

Key words: antifungal, otomycoses, susceptibility, salicylic acid.

ORCID and contributionship:

Poladova L. R.: <https://orcid.org/0000-0002-6732-0653> ^{ABCDEF}

Corresponding author

Poladova Leyla Rahman
Azerbaijan Medical University
Azerbaijan, 1022, Baku, Samad Vurqun str.
Tel.: +994557621780
E-mail: Statya2021@mail.ru

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 09.09.2023
Accepted 10.11.2023

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-236-245

UDC 616.98:578.834]-06:616.379-008.64-085: [615,356:577.161.2-085

Romeyko D. Y., Gushcha S. G., Volyanska V. S., Stepanova N. Z., Polskakova T. V. Stepanova V. S.

**INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE STATE OF CARBOHYDRATE METABOLISM
IN COVID-19 RECONVALENTS WITH FIRST DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES**

SI «Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology,
the Ministry of Public Health of Ukraine» (Odesa, Ukraine)

gushchasergey11@gmail.com

Vitamin D deficiency was detected in patients after COVID-19 with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). Patients were divided into two groups. Group 1 consisted of patients receiving standard oral glucose-lowering therapy. The second group consisted of patients who, in addition to standard therapy, received a drug with a high content of vitamin D. It was found that the use of a drug with vitamin D in the treatment of these patients leads to compensation for carbohydrate metabolism disorders, improves the course of T2DM, restores the level of vitamin D, which helps to reduce the risk of cardiovascular disorders.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, type 2 diabetes mellitus, vitamin D.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research work “Development of differentiated personalised rehabilitation complexes for patients after coronavirus infection at the sanatorium stage”, state registration number 0122U001261.

Introduction.

According to the WHO definition, the post-COVID syndrome is a post-COVID condition that occurs in people with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection, which usually manifests itself three months after the onset of COVID-19 with symptoms that cannot be explained by other causes and lasts at least two months [1]. Post-COVID (post-COVID syndrome) is a wide range of new, temporary or long-term health problems that can occur four or more weeks after the first infection with the covid virus [2].

NICE (the National Institute for Clinical Excellence) guidance published on 30 October 2020 defines post-COVID syndrome as a set of signs and symptoms that develop during or after a COVID-19 infection lasting more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis [3]. This definition describes post-COVID syndrome as a condition with symptoms that often overlap and can change over time and affect any system in the body [4].

Common symptoms after COVID-19 can include fatigue, shortness of breath, and decreased mental abili-

ties such as memory or ability to concentrate (cognitive dysfunction). Symptoms may appear after an acute episode of COVID-19 or persist after the disease and may change or recur over time. The list of possible manifestations of post-COVID syndrome is not exhaustive as research is continued [5].

There are also quite serious long-term complications, especially in patients with severe COVID-19 who have been hospitalised (mostly older people with comorbidities):

- cardio-vascular (inflammation of the heart muscle);
- respiratory (lung function disorders);
- dermatological (rash);
- neurological (impaired sense of taste and smell, sleep disorders);
- psychological (depression, anxiety, mood swings) [6].

To date, it has been established that several endocrine pathologies can occur in COVID-19 convalescents. These include deterioration of control of existing diabetes, subacute thyroiditis and osteoporosis, etc., the emergence of endocrine regulation disorders along the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, and impaired thyroid hormone secretion [7, 8].

Increased morbidity and detection of diabetes mellitus in people with COVID-19 is observed in almost all regions of our country and many countries of the world [9, 10]. The pathogenesis of the impact of SARS-CoV-2 coronavirus on the endocrine system is multifaceted [11]. It

has been reported that cells expressing angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptors are potentially at risk of SARS-CoV-2 infection [12]. ACE-2, acting as a receptor for SARS-CoV-2 and SARS-CoV coronaviruses, is a key component of the renin-angiotensin system, which contributes to the pathophysiology of diseases of the cardiovascular, endocrine, and excretory systems. ACE-2, which normally acts as a protease to split angiotensin II, maintains blood pressure, heart rate, and osmotic pressure [13, 14]. The pleiotropic effects of the ACE-2 gene are relevant to the analysis of the accumulated genetic and epidemiological data on SARS-CoV-2, COVID-19, and multifactorial human pathologies.

Thus, in patients at high risk of developing cardiovascular disease, the loss of ACE2 as a result of receptor internalisation caused by SARS-CoV 2 will exacerbate cardiovascular disease. Reduced expression of ACE2 receptors in the vascular wall contributes to endothelial dysfunction and inflammation, especially in comorbidities such as atherosclerosis and diabetes. With the development of endothelial dysfunction, the balance of vasoconstrictor and vasodilator factors is disturbed: the endothelium begins to work to reduce vasodilation and also provokes the development of inflammatory processes and thrombosis [15].

There is a twofold relationship between COVID-19 and diabetes [16]. On the one hand, diabetes is associated with an increased risk of developing severe COVID-19. On the other hand, patients with COVID-19 are diagnosed with newly diagnosed diabetes and severe metabolic complications of pre-existing diabetes, including diabetic ketoacidosis and hyperosmolarity, which require exceptionally high doses of insulin. These complications of diabetes create difficulties in treatment and point to the complex pathophysiology of COVID-19-related diabetes.

Considering the reproductive characteristics of SARS-CoV-2, we can assume the development of hyperglycaemia as one of the extra-pulmonary manifestations of COVID-19. The key mechanism is likely to be damage to pancreatic β -cells. The characteristics of SARS-CoV-2 suggest that the destructive effect of viruses on β -cells can lead not only to transient hyperglycaemia but also to the development of diabetes [17]. These changes develop over several weeks to several months, accompanied by the development of ketoacidosis of varying severity, which necessitates the inclusion of insulin therapy in the treatment of these patients [18]. In addition, developing endothelial dysfunction and inflammation (due to the expression of ACE-2 receptors in the blood vessels) is particularly important in diseases such as diabetes. It increases the likelihood of inflammation and thrombosis. Another major problem is the development of micro-vascular lesions in diabetes, which worsens both the prognosis of the disease and the social activity of patients.

Recent studies have shown that vitamin D deficiency can lead to the formation and further progression of diabetes mellitus [19, 20]. The problem is exacerbated by the fact that vitamin D deficiency is widespread worldwide, its proportion varying significantly in different populations and depending on many reasons [21, 22]. In addition, vitamin D deficiency is associated with several diseases, including cardiovascular,

autoimmune, oncological, infectious diseases, etc. [21, 23].

Among the drugs whose effect is pathogenetically justified for the above pathologies, vitamin D preparations are distinguished. Among other effects, vitamin D is known to have a rather powerful anti-inflammatory effect, so vitamin D preparations are prescribed as an adjunctive therapy for many acute and chronic diseases [24]. Almost every modern guideline in various nosologies contains such a recommendation. One of the most recent striking examples of the possibility of such prescriptions is coronavirus disease, as low vitamin D levels contribute to human SARS-CoV-2 infection and the worsening of COVID-19 [25].

To date, despite the existence of both Ukrainian and British protocols for the treatment of SARS-Cov-2, which include additional vitamin D intake in COVID-19 [26, 27], several unresolved issues remain, namely, the dose and duration of the course of use in individuals who have recovered from COVID-19 infection and have been diagnosed with T2DM for the first time.

The aim of the study.

To evaluate the effectiveness of long-term use of high doses of vitamin D in the complex treatment of patients – COVID-19 convalescents with newly diagnosed T2DM.

Object and research methods.

Clinical studies were conducted in the outpatient clinic of SI «Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, the Ministry of Public Health of Ukraine», Odesa. An endocrinologist examined 32 patients (04.2022-02.2023) who had suffered from COVID-19 infection. Work with patients was conducted following their informed consent. An endocrinologist examined 32 patients of both genders and over 65 years who had COVID-19.

All patients were newly diagnosed with T2DM. Patients were divided into two equal groups. Group 1 (control) consisted of patients who received basic therapy in the form of treatment with oral glucose-lowering drugs (alone and in combination with sulfonylureas, biguanides, independent type 2 glucose co-transporters, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors). Group 2 (main) consisted of patients who received basic therapy and an additional course with Decristol, which is characterised by a high content of vitamin D. Patients took the drug according to the regimen (20,000 IU x 2 times a week for two months, followed by a switch to the same dosage – once a week, for three months).

Each patient's laboratory tests included vitamin D levels (ng/ml), glucose (mmol/l), leukocyte and lymphocyte counts before the study and three months after. The glycated haemoglobin level monitored the compensation of carbohydrate metabolism for the specified period. Body mass index (BMI) was calculated. The risk of deterioration (development of cardiovascular events) and DM was assessed by the dynamics of changes in the glucose-leukocyte index (GLI), which was calculated as the product of the number of leukocytes in the blood and glucose divided by 100 in conventional units [28].

Patients with COVID-19 who met any of the following criteria were excluded from the study:

- patients with severe illnesses, including chronic renal dysfunction, malignancy, acquired immunodeficiency syndrome and liver cirrhosis;

• patients with severely elevated blood glucose levels and ketoacidosis.

Statistical processing of the obtained data was conducted using methods of variation statistics, including considering the mean value, their error, sigmoidal assessment, Fisher-Student reliability criterion, and the data obtained using PC software packages (Microsoft Excel).

The study was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Bioethics Committee (Protocol No. 3 of 3 March 2023). Informed consent was obtained from all participants after familiarising them with all the study features.

Research results and their discussion.

The general characteristics of the patients are presented in **table 1**. All patients were diagnosed with type 2 diabetes at almost the same age, and the time of manifestation and duration of the disease did not differ significantly. The period from the moment of recovery after an acute period of infectious disease to the onset of the first symptoms of carbohydrate metabolism disorders was, on average, 10.4±4.6 weeks. This is consistent with the literature, where the onset of the first symptoms of carbohydrate metabolism disorder after COVID-19 infection ranged from several weeks to several months, according to scientific sources [18].

Table 1 – Characteristics of patients who had COVID-19 and newly diagnosed T2DM, (M±m)

| Indicators | 1 group (control) | 2 group (main) |
|---|-------------------|----------------|
| By age | 71,6 ± 2,1 | 70,8 ± 2,9 |
| Age at onset | 70,7 ± 2,1 | 68,9 ± 2,9 |
| Duration of T2DM, months | 1,9 ± 0,2 | 1,8 ± 0,2 |
| Clinical manifestations of carbohydrate metabolism disorders, weeks | 9,7 ± 1,1 | 11,1 ± 1,1 |

The state of carbohydrate metabolism in terms of fasting glycaemia and glycated haemoglobin levels is shown in **table 2**. At the beginning of treatment, both groups of patients had elevated glycaemic levels, averaging 10 mmol/l. The glycated haemoglobin level was also increased and significantly exceeded the reference values. Lymphocytosis was observed in both groups of patients.

Almost all patients, before the start of treatment, had a decrease in vitamin D content in the blood to the level of severe hypovitaminosis (below 20 mmol/l), which may partially explain the development of diabetes decompensation and its detection for the first time in patients, since severe hypovitaminosis D, according to scientific publications [29, 30], is a predictor of type 2 diabetes (**table 3**).

Reference values used in Cinevo laboratories (Odesa, Ukraine): adults – 30.0-50.0 ng/ml, but according to known literature sources, the norm of vitamin D in the blood is from 30 to 100 ng/ml; risk of deficiency: <20.0 ng/ml; risk of insufficient intake: <30.0 ng/ml [21, 22, 24, 31].

Based on the data presented, it can be seen that despite the difference in oral glucose-lowering therapy in each patient, adding a drug with a high vitamin D content to the

treatment significantly affects the compensation of carbohydrate metabolism (**table 2**). In patients of group 1, at the end of the treatment course, fasting glucose, glycated haemoglobin, and lymphocyte counts significantly exceeded the reference values. Compared to patients in group 1, fasting glucose in patients in group 2 decreased by 17%, glycated haemoglobin decreased by 7%, and the number of lymphocytes decreased by 9.7%.

The data in **table 2** demonstrate the state of BMI in patients before and after the treatment course. In patients of group 1, no statistically significant changes in BMI were observed before and after the treatment course. It should be noted that the normalisation of glycaemia and vitamin D levels impacted weight loss in group 2. Patients in this group showed a slight but reliable decrease in BMI at the end of the treatment course. At the same time, there is a tendency to reduce BMI compared to group 1 after the course of treatment.

Table 4 shows the data on the state of GLI by group before and after the treatment course. In patients of group 1, the GLI did not undergo any significant changes after the treatment course. However, patients in group 2 showed a statistically reliable decrease in the GLI after three months of therapy. It is essential evidence of a reduction in the risk of deterioration of the patient's condition, i.e. the development of cardiovascular events and the manifestation of DM.

In general, the GLI is used by researchers as the earliest risk stratification criterion for patients with acute coronary syndrome. Its value above 0.9 conventional units was highly likely to indicate the development of such complications of acute myocardial infarction as cardiogenic shock, pulmonary oedema, and arrhythmias [32]. With the beginning of the study of the characteristics of COVID-19, it was noticed that in the group of patients with severe COVID-19, the GLI was significantly higher. It has been shown that GLI is a strong predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes and is an independent risk factor for severe COVID-19 [28, 32]. It has also been shown that GLI is prognostically important in coronary heart disease, a pathology associated with an increased risk of several

Table 2 – Dynamics of changes in carbohydrate metabolism, blood lymphocyte count and body mass index in patients who had COVID-19 and newly diagnosed T2DM at onset and after treatment, (M±m)

| Indicators | Reference values | 1 group (control) | 2 group (main) |
|---|------------------|-------------------|----------------|
| Fasting glucose, mmol/l (before treatment) | 3,5-5,5 | 10,4±0,3 | 10,2±0,3 |
| Fasting glucose, mmol/l (after treatment) | | 8,2±0,8 | 6,8±0,1* |
| Level of glycated haemoglobin, % (before treatment) | нижче 7,0 | 8,1±0,2 | 8,1 0,8 |
| Level of glycated haemoglobin, % (after treatment) | | 7,8±0,1 | 7,3±0,2* |
| Lymphocyte count, % (before treatment) | 19-37x100 | 43,1±1,3 | 43,7±5,8 |
| Lymphocyte count, % (after treatment) | | 41,5±1,2 | 37,5±0,39* |
| BMI, kg/m ² (before treatment) | нижче 25,0 | 29,7±0,8 | 31,1±0,5 |
| BMI, kg/m ² (after treatment) | | 29,8±0,3 | 29,2±0,1* |

Notes: * – significance of changes in the groups between pre- and post-treatment indicators (p<0.05).

clinical complications in patients with COVID-19. Moreover, high glucose levels in monocytes directly contribute to cytokine production, virus replication, subsequent T-cell dysfunction, and lung epithelial cell death. Thus, the association between blood glucose levels and leukocyte counts in COVID-19 severity suggests that GLI should be analysed as a new predictor of complications and inflammation progression. It is also indicated by the fact that the level of GLI was directly correlated with an increased risk of death in patients with type 2 diabetes mellitus after AMI [33], as well as with multisegmental coronary artery disease in cases of AMI in such patients [34]. Thus, we consider it reasonable to use GLI in our studies to assess the dynamics of the state and risk of cardiovascular events and the development of type 2 diabetes.

Our findings are consistent with the literature, which demonstrates that patients who were prescribed vitamin D as part of the complex treatment of COVID-19 had fewer complications and a milder course of the disease compared to patients who did not receive vitamin D. At the same time, the optimal content of vitamin D for maintaining health was considered to be its concentration in the blood in the range of 31-50 ng/ml [35]. That is, there is an inverse relationship between concentrations of less than 25(OH)D and the risk of developing T2D [36]. It is known that β -cells of the pancreas, which produce the hormone insulin, have receptors for vitamin D. Vitamin D has been shown to have a direct protective effect on cells of the pancreas and target organs of T2D – liver, kidneys, heart, and immune cells – inflammatory macrophages and T cells [37-40].

It should be added that the results of our study and data from other researchers suggest that in people with COVID-19 infection, correction of vitamin D deficiency on the background of glucose-lowering therapy will further improve the course of T2DM [41, 42, 43].

Conclusions.

In both groups of patients who had COVID-19 and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, regardless of gender, a unidirectional trend towards an increase in fasting glycaemia, glycated haemoglobin, a significant increase in body mass index and a significant increase in glucose-leucocyte index was established. At the same time, they were diagnosed with vitamin D deficiency. The data obtained indicate that these patients are at risk

Table 3 – Vitamin D content in patients who had COVID-19 and newly diagnosed T2DM at onset and after treatment, (M±m)

| Indicators | Reference values | 1 group (control) | 2 group (main) |
|---|------------------|-------------------|----------------|
| Vitamin D content, ng/ml (before treatment) | від 30 до 100 | 16,5±1,2 | 15,1±1,1 |
| Vitamin D content, ng/ml (after treatment) | | 19,0±1,3 | 42,9±1,7* |

Notes: * – significance of changes in the groups between pre- and post-treatment indicators (p<0.05).

Table 4 – Dynamics of changes in the glucose-leukocyte index (GLI) in patients who had COVID-19 with newly diagnosed T2DM, at the onset and after treatment (M±m)

| Indicators | 1 group (control) | 2 group (main) |
|--|-------------------|----------------|
| GLI, conventional units (before the course of treatment) | 473,3±19,4 | 492,7±24,0 |
| GLI, conventional units (after the course of treatment) | 456,3±18,6 | 391,1±12,9* |

Notes: * – significance of changes in the groups between pre- and post-treatment indicators (p<0.05).

of developing vascular complications. The presence of vitamin D deficiency and insufficiency not only contributes to the development of the disease but also complicates its course.

The use of a drug with a high vitamin D content for three months of therapy according to the prescribed regimen against the background of hypoglycaemic treatment leads to a twofold significant increase in vitamin D content against a statistically reliable decrease in glucose and glycated haemoglobin levels, a substantial reduction in the glucose-leucocyte index and a tendency to reduce body mass index.

The authors suggest that the use of a drug with a high vitamin D content in the treatment of COVID-19 convalescents with T2DM is pathogenetically justified, appropriate and will significantly contribute to the restoration and stimulation of the body's natural defence mechanisms, compensation for carbohydrate metabolism disorders and improvement of patient's quality of life.

Prospects for further research.

The identified pathogenetic mechanisms of carbohydrate metabolism disorders will be used to develop evidence-based medical complexes for treating carbohydrate metabolism complications in COVID-19 convalescents with newly diagnosed T2DM. We consider it advisable to include additional non-pharmacological therapy in the form of natural and preformulated medicines in treating these patients, which requires further research to determine the mechanisms on which the therapeutic effect is based.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-236-245

УДК 616.98:578.834]-06:616.379-008.64-085: [615,356:577.161.2-085

Ромейко Д. Й., Гуца С. Г., Волянська В. С., Степанова Н. З., Польщаківа Т. В., Степанова В. С.

ВПЛИВ ВІТАМІНУ Д НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ COVID-19 З ВПЕРШЕ ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (м. Одеса, Україна)

gushchasergey11@gmail.com

У пацієнтів після перенесеного COVID-19 з встановленим вперше цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) визначено недостатність вітаміну Д. Хворих було розділено на дві групи. 1 групу контролю склали пацієнти, які отримували стандартну пероральну цукрознижувачу терапію. Другу групу склали

пацієнти, які додатково до стандартної терапії отримували за схемою препарат з високим вмістом вітаміну Д. Встановлено, що застосування препарату з вітаміном Д у комплексі лікування цих пацієнтів призводить до компенсації порушень вуглеводного обміну, забезпечує покращення перебігу ЦД 2, відновлює рівень вітаміну Д, що сприяє зниженню ризику розвитку кардіо-васкулярних порушень.

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, цукровий діабет 2 типу, вітамін Д.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Розробка диференційованих персоналізованих комплексів реабілітації хворих після перенесеної коронавірусної інфекції на санаторно-курортному етапі», номер державної реєстрації 0122U001261.

Вступ.

Згідно з визначенням ВООЗ постковідний синдром – це стан після COVID-19, що виникає у людей із ймовірно або підтверджено перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, який зазвичай проявляється через 3 місяці від початку COVID-19 симптомами, які неможливо пояснити іншими причинами, та триває щонайменше 2 місяці [1]. Пост-COVID (постковідний синдром, стан після ковіду) – це широкий спектр нових, тимчасових або тривалих проблем зі здоров'ям, які можуть виникнути через чотири або більше тижнів після першого зараження вірусом ковіду [2].

Керівництво NICE (the National Institute for Clinical Excellence), опубліковане 30 жовтня 2020 року, визначає постковідний синдром як суму ознак та симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19 та які тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом [3]. Це визначення характеризує постковідний синдром як стан, який має сукупність симптомів, що часто перекриваються і можуть змінюватися з часом та впливати на будь-яку систему в організмі [4].

Загальні симптоми після перенесеного COVID-19 можуть включати втому, задишку та зниження розумових здібностей, таких як пам'ять або здатність зосередитися (когнітивна дисфункція). Симптоми можуть з'явитися після гострого епізоду COVID-19 або зберігатися після захворювання, можуть мінатися або повторюватися з часом. Перелік можливих проявів постковідного синдрому не є вичерпним, оскільки дослідження тривають [5].

Також виділяють доволі серйозні довгострокові ускладнення, особливо у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які були госпіталізовані (переважно це літні особи з супутніми захворюваннями):

- кардіо-васкулярні (запалення серцевого м'яза);
- респіраторні (порушення функції легень);
- дерматологічні (висип);
- неврологічні (порушення відчуття смаку і запаху, порушення сну);
- психологічні (депресія, неспокій, перепади настрою) [6].

На сьогоднішній день встановлено, що цілий ряд ендокринних патологій може виникати в реконвалесцентів COVID-19. Це погіршення контролю наявного ЦД підгострого тиреоїдиту та остеопорозу тощо, поява розладів ендокринної регуляції по осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, порушення виділення гормонів щитоподібної залози [7, 8].

Підвищена захворюваність та виявлення ЦД у осіб, що перенесли COVID-19, відмічається практич-

но в усіх регіонах нашої країни та багатьох країнах світу [9, 10].

Патогенез впливу коронавірусу SARS-CoV-2 на ендокринну систему багатогранний [11]. Повідомляється, що клітини, які експресують рецептори ангіотензинперетворюючого фактора 2 (АПФ-2), потенційно схильні до ризику інфікування SARS-CoV-2 [12]. АПФ-2, виступаючи рецептором коронавірусів SARS-CoV-2 та SARS-CoV, є ключовою ланкою ренін-ангіотензинової системи, що робить внесок у патофізіологію захворювань серцево-судинної, ендокринної, видільної систем. АПФ-2, але в нормі діє як протеаза для розщеплення ангіотензину II, підтримує показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень й осмотичного тиску [13, 14]. Плейотропні ефекти гена АПФ-2 актуалізують аналіз накопичених генетичних і епідеміологічних даних щодо SARS-CoV-2, COVID-19 і мультифакторних патологій людини.

Отже, у пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань втрата АПФ2 в результаті інтерналізації рецепторів, викликаной SARS-CoV 2, загострить серцево-судинне захворювання. Зниження експресії рецепторів АПФ-2 в судинній стінці сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції й запалення, особливо при таких супутніх захворюваннях, як атеросклероз і діабет. При розвитку ендотеліальної дисфункції відбувається порушення балансу вазоконстрикторних і вазоділатуючих факторів: ендотелій починає працювати на користь зменшення вазоділататії, а також провокує розвиток запальних процесів і тромбоутворення [15].

Існує подвійно спрямований зв'язок між COVID-19 і діабетом [16]. З одного боку, діабет пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку важкого COVID-19. З іншого боку, у пацієнтів з COVID-19 діагностується вперше виявлений ЦД і важкі метаболічні ускладнення раніше існуючого діабету, включаючи діабетичний кетоацидоз і гіперосмолярність, для яких використовують винятково високі дози інсуліну. Ці ускладнення ЦД створюють труднощі в лікуванні й указують на складну патофізіологію ЦД, пов'язаного з COVID-19.

Враховуючи особливості репродукції SARS-CoV-2, можна припустити розвиток гіперглікемії як одного із внелегенових проявів COVID-19. Ключовим механізмом при цьому, ймовірно, є ушкодження панкреатичних β-клітин. Особливості SARS-CoV-2 дозволяють припустити, що деструктивний вплив вірусу на β-клітки може привести не тільки до транзиторної гіперглікемії, але й розвитку ЦД [17]. Ці зміни розбудовуються в строки від декількох тижнів до декількох місяців, супроводжуються розвитком кетоацидоза різного ступеня виразності, що обумовлює підключення до лікування цих пацієнтів інсулінотерапії [18]. Крім цього, розвиток ендотеліальної дисфункції й запалення (що відбувається внаслідок експресії рецепторів АПФ-2 у судинах) має особливе значення при таких захворюваннях, як ЦД. У разі чого, збіль-

шується вірогідність розвитку запальних процесів і тромбоутворення. Також велику проблему створює розвиток мікро-судинних уражень при ЦД, що саме погіршує як прогноз самого захворювання так і соціальну активність пацієнтів.

Дослідження останніх років довели, що дефіцит вітаміну Д може призводити до формування та подальшого прогресування цукрового діабету [19, 20]. Проблему обтяжує те, що дефіцит вітаміну Д є значно поширеним у світі, його частка істотно варіює в різних популяціях і залежить від багатьох причин [21, 22]. Крім того дефіцит вітаміну Д пов'язують з низкою захворювань, включаючи серцево-судинні, аутоімунні, онкологічні, інфекційні захворювання та ін. [21, 23].

Серед препаратів, дія яких є патогенетично обґрунтованою для вищезгаданих патологій, відокремлюються препарати з вітаміном Д. Серед інших впливів, відомо, що вітамін Д володіє доволі потужною протизапальною дією, тому препарати вітаміну Д призначаються у якості додаткової терапії багатьох гострих і хронічних захворювань [24]. Практично кожен сучасний гайдлайн у різних нозологіях містить таку рекомендацію. Одним з останніх яскравих прикладів можливості таких призначень є коронавірусна хвороба, оскільки низький рівень вітаміну Д сприяє ураженню людини SARS-CoV-2 і погіршенню перебігу COVID-19 [25].

На сьогоднішній день, незважаючи на існування як українських, так і британських протоколів щодо лікування SARS-Cov-2, де фігурує додатковий прийом вітаміну Д при COVID-19 [26, 27], залишається низка невирішених питань, а саме – призначення дози, тривалість курсу застосування у осіб – реконвалесцентів інфекції COVID-19 з встановленим вперше діагнозом ЦД 2.

Мета дослідження.

Оцінити ефективність тривалого застосування високих доз препарату з вітаміном Д у комплексному лікуванні пацієнтів – реконвалесцентів COVID-19 з встановленим вперше діагнозом ЦД 2.

Об'єкт і методи дослідження.

Клінічні дослідження проводились у поліклініці ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса. Лікарем-ендокринологом було обстежено 32 пацієнтів (період 04.2022 – 02.2023 рр.), що перенесли інфекцію COVID-19. Робота з хворими здійснювалась відповідно їхньої інформованої згоди. Лікарем-ендокринологом було обстежено 32 пацієнта обох статей та у віці вище 65 років, які перехворіли на COVID-19.

У всіх осіб було вперше діагностовано ЦД 2. Пацієнтів було розділено на 2 рівноцінні групи. 1 групу контролю склали пацієнти, які отримували базову терапію у вигляді лікування пероральними цукрознижувачими препаратами (окремо і комбіновану терапію за допомогою препаратів сульфанілсечовини, бігуанідів, незалежних ко-транспортів глюкози 2 типу, інгібіторів дипептилпептидази-4). 2 групу (основну) склали пацієнти, які отримували базову терапію та додатково курс з препаратом «Декристал», який відрізняється високим вмістом вітаміну Д. Препарат пацієнти приймали відповідно до схеми (20 000 МЕ x 2 рази на тиждень, курсом 2 місяця, з подальшим переходом на прийом препарату у тому

ж дозуванні – 1 раз на тиждень, протягом трьох місяців).

За лабораторними дослідженнями у кожного пацієнта, аналізувалися рівні вітаміну Д (нг/мл), глюкози (ммоль/л), кількість лейкоцитів і лімфоцитів у крові до початку дослідження й через 3 місяця після. Контроль компенсації вуглеводного обміну здійснювався за показниками рівня глікованого гемоглобіну за зазначений період. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Ризик погіршення стану (розвитку кардіо-васкулярних подій), ЦД оцінювався по динаміці змін глюкозо-лейкоцитарного індексу (ГЛІ), який розраховувався як добуток кількості лейкоцитів у крові й глюкози й поділений на 100, в умовних одиницях [28].

Пацієнти, що перенесли COVID-19, які відповідали кожному з наступних критеріїв, були виключені з дослідження:

- пацієнти з важкими захворюваннями, включаючи хронічну ниркову дисфункцію, злоякісну пухлину, синдром набутого імунodefіциту й цироз печінки;
- пацієнти з різко підвищеним рівнем глюкози в крові й кето ацидозом.

Статистичну обробку отриманих даних здійснено методами варіаційної статистики, в тому числі з урахуванням середньої величини, їхньої помилки, сигмальної оцінки, критерію достовірності Фішера-Ст'юдента, отриманих даних з використанням пакетів програм для ПК (Microsoft Excel).

Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та схвалено Інституційною комісією з біоетики (протокол № 3 від 3 березня 2023 р). Інформована згода була отримана від усіх учасників після ознайомлення з усіма особливостями дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення.

Загальна характеристика пацієнтів представлено в таблиці 1. У всіх пацієнтів був діагностовано ЦД 2 типу практично в одному віці віку, термін маніфестації та тривалість захворювання також достовірно не відрізнялись. Період від моменту видужання після гострого періоду інфекційного захворювання до появи перших симптомів порушення вуглеводного обміну, складав у середньому 10,4±4,6 тижні. Це узгоджується з даними літератури, де період прояву перших симптомів порушення вуглеводного обміну після перенесеної COVID-19 інфекції складав від декількох тижнів до декількох місяців за даними наукових джерел [18].

Таблиця 1 – Характеристика пацієнтів, які перенесли COVID-19 з встановленим вперше ЦД 2, (M±m)

| Показники | 1 група (контрольна) | 2 група (основна) |
|--|----------------------|-------------------|
| За віком | 71,6 ± 2,1 | 70,8 ± 2,9 |
| Вік маніфестації | 70,7 ± 2,1 | 68,9 ± 2,9 |
| Тривалість ЦД 2, місяці | 1,9 ± 0,2 | 1,8 ± 0,2 |
| Клінічні прояви порушення вуглеводного обміну, тижні | 9,7 ± 1,1 | 11,1 ± 1,1 |

Стан вуглеводного обміну за показниками глікемії натще й рівня глікованого гемоглобіну наведено в таблиці 2. На початку лікування в обох групах пацієнтів рівень глікемії був підвищеним, і складав у середньому 10 ммоль/л. Рівень глікованого гемоглобіну також був збільшений, і достовірно переви-

Таблиця 2 – Динаміка змін вуглеводного обміну, рівня лімфоцитів у крові та індексу маси тіла у пацієнтів, які перенесли COVID-19 з встановленим вперше ЦД 2 на початку та після лікування, (M±m)

| Показники | Референтні значення | 1 група (контрольна) | 2 група (основна) |
|---|---------------------|----------------------|-------------------|
| Глікемія натщесерце, ммоль/л (до лікування) | 3,5-5,5 | 10,4±0,3 | 10,2±0,3 |
| Глікемія натщесерце, ммоль/л (після лікування) | | 8,2±0,8 | 6,8±0,1* |
| Рівень глікованого гемоглобіну, % (до лікування) | нижче 7,0 | 8,1±0,2 | 8,1 0,8 |
| Рівень глікованого гемоглобіну, % (після лікування) | | 7,8±0,1 | 7,3±0,2* |
| Кількість лімфоцитів, % (до лікування) | 19-37x100 | 43,1±1,3 | 43,7±5,8 |
| Кількість лімфоцитів, % (після лікування) | | 41,5±1,2 | 37,5±0,39* |
| ІМТ, кг/м ² (до курсу лікування) | нижче 25,0 | 29,7±0,8 | 31,1±0,5 |
| ІМТ, кг/м ² (після курсу лікування) | | 29,8±0,3 | 29,2±0,1* |

Примітки: * – достовірність змін по групах між показниками до та після лікування (p<0,05).

щував референтні значення. В обох групах пацієнтів спостерігався лімфоцитоз.

Практично у всіх пацієнтів, до початку лікування було виявлене зниження змісту вітаміну D у крові до рівня вираженого гіповітамінозу (нижче 20 ммоль/л), що може частково пояснювати розвиток декомпенсації ЦД й виявлення його вперше у пацієнтів, тому що виражений гіповітаміноз D, за даними наукових публікацій [29, 30], є предиктором розвитку ЦД 2 типу (**таблиця 3**).

Референтні значення, прийняті в лабораторіях «Сінево» (м. Одеса, Україна): дорослі: 30,0-50,0 нг/мл, але згідно відомих літературних джерел норма змісту вітаміну D у крові складає від 30 до 100 нг/мл; ризик дефіциту: <20,0 нг/мл; ризик недостатнього споживання: <30,0 нг/мл [21, 22, 24, 31].

Виходячи із представлених даних, можна помітити, що незважаючи на різницю у пероральній цукрознижуючій терапії в кожного пацієнта, додавання до терапії препарату з високим вмістом вітаміну D суттєво впливає на компенсацію вуглеводного обміну (**табл. 2**). У пацієнтів 1 групи по завершенню курсу лікування вміст глюкози натщесерце, рівень глікованого гемоглобіну та кількість лімфоцитів помітно перевищувала референтні значення. У порівнянні з пацієнтами 1 групи вміст глюкози натщесерце у пацієнтів 2 групи зменшився на 17%, рівень глікованого гемоглобіну зменшився на 7%, а кількість лімфоцитів знизилась на 9,7%.

Дані, наведені у **таблиці 2** демонструють стан ІМТ у пацієнтів до та після лікувального курсу. У пацієнтів 1 групи статистично значимих змін ІМТ до та після лікувального курсу не спостерігалось. Слід відзна-

Таблиця 3 – Вміст вітаміну D у пацієнтів, які перенесли COVID-19 з встановленим вперше ЦД 2, на початку та після лікування, (M±m)

| Показники | Референтні значення | 1 група (контрольна) | 2 група (основна) |
|---|---------------------|----------------------|-------------------|
| Вміст вітаміну D, нг/мл (до курсу лікування) | від 30 до 100 | 16,5±1,2 | 15,1±1,1 |
| Вміст вітаміну D, нг/мл (після курсу лікування) | | 19,0±1,3 | 42,9±1,7* |

Примітки: * – достовірність змін по групах між показниками до та після лікування (p<0,05).

чити вплив нормалізації рівня глікемії й вмісту вітаміну D на зниження маси тіла у 2 групі пацієнтів. У пацієнтів цієї групи по завершенню курсу лікування встановлено незначне, але достовірне зниження ІМТ. При цьому спостерігається тенденція до зниження ІМТ при порівнянні з 1 групою, після курсу проведеного курсу лікування.

У **таблиці 4** наведено дані щодо стану ГЛІ по групах до та після проведеного курсу лікування. У пацієнтів 1 групи ГЛІ по завершенню проведеного курсу лікування ГЛІ не зазнав достовірних змін. Проте у пацієнтів 2 групі виявилось статистично достовірне зниження ГЛІ через 3 місяця терапії. Це є важливим свідченням зниження ризику погіршення стану пацієнтів, тобто розвитку кардіо-васкулярних подій та маніфестації ЦД.

Взагалі ГЛІ застосовується дослідниками, як найбільш ранній критерій стратифікації ризику хворого з гострим коронарним синдромом. Його значення вище 0,9 умовних одиниць з великою ймовірністю вказувало на розвиток таких ускладнень гострого інфаркту міокарда, як кардіогенний шок, набряк легень і аритмії [32]. З початком вивчення особливостей COVID-19, було помічено, що в групі пацієнтів з важким плином COVID-19, ГЛІ був значно вище. Було доведено, що ГЛІ є міцним предиктором важкості COVID-19 у пацієнтів з діабетом і є незалежним чинником ризику важкого плину COVID-19 [28, 32]. Також було показано, що ГЛІ має прогностичне значення при ішемічній хворобі серця, патології, пов'язаній з підвищеним ризиком декількох клінічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19. Більше того, високі рівні глюкози в моноцитах прямо сприяють продукції цитокінів, реплікації вірусу, наступної дисфункції Т-клітин і загибелі епітеліальних кліток легень. Таким чином, зв'язок між рівнем глюкози в крові й числом лейкоцитів у ступені важкості COVID-19 припускає, що ГЛІ слід аналізувати як новий предиктор розвитку ускладнень і прогресії запалення. На це ж указує й той факт, що рівень ГЛІ прямо корелював зі збільшенням ризику загибелі пацієнтів з ЦД 2 типу, після перенесеного ГІМ [33], а також з мультисегментарною поразкою коронарних артерій при випадках ГІМ у таких пацієнтів [34]. Отже, ми вважаємо обґрунтованим використання ГЛІ в наших дослідженнях для оцінки динаміки стану та ризику кардіо-васкулярних подій і розвитку ЦД 2 типу.

Отримані нами дані узгоджуються з літературними даними, в яких продемонстровано, що пацієнти, яким у комплексному лікуванні COVID-19 призначався вітамін D, мали меншу кількість ускладнень і легший перебіг хвороби порівняно з пацієнтами, які вітаміну D не отримували. При цьому, оптимальним змістом вітаміну D для підтримки здоров'я вважалася концентрація його в крові в межах 31-50 нг/мл [35]. Тобто існує зворотна залежність між концентраціями менше 25 (ОН) D та ризиком розвитку ЦД 2 [36]. Відомо, що β-клітини підшлункової залози,

що продукують гормон інсулін, мають рецептори до вітаміну Д. Показано, що вітамін Д чинить пряму захисну дію на клітини підшлункової залози та органів-мішеней ЦД – печінки, нирок, серця та імунні клітини – запальні макрофаги та Т-клітини [37-40].

Слід додати, що результати нашого дослідження та дані інших дослідників дозволяють говорити про те, що у осіб, які перенесли COVID-19 інфекцію, корекція дефіциту вітаміну Д на тлі цукрознижувальної терапії дозволить в подальшому покращити перебіг ЦД 2 [41, 42, 43].

Висновки.

У осіб обох груп, що перехворіли на COVID-19 з встановленим вперше цукровим діабетом 2 типу незалежно від статі, встановлена односпрямована тенденція до підвищення рівня глікемії натще, вмісту глікованого гемоглобіну, достовірне збільшення індексу маси тіла та значне збільшення глюкозо-лейкоцитарного індексу. Водночас у них визначено дефіцит вітаміну Д. Отримані дані вказують, що ці пацієнти знаходяться у зоні ризику розвитку судинних ускладнень. Наявність дефіциту та недостатності вітаміну Д не тільки сприяє розвитку захворювання, але й ускладнює його перебіг.

Застосування препарату з високим вмістом вітаміну Д протягом 3 місяців терапії за призначеною схемою на тлі цукрознижувальної терапії, призводить до двократного достовірного збільшення вмісту вітаміну Д на тлі статистично достовірного зниження рівня глюкози та глікованого гемоглобіну, значного зниження глюкозо-лейкоцитарного індексу та тенденції до зниження індексу маси тіла.

Таблиця 4 – Динаміка змін глюкозо-лейкоцитарного індексу (ГЛІ) у пацієнтів, які перенесли COVID-19 з встановленим вперше ЦД 2, на початку та після курсу лікування, (M±m)

| Показники | 1 група (контрольна) | 2 група (основна) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|
| ГЛІ, ум. од. (до курсу лікування) | 473,3±19,4 | 492,7±24,0 |
| ГЛІ, ум. од. (після курсу лікування) | 456,3±18,6 | 391,1±12,9* |

Примітки: * – достовірність змін по групах між показниками до та після лікування (p<0,05).

Автори вважають, що застосування препарату з високим вмістом вітаміном Д у лікуванні *реконвалесцентів COVID-19 з ЦД2 є патогенетично обґрунтованим, доцільним та у значній мірі сприятиме відновленню та стимулюванню природних захисних механізмів організму, компенсації порушень вуглеводного обміну та покращенню якості життя пацієнтів.*

Перспективи подальших досліджень.

Визначені патогенетичні механізми порушення вуглеводного обміну буде використано для розробки обґрунтованих медичних комплексів лікування ускладнень вуглеводного обміну у *реконвалесцентів COVID-19 з встановленим вперше ЦД 2.* Вважаємо доцільним включення до комплексу лікування цих пацієнтів додаткової нефармакологічної терапії у вигляді природних та преформованих лікувальних засобів, для чого необхідні подальші дослідження по визначенню механізмів, на яких базується лікувальний ефект.

References / Література

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102-e107. DOI: [10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
- Boix V, Merino E. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. *Med Clin (Barc).* 2022;158:178-180. DOI: [10.1016/j.medcle.2021.10.005](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.10.005).
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
- Proal AD, Van Elzaker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021 Jun 23;12:698169. DOI: [10.3389/fmicb.2021.698169](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169).
- Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022 Jul 11;18(12):4768-4780. DOI: [10.7150/ijbs.75056](https://doi.org/10.7150/ijbs.75056).
- Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB, RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife.* 2023 Mar 22;12:e86002. DOI: [10.7554/eLife.86002](https://doi.org/10.7554/eLife.86002).
- Kothandaraman N, Rengaraj A, Xue B, Yew WS, Velan SS, Karnani N, et al. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;320(1):E139-E150. DOI: [10.1152/ajpendo.00480.2020](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00480.2020).
- Tang J. COVID-19 Pandemic and Osteoporosis in Elderly Patients. *Aging Dis.* 2022 Jul 11;13(4):960-969. DOI: [10.14336/AD.2021.1201](https://doi.org/10.14336/AD.2021.1201).
- Mankovsky B, Halushko O. COVID-19 in diabetes patients in Ukraine: lessons for doctors and patients. *Georgian Med News.* 2020 Apr;(301):105-112.
- Ilic I, Ilic M. Diabetes Mellitus after SARS-CoV-2 Infection: An Epidemiological Review. *Life.* 2023;13(6):1233. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13061233>.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Xiao-Sheng W. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(45). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
- Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jun 5;10:317. DOI: [10.3389/fcimb.2020.00317](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00317).
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. DOI: [10.1152/ajpheart.00217.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020).
- Ocaranza MP, Jalil JE. Protective Role of the ACE2/Ang-(1-9) Axis in Cardiovascular Remodeling. *Int J Hypertens.* 2012;2012:594361. DOI: [10.1155/2012/594361](https://doi.org/10.1155/2012/594361).
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:14-20. DOI: [10.1016/j.ejim.2020.04.037](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037).
- Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes.* 2021 Jun 23;11(1):21. DOI: [10.1038/s41387-021-00163-2](https://doi.org/10.1038/s41387-021-00163-2).
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020;9(3):231. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>.
- Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1150-1153. DOI: [10.1002/jmv.26339](https://doi.org/10.1002/jmv.26339).
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J.* 2017 Mar 24;474(8):1321-1332. DOI: [10.1042/BCJ20170042](https://doi.org/10.1042/BCJ20170042).
- Gröber U, Holick MF. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! *Nutrients.* 2019;11(11):2651. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112651>.

21. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:1498-1513. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
22. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *Pain, Joints, Spine.* 2023;13(2):60-76. DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.368>.
23. Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr.* 2017 Feb 8;6(1):1-9. DOI: [10.5409/wjcp.v6.i1.1](https://doi.org/10.5409/wjcp.v6.i1.1).
24. Álvarez-Mercado AI, Mesa MD, Gil A. Vitamin D: Role in chronic and acute diseases. *Encyclopedia of Human Nutrition.* 2023:535-544. DOI: [10.1016/B978-0-12-821848-8.00101-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821848-8.00101-3).
25. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Dec;22(4):1201-1218. DOI: [10.1007/s11154-021-09693-7](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7).
26. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstvo okhorony zdorovia Derzhavna naukova ustanova «Naukovo-praktychnyi tsentr profilaktychnoi i klinichnoi medytsyny» Derzhavnoho upravlinnia spravamy». *Klinichne vedennia patsientiv z COVID-19 «ZhYVA» Klinichna nastanova.* Kyiv: MOZ Ukrainy; 2021. 143 s. DOI: <https://doi.org/10.31612/COVID>. [in Ukrainian].
27. COVID-19 rapid guideline: vitamin D. NICE guideline [NG187]; 2020 [updated 2022 July 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709>.
28. Ramos-Hernández WM, Soto LF, Del Rosario-Trinidad M, Farfan-Morales CN, De Jesús-González LA, Martínez-Mier G, et al. Leukocyte glucose index as a novel biomarker for COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2022;12:14956. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18786-5>.
29. Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2018 Jan 10;10(1):59. DOI: [10.3390/nu10010059](https://doi.org/10.3390/nu10010059).
30. Aludwan M, Kobyliak N, Komisarenko Y. Metabolic predictors and vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(6):459-468. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.6.2019.185408>. [in Ukrainian].
31. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020 Dec;41(3):103-126. DOI: [10.33176/AACB-20-00006](https://doi.org/10.33176/AACB-20-00006).
32. Huang J, Zhu L, Bai X, Jia X, Lu Y, Deng A, et al. Multidimensional Analysis of Risk Factors for the Severity and Mortality of Patients with COVID-19 and Diabetes. *Infect Dis Ther.* 2020 Dec;9(4):981-1002. DOI: [10.1007/s40121-020-00359-6](https://doi.org/10.1007/s40121-020-00359-6).
33. Qi LY, Liu HX, Cheng LC, Luo Y, Yang SQ, Chen X, et al. Prognostic Value of the Leuko-Glycemic Index in Acute Myocardial Infarction Patients with or without Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Jun 9;15:1725-1736. DOI: [10.2147/DMSO.S356461](https://doi.org/10.2147/DMSO.S356461).
34. Demir M. The leuko-glycemic index can predict multivessel disease in the elderly acute myocardial infarction population? a retrospective cohort study. *J Health Sci Med.* 2023;6(5):1119-1124. DOI: [10.32322/jhsm.1349575/](https://doi.org/10.32322/jhsm.1349575/).
35. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 29;22(19):10559. DOI: [10.3390/ijms221910559](https://doi.org/10.3390/ijms221910559).
36. Al Ghadeer HA, Al Ramadan MS, Al Amer MM, Alshawaf MJ, Alali FJ, Bubshait AA, et al. Vitamin D Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022 Feb 24;14(2):e22558. DOI: [10.7759/cureus.22558](https://doi.org/10.7759/cureus.22558).
37. Seshadri KG, Tamilselvan B, Rajendran A. Role of Vitamin D in Diabetes. *Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2011;1(2):47-56. Available from: <https://www.jofem.org/index.php/jofem/article/view/23/32>.
38. Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016;8(3):147. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030147>.
39. Huang HY, Lin TW, Hong ZX, Lim LM. Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3751. DOI: [10.3390/ijms24043751](https://doi.org/10.3390/ijms24043751).
40. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020 Apr 28;12(5):1248. DOI: [10.3390/nu12051248](https://doi.org/10.3390/nu12051248).
41. Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1033-1035. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.06.071](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.071).
42. Decyk A, Kobylińska M, Antosik K, Kurowska K. Vitamin D in SARS-CoV-2 infection. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2022;73(1):5-12. DOI: [10.32394/rpzh.2022.0191](https://doi.org/10.32394/rpzh.2022.0191).
43. Reka G, Korzeniowska A, Machowiec P, Maksymowicz M, Pieciewicz-Szczęśna H. Impact of level of vitamin D in the body on the severity of COVID-19 – review of the literature. *Przegl Epidemiol.* 2020;74(4):583-595. DOI: [10.32394/pe.74.50](https://doi.org/10.32394/pe.74.50).

ВПЛИВ ВІТАМІНУ Д НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ COVID-19 З ВПЕРШЕ ВСТА-НОВЛЕННЯМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Ромейко Д. Й., Гуца С. Г., Волянська В. С., Степанова Н. З., Польщаківа Т. В., Степанова В. С.

Резюме. На сьогоднішній день встановлено, що цілий ряд ендокринних патологій може виникати у реконвалесцентів COVID-19. Цей симптомокомплекс може входити до складу так званого постковідного синдрому. Постковідний синдром визначається, як сукупність ознак та симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19, ініціюючи розвиток низки патологій, у тому числі цукрового діабету.

Авторами визначено наявність порушення вуглеводного обміну у вигляді цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, при тому, що до перенесення інфекції COVID-19 ознак порушення вуглеводного обміну у них не спостерігалось. При цьому у хворих було встановлено недостатність (менше 30 нг/мл) чи дефіцит (менше за 20 нг/мл) вітаміну Д.

Мета дослідження – оцінити ефективність тривалого застосування високих доз препарату з вітаміном Д у комплексному лікуванні пацієнтів – реконвалесцентів інфекції COVID-19 з встановленим вперше діагнозом ЦД 2.

Об'єкт і методи дослідження. Обстеження проводились на базі поліклініки ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса. Хворих було розділено на дві групи. 1 групу склали пацієнти, які отримували стандартну пероральну цукрознижувачу терапію. 2 групу склали пацієнти, які додатково до стандартної терапії отримували препарат вітаміну Д. Препарат з високим вмістом вітаміну Д пацієнти приймали за схемою (20 000 МЕ x 2 рази на тиждень, курсом 2 місяця, з подальшим переходом на прийом препарату у тій же дозуванні – 1 раз на тиждень, протягом трьох місяців).

Результати. Встановлено, що застосування препарату з вітаміном Д у комплексі лікування цих пацієнтів призводить до достовірного зниження рівня глюкози та глікованого гемоглобіну, значного зниження глюкозо-лейкоцитарного індексу та тенденції до зниження індексу маси тіла на тлі статистично значимого збільшення вмісту вітаміну Д, що забезпечує покращення перебігу ЦД 2 та сприяє зниженню ризик розвитку кардіо-васкулярних порушень.

Висновки. Отримані на амбулаторному етапі лікування позитивні дані надали змогу рекомендувати включення тривалого курсового застосування препарату вітаміну Д за визначеною схемою до лікування пацієнтів з встановленим вперше ЦД 2 після перенесеної COVID-19 інфекції.

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, цукровий діабет 2 типу, вітамін Д.

INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE STATE OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN COVID-19 RECONVALENTS WITH FIRST DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES

Romeyko D. Y., Gushcha S. G., Volyanska V. S., Stepanova N. Z., Polshchakova T. V. Stepanova V. S.

Abstract. To date, it has been established that many endocrine pathologies can occur in convalescents of COVID-19. This symptom complex may be part of the so-called post-Covid syndrome. Post-Covid syndrome is defined as a collection of signs and symptoms that develop during or after COVID-19 infection, initiating the development of several pathologies, including diabetes mellitus.

The authors determined the presence of carbohydrate metabolism disorders in the form of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients who had recovered from COVID-19, even though before COVID-19, they had no signs of carbohydrate metabolism disorders. In this case, the patients were found to have insufficiency (less than 30 ng/ml) or deficiency (less than 20 ng/ml) of vitamin D.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of long-term use of high doses of the drug with vitamin D in the complex treatment of patients – convalescents of COVID-19 with a first diagnosis of type 2 diabetes.

Materials and methods. The examination was carried out based on the polyclinic of the State Institution “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine”, Odessa. The patients were divided into two groups. Group 1 consisted of patients receiving standard oral glucose-lowering therapy. Group 2 consisted of patients who received a vitamin D supplement and standard treatment. Patients took a drug with a high content of vitamin D according to the following regimen: 20,000 IU x 2 times a week for 2 months, followed by a transition to taking the drug in the exact dosage – once a week, for three months.

Results. It has been established that the use of a drug with vitamin D in the complex treatment of patients leads to a significant decrease in the level of glucose and glycated hemoglobin, a significant reduction in the glucose-leukocyte index, and a tendency towards a decrease in body mass index against the background of a statistically significant increase in the content of vitamin D, which provides an improvement in the course of type 2 diabetes and promotes reducing the risk of developing cardiovascular disorders.

Conclusions. The positive data obtained at the outpatient stage of treatment allowed us to recommend the inclusion of a long-term course of vitamin D preparation for the treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes after suffering from COVID-19.

Key words: COVID-19, post-Covid syndrome, type 2 diabetes mellitus, vitamin D.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Romeyko D. Y.: <https://orcid.org/0009-0005-5181-4236>^{ABCDE}

Gushcha S. G.: <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>^{ADFE}

Volyanska V. S.: <https://orcid.org/0000-0002-3019-7620>^{ABC}

Stepanova N. Z.: <https://orcid.org/0000-0002-9569-2390>^{BDF}

Polshchakova T. V.: <https://orcid.org/0000-0002-9569-2390>^{AEF}

Stepanova V. S.: <https://orcid.org/0000-0001-6277-0340>^{EF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gushcha Serhiy Hennadiyovych / Гуща Сергій Геннадійович

SI «Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, the Ministry of Public Health of Ukraine» / ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
Ukraine, 65000, Odessa, 6 Lermontovsky avenue / Адреса: Україна, 65000, м. Одеса, пров. Лермонтовський б
Tel.: 0956262722 / Тел.: 0956262722

E-mail: gushchasergey11@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 24.05.2023 / Стаття надійшла 24.05.2023 року
Accepted 06.11.2023 / Стаття прийнята до друку 06.11.2023 року