

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ



© А.П. Степанова^{1*}, Т.Л. Каронова^{1,2}, А.А. Быстрова^{1,2}, В.Б. Бреговский³

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

Сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной эпидемией и ассоциируется с развитием тяжелых сосудистых осложнений. Диабетическая нейропатия (ДН) относится к частым хроническим осложнениям СД, приводящим к ухудшению прогноза и качества жизни больных. Масштабы проблемы определяют актуальность исследований, направленных на уточнение механизмов развития и прогрессирования СД и ДН. В обзоре обсуждаются современные представления о вкладе витамина D в патофизиологические и биохимические основы метаболизма глюкозы, рассматривается участие в регуляции процессов воспаления. Приведены данные о том, что изменение активности рецептора витамина D или концентрации вне- и внутриклеточного кальция в условиях дефицита витамина D могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы и приводить к уменьшению синтеза и секреции инсулина. Также приведены современные представления о роли дефицита витамина D в развитии инсулинорезистентности. Обсуждаются ключевые аспекты патогенеза нейропатии у больных СД. Представлены возможные механизмы, посредством которых витамин D принимает участие в формировании ДН. Приведены результаты исследований, посвященных вопросам терапии препаратами витамина D при СД. Учитывая изложенные в обзоре факты, авторами обосновывается идея о том, что дефицит витамина D может рассматриваться как неклассический фактор риска развития не только СД, но и его осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая нейропатия; 25(OH)D; недостаток/дефицит витамина D

ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEUROPATHY DEVELOPMENT

© Anna P. Stepanova^{1*}, Tatiana L. Karonova^{1,2}, Anna A. Bystrova^{1,2}, Vadim B. Bregovsky³

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg City Diabetes Centre, Saint-Petersburg, Russia

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a global epidemic associated with severe vascular complications development. Diabetic neuropathy is the most common chronic complication of DM that worsens patients' life quality and prognosis. Therefore, studies dealing with DM and diabetic neuropathy underlying mechanisms are extremely relevant. The review discusses current views on vitamin D role in glucose metabolism and inflammatory processes. It is reported that vitamin D deficiency can contribute to insulin resistance development, and change in vitamin D receptor activity or extra- and intracellular calcium concentration due to vitamin D deficiency can affect pancreatic β -cells function and lead to decrease in insulin production. Key pathogenic mechanisms of diabetic neuropathy as well as possible relationship between vitamin D deficiency and neuropathy development are in focus of this review. Results of recent clinical trials regarding vitamin D supplementation in patients with DM are also discussed. The presented data suggest that vitamin D deficiency can be considered as a non-classical risk factor for the development of not only DM but its complications as well.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic neuropathy; 25(OH)D; vitamin D deficiency

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

В последнее время появляется все больше работ, посвященных изучению плеiotропных эффектов витамина D [1–3]. Результаты масштабных популяционных исследований показали, что дефицит витамина D по своей распространенности может конкурировать с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [4–7]. Установлено, что и СД, и дефицит витамина D широко представлены во всем мире, независимо от расовых, возрастных и гендерных особен-

ностей. Так, по данным Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), в 2015 г. количество людей с СД в возрасте от 20 до 79 лет достигло 415 млн, и, по прогнозам экспертов, их число к 2040 г. может достичь 642 млн [8]. В Российской Федерации на начало 2015 г. распространенность СД2 составила 2,8% всего населения [9], а по данным исследования NATION она оценивается как 5,4% [10]. Похожие статистические данные наблюдаются и при оценке распространенности дефицита витамина D [11]. Согласно выводам экспертов, дефицит витамина D широко представлен как в северных



широтах, так и в странах Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока, при этом в США его распространенность достигает 75%, а в Японии и Южной Корее – 90% [6]. Возможной причиной такой высокой распространенности дефицита витамина D в регионах с высоким уровнем инсоляции может быть ношение традиционной национальной одежды, покрывающей все тело, генетически обусловленная пигментация кожи, загрязнение городского воздуха мегаполисов и обедненная витамином D пища [5]. Данные по распространенности дефицита витамина D в Российской Федерации в основном представлены единичными исследованиями и не отличаются от показателей мировой статистики. Так, у жителей крупных мегаполисов, таких как Санкт-Петербург, показатели встречаемости дефицита и недостаточности витамина D у взрослого населения составили 83,2% [7], а среди детей третьего года жизни дефицит витамина D составил 61,2%, недостаточность – 24,8% [12].

Таким образом, и СД2, и дефицит витамина D представляют собой широко распространенные во всем мире заболевания/состояния, в связи с чем появилась необходимость в проведении исследований по поиску возможных механизмов их взаимосвязи.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Результаты исследований, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о наличии ассоциации между уровнем обеспеченности витамином D и риском развития как самого СД, так и его хронических осложнений [13–16]. Так, данные Фрамингемского исследования показали увеличение риска развития СД2 на 40% у лиц с минимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови через 7 лет от начала наблюдения [17]. Аналогичные данные были получены и в перекрестном исследовании, проведенном среди жителей Южной Кореи в возрасте старше 20 лет, где СД2 чаще встречался у лиц с недостатком и дефицитом витамина D по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше 75 нмоль/л [18]. Похожие результаты были продемонстрированы и в исследовании с участием более пяти тысяч жителей Австралии, по данным которого, риск развития СД2 также оказался выше у лиц с низким уровнем 25(OH)D, а увеличение концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л ассоциировалось со снижением риска СД на 24% [19]. Кроме того, результаты широко обсуждаемого исследования Nurses' Health Study показали, что риск развития СД2 снижается на 48% у женщин, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови превышает 33 нг/мл [20]. Однако существуют и противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии взаимосвязи между риском развития СД и уровнем обеспеченности витамином D [21].

Несмотря на противоречивость данных, большинство экспертов склоняются к мнению о том, что нормальный уровень витамина D необходим для профилактики развития метаболических нарушений [22]. Подтверждением служат результаты исследований, свидетельствующие о том, что среди участников с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, соответствующем самому высокому квартилю, риск метаболических нарушений на 43% ниже, чем

у лиц с самым низким уровнем 25(OH)D, и увеличение концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л сопровождается снижением риска развития метаболического синдрома на 13% [19]. Таким образом, дефицит витамина D может рассматриваться как отдельный независимый фактор риска развития метаболических нарушений, включая СД2 [15, 19, 20].

Механизмы, посредством которых витамин D участвует в метаболизме глюкозы, до конца не изучены. Однако известно, что витамин D и кальций вовлечены в процессы контроля гомеостаза глюкозы, а изменение их концентрации может играть важную роль в развитии СД [23]. Считается, что влияние витамина D на клетки поджелудочной железы может быть опосредовано взаимодействием со специфическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов или вызвано прямой регуляцией концентрации внутриклеточного кальция и, соответственно, синтеза и секреции инсулина [24]. Помимо этого, нормальный уровень внутриклеточного ионизированного кальция (Ca^{2+}) подавляет образование свободных радикалов и защищает β -клетки от цитокнопосредованного апоптоза и некроза [25]. Таким образом, изменение активности рецептора витамина D или изменение концентрации вне- и внутриклеточного кальция в условиях дефицита витамина D могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы и приводить к уменьшению синтеза и секреции инсулина [23]. Дополнительно к этому имеются данные, свидетельствующие о возможной роли дефицита витамина D в развитии инсулинорезистентности [13, 14, 26]. Установлено, что витамин D стимулирует экспрессию гена рецептора инсулина и таким образом участвует в трансмембранном транспорте глюкозы [27]. Также было обнаружено, что нормальный уровень витамина D обеспечивает поддержание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в узком диапазоне, и изменение его уровня, наблюдающееся в условиях дефицита витамина D, негативно сказывается на активности внутриклеточных транспортеров глюкозы-4 (GLUT-4) и приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях [23, 28].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Как известно, для СД характерны микрососудистые осложнения, пусковым патогенетическим механизмом которых является гипергликемия, и появление которых неблагоприятно сказывается на прогнозе и качестве жизни больных. К одним из самых частых микрососудистых осложнений относится диабетическая нейропатия (ДН) [29, 30]. Установлено, что ДН, в зависимости от использованных диагностических методов, может выявляться у больных СД с частотой от 10 до 100%. По данным Российского регистра, в Санкт-Петербурге на начало 2015 г. наличие ДН зарегистрировано у 32,64% пациентов с СД 1 типа (СД1) 17,2% пациентов с СД2 [9]. Известно также, что ДН ассоциируется с высоким риском нетравматических ампутаций [30].

Наиболее распространенной формой ДН является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) [29, 30], к которой относится наличие симптомов и/или при-

знаков нарушения функции периферических нервов у больных СД после исключения других причин [30, 31]. По данным отечественных авторов, ДПН можно выявить у 25% больных СД при проведении простых диагностических тестов и у 70–90% больных при проведении целенаправленного поиска субклинической формы нейропатии с использованием электронной миографии [29]. Такой широкий диапазон показателей распространенности ДПН объясняется отсутствием универсального метода ее диагностики. Периферическую нейропатию оценивают по неврологическим симптомам, неврологическим признакам, данным нейротезиометрии и электромиограммы [29, 30]. Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат двигательные, чувствительные и автономные волокна. Поэтому симптомокомплекс поражения нерва при СД складывается из двигательных, чувствительных и автономных расстройств [32, 33]. Наиболее частой формой ДПН является сенсомоторная нейропатия, проявляющаяся болью, парестезией, потерей чувствительности, в основе формирования которой лежит прогрессирующее поражение миелинизированных волокон – сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация, нарушающие процессы проведения импульсов по нервному волокну [29, 30].

Патогенез ДПН включает как метаболические, так и сосудистые изменения. Установлено, что гипергликемия является пусковым механизмом развития ДПН [34]. Высокий уровень глюкозы воздействует на ткани как непосредственно через глюкозотоксичность, так и опосредованно через активацию оксидативного стресса, усиление неферментативного гликирования белков, усугубление инсулинорезистентности при СД2, а также через гипоксию и активацию провоспалительных реакций. В результате глюкозотоксичности подавляется регенерация эндотелиальных клеток, повышается выработка эндотелина (одного из маркеров атеросклеротического повреждения), происходит гликирование белков, изменение гомеостаза (повышение агрегации тромбоцитов, нарушение фибринолиза) и активация полиолового пути утилизации глюкозы [35]. Показано, что избыток сорбитола приводит к повреждению миелиновой оболочки нервных волокон и нарушению передачи нервного импульса [36]. Дополнительно к этому происходит образование аутоиммунных комплексов в ходе гликирования белков, угнетается выработка фактора роста нервов [37, 38]. Микрососудистые повреждения, особенно при наличии генетической предрасположенности, также усугубляют появившиеся нарушения [39].

Немаловажным фактором повреждения нервных волокон при гипергликемии является нарушение продукции оксида азота, в норме обладающего вазодилатирующим эффектом, снижение концентрации которого вызывает повреждение и нарушение функции мелких артерий, приводя к изменениям различной степени выраженности вплоть до ишемии и прогрессированию ДПН [40].

В патогенезе ДПН важную роль играют провоспалительные цитокины. В настоящее время широко обсуждаются возможные механизмы иммуноопосредованного повреждения нервной ткани, среди которых рассматриваются отложение иммунных комплексов в сосудистой

стенке, ведущее к активации моноцитов и высвобождению провоспалительных цитокинов, стимулирующих миграцию нейтрофилов в зону повреждения и высвобождение свободных радикалов, а также активация клеточноопосредованного иммунитета, которая приводит к поражению *vasa nervorum* с последующим развитием хронической эндоневральной ишемии [41, 42].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D, наравне с хорошо изученными факторами, может принимать участие в формировании и прогрессировании ДПН [43, 44, 45]. Так, исследования, проведенные в Шанхайском Университете, показали наличие взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и выраженностью нейропатии у больных СД2, а именно, наибольшие изменения были выявлены у лиц с уровнем 25(OH)D менее 16 нг/мл [44]. Возможную связь дефицита витамина D с провоспалительными цитокинами у больных СД2 и ДПН продемонстрировали и результаты исследования, проведенного в Турции. Было выявлено не только повышение концентрации интерлейкинов (ИЛ-13 и ИЛ-17) у больных СД2 и ДПН, но и корреляционные связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и значениями ИЛ [45].

Точные механизмы, посредством которых дефицит витамина D может оказывать влияние на процессы, происходящие в нервных волокнах у больных СД, до конца не изучены. С одной стороны, вероятно, в условиях недостатка и дефицита витамина D происходит ухудшение гликемического контроля, приводящее к более высокому риску развития микрососудистых осложнений. С другой стороны, учитывая иммуномодулирующие свойства витамина D и его участие в регуляции окислительного стресса, можно предположить его влияние на системное воспаление у больных СД [46]. Кроме того, нельзя не учитывать и тот факт, что дефицит витамина D приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона, избыток которого, в свою очередь, может негативно влиять на чувствительность тканей к инсулину и параметры сосудистого ремоделирования [47].

Открытым остается вопрос о том, нужно ли использовать витамин D и в каких дозах, чтобы компенсировать его недостаток или дефицит у больных СД2. Так, в одной из работ оценивалось влияние терапии витамином D в дозе 200 000 МЕ в месяц в течение 3 мес на снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с недавно диагностированным СД2 и бессимптомным дефицитом витамина D [48]. Оказалось, что терапия витамином D улучшала гликемический контроль, но снижение HbA_{1c} было статистически незначимым в обеих группах. В другой работе было отмечено значительное снижение симптомов болевой ДПН у пациентов с СД2 через 20 нед после однократного внутримышечного введения 600 000 МЕ витамина D [49]. В проведенном нами исследовании добавка витамина D в дозе 40000 МЕ в неделю в течение 6 мес значительно снизила уровень HbA_{1c} у больных СД2 и ДН [50].

В недавно опубликованном мета-анализе 24 контролируемых исследований проведена оценка вли-

яния терапии витамином D на уровни HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак и гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) у пациентов с диабетом. Установлено, что прием витамина D в суточной дозе минимум 4000 МЕ статистически значимо снижает глюкозу в плазме натощак, HbA_{1c} и НОМА-IR. [51]. В приведенных исследованиях ежедневная доза витамина D была существенно выше суточной потребности и начиналась с 4000 МЕ в сутки, что позволило эффективней контролировать гликемический ответ и улучшить чувствительность тканей к инсулину у больных СД2. Также было показано, что терапия препаратами витамина D у пациентов с СД и ДПН сопровождалась снижением болевых ощущений, вплоть до полной отмены обезболивающего препарата из группы полусинтетических опиоидов, а увеличение уровня 25(OH)D на 1 нг/мл ассоциировалось с уменьшением выраженности проявлений нейропатии и увеличением скорости проведения по нервным волокнам на 2,2% и 3,4% соответственно [43].

В настоящее время, согласно международным и отечественным рекомендациям, лица с ожирением, которое характерно для большинства больных СД, представляют собой группу риска развития дефицита витамина D [6, 11]. Поэтому у этой категории пациентов, принимая во внимание плейотропные эффекты витамина D, терапия колекальциферолом необходима не только для коррекции дефицита, но и для улучшения гликемического профиля, уменьшения инсулинорези-

стентности и, возможно, профилактики развития микрососудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая широкую распространенность СД2 и ДН, а также социальную значимость последствий данного осложнения, представляется важным изучение новых факторов, определяющих развитие и прогрессирование заболевания. Результаты изложенных в обзоре исследований позволяют рассматривать дефицит витамина D как самостоятельный фактор риска развития не только СД, но и его осложнений. Приведенные данные о взаимосвязи СД и дефицита витамина D не только расширяют имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах патогенеза СД2 и ДН, но и создают предпосылки для новых исследований, направленных на предупреждение развития и прогрессирования хронических осложнений диабета с использованием препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Степанова А.П. – анализ литературы, написание текста; Каронова Т.Л. – анализ литературы, написание текста; Быстрова А.А. – анализ литературы, написание текста; Бреговский В.Б. – анализ литературы, написание текста. Все авторы внесли существенную роль в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin d. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:898125. doi: 10.5402/2013/898125
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The global epidemiology of vitamin D status. *J Aging Res Clin Pract.* 2014;3(3):148-158. doi: 10.14283/jarc.2014.26
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology.* 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84
- Karionova T, Andreeva A, Nikitina I, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:230-234. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes atlas.* 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г и перспективы развития // *Сахарный диабет.* – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2015;18(3):5-23. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201535-22
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Е., и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2015. – Т. 94. – №1. – С. 62-67. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrics.* 2015;94(1):62-67. (In Russ.)]
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195
- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1422-1428. doi: 10.2337/dc12-0962
- Grineva EN, Karionova T, Micheeva E, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY).* 2013;5(7):575-581. doi: 10.18632/aging.100582
- Alam U, Arul-Deva V, Javed S, Malik RA. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Diabetes Ther.* 2016;7(1):11-26. doi: 10.1007/s13300-016-0159-x
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1627-1633. doi: 10.3945/ajcn.2009.28441

18. Kim JS, Choi YE, Baek JK, et al. The Association between Vitamin D and Health-Related Quality of Life in Korean Adults. *Korean J Fam Med.* 2016;37(4):221-227. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.4.221
19. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care.* 2011;34(5):1133-1138. doi: 10.2337/dc10-2167
20. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2021-2023. doi: 10.2337/dc10-0790
21. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012;29(8):e142-150. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x
22. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
23. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. doi: 10.1159/000486536
24. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology.* 1994;134(4):1602-1610. doi: 10.1210/endo.134.4.8137721
25. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, et al. Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology.* 2001;142(8):3649-3655. doi: 10.1210/endo.142.8.8334
26. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin d deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):74-78. doi: 10.1007/s12291-012-0239-2
27. Maestro B, CampiÓN J, DÁvila N, Calle C. Stimulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of Insulin Receptor Expression and Insulin Responsiveness for Glucose Transport in U-937 Human Promonocytic Cells. *Endocr J.* 2000;47(4):383-391. doi: 10.1507/endocrj.47.383
28. Begum N, Leitner W, Reusch JE, et al. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca(2+)-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem.* 1993;268(5):3352-3356.
29. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия // *Consilium medicum.* – 2014. – Т. 16. – №4. – С. 12-19. [Gur'eva IV, Levin OS. Diabeticheskaya polineyropatiya. *Consilium medicum.* 2014;16(4):12-19. (In Russ.)]
30. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303
31. Saxena AK, Nath S, Kapoor R. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current Concepts and Future Perspectives. *J Endocrinol Diabetes.* 2015;2(5):1-18.
32. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет.* – 2017. – Т. 20. – №15. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017;20(15):1-121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2017158
33. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
35. Thakur P, Kumar A, Kumar A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. *J Drug Target.* 2018;1-11. doi: 10.1080/1061186X.2017.1419478
36. Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, et al. Hyperglycemia Promotes Schwann Cell De-differentiation and De-myelination via Sorbitol Accumulation and Igf1 Protein Down-regulation. *J Biol Chem.* 2015;290(28):17106-17115. doi: 10.1074/jbc.M114.631291
37. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012;4(1):52-67. doi: 10.3390/nu4010052
38. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med.* 2012;10:239. doi: 10.1186/1479-5876-10-239
39. Witzel, II, Jelinek HF, Khalaf K, et al. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:88. doi: 10.3389/fendo.2015.00088
40. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res.* 2018;67(5):391-405. doi: 10.1007/s00011-018-1129-8
41. Magrinelli F, Briani C, Romano M, et al. The Association between Serum Cytokines and Damage to Large and Small Nerve Fibers in Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015:547834. doi: 10.1155/2015/547834
42. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep.* 2016;16(3):29. doi: 10.1007/s11892-016-0727-5
43. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci.* 2015;36(7):1121-1126. doi: 10.1007/s10072-015-2207-0
44. He R, Hu Y, Zeng H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2820
45. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(1):47-52. doi: 10.1007/s13760-014-0304-0
46. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(7):2159-2163. doi: 10.1589/jpts.28.2159
47. Richart T, Thijs L, Nawrot T, et al. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D(3) ratio in a general population. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):102-109. doi: 10.1038/ajh.2010.124
48. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):881-885. doi: 10.12669/pjms.334.12288
49. Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000148. doi: 10.1136/bmjdc-2015-000148
50. Stepanova AP, Karonova TL, Jude EB. Vitamin D Supplementation and Microcirculation Parameters in Diabetic Patients with Neuropathy. *Diabetes.* 2018;67(Supplement 1):556-P. doi: 10.2337/db18-556-P
51. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Степанова Анна Павловна**, аспирант [**Anna P. Stepanova**, MD, PhD student]; адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 [address: 6/8 Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 197089 Russian Federation];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8611-7095>; eLibrary SPIN: 8264-3550; e-mail: annstepanova12@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Быстрова Анна Андреевна, к.м.н. [Anna A. Bystrova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0904-8575>; eLibrary SPIN: 5188-6011; e-mail: abystrova@inbox.ru

Бреговский Вадим Борисович, д.м.н. [Vadim B. Bregovsky, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5285-8303>; eLibrary SPIN: 2547-3330; e-mail: podiatr@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 301-306.
doi: 10.14341/DM9583

TO CITE THIS ARTICLE:

Stepanova AP, Karonova TL, Bystrova AA, Bregovsky VB. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):301-306. doi: 10.14341/DM9583