

УДК 616.379-008.64-08:577.161.21/.22  
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70955>



# Потенциальная роль витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета первого типа

© Е.В. Мишарина<sup>1</sup>, М.И. Яролинская<sup>1, 2</sup>, Е.И. Абашова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа в мире увеличивается, также растет количество людей с недостатком витамина D во всех возрастных группах, включая детей и подростков. В последние десятилетия выявлено, что витамин D кроме регуляции гомеостаза кальция и метаболизма костей оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Эпидемиологические данные свидетельствуют о вовлечении дефицита витамина D в патогенез сахарного диабета 1-го типа. Полиморфизмы в генах, важных для метаболизма витамина D, также модулируют риск возникновения сахарного диабета 1-го типа. В ряде исследований была оценена роль витамина D в качестве адъювантной иммуномодулирующей терапии у пациентов с недавно выявленным сахарным диабетом 1-го типа. Цель данного обзора — представить современные данные об участии витамина D в патогенезе сахарного диабета 1-го типа и оценить его роль в качестве препарата для профилактики заболевания и дополнительного применения при инсулинотерапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; витамин D; холекальциферол.

## Как цитировать:

Мишарина Е.В., Яролинская М.И., Абашова Е.И. Потенциальная роль витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета первого типа // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 2. С. 91–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70955>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70955>

# Potential role of vitamin D in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus

© Elena V. Misharina<sup>1</sup>, Mariya I. Yarmolinskaya<sup>1, 2</sup>, Elena I. Abashova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The incidence of type 1 diabetes mellitus is increasing worldwide, and the number of people with vitamin D deficiency in all age groups, including children and adolescents, is simultaneously growing in the world. Over the past decades, it has been found that vitamin D, in addition to participating in the regulation of calcium homeostasis and bone metabolism, has an anti-inflammatory and immunomodulatory effect. Epidemiological evidence suggests the involvement of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Polymorphisms in genes important for vitamin D metabolism also modulate the risk of type 1 diabetes mellitus. Several studies have evaluated the role of vitamin D as adjuvant immunomodulating therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. The purpose of this review is to present current data on the involvement of vitamin D in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and to evaluate its role as a drug for the prevention of the disease and its use in treatment in addition to insulin therapy.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; vitamin D; cholecalciferol.

**To cite this article:**

Misharina EV, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. Potential role of vitamin D in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(2):91–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70955>

Received: 02.03.2021

Accepted: 31.03.2021

Published: 30.04.2021

В последние десятилетия заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) увеличивается на 3 % каждый год, причем значительный рост отмечен среди детей младшего возраста [1–4]. В настоящее время в мире насчитывается 542 000 детей и подростков в возрасте до 14 лет с СД1, большинство из которых проживают в США, Индии, Бразилии и Китае [5]. Наибольшая распространенность заболеваемости СД1 отмечается в Финляндии (более 60 случаев впервые выявленного СД на 100 тыс. населения в год) и на Сардинии (более 40 случаев на 200 тыс. в год) [3, 6]. Следует отметить параллельно растущее в мире количество людей с недостатком витамина D во всех возрастных группах, включая детей и подростков, что позволяет предположить участие дефицита витамина D в патофизиологии СД1 [7, 8]. Частота дефицита витамина D в популяции варьирует от 20 до 90 % [9–11]. Дефицит и недостаток витамина D широко распространены вне зависимости от географического положения страны: дефицит витамина D выявлен у 81,1 % женщин репродуктивного возраста в Бразилии [10] и у 84,1–86,9 % женщин в Северо-Западном регионе РФ [11].

Единых данных относительно оптимального уровня витамина D в сыворотке крови нет. По данным Российской ассоциации эндокринологов, достаточное содержание витамина D в сыворотке крови — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л), недостаток регистрируют при уровне витамина D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), а дефицит — при уровне менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Уровень витамина D выше 60 нг/мл (150 нмоль/л) указывает на его высокую концентрацию в сыворотке крови [12].

## Синтез и метаболизм витамина D

Витамин D включает группу секостероидов, сходных по химическому строению: витамин D<sub>1</sub> — соединение эргокальциферола и люмистерола, витамин D<sub>2</sub> — эргокальциферол, витамин D<sub>3</sub> — холекальциферол, витамин D<sub>4</sub> — дигидротахистерол, витамин D<sub>5</sub> — ситокальциферол, витамин D<sub>6</sub> — сигма-кальциферол [13]. У людей витамин D в основном вырабатывается в коже под воздействием ультрафиолетового излучения (80 %) и в небольшом количестве (20 %) поступает в организм с пищей [14]. Воздействие солнечного света способствует образованию витамина D только в форме витамина D<sub>3</sub>, который вырабатывается в коже из 7-дегидрохолестерина. Затем витамин D<sub>3</sub> транспортируется в печень с помощью белка, связывающего витамин D (VDBR), где подвергается 25-гидроксилированию с участием фермента CYP2R1 и метаболизируется в 25-гидроксикальциферол — 25(OH)D-кальцидиол [15]. Затем 25(OH)D транспортируется в почки и в результате 1 $\alpha$ -гидроксилирования (фермент CYP27B1) трансформируется в 1,25-дигидрооксихолекальциферол [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], известный как кальцитриол, который является самым биологически активным метаболитом витамина D. Для оценки статуса

витамина D в клинической практике рекомендовано определение сывороточного 25(OH)D вместо 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Основная причина исключения 1,25(OH)<sub>2</sub>D в качестве диагностического показателя заключается в коротком периоде его полураспада, составляющем 6–8 ч, что приводит к значительным суточным колебаниям концентрации в сыворотке крови. Период полувыведения 25(OH)D составляет 3 нед. Кроме того, при различных заболеваниях, а также при беременности уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D может быть повышен, несмотря на фактический дефицит витамина D [16]. Результаты недавнего клинического отчета [17] показали, что бессывороточный и сывороточный биодоступный 25(OH)D, но не общий 25(OH)D являются наиболее надежными маркерами для оценки статуса витамина D.

Кальцитриол инициирует сигнальный каскад путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), который образует гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты X (RXR), и затем связывается с определенными последовательностями ДНК (VDREs — vitamin D response elements, элементы ответа витамина D), регулируя транскрипцию нескольких генов [15]. VDR кодируется большим геном, локализованным на хромосоме 12q12q–q14, и включает две промоторные области, восемь белоккодирующих экзонов и шесть нетранслируемых экзонов (1a–1f) [18]. VDR обнаружен почти во всех клетках человека (включая иммунные клетки) [19]. Витамин D, помимо гомеостаза кальция и метаболизма костей, участвует в модуляции клеточного роста, антипролиферативных, противовоспалительных, иммуномодулирующих процессах [20, 21].

## Имуномодулирующее действие витамина D

Витамин D влияет как на врожденную, так и адаптивную иммунную систему через VDR. Функциональный VDR был идентифицирован почти во всех иммунных клетках, включая антигенпрезентирующие клетки и Т-лимфоциты, что является косвенным доказательством действия витамина D на иммунную систему [22, 23]. Иммунные клетки, особенно антигенпрезентирующие клетки (активированные макрофаги и дендритные клетки), экспрессируют фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазу и, таким образом, могут синтезировать и секретировать кальцитриол под действием интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) [24, 25]. Имуномодулирующие эффекты витамина D зависят от способности его биологически активной формы кальцитриола регулировать экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и функционировании клеток [19, 26, 27].

Кальцитриол подавляет адаптивные иммунные реакции, способствуя индукции иммунологической толерантности, и оказывает противовоспалительное действие посредством следующих механизмов:

- ингибирует дифференцировку, созревание и функцию дендритных клеток (DC), препятствуя их действию

в качестве зрелых антигенпрезентирующих клеток [28, 29];

- стимулирует образование дефензинов и способствует дифференцировке и активации макрофагов, повышает их антимикробную активность, усиливая хемотаксис и фагоцитоз [30];
- стимулирует Т-клетки за счет снижения поверхностной экспрессии молекул МНС класса II (молекулы основного класса гистосовместимости) и способствует сдвигу поляризации макрофагов от провоспалительного фенотипа (M1, или «классически активированных» макрофагов) в сторону противовоспалительного (M2, или альтернативно-ассоциированных макрофагов);
- ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами [31–34];
- оказывает прямое ингибирующее действие на дифференцировку В-клеток и выработку иммуноглобулинов [35, 36];
- нормализует выработку регуляторных Т-клеток, поляризацию Th-клеток, увеличивая количество Th<sub>2</sub>-клеток и ингибируя выработку Th<sub>1</sub>- и Th<sub>17</sub>-клеток, тем самым стимулируя сдвиг Т-клеток от «эффекторного» к «регуляторному» фенотипу [37, 38];
- предотвращает гиперактивацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток, снижает секрецию IFN- $\gamma$  и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [39];
- регулирует выработку цитокинов иммунными клетками, увеличивая выработку противовоспалительных цитокинов [интерлейкина (IL) -4, IL-10] и уменьшая синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL6, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) [40, 41].

Иммуномодулирующее действие кальцитриола, а именно стимуляция индукции иммунной толерантности и Т-клеточной анергии, нарушение активности В-клеток и выработки антител, а также снижение воспалительного ответа предполагает терапевтический потенциал витамина D при аутоиммунных заболеваниях, включая СД1. Витамину D, вероятно, принадлежит важная роль в снижении риска аутоиммунных заболеваний и улучшении их течения.

Показано, что дефицит витамина D у мышей NOD в молодом возрасте приводит к более высокой заболеваемости и раннему развитию СД1 [42]. Кальцитриол и его аналоги предотвращают развитие СД у мышей NOD, особенно при введении его в раннем возрасте, до иммуноопосредованной атаки на бета-клетки [43, 44]. Возможно остановить прогрессирование заболевания при введении кальцитриола в более старшем возрасте и в более поздней фазе заболевания [45]. С. Mathieu и соавт. показали, что длительное лечение высокими дозами кальцитриола (5 мкг/кг), который вводили ежедневно или через день, приводило к снижению частоты СД у мышей NOD, не вызывая серьезных побочных эффектов [44]. S. Gregori и соавт. [45] обнаружили, что кратковременное

введение мышам NOD аналога кальцитриола способствует подавлению продукции IL-12 и IFN- $\gamma$ , останавливает инфильтрацию островков поджелудочной железы Th<sub>1</sub>-клетками, увеличивает количество регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> в лимфатических узлах поджелудочной железы и тем самым сдерживает развитие СД. У мышей NOD, получавших кальцитриол, выявлено значительное изменение профиля секреции цитокинов с Th<sub>1</sub> (IFN- $\gamma$ ) на Th<sub>2</sub> (IL-4) [37]. Кроме того, дендритные клетки, подвергшиеся воздействию кальцитриола или его аналога TX527, изменяют характер ответа GAD65 — специфических клонов Т-клеток, ингибируя пролиферацию и способствуя апоптозу [46]. Т. Takiishi и соавт. [47] показали, что у мышей NOD, получавших диету, обогащенную витамином D<sub>3</sub> (800 МЕ/день) в течение всей жизни (от 3 до 35 нед.), частота развития СД была значительно ниже, содержание инсулина в поджелудочной железе выше, чем у животных контрольной группы.

Воспаление играет важную роль в патогенезе СД1, способствуя дисфункции бета-клеток и апоптозу, через цитокины и хемокины, продуцируемые как бета-клетками, так и иммунными клетками [48]. Кальцитриол повышает уровень антиапоптотического белка A20 и снижает продукцию IL-6, синтез азота и экспрессию молекул МНС класса I в изолированных островках поджелудочной железы человека, подвергающихся воздействию таких противовоспалительных цитокинов, как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [48]. Z. Wei и соавт. [49] установили, что ассоциация VDR с хроматин-ремоделирующим комплексом (PBAF) усиливает VDR-зависимую транскрипционную программу и приводит к снижению индуцированного цитокинами провоспалительного ответа бета-клетками, а также к сохранению их функции и у человека, и у мышей NOD.

## Роль дефицита витамина D в патогенезе сахарного диабета 1-го типа

Большое количество работ указывает на роль витамина D в функционировании бета-клеток и секреции инсулина. A.W. Norman и соавт. [50] впервые продемонстрировали, что дефицит витамина D подавляет секрецию инсулина в поджелудочной железе, выделенной у крысы. Обнаружено, что бета-клетки поджелудочной железы человека способны экспрессировать как 1 $\alpha$ -гидроксилазу, так и VDR [51, 52]. VDR выявлены в промоторе гена человеческого инсулина [53]. По данным P.M. Bourlon и соавт. [54], кальцитриол способствует биосинтезу инсулина *de novo* и ускоряет трансформацию проинсулина в инсулин в островках поджелудочной железы крыс. Введение витамина D мышам и кроликам с его дефицитом приводит к устранению нарушений в секреции инсулина [50–56]. Это свидетельствует, что витамин D и его аналоги могут защищать бета-клетки от иммуноопосредованной атаки, способствуя переходу

Th<sub>1</sub>-клеток в Th<sub>2</sub>-клетки, уменьшая инфильтрацию островков поджелудочной железы Th<sub>1</sub>-клетками, а также уменьшая вызванное цитокинами повреждение бета-клеток.

Различные полиморфизмы генов, участвующие в метаболизме витамина D, особенно те, которые кодируют гидроксилазы витамина D, *VDBR* и *VDR*, могут влиять на риск развития СД1. В 2007 г. E. Ramos-Lopez и соавт. [57] выявили ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене *CYP2R1*, кодирующем 25-гидроксилазу витамина D у пациентов с СД1, и уровнем 25(OH)D в сыворотке, на основании чего они предположили, что аллель G SNP rs10741657 предрасполагает к развитию СД1, тогда как аллель A того же SNP обеспечивает защиту от развития заболевания. В другом исследовании установлена значительная связь между SNP rs10741657 и rs12794714 в гене *CYP2R1* и риском развития СД1 [58]. В крупном исследовании случай – контроль, проведенном в Великобритании, в котором участвовали 7854 пациента с СД1 и 8758 здоровых людей, обнаружена связь между двумя однонуклеотидными полиморфизмами (rs10877012 и rs4646536) в гене *CYPB1*, кодирующем 1 $\alpha$ -гидроксилазу витамина D, с СД1 [59]. Авторы также сообщили, что GG-генотип *CYP2R1* (SNP rs10741657) или CC-генотип *CYP27B1* (SNP rs10877012) повышает риск развития СД1 [60]. У людей, имеющих оба генотипа, риск развития СД1 был значительно выше, чем у лиц только с одним генотипом, что указывает на потенциальный синергизм между GG-генотипом *CYP2R1* и CC-генотипом *CYP27B1* при определении риска развития СД1. Кроме того, уровень 25(OH)D в сыворотке крови был значительно ниже у людей с GG-генотипом *CYP2R1* и CC-генотипом *CYP27B1* по сравнению с лицами, обладающими генотипами AA *CYP2R1* и AA *CYP27B1* соответственно. Однако датские исследователи не обнаружили связи между SNP *CYP2R1* и *CYP27B1* (rs10741657 и rs4646536 соответственно) и риском развития СД1 у детей [61].

Предполагают потенциальную роль полиморфизмов гена *VDR* в патогенезе СД1. Крупное исследование TEDDY провели J.M. Norris и соавт. [62] (2004–2010). Обследовано 424 788 новорожденных (в 6 штатах США и 5 странах в Европе). По результатам первичного скрининга в исследование было включено 8676 детей с повышенным риском развития СД1 (наличие у детей а/т GADA, IAA, IA-2A) с родственниками первой линии с СД1 и без родственников первой линии с СД1. Исследование начато у детей в возрасте 4 мес. и продолжалось 6 лет. Проанализирован полиморфизм в генах *VDR*, *CYP24A*, *CYP27B1*, *GC*, *RXR*. Недостаток витамина D 25(OH) выявлен у 42 % детей в исследовании TEDDY и у 22–67 % детей, у которых развился СД1. Наиболее высокие концентрации витамина D 25(OH) в плазме и низкий риск развития СД1 зафиксированы у детей при наличии минорного аллеля рецептора

витамина D — *VDR rs7975232*. J.M. Norris и соавт. показали, что более высокие уровни 25(OH)D способствуют снижению возможного аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы у детей с генетической предрасположенностью к развитию СД1. В недавнем исследовании было обнаружено, что более высокие уровни 25(OH)D в пуповинной крови являются благоприятным прогностическим показателем снижения риска развития СД1 у детей, гомозиготных по генотипу *VDR rs11568820 G/G* [63]. N. Habibian и соавт. [64] продемонстрировали связь между повышенным риском СД1 и некоторыми полиморфизмами в гене *VDR* (особенно Bsm-I и Fok-I), хотя аллели, наиболее предрасполагающие к развитию СД1, все еще окончательно не определены. Достаточный уровень 25(OH)D в сыворотке ( $\geq 30$  нг/мл) и некоторые генотипы SNP (TaqI и BsmI) в гене *VDR* были взаимосвязаны с повышенным уровнем C-пептида у пациентов с вновь выявленным СД1, что, вероятно, способствует сохранению функции остаточных бета-клеток поджелудочной железы [64]. Результаты исследований свидетельствуют, что SNP в генах, важных для синтеза, транспорта и действия витамина D, могут влиять на риск развития СД1.

### Уровень витамина D у больных сахарным диабетом 1-го типа

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности и частоты дефицита витамина D и СД1 [3, 7, 65–67]. Исследовательская группа DIAMOND установила более высокую заболеваемость СД1 (данные собирали с 1990 по 1994 г.) в странах, расположенных на более высокой широте (с низким уровнем ультрафиолетового излучения). В Финляндии число случаев, впервые выявленного СД1, составляет 36,5 на 100 000 населения в год, в Швеции — 27,5/100 000, в Норвегии — 21,2/100 000 [68]. Некоторые исследования продемонстрировали сезонную картину дебюта СД1: повышенная заболеваемость зимой, ранней весной и поздней осенью с паузой в летнее время [69–71]. S.D. Mohr и соавт. [71] обнаружили, что низкая интенсивность ультрафиолетового излучения способствовала более высокой заболеваемости СД1 в детском возрасте. Кроме того, авторы показали постепенный рост заболеваемости СД1 в Финляндии (с 18 на 100 000 населения в 1965 г. до 64 на 100 000 в 2005 г.), который, по их мнению, был ассоциирован с внедрением в медицинскую практику официальных государственных рекомендаций по постепенному сокращению ежедневного потребления витамина D [71]. У пациентов с вновь выявленным СД1 уровни 25(OH)D были значительно ниже, чем у здоровых людей [72–75]. По данным исследования, проведенного в Швеции, в котором приняли участие 459 пациентов с СД1 в возрасте 15–34 лет, содержание 25(OH)D в крови у них было значительно ниже, чем у пациентов

контрольной группы [92]. Аналогичные результаты были получены исследователями в Индии, Италии, Катаре, Кувейте [73–76]. В Швейцарии у 129 детей и подростков с СД1 в 60,5 % случаев был выявлен дефицит витамина D и в 26,4 % случаев обнаружена недостаточность витамина D [77].

### **Влияние витамина D на течение сахарного диабета 1-го типа: эпидемиологические данные**

Проблема дефицита витамина D у пациентов с СД1 известна, но не до конца ясно, является ли недостаточная концентрация витамина D триггером СД1 или следствием заболевания. По данным литературы, влияние витамина D на риск развития СД1, вероятно, зависит от возраста пациента [78]. Когортное исследование, проведенное в Норвегии, в которое были включены 29 072 пациентки, показало, что уровень 25(OH)D во время беременности был значительно ниже у женщин, у детей которых развился СД1 в течение первых 15 лет жизни [79]. Кроме того, у беременных с уровнем 25(OH)D в I триместре  $\leq 21,6$  нг/мл риск развития СД1 у детей оказался выше в два раза. R. Jacobsen и соавт. [80] выявили значительный риск развития СД1 (в 1,5–2 раза выше) у детей в возрасте до 14 лет, матери которых не употребляли во время беременности маргарин, обогащенный витамином D, по сравнению с детьми, матери которых его использовали. Однако M.E. Miettinen и соавт. [81] не обнаружили значительных различий в уровне 25(OH)D во время беременности у матерей, у детей которых впоследствии (к семи годам) развился СД1, по сравнению с женщинами в контрольной группе. J.Y. Dong и соавт. [82] не выявили существенной связи между приемом женщинами витамина D во время беременности и риском развития СД1 у их потомства. K. Silvis и соавт. [83] установили, что прием витамина D во время беременности не влияет на риск развития СД1 у детей с повышенной генетической предрасположенностью к заболеванию.

Вместе с тем, по данным различных исследований, потребление витамина D в раннем детстве более выражено влияет на снижение риска развития СД1, чем внутриутробное воздействие этого витамина. Исследование, проведенное в Финляндии, показало, что добавление в рацион детей в течение первого год жизни витамина D способствует снижению частоты развития СД1. Более того, прием витамина D в дозе 2000 МЕ в день снижал риск развития СД1 более значимо (в 4–5 раз), чем прием препарата в дозе менее 2000 МЕ в день [84]. В многоцентровом исследовании EURODIAB 2 выявлено, что прием витамина D с раннего детского возраста (данные собирали с помощью стандартизированных анкет и опросов) способствовал снижению риска развития СД1 в дальнейшей жизни [85]. L.C. Stene и соавт. [86]

показали важность сроков приема витамина D в детском возрасте. У детей, получавших в виде добавок масло печени трески в возрасте от 7 до 12 мес., был отмечен более низкий риск развития СД1 по сравнению с детьми, получавшими эти пищевые добавки до 6 мес. Вероятно, это связано с тем, что адаптивная иммунная система не полностью созревает в течение первых месяцев жизни и благоприятный иммуномодулирующий эффект, оказываемый витамином D, отсутствует. Таким образом, у детей в раннем возрасте витамин D защищает от развития СД1. Влияние же витамина D и его добавок во время беременности на риск развития СД1 в настоящее время обсуждается и нуждается в уточнении.

В молодом возрасте витамин D оказывает явное влияние на развитие СД1. Исследование, проведенное E.D. Gorham и соавт. [87] среди военнослужащих США, продемонстрировало, что у лиц, заболевших СД1, за год до выявления заболевания уровень 25(OH)D был значительно ниже. В другом исследовании у лиц с нормальным уровнем 25(OH)D ( $\geq 100$  нмоль/л) вероятность развития СД1 была ниже по сравнению с лицами с уровнем 25(OH)D  $< 75$  нмоль/л [88]. Была также отмечена тенденция более высокого риска СД1 у лиц с наиболее низким уровнем 25(OH)D.

Недостаток витамина D связан с различными сосудистыми осложнениями СД. В Канаде проведен анализ 14 исследований, в которые вошли 10 007 больных СД1 с диабетической ретинопатией. Выявлена статистически значимая достоверная связь между выраженностью дефицита витамина D и диабетической ретинопатией [89]. Проспективное исследование EURODIAB, включавшее 532 пациента с СД1 в возрасте  $40 \pm 10$  лет, показало, что чем выше уровень 25(OH)D, тем ниже частота макроальбуминурии. Между уровнем витамина D и другими сосудистыми осложнениями — микроальбуминурией, непролиферативной и пролиферативной ретинопатией — связь отсутствовала [90]. В исследовании, проведенном в Японии, в котором приняли участие 75 пациентов с СД1 и диабетической ретинопатией, не выявлено зависимости между уровнем витамина D и осложнениями СД1 [91].

### **Витамин D в качестве адъювантной терапии сахарного диабета 1-го типа**

По данным многочисленных исследований, витамин D у пациентов с СД1 позитивно влияет на сохранение остаточной функции бета-клеток поджелудочной железы и контроль гликемии [92, 93]. У наблюдаемых пациентов выявлены более высокий уровень стимулированного C-пептида натощак и/или более низкая суточная доза инсулина. A. Mishra и соавт. [94] у пациентов с СД1, получавших дополнительно к инсулинотерапии витамин D, наблюдали тенденцию к более медленному снижению остаточной функции бета-клеток

поджелудочной железы. Кроме того, прием кальцидиола способствовал значительному подавлению аутоагрессии и оказывал защитное действие на функцию бета-клеток [95]. М.А. Gabbay и соавт. [96] продемонстрировали, что ежедневная добавка к инсулину холекальциферола в дозе 2000 МЕ на протяжении 12 мес. способствовала значительному увеличению количества регуляторных Т-клеток у пациентов с недавно выявленным СД1 (длительность заболевания менее 6 мес.). Уровень HbA1c через 6 мес., а также титров антител к GAD65 через 18 мес. значительно снижались в группе пациентов, принимавших холекальциферол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Два ретроспективных исследования, проведенных среди пациентов с СД1, показали, что трехмесячная адъювантная терапия холекальциферолом в различных дозах (от 400 до 6000 МЕ/день) привела к улучшению показателей гликемии и снижению уровня HbA1c после лечения [93, 95]. R.P. Panjyari и соавт. [97] в проспективном исследовании установили, что добавка холекальциферола в дозе 3000 МЕ в день в качестве адъювантной терапии в течение 12 мес. приводит к улучшению показателей гликемии и более медленному снижению остаточной функции бета-клеток у детей с СД1. При завершении исследования у детей были более низкие средние уровни глюкозы натощак, уровня HbA1c и общие суточные дозы инсулина, а также более высокие средние уровни стимулированного С-пептида по сравнению с пациентами контрольной группой, получавшими только терапию инсулином. Важно, что средние уровни 25(OH)D в сыворотке у больных СД1 оставались в достаточном диапазоне (>30 нг/мл) на всех последующих визитах.

Однако в других исследованиях не выявлено существенных изменений в течении СД1 при добавлении витамина D к инсулинотерапии. Так, E.M. Shih и соавт. [98] сообщили, что применение холекальциферола в дозе 20 000 МЕ в неделю в течение 6 мес. не влияло на уровень HbA1c, суточную потребность в инсулине. В 2017 г. R. Perchard и соавт. [99] показали, что однократная пероральная доза холекальциферола 100 000 или 160 000 МЕ не приводила к каким-либо значительным различиям в уровне HbA1c у детей с дефицитом витамина D и СД1. Авторы предположили, что одна высокая доза перорального холекальциферола не могла поддерживать остаточные уровни 25(OH)D в сыворотке крови в течение длительного периода наблюдения.

В других исследованиях было установлено, что у пациентов с СД1 при использовании холекальциферола в сочетании с полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 наблюдались защитные эффекты в отношении функции бета-клеток поджелудочной железы. В исследование S. Niinisto и соавт. [100], посвященное прогнозированию и профилактике СД в Финляндии, были включены 7782 ребенка с HLA-предрасположенностью к СД1. Авторы показали,

что повышение соотношения в сыворотке крови арахидоновой кислоты и докозагексаеновой кислоты в возрасте 3 мес. и более высокое соотношение омега-6/омега-3 в возрасте 6 мес. достоверно ассоциированы с повышенным риском развития СД1. В экспериментальной работе X. Vi и соавт. [101] продемонстрировали, что добавка в рацион мышей NOD омега-3 снижает частоту развития тяжелого СД и уровень провоспалительных цитокинов. По данным ретроспективного исследования, прием во время беременности, а также в течение первого года жизни масла печени трески (большое количество витамина D и омега-3) снижает риск развития СД1 в более позднем возрасте, что предполагает синергетический эффект витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [86, 102].

В исследованиях последнего десятилетия установлено, что действие витамина D связано не только с регуляцией гомеостаза кальция и фосфора, но и с его противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами.

Увеличивается количество доказательств, что дефицит витамина D может играть роль в патогенезе развития СД1. Потребление витамина D в достаточном количестве, особенно в раннем детстве, позволит снизить риск развития СД в более позднем возрасте. Таким образом, своевременное выявление и устранение дефицита витамина D в течение первых лет жизни у детей с высоким генетическим риском развития СД1, возможно, может предотвратить развитие этого заболевания в будущем. С 2019 г. Научно-консультативный комитет Великобритании (SCAN) рекомендует потребление витамина D с пищей в дозе 400 МЕ в день для населения в возрасте от четырех лет и старше с учетом распространенности дефицита витамина D на глобальном уровне [103]. Американское общество эндокринологов рекомендует минимальное потребление витамина D в дозе 400 МЕ в день для детей (до года) и 600 МЕ в день для детей, подростков и взрослых [104].

Таким образом, потенциальная способность витамина D восстанавливать иммунотолерантность, противодействовать аутоиммунному ответу, замедлять или останавливать прогрессирование заболевания, сохранять массу и функцию остаточных бета-клеток и улучшать гликемический контроль служит основанием для проведения исследований с целью изучения препарата в качестве адъювантной терапии при СД1. Индивидуальная реакция организма на прием витамина D зависит от таких факторов, как базовый статус витамина D, процентное содержание жира в организме, пол, этническая принадлежность, генетические факторы, прием медикаментов [105, 106]. Позитивное иммунологическое действие витамина D при аутоиммунных заболеваниях может наблюдаться только при достижении уровней 25(OH)D в сыворотке крови выше необходимых для нормального состояния костей ( $\geq 30$  нг/мл).

Полиморфизмы генов в гидроксилазах витамина D, VDBP и VDR необходимо дополнительно изучать для оценки их влияния на статус витамина D и оказываемые им эффекты. Это позволит идентифицировать группы больных, которым могут потребоваться более высокие дозы витамина D для достижения желаемых целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови с целью профилактики и лечения СД1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н. и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes // *Lancet*. 2016. Vol. 387. No. 10035. P. 2340–2348. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study // *Lancet*. 2009. Vol. 373. No. 9680. P. 2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
4. Vehik K., Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. No. 1. P. 3–13. DOI: 10.1002/dmrr.1141
5. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> edition. 2017. [дата обращения 17.09.2018]. Доступ по ссылке: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
6. Infante M., Ricordi C., Sanchez J. et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. No. 9. P. 2185. DOI: 10.3390/nu11092185
7. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. Vol. 18. No. 2. P. 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
8. Huh S.Y., Gordon C.M. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008. Vol. 9. No. 2. P. 161–170. DOI: 10.1007/s11154-007-9072-y
9. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 111. No. 1. P. 23–45. DOI: 10.1017/S0007114513001840
10. Lopes V.M., Lopes J.R., Brasileiro J.P. et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 61. No. 1. P. 21–27. DOI: 10.1590/2359-3997000000216
11. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии*. 2013. Т. 16. № 3. С. 3–7. DOI: 10.14341/osteo201333-7
12. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / под ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. Москва, 2015. [дата обращения: 17.03.21]. Доступ по ссылке: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D %2019042014.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf)

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Е.И. Абашова — концепция и дизайн обзора, написание текста рукописи; Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова — сбор и обработка материала.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках темы ФНИ № АААА-А19-119030490046-1.

13. Kumar R., editors. Vitamin D: basic and clinical aspects. New York: Springer, 2012.
14. Webb A.R., Pilbeam C., Hanafin N., Holick M.F. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston // *Am. J. Clin. Nutr.* 1990. Vol. 51. No. 6. P. 1075–1081. DOI: 10.1093/ajcn/51.6.1075
15. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects // *Physiol. Rev.* 2016. Vol. 96. No. 1. P. 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
16. Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej // *Choroby Serca i Naczyn.* 2009. Vol. 6. No. 4. P. 203–210. [дата обращения: 17.03.21]. Доступ по ссылке: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/article/view/12035/9913](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12035/9913)
17. Yu C., Xue H., Wang L. et al. Serum bioavailable and free 25-Hydroxyvitamin D levels, but not its total level, are associated with the risk of mortality in patients with coronary Artery disease // *Circ. Res.* 2018. Vol. 123. No. 8. P. 996–1007. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313558
18. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D<sub>3</sub> supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No. 3 P. e58725. DOI: 10.1371/journal.pone.0058725
19. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? // *Arch. Biochem. Biophys.* 2012. Vol. 523. No. 1. P. 123–133. DOI: 10.1016/j.abb.2012.04.001
20. Caprio M., Infante M., Calanchini M. et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects // *Eat. Weight. Disord.* 2017. Vol. 22. No. 1. P. 27–41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6
21. Gatti D., Idolazzi L., Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity // *Minerva Med.* 2016. Vol. 107. No. 6. P. 452–460.
22. White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012. Vol. 13. No. 1. P. 21–29. DOI: 10.1007/s11154-011-9195-z
23. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502
24. Overbergh L., Decallonne B., Valckx D. et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. Vol. 120. No. 1. P. 139–146. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x
25. Stoffels K., Overbergh L., Giulietti A. et al. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human



- monocytes // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. No. 1. P. 37–47. DOI: 10.1359/JBMR.050908
- 26.** Singh P.K., van den Berg P.R., Long M.D. et al. Integration of VDR genome wide binding and GWAS genetic variation data reveals co-occurrence of VDR and NF- $\kappa$ B binding that is linked to immune phenotypes // *BMC Genomics.* 2017. Vol. 18. No. 1. P. 132. DOI: 10.1186/s12864-017-3481-4
- 27.** Jensen S.S., Madsen M.W., Lukas J. et al. Inhibitory effects of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery // *Mol. Endocrinol.* 2001. Vol. 15. No. 8. P. 1370–1380. DOI: 10.1210/mend.15.8.0673
- 28.** Piemonti L., Monti P., Sironi M. et al. Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. No. 9. P. 4443–4451. DOI: 10.4049/jimmunol.164.9.4443
- 29.** Ferreira G.B., Vanherwegen A.S., Eelen G. et al. Vitamin D<sub>3</sub> induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways // *Cell. Rep.* 2015. Vol. 10. No. 5. P. 711–725. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.01.013
- 30.** Amado Diago C.A., García-Unzueta M.T., Fariñas Mdel C., Amado J.A. Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D // *Endocrinol. Nutr.* 2016. Vol. 63. No. 2. P. 87–94. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.09.005
- 31.** Korf H., Wenes M., Stijlemans B. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217. No. 12. P. 1292–1300. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.018
- 32.** Zhang X., Zhou M., Guo Y. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPAR $\gamma$  Signaling Pathway // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 157834. DOI: 10.1155/2015/157834
- 33.** Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N. et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1 // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. No. 5. P. 2127–2135. DOI: 10.4049/jimmunol.1102412
- 34.** Müller K., Heilmann C., Poulsen L.K., Barington T., Bendtzen K. The role of monocytes and T cells in 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> mediated inhibition of B cell function *in vitro* // *Immunopharmacology.* 1991. Vol. 21. No. 2. P. 121–128. DOI: 10.1016/0162-3109(91)90015-q
- 35.** Heine G., Anton K., Henz B.M., Worm M. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production *in vitro* // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. No. 12. P. 3395–3404. DOI: 10.1002/1521-4141(200212)32:12<3395::AID-IMMU3395>3.0.CO;2-#
- 36.** Chen S., Sims G.P., Chen X.X., et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. No. 3. P. 1634–1647. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1634
- 37.** Overbergh L., Decallonne B., Waer M. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524–543) // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. No. 8. P. 1301–1307. DOI: 10.2337/diabetes.49.8.1301
- 38.** Boonstra A., Barrat F.J., Crain C. et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. No. 9. P. 4974–4980. DOI: 10.4049/jimmunol.167.9.4974
- 39.** Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 7. P. 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697
- 40.** Cippitelli M., Santoni A. Vitamin D<sub>3</sub>: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene // *Eur. J. Immunol.* 1998. Vol. 28. No. 10. P. 3017–3030. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3017::AID-IMMU3017>3.0.CO;2-6
- 41.** Chang S.H., Chung Y., Dong C. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. No. 50. P. 38751–38755. DOI: 10.1074/jbc.C110.185777
- 42.** Giulietti A., Gysemans C., Stoffels K. et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. No. 3. P. 451–462. DOI: 10.1007/s00125-004-1329-3
- 43.** Mathieu C., Waer M., Casteels K. et al. Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, KH1060 // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. No. 3. P. 866–872. DOI: 10.1210/endo.136.3.7867594
- 44.** Mathieu C., Laureys J., Sobis H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents insulinitis in NOD mice // *Diabetes.* 1992. Vol. 41. No. 11. P. 1491–1495. DOI: 10.2337/diab.41.11.1491
- 45.** Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S. et al. A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. No. 5. P. 1367–1374. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1367
- 46.** van Halteren A.G., Tysma O.M., van Etten E. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis // *J. Autoimmun.* 2004. Vol. 23. No. 3. P. 233–239. DOI: 10.1016/j.jaut.2004.06.004
- 47.** Takiishi T., Ding L., Baeke F. et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D<sub>3</sub> safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term // *Diabetes.* 2014. Vol. 63. No. 6. P. 2026–2036. DOI: 10.2337/db13-1559
- 48.** Eizirik D.L., Colli M.L., Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. Vol. 5. No. 4. P. 219–226. DOI: 10.1038/nrendo.2009.21
- 49.** Wei Z., Yoshihara E., He N. et al. Vitamin D switches BAF complexes to protect  $\beta$  cells // *Cell.* 2018. Vol. 173. No. 5. P. 1135–1149.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.013
- 50.** Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin // *Science.* 1980. Vol. 209. No. 4458. P. 823–825. DOI: 10.1126/science.6250216
- 51.** Bland R., Markovic D., Hills C.E. et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol. 89–90. No. 1–5. P. 121–125. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.115
- 52.** Johnson J.A., Grande J.P., Roche P.C., Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 267. No. 3. Pt 1. P. E356–E360. DOI: 10.1152/ajpendo.1994.267.3.E356
- 53.** Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003. Vol. 84. No. 2–3. P. 223–230. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00032-3
- 54.** Bourlon P.M., Billaudel B., Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on *de novo* insulin

- biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas // *J. Endocrinol.* 1999. Vol. 160. No. 1. P. 87–95. DOI: 10.1677/joe.0.1600087
- 55.** Alvarez J.A., Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis // *Int. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 2010. P. 351385. DOI: 10.1155/2010/351385
- 56.** Cade C., Norman A.W. Vitamin D<sub>3</sub> improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat *in vivo* // *Endocrinology.* 1986. Vol. 119. No. 1. P. 84–90. DOI: 10.1210/endo-119-1-84
- 57.** Ramos-Lopez E., Brück P., Jansen T. et al. CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. No. 8. P. 631–636. DOI: 10.1002/dmrr.719
- 58.** Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M. et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. No. 5. P. 1624–1631. DOI: 10.2337/db10-1656
- 59.** Bailey R., Cooper J.D., Zeitels L. et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. No. 10. P. 2616–2621. DOI: 10.2337/db07-0652
- 60.** Hussein A.G., Mohamed R.H., Alghobashy A.A. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children // *Cell. Immunol.* 2012. Vol. 279. No. 1. P. 42–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006
- 61.** Thorsen S.U., Mortensen H.B., Carstensen B. et al. No association between type 1 diabetes and genetic variation in vitamin D metabolism genes: a Danish study // *Pediatr. Diabetes.* 2014. Vol. 15. No. 6. P. 416–421. DOI: 10.1111/pedi.12105
- 62.** Norris J.M., Lee H.S., Frederiksen B. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity // *Diabetes.* 2018. Vol. 67. No. 1. P. 146–154. DOI: 10.2337/db17-0802
- 63.** Tapia G., Mårild K., Dahl S.R. et al. Maternal and newborn vitamin D-binding protein, vitamin D levels, vitamin D receptor genotype, and childhood type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42. No. 4. P. 553–559. DOI: 10.2337/dc18-2176
- 64.** Habibian N., Amoli M.M., Abbasi F. et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus // *Pharmacol. Rep.* 2019. Vol. 71. No. 2. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012
- 65.** You W.P., Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016. Vol. 4. No. 1. P. e000161. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000161
- 66.** Pettitt D.J., Talton J., Dabelea D. et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. No. 2. P. 402–408. DOI: 10.2337/dc13-1838
- 67.** Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D. et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012 // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. No. 15. P. 1419–1429. DOI: 10.1056/NEJMoa1610187
- 68.** Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. No. 10. P. 1516–1526. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516
- 69.** Karvonen M., Jääntti V., Muntoni S. et al. Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. No. 7. P. 1101–1109. Corrected and republished from: *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. No. 10. P. 1784. DOI: 10.2337/diacare.21.7.1101
- 70.** Ostman J., Lönnberg G., Arnqvist H.J. et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002 // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 263. No. 4. P. 386–394. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01896.x
- 71.** Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D., Garland F.C. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide // *Diabetologia.* 2008. Vol. 51. No. 8. P. 1391–1398. DOI: 10.1007/s00125-008-1061-5
- 72.** Pozzilli P., Manfrini S., Crinò A. et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with newly diagnosed type 1 diabetes // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. No. 11. P. 680–683. DOI: 10.1055/s-2005-870578
- 73.** Greer R.M., Portelli S.L., Hung B.S. et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes // *Pediatr. Diabetes.* 2013. Vol. 14. No. 1. P. 31–41. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00890.x
- 74.** Federico G., Genoni A., Puggioni A. et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents // *Pediatr. Diabetes.* 2018. Vol. 19. No. 5. P. 923–929. DOI: 10.1111/pedi.12673
- 75.** Rasoul M.A., Al-Mahdi M., Al-Kandari H. et al. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children // *BMC Pediatr.* 2016. Vol. 16. P. 95. DOI: 10.1186/s12887-016-0629-3
- 76.** Littorin B., Blom P., Schölin A. et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. No. 12. P. 2847–2852. DOI: 10.1007/s00125-006-0426-x
- 77.** Bener A., Alsaied A., Al-Ali M. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children // *Acta Diabetol.* 2009. Vol. 46. No. 3. P. 183–189. DOI: 10.1007/s00592-008-0071-6
- 78.** Reinert-Hartwall L., Honkanen J., Härkönen T. et al. No association between vitamin D and  $\beta$ -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. Vol. 30. No. 8. P. 749–760. DOI: 10.1002/dmrr.2550
- 79.** Sørensen I.M., Jøner G., Jenum P.A. et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring // *Diabetes.* 2012. Vol. 61. No. 1. P. 175–178. DOI: 10.2337/db11-0875
- 80.** Jacobsen R., Moldovan M., Vaag A.A. et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2016. Vol. 7. No. 1. P. 114–119. Corrected and republished from: *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2016. Vol. 7. No. 4. P. 429. DOI: 10.1017/S2040174415007849
- 81.** Miettinen M.E., Reinert L., Kinnunen L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. No. 5. P. 1291–1294. DOI: 10.1007/s00125-012-2458-8
- 82.** Dong J.Y., Zhang W.G., Chen J.J. et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies // *Nutrients.* 2013. Vol. 5. No. 9. P. 3551–3562. DOI: 10.3390/nu5093551
- 83.** Silvis K., Aronsson C.A., Liu X. et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring:

- TEDDY study // *Pediatr. Diabetes*. 2019. Vol. 20. No. 1. P. 86–92. DOI: 10.1111/pedi.12794
- 84.** Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *Lancet*. 2001. Vol. 358. No. 9292. P. 1500–1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
- 85.** The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. No. 1. P. 51–54. DOI: 10.1007/s001250051112
- 86.** Stene L.C., Joner G.; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 78. No. 6. P. 1128–1134. DOI: 10.1093/ajcn/78.6.1128
- 87.** Gorham E.D., Garland C.F., Burgi A.A. et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. No. 12. P. 3224–3227. DOI: 10.1007/s00125-012-2709-8
- 88.** Munger K.L., Levin L.I., Massa J. et al. Preclinical serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of US military personnel // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. No. 5. P. 411–419. DOI: 10.1093/aje/kws243
- 89.** Zhang J., Upala S., Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis // *Can. J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 52. Suppl. 1. P. S39–S44. DOI: 10.1016/j.jcjo.2017.09.026
- 90.** Engelen L., Schalkwijk C.G., Eussen S.J. et al. Low 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. P. 67. DOI: 10.1186/s12933-015-0231-2
- 91.** Shimo N., Yasuda T., Kaneto H. et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. No. 2. P. e41–e43. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.005
- 92.** Felício K.M., de Souza A.C.C.B., Neto J.F.A. et al. Glycemic variability and insulin needs in patients with type 1 diabetes mellitus supplemented with vitamin D: A pilot study using continuous glucose monitoring system // *Curr. Diabetes. Rev.* 2018. Vol. 14. No. 4. P. 395–403. DOI: 10.2174/1573399813666170616075013
- 93.** Bogdanou D., Penna-Martinez M., Filmann N. et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. Vol. 33. No. 3. P. e2865. DOI: 10.1002/dmrr.2865
- 94.** Mishra A., Dayal D., Sachdeva N., Attri S.V. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: a case control interventional study // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 29. No. 4. P. 395–400. DOI: 10.1515/jpem-2015-0088
- 95.** Giri D., Pintus D., Burnside G. et al. Treating vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes could improve their glycaemic control // *BMC Res. Notes*. 2017. Vol. 10. No. 1. P. 465. DOI: 10.1186/s13104-017-2794-3
- 96.** Gabbay M.A., Sato M.N., Finazzo C. et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012. Vol. 166. No. 7. P. 601–607. DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.164
- 97.** Panjiyar R.P., Dayal D., Attri S.V. et al. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual  $\beta$  cell function in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab.* 2018. Vol. 2018. No. 3. P. 111–117. DOI: 10.5114/pedm.2018.80992
- 98.** Shih E.M., Mittelman S., Pitukcheewanont P. et al. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. 2016. Vol. 17. No. 1. P. 36–43. DOI: 10.1111/pedi.12238
- 99.** Perchard R., Magee L., Whatmore A. et al. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D) // *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6. No. 4. P. 225–231. DOI: 10.1530/EC-17-0045
- 100.** Niinistö S., Takkinen H.M., Erlund I. et al. Fatty acid status in infancy is associated with the risk of type 1 diabetes-associated autoimmunity // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. No. 7. P. 1223–1233. DOI: 10.1007/s00125-017-4280-9
- 101.** Bi X., Li F., Liu S. et al.  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity // *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127. No. 5. P. 1757–1771. DOI: 10.1172/JCI87388
- 102.** Stene L.C., Ulriksen J., Magnus P., Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. No. 9. P. 1093–1098. DOI: 10.1007/s001250051499
- 103.** Scientific Advisory Committee on Nutrition [Internet]. SACN vitamin D and health report. London, 2016. [дата обращения 3.09.2019]. Доступ по ссылке: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
- 104.** Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. No. 7. P. 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
- 105.** Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. No. 7. P. 5111–5142. DOI: 10.3390/nu7075111
- 106.** Rak K., Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus-A narrative review // *Molecules*. 2018. Vol. 24. No. 1. P. 53. DOI: 10.3390/molecules24010053

## REFERENCES

- 1.** Ajlamazjan JeK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Saharnyj diabet i reproduktivnaja sistema zhenshhiny: rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: GJeOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
- 2.** Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340–2348. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
- 3.** Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027–2033. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7

4. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(1):3–13. DOI: 10.1002/dmrr.1141
5. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> edition. 2017. [cited 10 Sept 2018]. Available from: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
6. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2019;11(9):2185. DOI: 10.3390/nu11092185
7. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
8. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):161–170. DOI: 10.1007/s11154-007-9072-y
9. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23–45. DOI: 10.1017/S0007114513001840
10. Lopes VM, Lopes JR, Brasileiro JP, et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(1):21–27. DOI: 10.1590/2359-3997000000216
11. Karonova TL, Grinyova EN, NikitiM IL, et al The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3–7. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo201333-7
12. Pigarova EA, Rozhinskaja LJ, Belaja ZhE, et al. Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Ed by II Dedov, GA Mel'nichenko. Moscow; 2015. [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D %2019042014.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D_%2019042014.pdf). (In Russ.)
13. Kumar R, editors. Vitamin D: basic and clinical aspects. New York: Springer; 2012.
14. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(6):1075–1081. DOI: 10.1093/ajcn/51.6.1075
15. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
16. Napiórkowska L, Franek E. Rola oznaczenia witaminy D w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyni*. 2009;6(4):203–210. [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/article/view/12035/9913](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12035/9913)
17. Yu C, Xue H, Wang L, et al. Serum bioavailable and free 25-hydroxyvitamin D levels, but not its total level, are associated with the risk of mortality in patients with coronary Artery disease. *Circ Res*. 2018;123(8):996–1007. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313558
18. Hossein-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D<sub>3</sub> supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. DOI: 10.1371/journal.pone.0058725
19. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):123–133. DOI: 10.1016/j.abb.2012.04.001
20. Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017;22(1):27–41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6
21. Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. *Minerva Med*. 2016;107(6):452–460.
22. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):21–29. DOI: 10.1007/s11154-011-9195-z
23. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502
24. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2000;120(1):139–146. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x
25. Stoffels K, Overbergh L, Giulietti A, et al. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):37–47. DOI: 10.1359/JBMR.050908
26. Singh PK, van den Berg PR, Long MD, et al. Integration of VDR genome wide binding and GWAS genetic variation data reveals co-occurrence of VDR and NF-κB binding that is linked to immune phenotypes. *BMC Genomics*. 2017;18(1):132. DOI: 10.1186/s12864-017-3481-4
27. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, et al. Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol*. 2001;15(8):1370–1380. DOI: 10.1210/mend.15.8.0673
28. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2000;164(9):4443–4451. DOI: 10.4049/jimmunol.164.9.4443
29. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, et al. Vitamin D<sub>3</sub> induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep*. 2015;10(5):711–725. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.01.013
30. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas Mdel C, Amado JA. Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(2):87–94. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.09.005
31. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217(12):1292–1300. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.018
32. Zhang X, Zhou M, Guo Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPARγ Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834. DOI: 10.1155/2015/157834
33. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012;188(5):2127–2135. DOI: 10.4049/jimmunol.1102412
34. Müller K, Heilmann C, Poulsen LK, Barington T, Bendtzen K. The role of monocytes and T cells in 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> mediated inhibition of B cell function *in vitro*. *Immunopharmacology*. 1991;21(2):121–128. DOI: 10.1016/0162-3109(91)90015-q

35. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production *in vitro*. *Eur J Immunol*. 2002;32(12):3395–3404. DOI: 10.1002/1521-4141(200212)32:12<3395::AID-IMMU3395>3.0.CO;2-#
36. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–1647. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1634
37. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524–543). *Diabetes*. 2000;49(8):1301–1307. DOI: 10.2337/diabetes.49.8.1301
38. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001;167(9):4974–4980. DOI: 10.4049/jimmunol.167.9.4974
39. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential *Front Immunol*. 2017;7:697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697
40. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D<sub>3</sub>: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol*. 1998;28(10):3017–3030. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3017::AID-IMMU3017>3.0.CO;2-6
41. Chang SH, Chung Y, Dong C. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem*. 2010;285(50):38751–38755. DOI: 10.1074/jbc.C110.185777
42. Giuliatti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47(3):451–462. DOI: 10.1007/s00125-004-1329-3
43. Mathieu C, Waer M, Casteels K, et al. Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, KH1060. *Endocrinology*. 1995;136(3):866–872. DOI: 10.1210/endo.136.3.7867594
44. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes*. 1992;41(11):1491–1495. DOI: 10.2337/diab.41.11.1491
45. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, et al. A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002;51(5):1367–1374. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1367
46. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun*. 2004;23(3):233–239. DOI: 10.1016/j.jaut.2004.06.004
47. Takiishi T, Ding L, Baeke F, et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes*. 2014;63(6):2026–2036. DOI: 10.2337/db13-1559
48. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(4):219–226. DOI: 10.1038/nrendo.2009.21
49. Wei Z, Yoshihara E, He N, et al. Vitamin D switches BAF complexes to protect  $\beta$  cells. *Cell*. 2018;173(5):1135–1149.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.013
50. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823–825. DOI: 10.1126/science.6250216
51. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90(1–5):121–125. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.115
52. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 1):E356–E360. DOI: 10.1152/ajpendo.1994.267.3.E356
53. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;84(2–3):223–230. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00032-3
54. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on *de novo* insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol*. 1999;160(1):87–95. DOI: 10.1677/joe.0.1600087
55. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:351385. DOI: 10.1155/2010/351385
56. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat *in vivo*. *Endocrinology*. 1986;119(1):84–90. DOI: 10.1210/endo-119-1-84
57. Ramos-Lopez E, Brück P, Jansen T, et al. CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(8):631–636. DOI: 10.1002/dmrr.719
58. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(5):1624–1631. DOI: 10.2337/db10-1656
59. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(10):2616–2621. DOI: 10.2337/db07-0652
60. Hussein AG, Mohamed RH, Alghobashy AA. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Cell Immunol*. 2012;279(1):42–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006
61. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B, et al. No association between type 1 diabetes and genetic variation in vitamin D metabolism genes: a Danish study. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(6):416–421. DOI: 10.1111/pedi.12105
62. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity. *Diabetes*. 2018;67(1):146–154. DOI: 10.2337/db17-0802
63. Tapia G, Márid K, Dahl SR, et al. Maternal and newborn vitamin D-binding protein, vitamin D levels, vitamin D receptor genotype, and childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(4):553–559. DOI: 10.2337/dc18-2176
64. Habibian N, Amoli MM, Abbasi F, et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2019;71(2):282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012
65. You WP, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000161. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000161
66. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):402–408. DOI: 10.2337/dc13-1838

- 67.** Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419–1429. DOI: 10.1056/NEJMoa1610187
- 68.** Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23(10):1516–1526. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516
- 69.** Karvonen M, Jääntti V, Muntoni S, et al. Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care.* 1998;21(7):1101–1109. Corrected and republished from: *Diabetes Care.* 1998;21(10):1784. DOI: 10.2337/diacare.21.7.1101
- 70.** Ostman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med.* 2008;263(4):386–394. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01896.x
- 71.** Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia.* 2008;51(8):1391–1398. DOI: 10.1007/s00125-008-1061-5
- 72.** Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005;37(11):680–683. DOI: 10.1055/s-2005-870578
- 73.** Greer RM, Portelli SL, Hung BS, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(1):31–41. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00890.x
- 74.** Federico G, Genoni A, Puggioni A, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):923–929. DOI: 10.1111/pedi.12673
- 75.** Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, et al. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. *BMC Pediatr.* 2016;16:95. DOI: 10.1186/s12887-016-0629-3
- 76.** Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia.* 2006;49(12):2847–2852. DOI: 10.1007/s00125-006-0426-x
- 77.** Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol.* 2009;46(3):183–189. DOI: 10.1007/s00592-008-0071-6
- 78.** Reinert-Hartwall L, Honkanen J, Härkönen T, et al. No association between vitamin D and  $\beta$ -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(8):749–760. DOI: 10.1002/dmrr.2550
- 79.** Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175–178. DOI: 10.2337/db11-0875
- 80.** Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(1):114–119. Corrected and republished from: *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(4):429. DOI: 10.1017/S2040174415007849
- 81.** Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia.* 2012;55(5):1291–1294. DOI: 10.1007/s00125-012-2458-8
- 82.** Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2013;5(9):3551–3562. DOI: 10.3390/nu5093551
- 83.** Silvis K, Aronsson CA, Liu X, et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):86–92. DOI: 10.1111/pedi.12794
- 84.** Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500–1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
- 85.** The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42(1):51–54. DOI: 10.1007/s001250051112
- 86.** Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1128–1134. DOI: 10.1093/ajcn/78.6.1128
- 87.** Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia.* 2012;55(12):3224–3227. DOI: 10.1007/s00125-012-2709-8
- 88.** Munger KL, Levin LI, Massa J, et al. Preclinical serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of US military personnel. *Am J Epidemiol.* 2013;177(5):411–419. DOI: 10.1093/aje/kws243
- 89.** Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2017;52 Suppl 1:S39–S44. DOI: 10.1016/j.jco.2017.09.026
- 90.** Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, et al. Low 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:67. DOI: 10.1186/s12933-015-0231-2
- 91.** Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):e41–e43. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.005
- 92.** Felício KM, de Souza ACCB, Neto JFA, et al. Glycemic variability and insulin needs in patients with type 1 diabetes mellitus supplemented with vitamin D: A pilot study using continuous glucose monitoring system. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):395–403. DOI: 10.2174/1573399813666170616075013
- 93.** Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(3): e2865. DOI: 10.1002/dmrr.2865
- 94.** Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: a case control interventional study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):395–400. DOI: 10.1515/jpem-2015-0088
- 95.** Giri D, Pintus D, Burnside G, et al. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):465. DOI: 10.1186/s13104-017-2794-3

- 96.** Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(7):601–607. DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.164
- 97.** Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, et al. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual  $\beta$  cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;2018(3):111–117. DOI: 10.5114/pedm.2018.80992
- 98.** Shih EM, Mittelman S, Pitukcheewanont P, et al. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2016. Vol. 17. No. 1. P. 36–43. DOI: 10.1111/pedi.12238
- 99.** Perchard R, Magee L, Whatmore A, et al. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocr Connect.* 2017;6(4):225–231. DOI: 10.1530/EC-17-0045
- 100.** Niinistö S, Takkinen HM, Erlund I, et al. Fatty acid status in infancy is associated with the risk of type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetologia.* 2017;60(7):1223–1233. DOI: 10.1007/s00125-017-4280-9
- 101.** Bi X, Li F, Liu S, et al.  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1757–1771. DOI: 10.1172/JCI87388
- 102.** Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000;43(9):1093–1098. DOI: 10.1007/s001250051499
- 103.** Scientific Advisory Committee on Nutrition [Internet]. SACN Vitamin D and Health Report. London; 2016. [cited 3 September 2019]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
- 104.** 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
- 105.** Mazahery H, von Hurst PR. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2015;7(7):5111–5142. DOI: 10.3390/nu7075111
- 106.** Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus—A narrative review. *Molecules.* 2018;24(1):53. DOI: 10.3390/molecules24010053

## ОБ АВТОРАХ

**\*Елена Владимировна Мишарина**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>;  
Researcher ID: K-2720-2018; Scopus Author ID: 57200069538;  
RSCI Author ID: 386281; eLibrary SPIN: 7350-5674;  
e-mail: mishellena@gmail.com

**Мария Игоревна Яромлинская**, д-р мед. наук,  
профессор, профессор РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;  
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;  
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Елена Ивановна Абашова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>;  
Researcher ID: J-5436-2018; Scopus Authors ID: 36503679200;  
eLibrary SPIN: 2133-0310; e-mail: abashova@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**\*Elena V. Misharina**, MD, PhD;  
address: 3 Mendeleevskaya line,  
Saint Petersburg, 199034, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>;  
Researcher ID: K-2720-2018; Scopus Author ID: 57200069538;  
RSCI Author ID: 386281; eLibrary SPIN: 7350-5674;  
e-mail: mishellena@gmail.com

**Mariya I. Yarmolinskaya**, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor,  
Professor of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;  
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;  
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Elena I. Abashova**, MD, PhD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>;  
Researcher ID: J-5436-2018; Scopus Authors ID: 36503679200;  
eLibrary SPIN: 2133-0310; e-mail: abashova@yandex.ru