

Єрохович В.М., Карпенко О.В. , Палієнко І.А. , Думка І.В. , Руденко О.А. ,
Комісаренко Ю.І. 

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ Україна

Особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок

For citation: *Роски. 2024;13(4):257-260. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.481*

Резюме. Проведений аналіз літературних джерел виявив особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок, а також його роль у розвитку ниркових, метаболічних змін, включно з кістково-мінеральними розладами. Вітамін D завдяки своєму впливу на різні фізіологічні процеси через рецептори вітаміну D відіграє ключову роль у регуляції мінерально-кісткового обміну, функціонуванні імунної системи та контролі інших позаскелетних ефектів. У пацієнтів з діабетичним ураженням нирок дефіцит вітаміну D спричиняє порушення гідроксидування й утворення активного метаболіту ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), що призводить до прогресування ниркових уражень, розвитку протеїнурії та фіброзу. Аналізувалися механізми взаємодії глюкози і вітаміну D на рівні проксимальних канальців нефрона, що підкреслює необхідність подальших досліджень для розробки терапевтичних стратегій корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок з метою поліпшення їхнього прогнозу.

Ключові слова: вітамін D; діабетична хвороба нирок; білок, що зв'язує вітамін D; інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2-го типу

Вітамін D вважається одним з найдавніших серед усіх гормонів, спочатку він мав захисну функцію щодо чутливих до ультрафіолету макромолекул, включно з білками, ДНК і РНК, коли ранні форми життя піддавалися впливу сонячного світла для фотосинтезу [1]. Пізніше значення вітаміну D еволюціонувало до підтримки кальцієвого гомеостазу і формування скелета хребетних тварин [2, 3]. На сьогодні вже відомо, що вітамін D відіграє ключову роль у регуляції мінерало-кісткового обміну, функціонуванні імунної системи, а також у контролі інших численних позаскелетних ефектів [4]. Останні дослідження показують вплив вітаміну D на широкий спектр фізіологічних процесів, зокрема на імунну відповідь, серцево-судинну систему, вуглеводний обмін, нейропсихічне здоров'я, апоптоз клітин, регуляцію артеріального тиску тощо [5–9]. Позаскелетний вплив вітаміну D реалізується через його здатність взаємодіяти з рецепторами вітаміну D (VDR) у різних органах і тканинах [10].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ є активною формою вітаміну D, що відповідає за його біологічну роль шляхом зв'язування з VDR, запускаючи широкий спектр геномних і не-

геномних сигнальних шляхів [11]. Більша частка вітаміну D виробляється в шкірі (приблизно 80 %), а решта 20 % потрапляє з харчових продуктів. Вітамін D_2 може синтезуватися рослинами та грибами з ергостеролу. Вітамін D_3 утворюється під дією ультрафіолетового випромінювання в епідермісі ссавців з 7-дегідрохолестерину після термічної ізомеризації. Після зв'язування вітаміну D_3 із вітамін-D-зв'язуючим білком (ВДЗБ) цей комплекс транспортується до печінки й гідроксидується 25-гідроксилазою (CYP2R1) або стерол-27-гідроксилазою (CYP27A1) з утворенням $25(\text{OH})\text{D}_3$, який є основним клінічним показником дефіциту вітаміну D. Потім $25(\text{OH})\text{D}_3$ гідроксидується 1α -гідроксилазою або в нирках, або в периферичних тканинах, експресуючи CYP27B1, з утворенням активної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [12, 13]. Отже, не тільки через наявність VDR у ниркових канальцях, подоцитах, юктагломерулярному апараті, мезангіальних клітинах, клітинах збірної протоки [14, 15], але й при безпосередній участі в утворенні активного метаболіту вітаміну D будуть спостерігатися неминучі ниркові зміни при D-дефіциті. Патологічний процес може розпоча-

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Карпенко Олена В'ячеславівна, к.м.н., доцент кафедри нефрології та урології Інституту післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: karpenko05.12@ukr.net
For correspondence: Olena Karpenko, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of the Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Таблиця 1. Короткий перелік ферментів CYP, які беруть участь у метаболізмі вітаміну D (за Galuška D. et al.)

CYP	Локалізація	Назва ферменту	Первинна субстанція	Вторинна субстанція	Кінцевий продукт
CYP2R1	Мікросомальна мембрана	Вітамін-D-25-гідроксилаза	Холекальциферол, ергокальциферол	Ергокальциферол	25(OH)D ₃
CYP27A1	Мітохондріальна мембрана	Стерол-27-гідроксилаза	Холекальциферол		25(OH)D ₃
CYP24A1	Мітохондріальна мембрана	Вітамін-D-24-гідроксилаза	25(OH)D 1,25(OH) ₂ D		24,25(OH) ₂ D ₃ 1,24,25(OH) ₃ D ₃
CYP27B1	Мітохондріальна мембрана	Холекальциферол	25(OH)D		1,25(OH) ₂ D ₃

тись на різних етапах гідроксилювання, що відповідає за утворення відповідної форми вітаміну D. У табл. 1 наведені особливості локалізації та ферментативної активності для синтезу кінцевих продуктів.

Проте дефіцит і недостатність вітаміну 25(OH)D₃ дуже поширені й пов’язані з багатьма патофізіологічними станами, як-от цукровий діабет (ЦД), хронічні хвороби нирок, алергія, автоімунні захворювання, ускладнення вагітності та інші [16]. З огляду на патогенетичні механізми ураження нирок дефіцит вітаміну D може бути раннім маркером прояву синдрому кістково-мінеральних розладів при порушенні ниркових функцій [17].

Недостатній рівень вітаміну 25(OH)D₃, як уже згадувалося, може призводити до порушення вуглеводного обміну через VDR-залежну дисфункцію β-клітин підшлункової залози та порушення рецепторної відповіді тканин на інсулін. Інсулінорезистентність, дисліпідемія, хронічне запалення, автоімунна агресія провокують розвиток і прогресування ЦД [18]. Діабетичне ураження нирок є однією з найбільш поширених причин хронічної ниркової недостатності та термінальних станів в осіб із ЦД [19]. Патогенез діабетичної хвороби нирок (ДХН) є складним процесом, що включає численні молекулярні й клітинні механізми, такі як гіперглікемія, гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запалення, оксидативний стрес і фіброз [20]. Активна форма вітаміну D має низку факторів впливу, які можуть модулювати патогенез ДХН, зокрема через його протизапальну, антифіброзну й ангіопротекторну активність [21]. Усе більше доказів свідчить про те, що активація сигнального шляху VDR має різні захисні ефекти на нирки в пацієнтів з діабетичною нефропатією (ДН), включно з антипротеїнуричною дією та захистом від пошкодження подоцитів [22, 23]. Недавні дослідження

показали, що вітамін 1,25(OH)₂D₃ через вплив на VDR може знижувати експресію FOXO1 при ЦД, пригнічуючи залізодефіцитну анемію (1,25(OH)₂D₃) в β-клітинах підшлункової залози. Такі результати спонукають до розробки теоретичних основ лікування осіб із ЦД з ризиком розвитку дефіциту вітаміну D і ДН [24].

Отже, нирки є основним органом метаболізму вітаміну D. Унаслідок ДН не тільки порушується метаболізм і утворення активного метаболіту (1,25(OH)₂D₃), але й можлива гіперфільтрація в клубочках. Гіперфільтрація та зміна каналцевої реабсорбції призводять до протеїнурії й втрати 25(OH)D₃ разом із ВДЗБ. Відповідно дослідження підтверджують позитивну кореляцію співвідношення альбуміну і креатиніну в сечі зі зниженням основної форми вітаміну D (25(OH)D₃) [25]. Різна здатність нирок щодо процесів гідроксилізації та утворення достатньої кількості кальцитріолу може під-

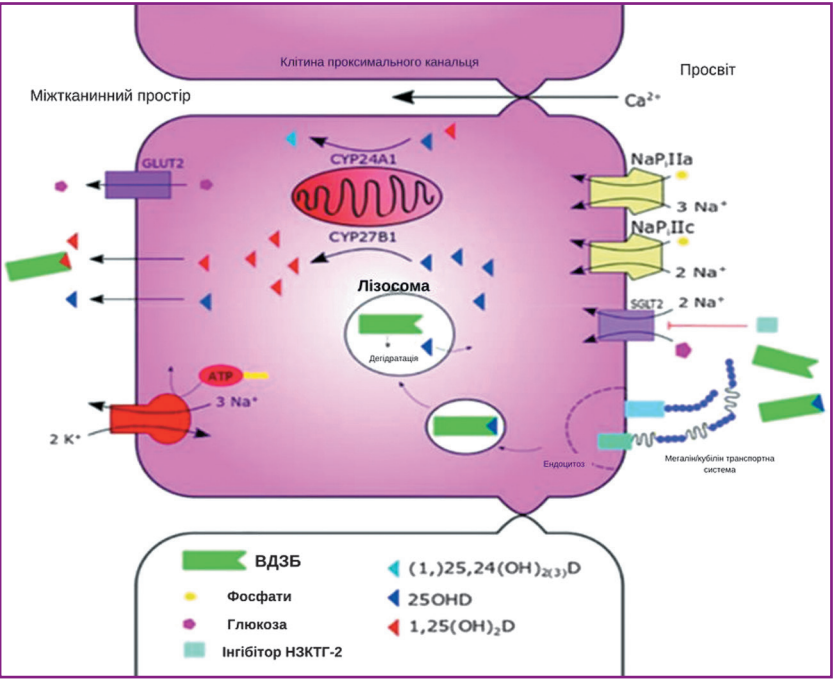


Рисунок 1. Механізми транспортування вітаміну D і глюкози клітинами епітелію проксимальних каналців нефрона
Примітки: NaPi-IIa/c — котранспортер фосфату натрію IIa/c; GLUT2 — транспортер глюкози 2.

тримувати гомеостаз вітаміну D, фосфатів і кальцію, а також є одним з основних патофізіологічних компонентів метаболічних розладів кісткової тканини при ХХН [16].

Діабетичне ураження нирок при тривалій гіперглікемії прогресує швидко, залишаючи біохімічні й клінічні наслідки вітамін-D-дефіцитного стану. Відомо, що глюкоза транспортується до проксимальних тубулярних клітин через натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2). Інгібування НЗКТГ-2 за допомогою інгібіторів НЗКТГ-2 збільшує кількість Na^+ у просвіті каналців, що може посилити резорбцію фосфатів і додатково змінює вісь «паратгормон — вітамін D — FGF23» [26–28]. Особливості транспортних процесів вітаміну D і глюкози в клітинах епітелію проксимальних каналців нефрона зображені на рис. 1.

Деякі автори припускають можливість порушення кісткового метаболізму в разі використання гліфлозів — інгібіторів НЗКТГ-2 [29]. Інгібування спільного транспорту Na^+ і глюкози може збільшити електрохімічний градієнт для натрію в проксимальному каналці. Надлишок натрію підвищує реабсорбцію фосфату через котранспортери SLC34A1 (NaPi-IIa) і SLC34A3 (NaPi-IIc), а підвищення рівня фосфату індукуює експресію FGF23. Як згадувалося вище, FGF23 пригнічує експресію CYP27B1 та індукуює експресію CYP24A1. Тому рівень циркулюючого $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може зменшитися. Нижчі рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ знижують всмоктування кальцію із шлунково-кишкового тракту і таким чином сприяють секреції паратгормону [26]. З іншого боку, недавній метааналіз не виявив підвищеного ризику для перелому кісток при використанні інгібіторів НЗКТГ-2 [28].

Дослідження повідомляють про значне зниження рівня вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) у плазмі крові пацієнта з ДХН через низку механізмів: зменшення кількості функціонуючих нефронів; надмірну експресію CYP24A1, що призводить до підвищеної деградації основного метаболіту вітаміну D; зниження активності CYP27B1 та утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Отже, втрата із сечею ВДЗВ, металіну й кубіліну, необхідних для гомеостазу вітаміну D, призводить до зниження рівнів як $25(\text{OH})\text{D}_3$, так і $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а також розвитку вторинного гіперпаратиреозу [30].

Отже, цей огляд показує, що особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок відіграють ключову роль у прогресуванні ниркових і метаболічних змін, кістково-мінеральних розладів, що потребує подальших досліджень цих ланок і розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань для поліпшення прогнозів для пацієнта.

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

Внесок авторів. Єрохович В.М., Карпенко О.В. — концептуалізація, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Палієнко І.А., Комісаренко Ю.І. — пошук та опрацю-

вання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Думка І.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, написання статті; Руденко О.А. — пошук фахової літератури за темою, підготовка рисунка і таблиці.

References

1. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. *Exp Dermatol*. 2011 Jan;20(1):7–13. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01202.x.
2. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2020 Mar;173:113595. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
3. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*. 2022 Jul 22;14(15):3018. doi: 10.3390/nu14153018.
4. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):748–755. doi: 10.20945/2359-3997000000565.
5. Janubová M, Žitňanová I. The effects of vitamin D on different types of cells. *Steroids*. 2024 Feb;202:109350. doi: 10.1016/j.steroids.2023.109350.
6. Nardin M, Verdoia M, Nardin S, et al. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: From Physiology to Pathophysiology and Outcomes. *Biomedicine*. 2024 Mar 30;12(4):768. doi: 10.3390/biomedicine12040768.
7. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022 Feb;196:114735. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114735.
8. Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9784. doi: 10.3390/ijms23179784.
9. Roy NM, Al-Harthi L, Sampat N, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Jan 1;26(3):566–611. doi: 10.2741/4908.
10. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients*. 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354.
11. Yang S, Li A, Wang J, et al. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(27):3256–3271. doi: 10.2174/0929867325666180214122352.
12. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4642. doi: 10.3390/ijms24054642.
13. Kotsa K, Grammatiki M. The Role of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus. In: Watson RR, Preedy VR, editors. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2nd ed. Cambridge, MA: Academic press; 2019. 157–174 pp. doi: 10.1016/B978-0-12-813822-9.00010-2.
14. Nakhoul N, Thawko T, Farber E, et al. The Therapeutic Effect of Active Vitamin D Supplementation in Preventing the Progression of Diabetic Nephropathy in a Diabetic Mouse Model. *J Diabetes Res*. 2020 Nov 26;2020:7907605. doi: 10.1155/2020/7907605.
15. Lei M, Liu Z, Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 11;2020:4137268. doi: 10.1155/2020/4137268.
16. Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HL, Cherney DZI. The New Biology of Diabetic Kidney Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 Apr 1;41(2):202–231. doi: 10.1210/edrv/bnz010.

17. Yerokhovych V, Karpenko O, Paliienko I, et al. Early diagnosis of mineral and bone disorders in patients with diabetic kidney disease on the background of type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2024;20(4):238-243. doi: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1400.
18. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. 2019 Sep 10;19(10):101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y.
19. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi: 10.1530/EC-21-0097.
20. Watanabe K, Sato E, Mishima E, Miyazaki M, Tanaka T. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 29;24(1):570. doi: 10.3390/ijms24010570.
21. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):807. doi: 10.3390/ijms23020807.
22. Galuška D, Pácal L, Kaňková K. Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(2):152-161. doi: 10.1159/000514286.
23. Shi L, Xiao C, Zhang Y, et al. Vitamin D/vitamin D receptor/Atg16L1 axis maintains podocyte autophagy and survival in diabetic kidney disease. *Ren Fail*. 2022 Dec;44(1):694-705. doi: 10.1080/0886022X.2022.2063744.
24. Ding Y, Wu Q. 1,25D/VDR inhibits pancreatic cell ferroptosis by downregulating FOXO1 expression in diabetes mellitus. *Cell Signal*. 2023 May;105:110564. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110564.
25. Gao J, Song X, Ou H, et al. The association between vitamin D and the progression of diabetic nephropathy: insights into potential mechanisms. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jun 24;11:1388074. doi: 10.3389/fmed.2024.1388074.
26. Milder TY, Stocker SL, Samocha-Bonet D, Day RO, Greenfield JR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2

diabetes-cardiovascular and renal benefits in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;75(11):1481-1490. doi: 10.1007/s00228-019-02732-y.

27. De Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7;14(1):66-73. doi: 10.2215/CJN.04530418.

28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

29. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2018 Apr 19;3(8):e99123. doi: 10.1172/jci.insight.99123.

30. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis*. 2021 Oct;78(4):582-589. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.024.

Отримано/Received 03.11.2024

Рецензовано/Revised 10.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2024 ■

Information about authors

Olena Karpenko, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Igor Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9939-7316>

Irina Dumka, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6482-985X>

Rudenko Oleksandra, student of the I Faculty of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-3132-4689>

Iuliia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko — conceptualization, search and processing of professional literature on the topic, information analysis, writing the article; I.A. Paliienko, Iu.I. Komisarenko — search and processing of professional literature on the topic, information analysis, writing the article; I.V. Dumka — search and processing of professional literature on the topic, writing the article; O.A. Rudenko — search for professional literature on the topic, preparation of figure and table.

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, I.A. Paliienko, I.V. Dumka, O.A. Rudenko, Iu.I. Komisarenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney disease

Abstract. The analysis of literature revealed the peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney damage, as well as its role in the development of renal, metabolic changes, including bone and mineral disorders. Vitamin D, due to its influence on various physiological processes through vitamin D receptors, plays a key role in the regulation of mineral and bone metabolism, the functioning of the immune system and the control of other extraskeletal effects. In patients with diabetic kidney damage, vitamin D deficiency causes impaired hydroxylation and the formation of an active metabolite

(1,25(OH)₂D₃), which leads to the progression of kidney damage, the development of proteinuria and fibrosis. The mechanisms of glucose and vitamin D interaction at the level of the proximal tubules were analyzed, which emphasizes the need for further research to develop therapeutic strategies for correcting vitamin D deficiency in patients with diabetic kidney damage in order to improve their prognosis.

Keywords: vitamin D; diabetic kidney disease; vitamin D binding protein; sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitors