

# Ролята на дефицита на витамин D в патогенезата на захарния диабет

Д-р Мария Николова

КХМЕХ, Медицински университет, София

## Резюме

Хиподинамията, свръхкалорийното хранене и затлъстяването допринасят съществено за развитието на ЗДТ2 (захарен диабет тип 2). При ЗДТ2 се наблюдава инсулинова резистентност, повишена глюконеогенеза в черния дроб и редуциране на броя на  $\beta$ -клетките в панкреаса. Същевременно се увеличава броят на научните доказателства, сочещи, че дефицитът на витамин D участва в патогенезата на ЗДТ2. Дефицитът на витамин D повишава инсулиновата резистентност и понижава секрецията на инсулин у човешки и животински модели. Обратно, суплементацията с витамин D възстановява инсулиновата секреция, понижава инсулиновата резистентност и коригира плазменото кръвозахарно ниво. Счита се, че метаболитите на витамин D играят роля за повишаване на инсулиновата чувствителност, а освен това улесняват и неговата екзоцитоза. Витамин D потиска освобождаването на цитокини, които обуславят хроничното възпаление в организма, инсулиновата резистентност и апоптозата на  $\beta$ -клетките. Дефицитът на витамин D е правопрпорционално свързан с развитието на инсулинова резистентност и ЗДТ2, като за доказването на тази връзка са необходими допълнителни изследвания.

**Ключови думи:** захарен диабет 2 тип, инсулинова резистентност,  $\beta$ -клетъчна апоптоза, 1,25 дихидрокси-витамин D3, дефицит на витамин D.

## The role of vitamin D in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

Dr Maria Nikolova, MD  
Department of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Medical University - Sofia

## Abstract

Physical inactivity, poor nutrition practices and obesity contribute significantly to the development of T2DM, however increasing evidence suggests that vitamin D deficiency may play a

role in the pathogenesis of T2DM. T2DM manifests as a result of insulin resistance, increased hepatic glucose production and  $\beta$ -cell failure. Vitamin D deficiency increases insulin resistance and decreases insulin secretion in humans and animal models. Conversely, vitamin D supplementation restores insulin secretion and decreases insulin resistance and plasma glucose in humans and animal models. Vitamin D metabolites are thought to play a role in increasing insulin sensitivity and facilitating insulin exocytosis. Vitamin D has also been shown to decrease inflammatory cytokines which play a role in insulin resistance and  $\beta$ -cell apoptosis. Human studies have shown an inverse association between dairy intake and the risk of T2DM. Vitamin D deficiency is positively associated with insulin resistance and T2DM; however more research is needed to understand this relationship.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, 1,25 dihydroxyvitamin-D3, insulin resistance,  $\beta$ -cell apoptosis, vitamin D deficiency.

## Въведение

Освен добре проучените класически прояви на хиповитаминоза D върху костното здраве (рахит, остомалация, остеопороза, повишен фрактурен риск), редица нови изследвания показваха, че дефицитът на витамин D има отношение към повишаване на риска от поява на редица хронични, несвързани с костното здраве заболявания, като някои видове рак (на гърдата, простата, дебелото черво); сърдечно-съдови заболявания и хипертония; захарен диабет тип 1 и тип 2, метаболитен синдром и затлъстяване; нарушен имуен отговор и автоимунни болести (множествена склероза, рев-

матоиден артрит); неврофизиологични нарушения (деменция, депресия); преeklampсия при бременни.<sup>7</sup>

Над един милиард души в света от различна възраст, пол и раса имат клинично изявен дефицит на витамин D, който се дефинира като серумни нива на 25 хидрокси-витамин D (25(OH)D) < 20 ng/ml. По-леките форми на хиповитаминоза D се характеризират със стойности на витамина в диапазон 21–29 ng/ml. За нормални се приемат плазмените нива на витамин D от 30 до 74 ng/ml. Повечето автори смятат, че нива на 25(OH)D между 35 и 40 ng/ml са достатъчни за поддържане на костното здраве, докато други подкрепят значително по-високи нива от 50 до 75 ng/ml (дори до 100 ng/ml) с цел превенция от ракови, сърдечно-съдови заболявания и ЗДТ2. Токсичните прояви на хипервитаминоза D може да се появят при достигане на плазмена концентрация на 25(OH)D от 88 ng/ml. При концентрация на 25(OH)D >150 ng/ml те са клинично изявени.

## Среднодневна потребност от витамин D

Среднодневните потребности от витамин D са дискутабилни. Витамин D се синтезира в организма под въздействието на UV-B слънчевите лъчи, а серумните му нива зависят и от редица фактори, сред които: генетични фактори, начин на хранене, сезонни особености, географска ширина (при географска ширина >37 намалява синтеза на витамин D в кожата), прекарано време на открито

(възрастните и институционализираните пациенти почти не излизат на открито), начин на обличане, използване на слънцезащитни средства с цел предпазване от кожен рак, тен (в по-тъмните кожи се синтезира по-малко витамин D), свръхтегло/затлъстяване (намалена бионаличност на витамин D), малнутриция и малабсорбция, високи плазмени нива витамин D-свързващ протеин.<sup>7</sup> Редица медикаменти повлияват метаболизма на витамин D, като определени антиепилептични медикаменти (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) го повишават, а други потискат абсорбцията или променят метаболизма на витамина (cholestyramine, orlistat, colestipol, ketoconazole).<sup>25</sup> Активността на витамин D се повлиява и от степента на експресия на алелните варианти на изоформите на витамин D-рецептора (VDR); присъствието на редица ядрени ко-активатори (VDR е ядрен рецептор); активирането и потискането на ензимите CYP27A1 и CYP27B1, отговорни за хидроксилирането на витамин D в черния дроб и съответно бъбреците.<sup>25</sup>

### Препоръки за прием на витамин D

Настоящите препоръки на Световната здравна организация (СЗО) за ежедневен прием на витамин D са: 5 µg (>200 IU) за деца и възрастни до 50 години (включително бременни и кърмачки), 10 µg (400 IU) за лица от 51–65 години и 15 µg (600 IU) за хора над 65 години.<sup>5</sup> Националните препоръки за някои европейски страни са по-високи. Новите проучвания за ролята на витамин D при плазмени нива на 25(OH)D над 40–50 ng/ml в превенцията на редица хронични заболявания (всеки 100 IU витамин D повишават плазмените нива на 25(OH)D с 1 ng/ml) и данните, че витамин D дефицитът най-често е недиагностициран или грешно диагностициран са база на Американския медицински институт (ИОМ) през 2011 г. да препоръча нови норми за среднодневен прием на витамин D: за лица на 1–70 години – 15 µg (600 IU) и за лица над 70 години – 20 µg (800 IU). В таблица 1 са представени препоръките на СЗО (1999 г.),<sup>5</sup> на България (2005), на ИОМ (1997) и на ИОМ (2011) за препоръчителния среднодневен прием за витамин D.

Възрастови групи	Среднодневен прием Витамин D (IU)			
	СЗО	България	ИОМ (1997)	ИОМ (2011)
0–6 месеца	200	200	200	400
6–12 месеца	200	200	200	400
1–3 години	200	200	200	600
4–8 години	200	200	200	600
9–13 години	200	200	200	600
14–18 години	200	200	200	600
19–30 години	200	200	200	600
31–50 години	200	200	400	600
51–70 години мъже / жени	400/600	400/600		600/600
71+ години	600	600	600	800
14–18 години (бременни/кърмачки)	200	200	200	600
19–50 години (бременни/кърмачки)	200	200	200	600

Табл. 1. Препоръчителни стойности за среднодневен прием на витамин D при лица, диференцирани по възраст и физиологично състояние на база критерии на СЗО, България, ИОМ

### Витамин D и Витамин D-рецептор (VDR)

Както екзогенно приеманият чрез храните, така и ендогенно синтезираният витамин D е биологично неактивен. За да бъде активиран, преминава през две допълнителни хидроксилирания в черния дроб и бъбреците, при което се образува 1.25-дихидроксивитамин-D<sub>3</sub> (1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – калцитриол). Активираният витамин D<sub>3</sub> се свързва с VDR (ядрен транскрипционен фактор), който от своя страна образува хетеродимер с ретиноиден X рецептор (RXR). Рецептор VDR е открит в много видове клетки, включително в тези на чревния епител, имунните клетки (Т- и В-клетки), бъбречните клетки и панкреасните β-клетки. Свързването на 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> към VDR/RXR-комплекса, а след това към специфична ДНК-последователност, формира витамин D-зависим елемент (VDRE), който води до промяна на експресията на редица гени.<sup>13</sup> Досега са установени 229 гена, чиято активност се регулира от витамин D (гени за множествена склероза, болест на Крон, ЗДТ1), а така също и 2276 местата на залавяне на VDR по дължината на генома. Голяма част от тях са концентрирани в близост до гени, асоциирани с различни автоимунни и ракови заболявания. По този механизъм се контролира експресия на протеини като калбидин-D9K (открит в ентероцитите) и калбидин-D28K (открит в панкреасните β-клетки), които контролират калциевата хомеостаза и опосредстват калциевия инфлукс в тези клетки.<sup>11</sup> В допъл-

нение бързите ефекти на 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (в рамките на секунди и минути) са свързани със стимулиране на активирането на някои мембранни рецептори за растежни фактори и пептидни хормони, като например: активирането на фосфолпаза C (PLC) и фосфолипаза D; активиране на фофоинозитоловата обмяна с генериране на вторични метаболити; повишаване на нивата на вътреклетъчния калций чрез увеличаване на калциевата абсорбция; активиране на аденилатциклазата и увеличаване на нивата на цикличния аденилат монофосфат (сAMP) и стимулиране на активността на протеинкиназа A (PKA); активиране на калций-зависимата протеинкиназа C (PKC).<sup>25</sup>

Досега са описани поне четири различни генетични полиморфизма за VDR, които се асоциират с предразположеност към ЗДТ1.<sup>19</sup> Проучване в Бангладеш е установило, че промените в кръвното захарното ниво и инсулиновата секреция след стандартен глюкозо-толерантен тест са повлияни от генетичния полиморфизъм на VDR, независимо от установените нива на 25(OH)D. Генетичният вариант на VDR се установява като предиктор за нивата на кръвната захар на гладно при голяма група млади войници с ниско ниво на физическа активност.<sup>19</sup>

### Витамин D и захарен гуабет

Редица нови проучвания потвърждават връзката между дефицита на витамин D, променените кръвно-захарни и инсулинови нива и инсулиновата чувствителност.

## Захарен гуабем тип 1 (ЗДТ1)

При проучвания с животни е установено, че прилагането на  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и негови аналози потиска увреждането на  $\beta$ -клетките и отключването на ЗДТ1 в незатлъстели мишки с предразположеност към ЗД и потиска предразположеността да развият стрептозоцин-индуциран диабет. Третирането на мишки с аутоимунен диабет с аналози на  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  спира прогресията на възпалението в панкреасните  $\beta$ -клетъчни острови, посредством повлияване на Т-клетъчния лимфоцитен отговор.<sup>12</sup>

Проучвания при хора показват, че повишеният прием на витамин D в най-ранно детство може да понижи риска от поява на ЗДТ1. При суплементиране през първата година от живота с масло от черен дроб на треска (богат източник на витамин D,  $210 \mu\text{g}/100 \text{g}$ ) е отчетена редуция на риска за развитие на ЗДТ1. Подобни резултати са отчетени и при европейско проучване (Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes), показващо намаляване на риска за развитие на ЗДТ1 с 33% при суплементирани с витамин D деца в сравнение с неприемащите витамин D. При финландско проучване тази зависимост е установена след корекция на замъгляващите социални фактори.<sup>12</sup> Направените проучвания върху бременни, получавали масло от черен дроб на риба треска или друг суплемент с витамин D в последния триместър на бременността, не показват тенденция за намаляване на риска от ЗДТ1 при децата, което се обяснява с имunosупресивния ефект на витамин D при възрастни. При здрави индивиди се наблюдава обратна корелация между плазмените нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  и нивата на кръвната захар и инсулиновата резистентност.<sup>12</sup>

## Захарен гуабем тип 2 (ЗДТ2)

От патофизиологична гледна точка при пациентите със ЗДТ2 обичайно се открива инсулинова резистентност в периферните тъкани (мускули, мастна тъкан и черен дроб), нарушена инсулинова секреция в отговор на глюкозно натоварване,  $\beta$ -клетъчна дисфункция, повишена чернодробна глюконеогенеза и систем-

но хронично възпаление. Понастоящем се смята, че приемът на витамин D подобрява инсулиновата чувствителност и директно подобрява инсулиновата секреция. Дефицитът на витамин D води до повишаване на плазмените нива на паратиреоидния хормон (PTH), последвано от повишаване на втреклетъчната концентрация на калций, което инхибира пострецепторното действие на инсулина и деактивира GLUT-4 – основният глюкозен транспортер в мускулната и мастната тъкан.<sup>13</sup> Допълнително се потиска експресията на калбидин-D28K, улесняващ калциевия инфлукс в  $\beta$ -клетките, и се повлиява негативно тяхната функция по отношение на инсулиновата секреция.

Една от възможните причини за влошаването на гликемичния контрол при диабетици през зимата е понижаване на плазменото ниво на  $25(\text{OH})\text{D}$ . При срезово проучване на голяма кохорта недиабетици американци ( $n=6288$ ) се установява обратна зависимост между серумните нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  и нивата на кръвната захар както на гладно, така и след обременяване с глюкоза. При 9 от 14 случай-контрола проучвания се наблюдават по-ниски базисни нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  при пациентите със ЗДТ2 в сравнение с тези на здравите контроли. В проучването Women's Health Study се установи, че участниците, приемали витамин D  $>511 \text{ IU}$  дневно, са с по-нисък риск за ЗДТ2 в сравнение с тези, приемали витамин D  $<159 \text{ IU}$  дневно (2.7% спрямо 5.6%).<sup>4</sup>

ЗДТ2 се асоциира с персистиращо хронично възпаление, резултат от повишените нива на циркулиращите цитокини. Високите нива на TNF- $\alpha$  и IL-6 оказват влияние върху инсулиновата резистентност на мускулната и мастната тъкан. Протективната роля на витамин D и неговите метаболити при ЗДТ2 е установена от Riachy и сътрудници при изследване на ефектите на  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  върху човешки панкреатични островни клетки в присъствието на цитокини. Резултатите сочат, че  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  има протективно действие срещу апоптозата (програмирана клетъчна смърт) и неутрализира действието на медиаторите на възпалението: TNF- $\alpha$  и IL-6. Идентифицирането на VDRE в промотора на гена, кодиращ инсулиновия рецептор, доказ-

ва ролята на  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в контрола на експресията на този ген и съответно в регулиране на инсулиновата чувствителност.<sup>8</sup>

## ЗДТ2, $\beta$ -клетъчна дисфункция и витамин D

Доскоро се смяташе, че ензимът  $1\alpha$ -хидроксилаза ( $1\alpha(\text{OH})$ -аза) се открива само в бъбречната тъкан, но понастоящем се знае, че е локализиран и в други тъкани, включително и в панкреатичните  $\beta$ -клетки. Наличието на  $1\alpha$ -хидроксилаза в  $\beta$ -клетките подсказва, че може би  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  повлиява тяхната функция. Изследвания *in vitro* и *in vivo* показват, че  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  е необходим за правилната инсулинова секреция и поддържането на глюкозната хомеостаза. При мишки с мутация на VDR-гена се наблюдава значително понижаване на нивото на инсулиновата mRNA в сравнение с контролните животни.<sup>15</sup>  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  е необходим както за синтеза на инсулин, така и за инсулиновата екзоцитоза, поради стимулиране на експресията на калбидин-D28K (регулатор на интрацелуларното ниво на калций в  $\beta$ -клетките).<sup>9</sup>

В *in vitro* условия островните клетки на диабетици имат повишена активност на проапоптични протеини, като каспаза 3 и каспаза 8, в сравнение с тези на здравите контроли. Активираната каспаза 3 задейства ендонуклеазата, извършваща фрагментиране на ДНК, което довежда до отключване на клетъчната апоптоза, която може да е резултат и от повишена активност на свободни радикали (ROS).<sup>10</sup>

## Роля на дефицита на витамин D в патогенезата на ЗДТ2

### Изследвания при животни

Едно от първите изследвания, целящо да докаже ролята на метаболитите на витамин D, е проведено от Norman *et al.* през 1980 г.<sup>14</sup> Наблюдава се намаляване на инсулиновата секреция в панкреаса на плъхове с дефицит на витамин D с 51% през първата фаза и с 53% по време на втората фаза на инсулиновата секреция. При плъхове с нормални нива на витамин D в серум това явление не се наблюдава. Наблюдаваното влошаване на инсулиновата секреция при ЗДТ2 ве-

роятно отчасти се дължи и на дефицита на витамин D. Концентрацията на серумния калций е с 55% по-ниска при плъховете с дефицит на витамин D, отколкото при нормалните плъхове. Важно е този факт да бъде отчетен, защото калций е необходим за инсулиновата екзоцитоза.

### Срезови проучвания

*Chiu et al.* изучават връзката между плазмените нива на 25(OH)D, инсулиновата чувствителност и функцията на  $\beta$ -клетките при 126 нормогликемични пациенти (възраст  $25 \pm 6$  години, ИТМ  $25 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>). Наблюдава се обратна връзка между 25(OH)D и концентрацията на плазмената глюкоза на 60, 90 и 120 минута и правопрпорционална връзка между 25(OH)D и инсулиновата чувствителност.<sup>2</sup>

Друго проучване сравнява нивата на 25(OH)D при пациенти с ЗДТ1 ( $65 \pm 3$  pmol/l) и пациенти със ЗДТ2 ( $46 \pm 3$  pmol/l) и показва, че при вторите нивото на метаболита е по-ниско, отколкото при първите. Средната концентрация на 25(OH)D е под идеалните нива от 80 pmol/l и при двете групи пациенти. При 64% от пациентите със ЗДТ2 се наблюдава дефицит на витамин D, като серумните нива на 25(OH)D са под 54 pmol/l, докато при пациентите със ЗДТ1 дефицит на витамина се открива в 36% от случаите.

По-скорошно изследване, проведено сред недиабетици (n=808; възраст  $60 \pm 9$  години) доказва наличието на обратна връзка между плазменото ниво на 25(OH)D от една страна и плазмената глюкоза на гладно, инсулиновата концентрация и НОМА – IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) от друга страна, като се отчитат редица фактори (възраст, пол, ИТМ, обиколка на талията, тютюнопушене). След стратифициране на участниците според нивата на 25(OH)D се установява, че тези с най-високи концентрации на витамин D ( $64$  pmol/l) са с най-ниски нива на глюкозата на гладно, на инсулин на гладно и инсулинова резистентност, измерена посредством НОМА – IR, в сравнение с тези от най-ниския терцил, където нивата на 25(OH)D са под 30 pmol/l. Важно да се отбележи, че серумните нива на витамина, дори и в най-високия терцил, са под оптималните ( $80$  pmol/l).<sup>8</sup>

Всички разгледани проучвания за-

ключват, че дефицитът на витамин D има значение за инсулиновата резистентност и  $\beta$ -клетъчната дисфункция, водещи до развитие на ЗДТ2.

### Проспективни проучвания – витамин D, калций и хранителен прием

През 2006 г. Pittas и колеги изследват прием на витамин D и калций при 83 779 жени ( $46 \pm 1$  години; ИТМ  $25 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>). Жените с прием на витамин D3  $>800$  IU на ден и калциев прием  $>1200$  mg на ден са били с 33% по-нисък риск за развитие на ЗДТ2 в сравнение с тези, които са били с прием на витамин D3  $<400$  IU дневно и калций  $<600$  mg дневно.<sup>17</sup> Предварителните резултати са обещаващи, още повече, че са на база изследване само на витамин D от хранителния прием и не се отчита ендогенната продукция на витамина в резултат от действието на UV-B лъчите.

Проучване на Pereira и колеги изследва връзката между среднодневната консумация на мляко и млечни продукти и инсулиновата резистентност при млади мъже и жени на възраст 18–30 години. Повишената консумация е показала обратнопропорционална зависимост с инсулиновата резистентност само при лицата с наднормено тегло (BMI  $>25$  kg/m<sup>2</sup>). С всяка допълнителна порция мляко и млечни продукти е имало съпътстващо 21% понижаване на инсулиновата резистентност. Възможно обяснение за тази обратна връзка е фактът, че завишената консумация на мляко и млечни продукти, особено нискомаслени, замества част от обичайно приеманите високомаслени и висококалорични храни, които водят до затлъстяване – рисков фактор за развитието на ЗДТ2.<sup>16</sup>

По-нови проучвания на Kirii и колеги също са изследвали връзката между среднодневния прием на витамин D, калций и риска за развитие на ЗДТ2 сред японски жени и мъже (n=59 796;  $57 \pm 8$  години). Връзка между приема на витамин D, Ca и ЗДТ2 не е установена при мъжете, но при жените среднодневният прием на мляко и млечни продукти е асоцииран с редуция на риска за развитие на ЗДТ2.<sup>13</sup> Смята се, че допълнителното фортифициране на млякото и млечните продукти с витамин D, освен високото им съдържание на лесно усвоим калций,

допринася за протективната им роля по отношение развитието на ЗДТ2.

### Интервенционални проучвания

С цел изследване ефекта на витамин D върху инсулиновата резистентност и инсулиновата секреция, Борисова А.М. и колектив са поддържали жена диабетичка с 1332 IU витамин D на ден за 1 месец. Инсулиновата секреция през първата фаза се е покачила значително (34%,  $P < 0.05$ ), а през втората фаза промените в нея са по-слабо изразени (20%,  $P > 0.8$ ).<sup>1</sup>

В друго проучване Gedik и кол. изследвали ефекта на суплементиране с 2000 IU витамин D за 6 месеца върху функциите на  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетките на панкреаса при лица с дефицит на витамин D (n=4, 17–84 години, ИТМ  $23 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>). При изследваните лица не се наблюдават значителни промени в серумните нива на калций и глюкоза. Серумният 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> е показал експоненциален ръст от 30 pg/ml до 70 pg/ml, което предполага свръхкомпенсаторен отговор. Инсулиновата секреция се повишава значително при индивиди, които са били суплементирани за разлика от здравите контролни групи ( $P < 0.05$ ). Тези резултати потвърждават хипотезата, че при хиповитаминоза D се понижава инсулиновата секреция, а терапията с витамин D може да помогне за възстановяване на инсулиновата секреция.<sup>6</sup>

Рандомизирани плацебо-проучвания, организирани от De Voeg и колектив, изследвали ефекта на витамин D3 (400IU) и Ca (1000 mg) върху риска за развитие на ЗДТ2 при 33 951 жени без захарен диабет и в климактериум. През 7-годишното проследяване са регистрирани нови 2291 случая със ЗДТ2, като не е била установена съществена разлика между съотношението на Ca/витамин D при лицата от суплементираната група и плацебо-групата.<sup>4</sup>

По-нови рандомизирани плацебо-контролирани проучвания на von Hurst и колектив изследват ефекта на суплементиране с витамин D върху инсулиновата чувствителност и секреция при инсулин-резистентни жени с дефицит на витамин D (n=81). След 6-месечна терапия с витамин D серумният холекалциферол се е покачил от 21 до 75 pmol/l.

Установено е значително подобрене на инсулиновата чувствителност, понижаване на отделения през първата фаза на секрецията инсулин и понижаване на инсулиновата резистентност при суплементираната група лица за разлика от плацебо-групата.<sup>20</sup>

Проучване, проведено при мъже с висцерално затлъстяване, без диабет, приемали трикратно дози от 120,000 IU витамин D за период над 6 месеца, установило, че суплементиращата терапия при тази група лица подобрява чувствителността към глюкозата в сравнение с плацебо групата и чувствително покачва серумния 25(OH) D.<sup>13</sup>

## Заклучение

Дефицитът на витамин D повишава инсулиновата резистентност на периферните тъкани и понижаване секрецията на инсулин от  $\beta$ -клетките на панкреаса. 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> играе роля в повишаването на инсулиновата секреция, чувствителността към инсулин и понижаване на нивото на кръвната захар. При проучвания върху хора и животни се установява обратна връзка между серумните нива на 25(OH)D и ЗДТ2. При някои животински модели дефицитът на витамин D инхибира инсулиновата секреция, която се възстановява отново след въвеждане на 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Серумните нива на 25(OH)D

при индивиди със ЗДТ2 са в обратна зависимост с нивата на кръвната захар и в правопрпорционална с тези на инсулина. Суплементирането с 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> повишава инсулиновата чувствителност и секрецията на инсулин през първата фаза. Активният витамин D<sub>3</sub> засилва експресията на гена на инсулиновия рецептор и понижаване нивата на инфламаторните цитокини. Откриването на VDR и 1- $\alpha$ -хидроксилаза в  $\beta$ -клетките на панкреаса допринесе за установяване ролята на 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в калций-зависимата инсулинова екзоцитоза, което става посредством повишаване на нивата на калбиндин-D28K в  $\beta$ -клетките. Последният ги предпазва от апоптоза, като понижаване активността на про-апоптозната каспаза-3, чиято активност е повишена при хора със ЗДТ2.

### Книгопис

1. Borissova A.M. et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*, 2003, No. 57, 258–61.
2. Chiu, K.C., G. Chu et M.F. Saad. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004, No. 79, 820–5.
3. Christakos, S. et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *J Cell Biochem*, 2003, No. 88, 238–44.
4. de Boer, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*, 2008, No. 31, 701–7.
5. Garrow, J. S. et al., ed. Human nutrition and dietetics, 10th ed. London, Churchill Livingstone, 1999, 183–184.
6. Gedik, O. et S. Akalin. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*, 1986, No. 29, 142–5.
7. Holick, M. F., Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 2004, No. 79, 362–71.
8. Isaia, G., R. Giorgino et S. Adami. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*, 2001, No. 24, 1496.
9. Maestro, B., N. Davila et M. C. Carranza. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, No. 84, 223–30.
10. Marchetti, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, No. 89, 5535–41.
11. Mathieu, C. et al., Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 2005, No. 48, 1247–5715.
12. Meera, D., I. Naseem et J. Ahmed. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 4, 2010, No. 4, 245–248.
13. Moreira, T. S., M. J. Hamadeh. The role of Vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 5, 2010, e 155–1659.
14. Norman, A.W., B.J. Frankel et A. M.Heldt. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*, 1980, No. 209, 823–5.
15. Palomer, X. et al., Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, No. 10, 185–97.
16. Pereira, M.A. et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*, 2002, No. 287, 2081–9.
17. Pittas, A.G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2006, No. 29, 650–6.
18. Riachy, R. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*, 2006, No. 11, 151–9.
19. Tai, K. et al., Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*, 24, 2008, No. 3, 279–285.
20. von Hurst P.R., W. Stonehouse et J. Coad. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Brit J Nutr*, 2010, No. 103, 549–55.



Д-р Анна Йорганова Йорганова  
Главен Eurodiet Консултант за България

Програмата за лечение и профилактика на затлъстяването Eurodiet вече е в България. Методът Eurodiet за намаляване на теглото е разработен от лекари, клинично тестван от водещи диетолози по цял свят и използван успешно от над 5000 професионалисти в Европа повече от 15 години.

Методът се основава на индивиду-

ална програма, с помощта на диетична храна Eurodiet, адаптиран към нуждите на пациента. Взимат се под внимание психоповеденческите аспекти, свързани със затлъстяването и загубата на тегло. Структуриран е в 4 фази от 830 до 1800 kCal, включващи и обикновени храни. Създаден да бъде в съответствие със специфичните медицински индикации (наднормено тегло/затлъстяване/метаболически синдром). Нашият метод е проектиран така, че не само да помогне на пациента да сваля тегло, но постепенно да води към спазване на балансирана диета и здравословен начин на живот в дългосрочен план, чрез създаване на правилните хранителни навици.

**Подуктите Eurodiet.** Всяка опаковка съдържа: висококачествен протеинов микс; ниско съдържание на въглехидрати и мазнини; витамини и минерали в 25% от

RDA; разтворими фибри (6g/100g); ниско съдържание на захари и нисък гликемичен индекс. Богатото разнообразие на вкусове и консистенция (супи, омлети, паста, палачинки, кремове, десерти, напитки и др.) дава възможност за придържане към диетата за по-продължителен период.

Методът е създаден от лекари за лекари. За улеснение при работата с пациенти, създадохме и специален диетичен софтуер. Ние вярваме, че заедно с Вас – лекарите, можем повече. Затова работим в екип и правим обучителни програми за мрежата ни от медицински специалисти. Ако искате и Вие да се присъедините към Международната медицинска и научна мрежа на Eurodiet или просто да научите повече, се свържете с нас на тел. 0886 81 34 33 или на office@eurodiet.bg.