

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ A11C C05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу; гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітіаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 2 блистери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



GMP STANDARD

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Вітамін D і ризик цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із предіабетом

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних розладів, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. За останні 15 років поширеність діабету зросла в усьому світі (Guariguata et al., 2014). Згідно з даними Diabetes Atlas (IDF), глобальна поширеність діабету серед осіб віком 20-79 років становила 10,5% (536,6 млн у 2021 році; очікується, що вона зросте до 12,2% (783,2 млн у 2045 році (Sun et al., 2022). Наразі триває Програма профілактики діабету (ППД), метою якої є визначити, які підходи до зниження інсулінорезистентності (ІР) можуть допомогти в створенні профілактичних заходів ЦД 2 типу (The Diabetes Prevention Program (DPP), 2002). У цьому світлі визначення впливу вітаміну D на розвиток ЦД є актуальним питанням.

ЦД 2 типу – захворювання, спричинене гіперглікемією, внаслідок зниження периферичної чутливості тканин до інсуліну (Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2013). При ЦД 2 типу виникають порушення секреції інсуліну, гіпертонія, погіршується ліпідний обмін, які одночасно є і факторами ризику розвитку діабету (Sun et al., 2022). ІР – основний патогенетичний фактор ЦД 2 типу, що сприяє розвитку порушення толерантності до глюкози, виникненню ускладнень. Незважаючи на широкий вибір фармакологічних засобів для лікування ЦД, терапія ЦД 2 типу – складне завдання, оскільки ІР безпосередньо залежить від способу життя та генетичної складової (Reaven and Laws, 1999; American Diabetes Association clinical practice recommendations, 2001).

Сучасні дослідження продемонстрували, що макроелементи – прогностична ознака розвитку ІР (Chen et al., 2020). Протягом останніх десятиліть, як зазначено в огляді I.R. Wallace (2016), багато досліджень оцінювали зв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D і чутливістю до інсуліну. Було встановлено, що вітамін D пов'язаний із чутливістю до інсуліну, а також ЦД 2 типу (Lemieux et al., 2019; Ehramproush et al., 2021; Lips et al., 2017).

Сироваткові рівні вітаміну D та ІР

25(OH)D – основна форма вітаміну D, що відображає його рівень у сироватці крові. Встановлено, що вітамін D чинить прямий або опосередкований вплив на патофізіологічні механізми ЦД 2 типу. Ще в доклінічних дослідженнях було доведено, що добавки вітаміну D знижують резистентність та регулюють секрецію інсуліну, крім того, сприяють виживанню β -клітин (Cade & Norman, 1986-1987; Bourlon et al., 1999), тоді як дефіцит вітаміну D погіршує секрецію інсуліну і функцію β -клітин підшлункової залози (Norman et al., 1980; Chertow et al., 1983; Tanaka et al., 1984). Водночас вітамін D регулює позаклітинну концентрацію кальцію та потік через β -клітини підшлункової залози (Sergeev et al., 1995), а також функцію цитозольного білка, що зв'язує кальцій, як модулятор вивільнення інсуліну (Johnson et al., 1994; Kadowaki et al., 1984). Кореляційні дослідження виявили, що концентрація вітаміну D у сироватці крові обернено

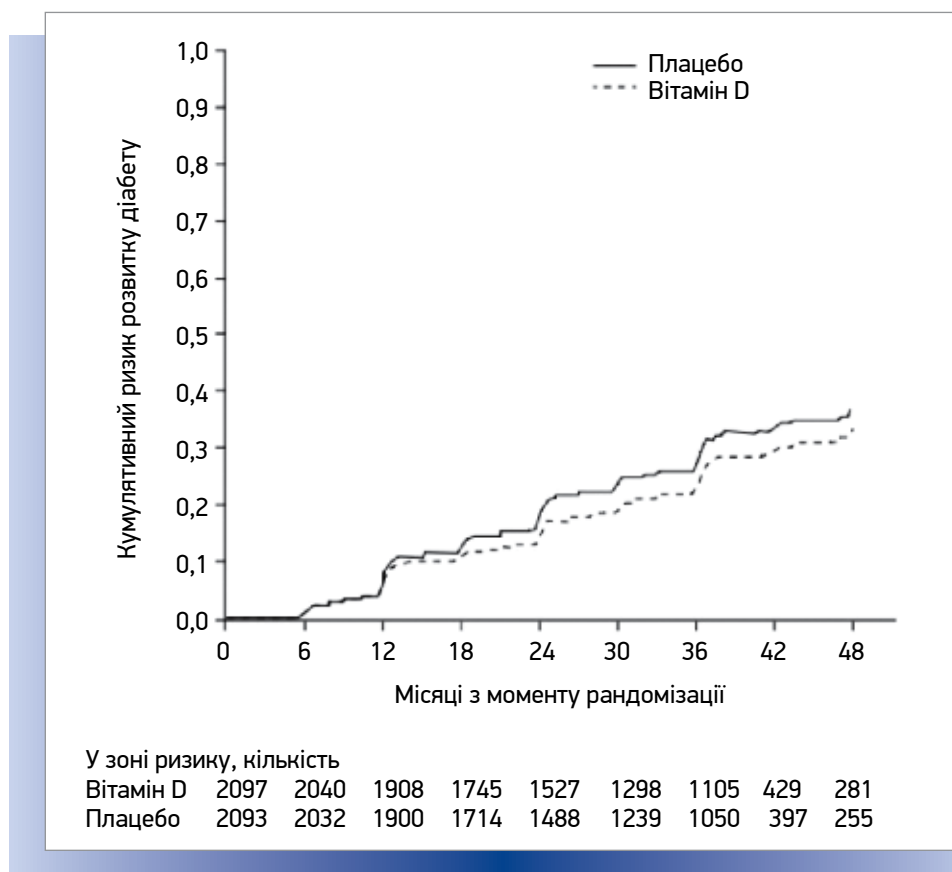


Рис. Криві захворюваності на вперше виявлений діабет серед дорослих осіб із предіабетом: аналіз усіх рандомізованих пацієнтів

пропорційна ІР (Jain et al., 2014; Chen et al., 2021; Grimmes et al., 2011), а це свідчить про те, що особи з вищим рівнем вітаміну D мали вищий індекс ІР. Крім того, в дослідженні Pittas і співавт. (2023) виявлено, що вітамін D сприяє зниженню ризику діабету, а гіповітаміноз D, навпаки, підвищує резистентність до інсуліну (Rafiq & Jerpesen, 2021). Дослідження Lei Xingxing і співавт. (2023) свідчить про негативну кореляцію підвищеного сироваткового рівня вітаміну D і рівнів інсуліну, глюкози, індексу НОМА-ІР у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено достовірний зв'язок між гіповітамінозом D, маркерами ІР і розвитком ЦД 2 типу, а це свідчить про те, що підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові може певною мірою пригнічувати розвиток ІР.

Дієтичні добавки вітаміну D та ІР

Дефіцит вітаміну D – досить поширене явище серед пацієнтів із діабетом, проте вплив добавок вітаміну D на його динаміку здебільшого невідомий. Зростає кількість досліджень, у яких вивчається вплив добавок вітаміну D на ІР, глікемічні індекси та метаболічні наслідки (Seida J.C. et al., 2014;

Andersen et al., 2013; Lawson et al., 1979). У дослідженні Xingxing і співавт. (2023) вивчався вплив добавок вітаміну D у хворих на ЦД 2 типу. Отримані результати демонструють зниження резистентності до інсуліну в групі вітаміну D порівняно із групою звичайного лікування. Це свідчить про те, що добавки з вітаміном D можуть не лише знижувати ІР, а й позитивно впливати на перебіг діабету.

У більшості перекресних клінічних досліджень, які вивчали вплив прийому вітаміну D на контроль гомеостазу глюкози, ризик розвитку предіабету, поширеність і тяжкість ускладнень ЦД 2 типу, отримано суперечливі результати (Bouillon et al., 2019). Деякі навіть вважають, що добавки вітаміну D не можуть покращити ІР. Декілька метааналізів показали, що додавання вітаміну D ефективно знижує резистентність до інсуліну (Li et al., 2018). Дослідження С.І. Lee та співавт. (2017) виявили помірне зниження HbA_{1c} і відсутність різниці в рівні глюкози натще після лікування вітаміном D у хворих на ЦД 2 типу. У систематичному огляді George та співавт. (2012) не встановлено впливу добавок вітаміну D на рівень глікемії чи зниження резистентності до інсуліну. Однак оцінити цю варіацію складно через відмінності в дозуванні,

лікарській формі, тривалості, популярності відмінності, а також через можливий вплив епігенетичних факторів.

Ризик розвитку ІР

Як було зазначено вище, ІР посилюється за дефіциту вітаміну D і знижується після його екзогенного введення (Kelishadi et al., 2014). У пацієнтів із предіабетом було виявлено, що додавання вітаміну D притримувало прогресування діабету та покращувало контроль глікемії (Zhang et al., 2020; Niroomand et al., 2019). Сироватковий рівень вітаміну D має міцну зворотну кореляцію з більшістю інших причин ІР і ризиком ЦД 2 типу (Sacerdote et al., 2019; Song et al., 2013). Імовірно, дефіцит вітаміну D – ключовий фактор прискорення виникнення та розвитку ІР, а отже, і ЦД 2 типу. За результатами проспективного дослідження Ely, проведеного Радою з медичних досліджень (The Medical Research Council), встановлено, що початковий сироватковий рівень вітаміну D обернено пропорційний 10-річному ризику розвитку гіперглікемії, а це в майбутньому може спровокувати підвищення рівня глюкози в крові та розвиток ІР (Forouhi et al., 2008).

Крім того, клінічні дослідження показали, що вітамін D опосередковано знижує альбумінурію (Gupta et al., 2019), а це свідчить про можливу його роль в уповільненні прогресування діабетичної нефропатії, а також серцево-судинних захворювань. Таким чином, варто припустити, що вітамін D чинить захисну дію на судини, запобігаючи виникненню та розвитку мікро- і макроангіопатії у пацієнтів із ЦД 2 типу (Yang et al., 2019). Оскільки дефіцит вітаміну D широко поширений у всьому світі (Bilezikian et al., 2020), а також пов'язаний із захворюваністю на ЦД 2 типу та його ускладненнями, рекомендується визначати рівні вітаміну D у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, вітамін D бере участь у розвитку та прогресуванні різних захворювань (Trummer et al., 2016), включаючи рак, захворювання імунної системи, серцево-судинні захворювання тощо. Саме тому профілактика та вчасна корекція дефіциту вітаміну D дуже бажані. Потрібні подальші дослідження з метою отримання детальніших даних, необхідних для повноцінного клінічного використання добавок вітаміну D як багатообіцяльної допоміжної терапії для пацієнтів із ЦД 2 типу.

Вплив вітаміну D на розвиток діабету

Метааналіз 3 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих

Продовження на стор. 44.

Вітамін D і ризик цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із предіабетом

Продовження. Початок на стор. 43.

досліджень, спеціально розроблених для виявлення профілактичних заходів розвитку діабету, встановив, що **рівень вітаміну D у осіб із предіабетом впливав на ризик розвитку діабету та контроль глікемії**. У групі пацієнтів, які приймали холекальциферол, високий рівень сироваткового вітаміну D сприяв зниженню ризику розвитку діабету (Pittas et al., 2023). Так, протягом середнього періоду спостереження 3 роки нові випадки діабету зафіксовано в 22,7% учасників групи вітаміну D і в 25,0% у групі плацебо. В некоригованому аналізі коефіцієнт ризику для групи вітаміну D становив 0,88 (рис.).

Після поправки на вік, стать, індекс маси тіла, расу та рівень HbA_{1c} коефіцієнт ризику для групи вітаміну D склав 0,85. Абсолютне зниження ризику в групі вітаміну D порівняно із плацебо становило 3,3%, а кількість осіб, яка потребувала лікування, складала 30. Вторинний аналіз проводився на етапі, коли учасники припинили прийом досліджуваних препаратів і почали застосовувати ліки від діабету чи для схуднення або додатково приймали вітамін D у дозі >1000 МО/добу, призначених поза випробуванням. Первинний результат спостерігався в 447 учасників у групі вітаміну D і в 505 осіб групи плацебо (8,26 і 9,61 події на 100 пацієнтороків відповідно). Нескоригований коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85, а скоригований – 0,83.

Результати окремих досліджень цього метааналізу свідчать про статистично незначуще зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 10 (Tromsø), 12 (D2d) і 13% (DPVD) (Pittas et al., 2019; Jorde et al., 2016; Kawahara et al., 2021). Після об'єднання персональних даних пацієнтів з'ясувалося, що **вітамін D знижував ризик розвитку діабету на 12 і 15% у нескоригованих та скоригованих аналізах відповідно** (користь, яку не вдалося виявити в початкових випробуваннях). На перший погляд здається, що ступінь зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на тлі вживання вітаміну D є незначним в порівнянні з іншими стратегіями його профілактики, однак, якщо екстраполювати отримані дані на >374 млн дорослих у всьому світі, які мають переддіабет, виявляється, що недорогий і доступний вітамін D може затримати розвиток діабету в >10 млн людей.

Серед учасників, котрі отримували холекальциферол (дослідження Tromsø та D2d), ті, хто підтримував вищий сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D, мали нижчий ризик діабету з найбільшим відсотком його зниження (76%), який спостерігається за концентрації 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові ≥ 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл), порівняно з тими, хто підтримував рівень у межах середнього значення від 50 до 74 нмоль/л (20-29 нг/мл). Отримані результати підтверджують дані

дослідження D2d (Dawson-Hughes et al., 2020), а також узгоджуються зі звітами сукупних метааналізів (Barbarawi et al., 2020) та результатами поздовжнього обсерваційного дослідження (Song et al., 2013; Pittas et al., 2010). Такі дані свідчать про те, що необхідний для зниження ризику розвитку діабету сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D має бути наближеним і, ймовірно, навіть вищим за діапазон 125-150 нмоль/л (від 50 до 60 нг/мл), що, згідно з даними Комітету з питань перегляду дієтичних рекомендацій, відповідає дозі 4000 МО/день для вітаміну D (Ross et al., 2011).

Про клінічно значущі побічні ефекти, як-от формування каменів у нирках, гіперкальціємія, гіперкальціурія, повідомлялося в усіх 3 дослідженнях. Згадані випадки зустрічалися нечасто – 1,3% для каменів у нирках; 0,4% для гіперкальціємії; 0,8% для гіперкальціурії; в об'єднаному аналізі не спостерігалось статистично значущої різниці між групами вітаміну D і плацебо. Детальний аналіз дослідження D2d показав, що холекальциферол у дозі 4000 Од/добу добре переносився, а загальна частота побічної дії виявилася нижчою в групі вітаміну D порівняно із плацебо (Johnson et al., 2022). У поздовжніх обсерваційних випробуваннях не повідомлялося про побічну дію за вищих рівнів вітаміну D. Однак переваги та безпека прийому вітаміну D є популяційно-залежними, крім того, баланс «користь – безпека» потребує постійної оцінки в міру накопичення нових доказів.

Препарати, які використовували в дослідженнях, не були однакою через різницю в рекомендаціях між Європою, США (холекальциферол був досліджуваним препаратом у Tromsø та D2d) та Японією (ельдекальцитол вивчався в DPVD). Ельдекальцитол – синтетичний аналог кальцитріолу (1,25-дігідроксивітамін D), який є активною формою вітаміну D, що безпосередньо зв'язується з рецептором вітаміну D і застосовується для профілактики та лікування остеопорозу в Японії (Kawahara et al., 2022). Холекальциферолу необхідно пройти процес двоступеневого гідроксилування для перетворення на кальцитріол. Об'єднання результатів цих 3 випробувань є прийнятним, оскільки фізіологічні ефекти холекальциферолу й ельдекальцитолу не відрізняються з огляду на те, що кінцевим продуктом шляху біосинтезу вітаміну D для холекальциферолу є кальцитріол. Це чудово підтверджується схожими результатами обох випробувань стосовно зниження відносного ризику розвитку діабету, про що повідомлялося в кожному дослідженні окремо (від 10 до 13%).

Особливу увагу необхідно звертати на осіб із ожирінням. Існують докази того, що надлишкова вага пригнічує біоактивацію вітаміну D печінкою, це зумовлює зниження продукції 25-гідроксивітаміну D (Roisen et al., 2019; Elkhawanku et al., 2020). Аналізуючи дослідження,

у яких застосовували холекальциферол (Pittas et al., 2019; Jorde et al., 2016), спостерігався взаємозв'язок з індексом маси тіла (ІМТ). Учасники з початковим ІМТ нижче середнього ($31,3 \text{ кг/м}^2$) мали на 26% менший ризик розвитку діабету в групі холекальциферолу порівняно з плацебо, тоді як серед учасників з ІМТ на рівні чи вище середнього ефекту не спостерігалось. Отже, ці результати свідчать про те, що ефект вітаміну D на ризик розвитку діабету опосередковується його перетворенням на 25-гідроксивітамін D за участю цитохрому печінки (The Human Protein Atlas. CYP27B1, 2023). Це може пояснити, чому холекальциферол діє на худих людей із предіабетом (незмінна біоактивність цитохрому печінки), але менш ефективний в осіб із надмірною масою тіла чи ожирінням, які не здатні повністю перетворювати вітамін D на 25-гідроксивітамін D. В такий спосіб зменшується можливість отримати максимальний ефект від дії повністю активованої молекули вітаміну D β -клітинами підшлункової залози. Професор Гарвардської школи медицини JoAnn Manson (Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School), коментуючи результати цього метааналізу, зазначила, що в їхньому дослідженні VITAL показник ІМТ також змінював вплив вітаміну D на тотальний інвазивний рак, смертність від раку, автоімунні захворювання та деякі інші результати (Chandler et al., 2020). Вона додала, що є необхідність порівняння застосування середніх доз вітаміну D в осіб із предіабетом, оскільки така опція теж може бути ефективною для досягнення мети в розробці профілактичних заходів.

Крім зменшення прогресування діабету, покращення контролю глікемії, важливо те, що стан еуглікемії протягом тривалого часу сприяє зменшенню ризику розвитку мікроангіопатії, нефропатії та ретинопатії через відсутність тривалого впливу гіперглікемії (Perreault et al., 2019). Імовірність покращення контролю глікемії становила 30% у групі вітаміну D порівняно із групою плацебо. Отже, оцінюючи загальну користь від прийому вітаміну D в осіб із предіабетом, окрім зниження ризику прогресування діабету, необхідно враховувати також і покращення контролю глікемії.

Проведений метааналіз має декілька сильних сторін. Він збільшує статистичну потужність у виявленні переваг і ризиків завдяки гармонізації даних, покращує точність результатів і дозволяє проводити додаткові ретельні та відповідні аналізи, включаючи аналізи для встановлення надійності результатів у важливих підгрупах (Riley et al., 2010; Debray et al., 2015; Jones et al., 2009; Tudur Smith et al., 2016). Ключова сила цього метааналізу полягає в однорідності та високій якості включених клінічних випробувань, усі з яких були рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані, а також із низьким ризиком упередженості. На відміну від інших метааналізів у цій галузі (Barbarawi et al., 2020; Zhang et al., 2020), відповідні випробування в цьому метааналізі були розроблені та проведені спеціально для профілактики розвитку діабету з використанням сучасних визначень предіабету задля виявлення осіб, котрі перебувають у зоні ризику розвитку діабету.

Висновки

Проведені дослідження свідчать про доцільність використання вітаміну D у людей з предіабетом із метою зниження ризику прогресування ЦД 2 типу. Оскільки вітамін D забезпечує оптимальний контроль глікемії, а отже, підвищує чутливість до інсуліну, його варто призначати не лише пацієнтам із предіабетом, а й хворим на ЦД 2 типу. Загальновідомо, що дефіцит вітаміну D можна легко діагностувати та контролювати; препарати вітаміну D доступні; їхнє призначення з метою зменшення резистентності до інсуліну – приваблива опція. Очікується, що вітамін D буде активніше залучатись до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з метою пом'якшення тягаря діабету для окремих людей і суспільства загалом.

Підготувала Людмила Суржко

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку вітамін D представлено препаратом **Відеїн (виробництва АТ «Київський вітамінний завод»)**, що виробляється з якісної сировини; він доступний у таблетованій формі в дозуванні **1000, 2000, 4000 і 20000 МО**. Широкий спектр дозування покриває потреби пацієнтів із різними станами; є зручним інструментом для лікаря щодо індивідуального підходу в лікуванні. Доза **Відеїну 20000 МО** містить тижневу дозу вітаміну D в 1 капсулі, що надає пацієнту можливість застосовувати препарат 1 р/тиж, а не щодня, а це сприяє покращенню комплаєнсу.