

iEJ[®]

International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 19, № 4, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 19, № 4, 2023

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4

Зв'язок між кардіоваскулярною патологією і порушенням метаболізму глюкози з дефіцитом вітаміну D (огляд літератури і власні дані)

Резюме. Актуальність. Вітамін D відіграє значну роль у багатьох процесах в організмі людини, що урізноманітнює симптоми його нестачі, тому не завжди вдається своєчасно діагностувати його дефіцит. Водночас за даними низки клінічних досліджень доведено обернений зв'язок між зниженим рівнем вітаміну D і смертністю від усіх причин і серцево-судинних захворювань (ССЗ), перебігом цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок, атеросклерозу, коронарної хвороби серця і встановлено механізми впливу дефіциту вітаміну D на різні метаболічні процеси. Розвиток і прогресування ССЗ і судинних ускладнень ЦД на сьогодні є основними причинами інвалідизації і смерті хворих. Усе це обґрунтовує необхідність контролювати забезпечення вітаміном D хворих із цією коморбідною патологією. **Мета:** дослідити наявність і вираженість дефіциту вітаміну D у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) з наявністю супутньої кардіальної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 31 пацієнта (17 чоловіків і 14 жінок віком $51,51 \pm 1,73$ року, тривалість ЦД $8,59 \pm 1,70$ року), які перебували на лікуванні в ендокринологічній клініці із жовтня 2022 по травень 2023 рр. і сформували основну групу. Групу порівняння становили 27 хворих на ЦД2, які перебували в цій клініці у 2020–2021 рр. Імуноферментним методом досліджували рівень 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) у крові (лабораторна норма 30–50 нг/мл). При рівні вітаміну D у діапазоні 20–30 нг/мл діагностувалася його недостатність, а при рівні нижче за 20 нг/мл — дефіцит. Статистична обробка проводилася за допомогою Microsoft Excel і Statistica 6.0. **Результати.** Серед обстежених основної групи кардіальна патологія була представлена гіпертонічною хворобою, яка була встановлена в усіх обстежених (I ст. — 6 пацієнтів; II ст. — 21 пацієнт і III ст. — 4 пацієнти); ішемічною хворобою серця і кардіосклерозом — у 7 хворих; серцевою недостатністю I або II ст. — у всіх обстежених. Усі хворі основної групи мали дефіцит або недостатність вітаміну D: 15 осіб — дефіцит ($12,96 \pm 1,06$ нг/мл), 16 — недостатність ($23,68 \pm 0,72$ нг/мл). Щодо групи порівняння пацієнти основної групи мали вірогідно нижчий середній рівень вітаміну D ($18,49 \pm 1,16$ нг/мл і $28,98 \pm 1,20$ нг/мл відповідно; $p < 0,001$). **Висновки.** У хворих на ЦД2 із коморбідною серцево-судинною патологією відзначається знижена рівня забезпечення вітаміном D. В умовах воєнного стану спостерігається вірогідне посилення дефіциту вітаміну D. Встановлений на сьогодні негативний вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ЦД і серцево-судинної патології обґрунтовує необхідність моніторингу ступеня забезпечення таких хворих вітаміном D.

Ключові слова: вітамін D; серцево-судинні захворювання; цукровий діабет

Вступ

Роль вітаміну D, або гормону D, здавалося б, добре відома, проте не завжди вдається діагностувати наявність його дефіциту, зважаючи на різноманітність і неспецифічність симптомів його нестачі [1, 2]. Так, у практичній діяльності лікарі різних спеціальностей досить часто стикаються з такими пацієнтами, але навіть

не підозрюють про зв'язок симптомів пацієнта з нестачею вітаміну D.

Проблема судинної патології у хворих на цукровий діабет (ЦД) є досить актуальною в діабетології. Розвиток і прогресування ретино- і нефропатії, коронарної патології і недостатність кровотоку в нижніх кінцівках є головними причинами інвалідизації і летальності хво-

рих на ЦД. Тому сьогоднішня наукова активність щодо важливої ролі дефіциту D у розвитку судинної патології і поглиблення знань відносно механізмів впливу вітаміну D на судинну систему є важливою не тільки для кардіологів, але і для діабетологів.

За даними низки рандомізованих клінічних і популяційних досліджень, додавання вітаміну D, з одного боку, не знижує ризик великих серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт і смерть від усіх причин, у тому числі в літніх пацієнтів [3–5]), з другого — у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (при концентрації $25(\text{OH})\text{D} < 25$ нмоль/л) спостерігається обернений зв'язок між рівнем вітаміну D і смертю від усіх причин і смертю від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [6, 7]. Також його дефіцит тісно пов'язаний із ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) і хронічною хворобою нирок [8–10].

Проведені впродовж останніх десятиліть епідеміологічні, експериментальні й клінічні дослідження надали незаперечні свідчення асоціації між недостатністю вітаміну D в організмі та ризиком розвитку ускладнень ЦД. Встановлено механізми впливу дефіциту вітаміну D на різні метаболічні процеси, що обґрунтовує доцільність використання даного препарату у хворих з коморбідною патологією [11].

Доведено, що стимуляція секреції інсуліну відбувається через рецептор вітаміну D на β -клітинах підшлункової залози [12]. Модуляція імунних реакцій, зниження системного запалення і зменшення периферичної резистентності до інсуліну відбувається через рецептори вітаміну D у м'язах і печінці. Встановлено, що добові дози понад 2000 МО/день постійно асоціюються з вищим статусом вітаміну D за даними тестування і більшим поліпшенням глікемічних індексів [13]. Mirhosseini et al. виявили значний позитивний вплив вітаміну D на рівень глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу резистентності до інсуліну (НОМА-IR) [14].

Деякі з досліджень продемонстрували значну кореляцію між дефіцитом вітаміну D і проявами ішемічної хвороби серця (ІХС) [15], а також оцінили зниження його рівня як предиктора хронічної стабільної стенокардії [16]. Встановлена вагома негативна роль дефіциту вітаміну D і при гострому коронарному синдромі (ГКС). Так, у пацієнтів з одно- і трисудинним атеросклерозом виявляють значно нижчий рівень $25(\text{OH})\text{D}$ порівняно з пацієнтами без значущих уражень коронарних артерій. Також нижчий рівень вітаміну D спостерігали в пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГКС, порівняно з пацієнтами зі стабільною ІХС [17]. При цьому сильний обернений зв'язок існує саме між вітаміном D і ГКС, але не його метаболітами (D_2 і D_3) [18]. Дефіцит вітаміну D також збільшує частоту і прояви зарудинного болю, тривоги і втоми в пацієнтів з ІХС унаслідок підвищення центральної чутливості до серцевих симптомів [19]. Доведеним є і антигіпертрофічний вплив вітаміну D на структурну характеристику міокарда через присутню в ендотеліальних клітинах судин і кардіоміоцитах сигнальну систему рецепторів вітаміну D (VDR), а також через ліганд-активований фактор транскрипції, який функціонує для контролю експресії генів [20].

VDR були вперше ідентифіковані у 1986 році в нормальних серцево-судинних тканинах шурів Walters et al. [21], а саме в кардіоміоцитах, фібробластах [22], ендотеліальних клітинах аорти [23]. Більше того, культивовані кардіоміоцити шурів і серцеві фібробласти також експресували 1α -гідроксилазу на рівні РНК (мРНК) і білка [24].

Наявність VDR у венулярних і капілярних ендотеліальних клітинах біоптатів шкіри людини підтвердилася згодом за допомогою імуногістохімічного дослідження [25], а локальне виробництво $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ з міченого субстрату $25(\text{OH})\text{D}$ спостерігалось як в ендотеліальних, так і в гладком'язових клітинах судин *in vitro* [26]. Більше того, експресія VDR посилювалася, коли кардіоміоцити піддавалися гіпертрофічним стимулам (ендотеліну) *in vitro* та *in vivo* після лікування ізопротеренолом. Вважають, що це передусім пов'язано зі здатністю дефіциту вітаміну D стимулювати синтез реніну. Водночас ін'єкція $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здатна знижувати синтез реніну, що було доведено експериментально в здорових мишей [27]. Щодо впливу вітаміну D на стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у пацієнтів з АГ, то не всі дослідження підтверджують цей факт [28–30]. Деякі з цих досліджень пов'язують вплив вітаміну D на РААС зі змінами в загальному метаболізмі, а саме з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням [30], що знаходить підтвердження в недавніх дослідженнях щодо багатообіцяючого терапевтичного потенціалу вітаміну D у протидії розвитку й прогресуванню нефропатії, спричиненої метаболічним синдромом [31], за результатами яких ренопротекторну роль вітаміну D передусім пов'язують з інгібуванням дипептидилпептидази-4 та активації протеїнкінази.

Існує припущення, що тісний зв'язок між кардіоваскулярними захворюваннями, порушенням метаболізму глюкози та судинними ускладненнями ЦД, можливо, пов'язаний саме з VDR, які, до речі, мають генний поліморфізм і за певних варіантів гена VDR (*BsmI*, *ApaI* та *FokI*) пов'язані зі схильністю до діабетичної нефропатії та ретинопатії [32], а нижчі рівні вітаміну D і варіанти поліморфізму VDR (*FokI* і *TaqI*) пов'язані зі схильністю до ЦД. Так, певний вплив на патогенез ІХС може відігравати генна модифікація VDR *BsmI*, тоді як модифікація *ApaI* вірогідно не бере участі в розвитку ІХС [33]. Також доведено є роль поліморфізму rs1544410 (*BsmI*) у гені VDR як фактора ризику ІХС, у той час як варіанти поліморфізму VDR rs2228570 (*FokI*) і rs731236 (*TaqI*) були пов'язані з підвищеним ризиком ІХС тільки в білій популяції [34].

Комбінований генотип (гетерозиготні або гомозиготні варіанти поліморфізму *FokI* і *TaqI*) і недостатні або дефіцитні рівні вітаміну D були значно більш поширеними в пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) із фенопом ІХС порівняно з пацієнтами без ІХС, що вказує на важливу роль комбінованих варіантів вітаміну D і VDR у розвитку ІХС у пацієнтів із ЦД2 [35]. Хоча точний механізм поєднання цих генотипів і фенотипів, пов'язаних із схильністю до ІХС у пацієнтів із ЦД2, невідомий, можливо, низький рівень вітаміну D і варіанти VDR значно змінюють процес передачі сигналів вітаміну D, що може призвести до порушень з боку серцево-судинної системи. Ген VDR rs1544410 (*BsmI*) є сильним фактором ризику ІХС та атеросклерозу мітрального й

Таблиця 1. Порівняння рівнів вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2-го типу за 2020–2021 рр. і 2022–2023 рр.

Роки обстеження	Кількість пацієнтів	Розкид даних	Рівень вітаміну D, нг/мл
2020–2021	27	12,71–30,65	28,98 ± 1,20
2022–2023	31	6,45–29,63	18,49 ± 1,16

Примітка: $P < 0,001$.

аортального клапанів, який значно посилюється при низькому рівні вітаміну D, особливо в осіб з певним генотипом поліморфізму гена (VDBP 7041 T>G), а пацієнти з коронарною хворобою серця та атеросклерозом мітрального й аортального клапанів мали нижчий рівень вітаміну D. Отже, існує сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D, ліпідним профілем і поліморфізмом генів VDR rs1544410 G>A і rs7T41 T>G VDBP, а їхня взаємодія може бути одним з важливих факторів захворюваності на ІХС та АМБК [36].

Мета: дослідити наявність і вираженість дефіциту вітаміну D у хворих із цукровим діабетом 2-го типу і наявністю супутньої кардіальної патології.

Матеріали та методи

Обстежено 31 пацієнта (17 чоловіків та 14 жінок віком $51,51 \pm 1,73$ року, тривалість ЦД $8,59 \pm 1,70$ року), які знаходились на лікуванні в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» з жовтня 2022 по травень 2023 рр. (основна група). Групу порівняння становили 27 хворих на ЦД2, які перебували у тому ж закладі у 2020–2021 рр. Їх дані були надруковані в статті [11].

Імуноферментним методом за допомогою імуно-тесту на аналізаторі Modular Analytics E170 досліджено рівень 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) у крові (лабораторна норма — 30–50 нг/мл). При рівні вітаміну D у діапазоні 20–30 нг/мл діагностувалася його недостатність, а при рівні нижче за 20 нг/мл — дефіцит [14].

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 6.0. Дані наведені у вигляді середнього арифметичного і статистичної помилки середнього арифметичного ($M \pm m$). Порівняння середніх величин за кількісними ознаками проводилося з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Серед обстежених хворих основної групи кардіальна патологія була представлена гіпертонічною хворобою (ГХ), яка була встановлена в усіх обстежених (ГХ I ст. — 6 пацієнтів; II ст. — 21 пацієнт і III ст. — 4 пацієнти); ІХС і кардіосклерозом — у 7 хворих; серцевою недостатністю I або II ст. — у всіх обстежених.

Усі хворі перебували в стані дефіциту або недостатності вітаміну D: 15 осіб — дефіцит ($12,96 \pm 1,06$ нг/мл), 16 — недостатність ($23,68 \pm 0,72$ нг/мл). Одержані результати подано в табл. 1.

При зіставленні отриманих результатів з даними групи порівняння встановлено, що всі хворі мали дефіцит або недостатність вітаміну D. Середній рівень

вітаміну D був статистично вірогідно нижчим у хворих основної групи.

Зважаючи на зниження рівня забезпеченості вітаміном D пацієнтів, у тому числі з коморбідною патологією, обстежених у 2022–2023 рр., що вочевидь пов'язано з тривалим перебуванням в укриттях та стресовою ситуацією, зумовленою воєнним станом, і його вплив на перебіг серцево-судинних захворювань і ЦД, необхідно приділяти більше уваги виявленню і своєчасній відповідній корекції дефіциту вітаміну D.

Обговорення

Вітамін D — група біологічно активних речовин, що бере участь у регуляції низки важливих функцій людського організму: від обміну кальцію та фосфатів до забезпечення адекватної реактивності імунної системи. «Класичний» дефіцит вітаміну D з гіпокальціємією і/або гіпофосфатемією, а також у вигляді рахіту на сьогодні є рідкістю в більшості розвинених країн світу. Водночас субклінічний дефіцит вітаміну D відзначається навіть у розвинених країнах. З віком здатність до засвоєння вітаміну D знижується. Запаси вітаміну D в організмі закономірно зменшуються взимку. Своєчасне виявлення й адекватна корекція дефіциту вітаміну D є важливими аспектами підтримання здоров'я опорно-рухового апарату, імунної та серцево-судинної систем [37].

Тривале перебування під впливом сонячного світла не призводить до вироблення токсичної кількості вітаміну D, що пов'язано з його фотоконверсією в неактивні метаболіти (люмістерол; тахістерол; 5,6-трансвітамін D; супрастерол). Крім того, сонячне світло стимулює вироблення меланіну, який також пригнічує вироблення вітаміну D у шкірі. Певні групи людей мають підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну D. Так, немовлята, особи з обмеженими можливостями і люди похилого віку можуть недостатньо перебувати під впливом сонячного випромінювання [5]. Крім того, у шкірі людей віком понад 70 років метаболізм вітаміну D відбувається менш ефективно. У північних географічних широтах низький рівень ультрафіолетового випромінювання є особливо відчутним узимку. У зв'язку з цим у деяких країнах, зокрема в США, такі харчові продукти, як молоко, молочні суміші для немовлят, каші, збагачують синтетичним вітаміном D [1].

Тому слід враховувати зниження рівня забезпечення вітаміном D у пацієнтів з коморбідною патологією, що вочевидь пов'язано з тривалим перебуванням в укриттях і стресовою ситуацією, зумовленою воєнним станом.

Висновки

У хворих на ЦД 2-го типу з коморбідною серцево-судинною патологією відзначається зниження рівня забезпеченості вітаміном D.

За умов воєнного стану спостерігається вірогідне посилення дефіциту вітаміну D.

Встановлений негативний вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ЦД і серцево-судинної патології обґрунтовує необхідність моніторингу ступеня забезпечення таких хворих вітаміном D.

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

Список літератури

- Barbarawi M., Kheiri B., Zayed Y., Barbarawi O., Dhillon H., Swaid B., Yelangi A. et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019 Aug 1. 4(8): 765-776. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1870. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2019 Nov 6. PMID: 31215980; PMCID: PMC6584896.
- Neale R.E., Baxter C., Romero B.D. et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Feb. 10(2): 120-128. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00345-4.
- Nudy M., Krakowski G., Ghahramani M., Ruzieh M., Foy A.J. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020 May 20. 28: 100537. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100537. Erratum in: *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020 Dec 19. 32: 100698. PMID: 32462077; PMCID: PMC7240168.
- Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019 Jan 3. 380(1): 33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- Yang J., Ou-Yang J., Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug. 98(34): e16733. doi: 10.1097/MD.000000000016733.
- Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec. 9(12): 837-846. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00263-1.
- Degerud E., Nygård O., de Vogel S., Hoff R., Svingen G.F.T., Pedersen E.R., Nilsen D.W.T. et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Mortality in Patients With Suspected Stable Angina Pectoris. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018 Mar 1. 103(3): 1161-1170. doi: 10.1210/enc.2017-02328. PMID: 29325121.
- 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.
- Huang H.Y., Lin T.W., Hong Z.X., Lim L.M. Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24: 3751. doi: 10.3390/ijms24043751.
- Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23: 807. doi: 10.3390/ijms23020807.
- Goncharova O. Comorbidity in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Vitamin D in the monitoring system. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(1): 20-25 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226426>.
- Urbanovych A., Shykula S. Vitamin D and diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(1): 78-83 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148>.
- Li X., Liu Y., Zheng Y., Wang P., Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018 Mar 19. 10(3): 375.
- Sempos C.T., Binkley N. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr.* 2020 May. 23(7): 1153-1164. doi: 10.1017/S1368980019005251.
- Raina A.H., Allai M.S., Shah Z.A., Chagal K.H., Raina M.A., Bhat F.A. Association of Low Levels of Vitamin D with Chronic Stable Angina: A Prospective Case-Control Study. *N. Am. J. Med. Sci.* 2016 Mar. 8(3): 143-50.
- Raslan E., Soliman S.S.A., Nour Z.A. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Chronic Stable Angina: A Case Control Study. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2019. 26: 77-80. doi: 10.1007/s40292-018-0295-7.
- Dziedzic E.A., Gąsior J.S., Pawłowski M., Wodejko-Kucharska B., Saniewski T., Marcisz A., Dąbrowski M.J. Vitamin D level is associated with severity of coronary artery atherosclerosis and incidence of acute coronary syndromes in non-diabetic cardiac patients. *Arch. Med. Sci.* 2019 Mar. 15(2): 359-368. doi: 10.5114/aoms.2019.83291. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30899288; PMCID: PMC6425216.
- Ismail H.M., Algrafi A.S., Amoudi O. et al. Vitamin D and Its Metabolites Deficiency in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Coronary Angiography: A Case-Control Study. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021. 17: 471-480. doi: 10.2147/VHRM.S312376.
- Khater W.A., Alfarkh M.A., Allnoubani A. The Association Between Vitamin D Level and Chest Pain, Anxiety, and Fatigue in Patients With Coronary Artery Disease. *Clinical Nursing Research.* 2023. 32(3): 639-647. doi: 10.1177/10547738221126325.
- Chen S., Law C.S., Grigsby C.L., Olsen K., Hong T.T., Zhang Y., Yeghiazarians Y., Gardner D.G. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011 Oct 25. 124(17): 1838-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21947295; PMCID: PMC4160312.
- Walters M.R., Wicker D.C., Riggle P.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors identified in the rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1986. 18: 67-72. doi: 10.1016/s0022-2828(86)80983-x.
- Tishkoff D.X., Nibbelink K.A., Holmberg K.H., Dandu L., Simpson R.U. Functional Vitamin D Receptor (VDR) in the T-Tubules of Cardiac Myocytes: VDR Knockout Cardiomyocyte Contractility. *Endocrinology.* 2008. 149: 558-564. doi: 10.1210/en.2007-0805.
- Wong M.S.K., Delansorne R., Man R.Y.K., Vanhoutte P.M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. 295: 289-296. doi: 10.1152/ajpheart.00116.2008.
- Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010. 39: 255-269. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.007.
- Merke J., Milde P., Lewicka S., Hügel U., Klaus G., Mangelsdorf D.J. et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J. Clin. Invest.* 1989 Jun. 83(6): 1903-15. doi: 10.1172/JCI114097. PMID: 2542376; PMCID: PMC303911.
- Somjen D., Weisman Y., Kohen F., Gayer B., Limor R., Sharon O. et al. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005 Apr 5. 111(13): 1666-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70. Epub 2005 Mar 28. PMID: 15795327.

27. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004 May. 89–90 (1–5). 387–92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004. PMID: 15225806.
28. McMullan C.J., Borgi L., Curhan G.C., Fisher N., Forman J.P. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens.* 2017 Apr. 35(4). 822–829. doi: 10.1097/HJH.0000000000001220.
29. Pankiv I. Vitamin D: New Aspects of Application, Effective Doses. *The Current State of the Problem. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(1). 38–42. doi:10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.
30. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. 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.
31. Wahba N.S., Ghareib S.A., Abdel-Ghany R.H. et al. Reproductive effects of vitamin D3 supplementation in a rat model of metabolic syndrome. *Eur. J. Nutr.* 2021. 60. 299–316. doi: 10.1007/s00394-020-02249-6.
32. Song N., Yang S., Wang Y.Y. et al. The Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Susceptibility of Diabetic Vascular Complications: A Meta-Analysis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2019 Aug. 23(8). 533–556. doi: 10.1089/gtmb.2019.0037.
33. Akhlaghi B., Firouzabadi N., Foroughinia F. et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023. 23. 113. doi: 10.1186/s12872-023-03155-5.
34. Yan X., Wei Y., Wang D., Zhao J., Zhu K., Liu Y. et al. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS ONE.* 2022. 17(10). e0275368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275368>.
35. Ma L., Wang S., Chen H. et al. Diminished 25-OH vitamin D3 levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020 Apr. 34(4). e23137. doi: 10.1002/jcla.23137.
36. Kiani A., Mohamadi-Nori E., Vaisi-Raygani A. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases. *Mol. Biol. Rep.* 2019. 46. 5225–5236. doi: 10.1007/s11033-019-04979-1.
37. Dawson-Hughes B., Wang J., Barger K., Ceglia L. Effects of Vitamin D with Calcium and Associations of Mean 25-Hydroxyvitamin D Levels with 3-Year Change in Muscle Performance in Healthy Older Adults in the Boston STOP IT Trial. *Calcif. Tissue Int.* 2022 Dec. 111(6). 580–586. doi: 10.1007/s00223-022-01024-5. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36161344.

Отримано/Received 17.02.2023

Рецензовано/Revised 28.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.05.2023 ■

Information about authors

Olga Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oaggoncharova18@gmail.com; phone: +380503233913; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Natalia Imanova, PhD, Associate Professor at the Department of Therapy #1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: imanova_n@ukr.net; phone: +380933643264; <https://orcid.org/0000-0002-3092-4138>

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.A. Goncharova, N.I. Imanova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The relationship between cardiovascular pathology and impaired glucose metabolism with vitamin D deficiency (literature review and own data)

Abstract. Background. Vitamin D plays a significant role in many processes in the human body, which diversifies the symptoms of its insufficiency, so it is not always possible to diagnose its deficiency in a timely manner. At the same time, according to a number of clinical studies, an inverse relationship has been proven between a reduced level of vitamin D and mortality from all causes and cardiovascular diseases, the course of diabetes mellitus (DM), hypertension, chronic kidney disease, atherosclerosis, coronary heart disease; and the mechanisms of the influence of vitamin D deficiency on various metabolic processes have been revealed. The development and progression of cardiovascular diseases and vascular complications of DM are currently the main causes of disability and mortality of patients. All this substantiates the need to control and monitor the vitamin D supply in patients with this comorbid pathology. Aim of the study is to investigate the presence and severity of vitamin D deficiency in patients with type 2 DM and the presence of concomitant cardiac pathology. **Materials and methods.** Main group included 31 patients (17 men and 14 women aged 51.51 ± 1.73 years, with duration of DM of 8.59 ± 1.70 years) who were treated in the endocrinology clinic from October 2022 to May 2023. The comparison group consisted of 27 patients with type 2 DM who stayed in this clinic in 2020–2021. Serum level of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) was studied using the enzyme-linked immunosorbent assay. The level of vitamin D less than 20–30 ng/ml was considered as its insufficiency, and the level

below 20 ng/ml as deficiency. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel and Statistica 6.0. **Results.** In the main group, cardiac pathology manifested itself by the presence of hypertension detected in all patients (stage I — 6 cases; stage II — 21 and stage III — 4); coronary heart disease and atherosclerosis — in 7 patients; heart failure of the first or second degree — in all individuals. All patients in the main group were vitamin D deficient or insufficient: 15 had a deficiency (12.96 ± 1.06 ng/ml), and 16 had an insufficiency (23.68 ± 0.72 ng/ml). In contrast to the comparison group, patients from the main group had a significantly lower average level of vitamin D (18.49 ± 1.16 ng/ml vs 28.98 ± 1.02 ng/ml, $p < 0.001$). Taking into account a decrease in the level of vitamin D supply of patients, including those with comorbid pathology examined in 2022–2023, which is obviously associated with a long stay in shelters and a stressful situation caused by the state of war, and its impact on the course of cardiovascular diseases and diabetes, it is necessary to pay more attention to the detection and timely appropriate correction of vitamin D deficiency. **Conclusions.** In patients with type 2 diabetes and comorbid cardiovascular pathology, there is a decrease in the level of vitamin D supply. During the war in Ukraine, there is a probable deepening of vitamin D deficiency. The negative impact of vitamin D deficiency on the course of diabetes and cardiovascular pathology justifies the need to monitor vitamin D supply in such patients.

Keywords: vitamin D; cardiovascular diseases; diabetes mellitus