітаміну D у дозі 88 мкг/добу (3500 МО/д) з урахуванням маси тіла.

На сьогодні все більше доказів того, що низький рівень вітаміну D є фактором, який сприяє розвитку як ЦД1 [36], так і ЦД2 [37]. Обидва ці стани пов'язані із запаленням, а ЦД1 також пов'язаний з автоімунною патологією. Дійсно, дослідження на тваринах і людях підтверджують думку про те, що добавки вітаміну D можуть знижувати захворюваність на ЦД1 і, можливо, ЦД2 і здатні покращувати метаболічний контроль у пацієнтів із цукровим діабетом [38]. Гіповітаміноз D пов'язаний з підвищеним ризиком гіперглікемії як в осіб із ЦД, так і в пацієнтів без діабету [39]. Крім того, недавній метааналіз 19 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що добавки вітаміну D здатні покращувати нейророботичний статус у пацієнтів із ЦД2 [40].

М. Aludwan та співавт. продемонстрували, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів із ЦД2 пов'язаний з більш вираженою ІР, ожирінням і поганим глікемічним контролем порівняно з пацієнтами з нормальним значенням або недостатністю вітаміну D. Використання метформіну незалежно від рівня HbA1c пов'язане з дефіцитом вітаміну D₃. З іншого боку, не було знайдено жодного суттєвого зв'язку між рівнем вітаміну D₃ і функціональною активністю β-клітин [41].

Відомі деякі патофізіологічні механізми ролі вітаміну D у патогенезі ЦД. Було виявлено, що зниження секреції інсуліну пов'язане з дефіцитом D, а оптимізація 25(OH)D у сироватці після прийому вітаміну D відновлює секрецію інсуліну й покращує метаболізм глюкози, знижує толерантність до глюкози й підвищує чутливість до інсуліну [42].

Встановлено [43], що здатність шкіри виробляти вітамін D не змінюється при ожирінні. Однак підвищення рівня вітаміну D₃ у сироватці після перебування на сонці було на 57 % меншим у людей з ожирінням порівняно з людьми без нього. Рівень вітаміну D₃ у сироватці після перорального прийому був однаково підвищеним у пацієнтів з ожирінням і без нього. Це підтверджує гіпотезу про знижене вивільнення ендогенного вітаміну D у кровотік через його більше накопичення в підшкірній жировій клітковині у людей з ожирінням.

Взаємозв'язок між НАЖХП і дефіцитом вітаміну D

Сучасна наукова література вказує, що низький рівень вітаміну D у сироватці також може бути причиною НАЖХП [44]. Концепція НАЖХП поєднує низку клінічних і морфологічних змін у печінці, таких як неалкогольний стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки, що розвиваються у хворих, які не вживають алкоголь у гепатотоксичних дозах. На сьогодні, за даними епідеміологічних досліджень, НАЖХП вважається одним з найпоширеніших хронічних захворювань печінки [45] і є предметом пильної уваги лікарів різних спеціальностей, особливо ендокринологів. Найвні переконливі докази того, що НАЖХП є невід'ємним компонентом метаболічного синдрому і корелює з розвитком ЦД2

[46]. У пацієнтів із ЦД2, асоційованим з ожирінням, поширеність НАЖХП може досягати 80–90 %. За епідеміологічними даними, поширеність НАЖХП серед хворих на ЦД2 становить 69,4 %. Поєднання НАЖХП і ЦД2 у 2–2,5 рази збільшує ризик розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми і посідає четверте місце серед причин смерті при ЦД2.

Вчені визначили провідну роль мітоген-активованих протеїназ і NF-κB-опосередкованих запальних процесів щодо тяжкості НАЖХП і дефіциту вітаміну D [3]. Справді, гіповітаміноз D пов'язаний з тяжкістю НАЖХП. Відповідно до результатів досліджень добавки вітаміну D можуть покращити ліпідний профіль і медіатори запалення порівняно з плацебо. Оскільки ожиріння спричиняє запалення та ІР, які є основними причинами НАЖХП, зниження маси тіла вважається стандартним способом лікування цього захворювання. Також результати метааналізу показали, що в пацієнтів із НАЖХП на 26 % підвищений ризик дефіциту вітаміну D порівняно з контрольною групою [46]. Вітамін D може безпосередньо впливати на метаболізм печінки. Рецептори вітаміну D присутні в гепатоцитах, і їх експресія може зменшувати запалення при хронічному захворюванні печінки [47]. Дослідження *in vitro* показали, що VDR підвищує чутливість до інсуліну за рахунок збільшення експресії переносника глюкози 4 у м'язах і модуляції [48]. Також було показано, що вітамін D має антифібротичну, антипроліферативну й протизапальну дію на печінку [49]. Більш того, вітамін D може знижувати концентрацію апоптотичного фрагмента M30 цитокератину 18 як маркера ушкодження печінки [50]. Дослідження на тваринах показали, що високі рівні кальцію можуть знижувати масу тіла за рахунок зниження синтезу жирних кислот і посилення ліполізу [51].

У той же час було виявлено, що добавки з вітаміном D можуть не покращувати параметри антропометричного й глікемічного індексів у пацієнтів із НАЖХП [11].

Нещодавнє дослідження показало, що в пацієнтів із ЦД2 і супутньою НАЖХП найвищі значення індексу стеатозу печінки (HSI) і жирової дистрофії печінки (FLI) діагностовані при дефіциті вітаміну D порівняно з оптимальною групою (HSI — $43,34 \pm 6,59$ проти $39,67 \pm 4,37$; $p = 0,032$, і FLI — $79,21 \pm 19,61$ проти $64,96 \pm 17,72$; $p = 0,007$). Тригліцеридний і глюкозний індекси також незначно зростали паралельно з погіршенням стану D₃ ($p = 0,175$). У багатовимірному логістичному регресійному аналізі всі показники стеатозу не залежали від активності трансаміназ, індексу маси тіла й тривалості ЦД2, пов'язаної з дефіцитом вітаміну D [52].

Відповідно до результатів недавніх систематичних оглядів, метааналізу перехресних досліджень і досліджень «випадок — контроль», рівні 25(OH)D були значно нижчими в пацієнтів з НАЖХП, ніж у контрольній групі [52]. Вчені вважають, що нижчі рівні 25(OH)D у пацієнтів із НАЖХП можуть сприяти прогресуванню захворювання.

Точний механізм дефіциту вітаміну D і НАЖХП поки що невідомий. Дослідження на тваринах показали, що підвищення рівня 25(OH)D у сироватці за допомогою фототерапії може інгібувати розвиток НАЖХП у щурів за рахунок зменшення запалення, апоптозу й фіброзу

гепатоцитів [53]. Крім того, вітамін D, діючи на активовані проліфератором пероксисом рецептори, може модулювати метаболізм вільних жирних кислот (ВЖК), тим самим знижуючи індуковану вітаміном D резистентність до ВЖК у крові. Отже, дефіцит вітаміну D через збільшення кількості ВЖК у кровотоку й гепатоцитах може погіршити прогресування НАЖХП [54].

Вітамін D може запобігати активації зірчастих клітин у печінці, що збільшує клітинну трансформацію та проліферацію. Дослідження на тваринах показали, що вплив вітаміну D на проліферацію зірчастих клітин пов'язаний з антифібротичною дією [55]. Описані вище ефекти свідчать про перспективи застосування вітаміну D для лікування НАЖХП за рахунок пригнічення накопичення ліпідів у клітинах печінки [56].

На відміну від вищезазначеного N. Sharifi та співавт. [55] показали, що вітамін D не справляє статистично значущого впливу на ферменти печінки, окиснювальний стрес і запалення в пацієнтів із НАЖХП.

Використання вітаміну D у пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП

На сьогодні важливою та актуальною проблемою є пошук оптимального шляху й нових нетоксичних підходів до профілактики й лікування ЦД2, які можна було б покращити для компенсації та корекції діабетичних ускладнень, особливо НАЖХП [56]. Комплексна терапія НАЖХП заснована на таких основних принципах: поступове зниження маси тіла, оптимізація фізичної активності, харчування, відміна всіх потенційно гепатотоксичних препаратів, корекція метаболічних порушень, лікування ІР, гіперглікемії, а також дисліпідемії, окиснювального стресу [57].

Останнім часом дефіцит вітаміну D, що може підвищувати ІР і знижувати секрецію інсуліну, розглядають як один з найважливіших факторів при вивченні ЦД2 [58]. Гіпокальціємія, що розвивається на тлі дефіциту вітаміну D, може викликати зниження індукованої глюкозою секреції інсуліну в β -клітинах. Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D бере участь у модуляції імунних реакцій при різних запальних та автоімунних захворюваннях [59].

У даний час розглядаються два ключові механізми впливу вітаміну D на фізіологічні процеси — на генетичному рівні й через негеномні ефекти: модифікація структурно-функціонального стану біологічних мембран і зміна активності регуляторних пептидів. Також залишається недостатньо вивченою патогенетична роль порушення метаболізму вітаміну D і реалізація VDR-опосередкованих гормональних ефектів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у механізмі патології печінки при ЦД2. Передбачається, що зниження рівня активних метаболітів вітаміну D в організмі при даній патології обумовлене зменшенням всмоктування вітаміну слизовою оболонкою тонкої кишки, а також клітинами печінки, порушенням транспорту й інгібуванням вітамін-D-25-гідроксилазними системами печінки.

Гормональна форма вітаміну D ефективно регулює синтез цитокінів у різних тканинах [60]. На молекулярному рівні цей ефект може реалізовуватись через

VDR-опосередковану транскрипційну активацію NF- κ B і виражати залежність від цього гена фактора транскрипції. Запалення в умовах ЦД2 може включати тонкі зовнішні взаємодії клітин різного типу, інтегруючими компонентами взаємодії яких є система цитокінів.

На відміну від цих досліджень у працях I. Barchetta і співавт. [52] застосування холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу не змінювало експресію медіаторів запалення в пацієнтів із ЦД2, асоційованим із НАЖХП.

Крім того, у 2016 році в Діабетичному центрі Університету Сапієнца (Рим, Італія) було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження щодо призначення високих доз перорального вітаміну D (2000 МО на день протягом 24 тижнів), яке показало, що нутрицевтичне втручання, засноване на пероральному прийомі високих доз вітаміну D, не мало впливу на жирову тканину печінки в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП, тобто додавання холекальциферолу не поліпшувало ні рівні трансаміназ, ні рівні сироваткових біомаркерів, специфічних для пошкодження печінки й фіброгенезу, таких як людський цитокератин 18-M30 (СК18-M30) і N-кінцевий пропептид проколагену III (P3NP). Так само клінічні маркери печінкової недостатності при НАЖХП, такі як співвідношення АСТ/АЛТ і FLI, не показали значних змін після прийому вітаміну D [61]. Автори також перевірили гіпотезу про участь вітаміну D у модуляції ІР, метаболічного профілю й глікемічного контролю в цих пацієнтів, але жодний параметр суттєво не змінився після 24 тижнів лікування вітаміном D порівняно з плацебо. Так само добавки вітаміну D не виявляли специфічного впливу на функцію ендотелію і субклінічний атеросклероз. Крім того, оскільки не в усіх учасників дослідження був початково низький рівень $25(\text{OH})\text{D}$, автори припустили, що добавки з вітаміном D можуть позитивно впливати на НАЖХП тільки в пацієнтів з гіповітамінозом D, але додаткові тести не підтвердили цю гіпотезу, і це пояснюється тим, що дослідники спостерігали аналогічну реакцію в пацієнтів з нормальним або зниженим рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ на початку дослідження [61].

Однак останні дані метааналізу, у якому аналізувалися тільки клінічні рандомізовані контрольовані дослідження вітаміну D для лікування ЦД2 у поєднанні з НАЖХП, вказують на ефективність і обґрунтованість використання вітаміну D при зазначеній патології [62].

Висновки

Отже, дані сучасної літератури суперечливі, у більшості досліджень стверджується про ефективність лікування вітаміном D хворих на НАЖХП і ЦД2 [63], тоді як інші доводять неефективність [64] і навіть токсичність його застосування [65]. Вищевикладене зумовлює необхідність глибокого й всебічного вивчення важливої наукової проблеми, що полягає в необхідності експериментального обґрунтування ефективності вітаміну D для профілактики й корекції метаболічних порушень і структурно-функціональних змін печінки при ЦД2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, Ghosh S, Saboo B, Kalra S; RSSDI-ESI Consensus Group. RSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020 Jan-Feb;24(1):1-122. doi: 10.4103/ijem.IJEM_225_20.
2. Meier T, Gräfe K, Senn F, et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2019 Jan;34(1):37-55. doi: 10.1007/s10654-018-0473-x.
3. Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Risk of Non-alcoholic Steatohepatitis in Adults With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Possible Role for MAPK and NF- κ B? *Am J Gastroenterol.* 2016 Jun;111(6):852-63. doi: 10.1038/ajg.2016.51.
4. Falalyeyeva T, Komisarenko I, Yanchyshyn A, et al. Vitamin D in the prevention and treatment of type-2 diabetes and associated diseases: a critical view during COVID-19 time. *Minerva Biotechnol Biomol Res.* 2021, 33(2):65-75. doi:10.23736/S2724-542X.21.02766-X.
5. Pankiv V, Yuzvenko T, Pashkovska N, Pankiv I. The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(8):432-435. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221.
6. Hariri M, Zohdi S. Effect of Vitamin D on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Int J Prev Med.* 2019 Jan 15;10:14. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_499_17.
7. Mazanova A, Shymanskyi I, Lisakovska O, Hajiyeva L, Komisarenko Y, Veliky M. Effects of Cholecalciferol on Key Components of Vitamin D-Endo/Para/Autocrine System in Experimental Type 1 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2018 Feb 6;2018:2494016. doi: 10.1155/2018/2494016.
8. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
9. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
10. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.
11. Pfothenhauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(5):301-305. doi: 10.7556/jaoa.2017.055.
12. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
14. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Oct;1430(1):44-79. doi: 10.1111/nyas.13968.
15. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022;92(2):118-125. doi: 10.1024/0300-9831/a000733.
16. Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(5):316-321. doi: 10.1097/GCO.0000000000000641.
17. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009, 124, e362–e370, doi:10.1542/peds.2009-0051.
18. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
19. Kupisz-Urbańska M, Pludowski P, Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients.* 2021;13(4):1247. doi: 10.3390/nu13041247.
20. Abiri B, Vafa M. Vitamin D and Muscle Sarcopenia in Aging. *Methods Mol Biol.* 2020;2138:29-47. doi: 10.1007/978-1-0716-0471-7_2.
21. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):25-39. doi: 10.1242/dmm.010389.
22. Pusceddu I, Farrell CJ, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(11):1661-78. doi: 10.1515/cclm-2014-1184.
23. Korotkyi O, Huet A, Dvorshchenko K, Kobylak N, Falalyeyeva T, Ostapchenko L. Probiotic Composition and Chondroitin Sulfate Regulate TLR-2/4-Mediated NF- κ B Inflammatory Pathway and Cartilage Metabolism in Experimental Osteoarthritis. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021 Aug;13(4):1018-1032. doi: 10.1007/s12602-020-09735-7.
24. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019 Apr;180(4):P23-P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
25. Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones (Athens).* 2016 Oct;15(4):471-488. doi: 10.14310/horm.2002.1705.
26. Theiler-Schwetz V, Trummer C, Grübler MR, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(7):1360. doi: 10.3390/nu14071360.
27. Le TYL, Ogawa M, Kizana E, Gunton JE, Chong JJH. Vitamin D Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Modulation of Resident Cardiac Progenitor Cells. *Heart Lung Circ.* 2018 Aug;27(8):967-975. doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.006.
28. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021;13(10):3603. doi: 10.3390/nu13103603.
29. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Blood Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(4):1163. doi: 10.3390/nu12041163.
30. Jackson SE, Llewellyn CH, Smith L. The obesity epidemic - Nature via nurture: A narrative review of high-income countries. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120918265. doi: 10.1177/2050312120918265.

31. Eslami M, Bahar A, Hemati M, et al. Dietary pattern, colonic microbiota and immunometabolism interaction: new frontiers for diabetes mellitus and related disorders. *Diabet Med*. 2021 Feb;38(2):e14415. doi: 10.1111/dme.14415.
32. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
33. Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, et al; D2d Research Group. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):230-240. doi: 10.1210/clinem/dgab649.
34. Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(8):436-439. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222.
35. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 2018 May 25;2(7):687-709. doi: 10.1210/ajs.2017-00472.
36. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18(2):e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536.
37. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
38. Pankiv VI, Koval SM, Pankiv IV, Mysnychenko OV. Vitamin D status in outpatients attending the center of endocrinology. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;78(4):50-56. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.07.
39. Rafiq S, Jeppesen PB. 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 Jan 10;10(1):59. doi: 10.3390/nu10010059.
40. Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e14970. doi: 10.1097/MD.00000000000014970.
41. Aludwan M, Kobylak N, Abenavoli L, et al. Vitamin D3 deficiency is associated with more severe insulin resistance and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol*. 2020 Sep;45(3):172-180. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03161-2.
42. Ehrampoush E, Mirzay Razzaz J, et al. The association of vitamin D levels and insulin resistance. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Apr;42:325-332. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.012.
43. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep*. 2021 Jun;10(2):162-180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
44. Guo XF, Wang C, Yang T, Li S, Li KL, Li D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(9):7389-7399. doi: 10.1039/d0fo01095b.
45. Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, et al. Probiotics and smectite absorbent gel formulation reduce liver stiffness, transaminase and cytokine levels in NAFLD associated with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *Clin Diabetol*. 2019;8(4):205-214. doi: 10.5603/DK.2019.0016.
46. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(3):246-54. doi: 10.1111/apt.12377.
47. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2180-7. doi: 10.1002/hep.25930.
48. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Sep;24(6):459-64. doi: 10.1002/dmrr.873.
49. Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1728-37. doi: 10.1136/gut.2010.234666.
50. Joka D, Wahl K, Moeller S, et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012 Feb;55(2):455-64. doi: 10.1002/hep.24734.
51. Lorzvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1490-1497. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.020.
52. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011 Jul 12;9:85. doi: 10.1186/1741-7015-9-85.
53. Zhang Z, Thorne JL, Moore JB. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(6):449-458. doi: 10.1097/MCO.0000000000000605.
54. Wong T, Wong RJ, Gish RG. Diagnostic and Treatment Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(2):83-89.
55. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*. 2014 Sep;47(1):70-80. doi: 10.1007/s12020-014-0336-5.
56. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525-544. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3.
57. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Pierimarchi P, Chiesa C. Association between Vitamin D Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Confounding Variables. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(4):310-332. doi: 10.2174/1389557518666181025153712.
58. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
59. Tkach S, Pankiv V, Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(2):109-117. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156.
60. Fernandes AL, Murai IH, Reis BZ, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on cytokines, chemokines, and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(3):790-798. doi: 10.1093/ajcn/nqab426.
61. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, 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-con-

trolled trial. *BMC Med.* 2016 Jun 29;14:92. doi: 10.1186/s12916-016-0638-y.

62. Wang S, Cai B, Han X, et al. Vitamin D supplementation for nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(19):e20148. doi: 10.1097/MD.00000000000020148.

63. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3407-3417. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3407.

64. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, et al. Clinical review: Effect

of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3551-60. doi: 10.1210/jc.2014-2136.

65. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.

Отримано/Received 09.12.2022

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2023 ■

Information about authors

Olena Tsyryuk, Dr.Sci., Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine, e-mail: otsyryuk@gmail.com; <https://orcid.org/000-0003-4863-286X>

Yuliya Tseyslyer, PhD, Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: yuliya.tseysler@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7689-9620>

Kateryna Strubchevska, MD, First Year Internal Medicine Resident Doctor, Beaumont Hospital Royal Oak 3601 W 13 Mile Rd, Royal Oak, MI, 48073, USA; e-mail: kateryna.strubchevska@beaumont.org; <https://orcid.org/0000-0001-8330-1180>

Marko Kozyk, MD, First Year Internal Medicine Resident Doctor, Beaumont Hospital Royal Oak 3601 W 13 Mile Rd, Royal Oak, MI, 48073, USA; e-mail: marko.kozyk@beaumont.org; <https://orcid.org/0000-0003-4062-8911>

Danylo Ostapchenko, student of Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: enderjen1995@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2540-9174>

Oleksandr Korotkyi, Dr.Sci., Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksandrkorotkyi@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1147-532X>

Iryna Tymoshenko, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irtumoshenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1580-3362>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.I. Tsyryuk¹, Yu.V. Tseyslyer¹, K.R. Strubchevska³, M.O. Kozyk³, D.I. Ostapchenko¹, O.H. Korotkyi¹, I.O. Tymoshenko²

¹ Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA

Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders

Abstract. The relationship between vitamin D deficiency and the metabolic syndrome has recently been revealed. Vitamin D deficiency was hypothesized to cause increased insulin resistance and decreased insulin secretion, which can result in the development of diabetes mellitus and obesity. Cardiovascular diseases are also closely related to the metabolic syndrome. Vitamin D has been shown to have complex multistep metabolism and act as a hormone at many extraskeletal targets. In this literature review, a comprehensive analysis of publications from Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health databases, as well as scientific libraries of Ukraine, European Union, Great Britain, USA and other countries was performed. Our goal is to identify and analyze scientific publications discussing various biological effects of vitamin D and its use in the comprehensive treatment of various diseases. In addition to the previously known role of vitamin D in calcium metabolism and the musculoskeletal system functionality, a wide range of its pleiotropic effects has been discovered recently.

Modern studies have shown a relationship between low levels of vitamin D and development of neurocognitive dysfunction, mental and neurological disorders, infertility, immune reactivity and autoimmune disorders, various types of cancer, and cardiovascular pathologies. More recent data also revealed a relationship of vitamin D deficiency with practically all aspects of metabolic syndrome, namely diabetes mellitus type 2 and type 1, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, hypertension, and insulin resistance. It was concluded that the data of the modern literature regarding the effectiveness of vitamin D in the treatment and prevention of metabolic disorders and structural and functional changes of the liver in diabetes and non-alcoholic fatty liver disease are quite contradictory: at the same level as the numerous publications on the effective use of vitamin D, there are studies with unconfirmed effectiveness of therapy and even its toxicity for the indicated pathologies.

Keywords: review; vitamin D deficiency; non-alcoholic fatty liver disease; diabetes; insulin resistance