

На правах рукописи

Черникова
Алёна Тимуровна

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН
С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D:
ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.19 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Каронова Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ворохобина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, заведующая

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии лечебного факультета, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» мая 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» ____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03),

кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность дефицита витамина D сегодня составляет около 20% в странах Северной Европы, 30–60% в других европейских регионах и до 80% в странах Ближнего Востока. Вместе с тем, на долю тяжелого дефицита приходится почти 10% населения Европы (Lips P., 2019). Данные о распространенности дефицита витамина D в Российской Федерации, полученные в отечественных исследованиях (Каронова Т.Л. с соавт., 2013; Суплотова Л.А. с соавт., 2021), сопоставимы с зарубежными результатами и свидетельствуют о наличии недостатка или дефицита витамина D более чем у 80% населения.

Исследования последних лет показали важную роль нормального уровня обеспеченности витамином D в поддержании здоровья человека (Holick M.F., 2017; LeClair B.M. et al., 2020). Кроме того, что витамин D относится к основным регуляторам фосфорно-кальциевого обмена, сегодня активно изучаются его плейотропные эффекты в отношении метаболических нарушений, аутоиммунных и онкологических заболеваний (Pludowski P. et al., 2019; Calberg C., Munoz A., 2020; Charoenngam N., Holick M.F., 2020; Gallo D. et al., 2020). Научный и практический интерес представляет изучение вклада дефицита витамина D в ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и его влияние на развитие таких факторов ССЗ, как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (Lupton J.R. et al., 2016; He S., Hao X., 2019; Migliaccio S. et al., 2019; Reed J. et al., 2021).

Частое сочетание абдоминального ожирения (АО), нарушений углеводного и липидного обмена, АГ и наличие патогенетической связи между этими составляющими послужили основанием для выделения их в «метаболический синдром» (МС) – кластер сердечно-сосудистых факторов риска, что имеет большое клиническое значение в силу обратимости развития его компонентов и увеличения смертности при отсутствии врачебного вмешательства.

Степень разработанности темы исследования

В соответствии с данными системы поиска PubMed с 1990 по 2020 год опубликовано 649 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме МС при дефиците витамина D. Отмечено, что количество работ, посвященных изучению данной проблемы, существенно возросло за последние 10 лет.

На сегодняшний день активно изучают связь между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и МС (Maroufi N.F. et al., 2020; Weldegiorgis T.Z. et al., 2020). Так, результаты 20-летнего проспективного исследования CARDIA, исходно включавшего молодых людей с риском развития ССЗ, показали, что нормализация уровня 25(OH)D ассоциирована со снижением риска развития АО, нарушений углеводного обмена и нарушений метаболизма липидов (снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) независимо от возраста, пола, расы, образования и места проживания (Fung G.J. et al., 2021). Также, в Роттердамском исследовании, проведенном среди

людей старшего возраста без сахарного диабета, подтверждена гипотеза о наличии связи между нормальным уровнем обеспеченности витамином D и низким риском развития МС (Vitezova A. et al., 2015). Кроме того, в одномоментном исследовании, проведенном в Китае, было установлено, что лица с тяжелым дефицитом витамина D (25(OH)D менее 10 нг/мл) имели риск развития МС в 1,5 раза выше по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D превышал 10 нг/мл (Lu Y. et al., 2015). Вместе с тем, другие исследователи не выявили связь между отдельными компонентами МС и дефицитом витамина D (Amirbaigloo A. et al., 2013; Wieder- Huszla S. et al., 2019).

Если общепопуляционные профилактические дозы витамина D, а также дозы для больных ожирением уже хорошо известны (Пигарова Е.А. с соавт., 2016; Holick M.F., 2011), то необходимость приема и дозы колекальциферола, обеспечивающие положительное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, остаются предметом дискуссий. Необходимо также отметить, что проспективные исследования, позволяющие оценить долгосрочный вклад дефицита витамина D в риск развития метаболических нарушений, включая ожирение, сахарный диабет, дислипидемию в Российской Федерации до настоящего времени не проводились.

Таким образом, результаты как фундаментальных, так и интервенционных исследований остаются весьма противоречивыми, что делает проведение настоящего проспективного исследования актуальным для современной клинической медицины.

Цель исследования

Оценить долгосрочный вклад дефицита витамина D в риск развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов у женщин-жителей Санкт-Петербурга.

Задачи исследования

1. Определить встречаемость метаболического синдрома и отдельных его компонентов в зависимости от исходного уровня обеспеченности витамином D у женщин-жителей Санкт-Петербурга.
2. Оценить связь изменений метаболических параметров с уровнем обеспеченности витамином D у женщин в ходе проспективного наблюдения.
3. Изучить показатели композиционного состава тела, включая количество и качество костной ткани, и их динамику у женщин с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.
4. Уточнить вклад недостатка и дефицита витамина D в формирование нарушений метаболизма глюкозы и влияние терапии различными дозами колекальциферола на показатели гликемии у женщин с предиабетом.

Научная новизна

Впервые установлено отсутствие вклада дефицита витамина D в развитие метаболического синдрома у женщин-жителей Санкт-Петербурга при проведении проспективного наблюдения в течение 8-10 лет.

Показано, что исходный дефицит витамина D ассоциирован с увеличением частоты нарушений метabolизма глюкозы.

Установлены закономерности изменений композиционного состава тела при длительном проспективном наблюдении у женщин с метаболическим синдромом.

Получены новые данные о положительном влиянии терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. на протяжении трех месяцев на показатели гликемического контроля у женщин с предиабетом.

Установлена оптимальная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, ассоциированная со снижением уровня HbA1c на фоне терапии колекальциферолом у женщин с предиабетом.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано, что недостаток и дефицит витамина D вносит вклад в развитие нарушения гликемии натощак и/или нарушения толерантности к глюкозе, однако не влияет на 8-10-летний риск развития метаболического синдрома.

Обоснована рациональность определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин при наличии предиабета, так как у них наблюдаются значимые изменения показателей гликемического контроля в виде снижения уровня глюкозы плазмы крови и HbA1c на фоне терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут.

У женщин с предиабетом установлена целесообразность достижения оптимальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови – более 33,1 нг/мл для снижения уровня HbA1c.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с сентября 2017 по май 2020 гг. Исследование проводилось в два этапа. Первая часть исследования носила проспективный характер. С января 2018 г. в исследование было включено 150 женщин с известным уровнем обеспеченности витамином D и не имеющих критериев метаболического синдрома в период 2008-2010 гг., постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Через 8-10 лет они были повторно обследованы с целью выявления у них МС или отдельных его компонентов. На втором этапе было выполнено одноцентровое открытое рандомизированное интервенционное клиническое исследование. Была сформирована группа из 70 женщин с диагностированным предиабетом, у которых проведена расширенная оценка показателей метabolизма глюкозы на фоне трех

месяцев терапии колекальциферолом в различных дозах.

Для реализации поставленной цели использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дефицит витамина D не ассоциирован с развитием таких компонентов метаболического синдрома как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и повышение уровня триглицеридов и не влияет на 8-10-летний риск развития метаболического синдрома. Вместе с тем, дефицит витамина D вносит вклад в развитие нарушений метаболизма глюкозы.

2. Отличием композиционного состава тела у женщин с метаболическим синдромом является повышение количества жировой массы, отсутствие снижения мышечной и костной массы. Прогрессирование степени выраженности ожирения ассоциировано с отсутствием снижения минеральной плотности костной ткани. Изменения в композиционном составе тела не ассоциированы с уровнем обеспеченности витамином D.

3. Терапия колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. в течение трех месяцев ассоциирована с нормализацией показателей гликемического контроля у женщин с предиабетом. При наличии нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе достижение концентрации 25(OH)D равной 33,1 нг/мл и более на фоне терапии колекальциферолом ассоциируется с уменьшением уровня HbA1c.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется размером выборки, применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследований, а также статистической обработки данных.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 03.02.2022 г. на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: 3-й международной конференции Vitamin D – Minimum, Maximum, Optimum (EVIDAS-3) (Варшава, Польша, 22-23 сентября 2017 г.); Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO) (Краков, Польша, 19-22 апреля 2018 г.); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, Россия, 16–18 мая 2018 г.); 20-м Европейском конгрессе эндокринологов (ECE) (Барселона, Испания, 19-22 мая 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, Россия, 24-26 мая 2018 г.); Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO) (Париж, Франция, 4-7 апреля 2019 г.); Алмазовском молодежном медицинском форуме (АММФ-2019) (Санкт-Петербург, Россия, 16–18 мая 2019 г.); 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (ECE) (Лион, Франция, 18-21 мая 2019 г.); XIV международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, Россия, 17-19 октября 2019 г.); VII Российском Конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Virtual Congress, 20-22 августа 2020); IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (ИТЭ 2021) (Москва, Россия, 22-25 сентября 2021); 57-ой ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению Сахарного диабета (EASD) (он-лайн, 27 сентября - 1 октября 2021 г.).

Диссертация выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, государственного задания «Долгосрочные эффекты дефицита витамина D: персонифицированный подход к профилактике и терапии кардиоваскулярных и метаболических заболеваний», сроки выполнения 2018-2020 гг., а также гранта Российского научного фонда № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков», сроки выполнения 2017-2020 гг.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.0 от 10.01.2018 г. были одобрены Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 15 января 2018 года (протокол № 11). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологического отделения Клиники, а также в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование включал сбор и анализ данных литературы по теме работы, планирование дизайна исследования, набор и обследование участников исследования, подготовку биоматериала для лабораторного этапа работы, проведение двухэнергетической рентгеновской

денситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела, анализ и обобщение полученных данных, статистическую обработку результатов, а также подготовку статей, постерных и устных докладов на конференциях и конгрессах.

За выдающиеся способности в учебной и научной деятельности автору в 2019 году присуждена Стипендия Правительства Российской Федерации (Приложение №2 к приказу Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 6 ноября 2019 г. № 1242).

Публикации

Материалы диссертационной работы представлены в 29 научных публикациях, в их числе 10 статей опубликованы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection, входящих в первый quartиль (Q1) по импакт-фактору JCR.

Объем и структура

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и заключений по ним, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 21 таблицу и иллюстрирована 7 рисунками. Библиографический список включает 193 источника, в том числе 34 отечественных и 159 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проанализированы лабораторные и клинические показатели 697 женщин в возрасте 35-55 лет, обследованных для уточнения уровня обеспеченности витамином D в Северо-Западном регионе Российской Федерации в период 2008-2010 гг., базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Проведена оценка соответствия результатов обследования критериям метаболического синдрома (ЛС, 2009) (Alberti K.G. et al., 2009). Показатель окружности талии (ОТ) ≥ 80 см, соответствующий АО, выявлен у 526 (75,5%) обследованных женщин. У 201 (28,8%) – показатели гликемии соответствовали нарушению гликемии натощак (НГН). Нарушения метаболизма липидов в виде снижения уровня ХС ЛПВП диагностированы у 161 (32,2%) женщины; гипертриглицеридемии – у 117 (23,4%) женщин. АГ выявлена у 175 обследованных женщин (26,6%). Диагноз МС установлен 187 (26,8%) женщинам, и наиболее часто был представлен трехкомпонентной формой (66,3%), при которой АО сочеталось со снижением

уровня ХС ЛПВП и нарушением метаболизма глюкозы. Для повторного анализа были отобраны карты 354 женщин с известным уровнем 25(OH)D. Установлено, что нормальный уровень обеспеченности витамином D имели только 32 (9,0%) женщины, у 108 человек (30,5%) – выявлен недостаток, а у 214 человек (60,5%) – дефицит витамина D.

Критерии включения: женщины с известным уровнем обеспеченности витамином D и имеющие исходно не более двух компонентов МС (возраст на момент первоначального обследования в 2008-2010 гг. от 35 до 55 лет), постоянно проживающие в Санкт-Петербурге и подписавшие информированное согласие на участие в проспективном исследовании.

Критерии невключения: ранее диагностированный МС, СД 2 типа, вторичный сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, также не включались женщины с клинически значимой патологией ЖКТ, почек и печени, влияющей на всасывание и метаболизм витамина D, патологией сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA), онкологическими заболеваниями в течение последних 5 лет, а также получающие терапию глюкокортикоидами или менопаузальную гормональную терапию.

В 2018-2019 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, из 354 человек удалось установить контакт со 150 (42,4%) женщинами. Остальные женщины (57,6%) либо отказались от дальнейшего участия в исследовании – 54 (15,2%) человек, либо контакт с ними был утерян – 150 (42,4%). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание – АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, МС – метаболический синдром, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.

Всем включенным в исследование проведено антропометрическое обследование: измерение роста (см), массы тела (кг), ОТ (см), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Гемодинамическое обследование включало в себя измерение уровней систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.).

Женщинам с указанием в анамнезе на нарушения метаболизма глюкозы, а также имеющим факторы риска развития диабета/предиабета (ADA, 2019) дополнительно при получении согласия выполнен ПГТТ и оценены показатели метаболизма глюкозы. В точках 0', 60', 120' в ходе ПГТТ определены уровни глюкозы, инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). На основании полученных данных рассчитаны показатели индексов инсулинерезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120), функциональной активности β -клеток (НОМА-В).

Уровень обеспеченности витамином D оценен согласно Российским клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (Пигарова Е.А. и соавт., 2016).

Для оценки отдельных компонентов метаболического синдрома использовались согласованные критерии международной федерации диабета (LIS, 2009).

Для оценки степени нарушений углеводного обмена учитывались критерии предиабета и СД 2 типа, принятые Американской диабетической ассоциацией (ADA, 2019).

Лабораторные и инструментальные исследования

Автоматический биохимический анализатор «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использованы для определения уровней глюкозы (ммоль/л) и показателей липидограммы (ммоль/л). Автоматический анализатор Biorad D-10 (Chemistry Analyzer, США) с диагностическими наборами производителя и метод ионообменной хроматографии использовали для определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c, %). Автоматический иммунохимический анализатор «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя, метод электрохемилюминесценции, использованы для определения уровня инсулина (мкМЕ/мл) и ПТГ (пг/мл). Методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, Cloud-Clone Corp., США) с использованием диагностических наборов производителя определен уровень ГПП-1 (нг/мл), а также уровней лептина (нг/мл) и адипонектина (мкг/мл) на приборе-микроридере «Anthos 2020» (Anthos Labtec instruments, Австрия) с использованием диагностических наборов производителя (ELISA kit, DRG Diagnostic, Германия).

Иммунохимический анализатор Architect i2000 (Abbott, США) и соответствующие диагностические реагенты фирмы производителя методом хемилюминесцентного иммunoанализа на микрочастицах определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови (нг/мл).

Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, Lunar Prodigy, США) выполнена оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) в

поясничном отделе позвоночника (МПК_{L1-L4}) и проксимальном отделе бедренной кости (МПК_{Neck}), а также композиционного состава тела, включая оценку количества жировой (FAT), мышечной (LEAN), костной (BMC) ткани, (г).

Статистическая обработка

Для расчёта размера выборки использован ресурс Power and Sample Size. Статистический анализ данных выполнен с помощью программного комплекса IBM SPSS Statistics for Windows ver. 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Все переменные имели распределение, отличное от нормального, и представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25%; 75%]). Анализ динамики полученных числовых значений проводился с расчетом величины относительного изменения показателя (Δ). В качестве теста статистической значимости применяли критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена. Для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества переменных проведено построение логистической регрессионной модели. Для оценки значимости межгрупповых различий при повторном обследовании между связанными выборками использовался дисперсионный анализ ANOVA. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$. Поиск точки отсечения и расчёт чувствительности и специфичности прогностических критериев проводили на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование были включены 150 женщин с известным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Согласно рекомендациям JIS (2009) проведена оценка соответствия обследованных женщин критериям МС. Сравнительный анализ представлен в Таблице 1. Исходно, по результатам медицинской документации, из них 127 (84,7%) женщин имели АО, 33 (22,0%) – АГ, 45 (30,0) – НГН. Нарушения липидного обмена в виде снижения уровня ХС ЛПВП – 25 (16,7%) и повышения уровня ТГ – 7 (4,7%) женщин.

Таблица 1 – Количество женщин с различными компонентами метаболического синдрома исходно и через 8-10 лет наблюдения

Параметры	2008-2010 гг.		2018-2019 гг.		p
	n	%	n	%	
АО	127	84,7	132	88,0	0,30
АГ	33	22,0	95	63,3	0,001
ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л, СД 2 типа	45	30,0	57	38,0	0,15
\downarrow ХС ЛПВП	25	16,7	67	44,7	0,001
\uparrow ТГ	7	4,7	56	37,3	0,001

Примечание – АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ГПН – глюкоза плазмы натощак, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Как видно из таблицы 1, АО диагностировано у 132 (88,0%) женщин, АГ – у 95 (63,3%), НГН или СД 2 типа – у 57 (38,0%) женщин. Нарушения липидного обмена или факт приема гиполипидемической терапии установлены у 80 (53,3%) женщин: у 67 человек в виде снижения уровня ХС ЛПВП, и у 56 (37,3%) – в виде повышения уровня ТГ. При сравнительном анализе встречаемости отдельных компонентов МС у обследованных женщин обнаружено увеличение числа женщин с АГ, нарушениями липидного обмена (снижение уровня ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия). В то время как, число женщин с АО, нарушениями метаболизма глюкозы достоверно не изменилось ($p>0,05$).

Диагноз МС через 8-10 лет наблюдения установлен каждой второй (52,7%) женщине. Так, у 23 (29,1%) женщин имелись все пять компонентов МС, у 29 (36,7%) – МС был представлен четырьмя компонентами. Трехкомпонентная форма МС выявлена у 27 (34,2%) женщин.

Результаты проспективного клинического и лабораторного обследования были сопоставлены с данными обследования, проведенного исходно. Анализ данных через 8-10 лет от момента первоначального обследования показал увеличение массы тела ($p=0,000$) и, соответственно, ИМТ ($p=0,000$) и ОТ ($p=0,000$), а также нарастание значений АДс ($p=0,001$) и АДд ($0,000$) у обследованных женщин. При сравнении лабораторных показателей выявлена отрицательная динамика в виде увеличения уровня ГПН ($p=0,03$). Несмотря на увеличение массы тела и показателя ОТ, не было выявлено изменений в уровне инсулина ($p=0,23$) и значении индекса HOMA-IR ($p=0,74$). При анализе данных липидограммы обнаружено снижение уровня ХС ЛПВП ($p=0,001$) и повышение уровня триглицеридов ($p=0,000$), в то время как уровень общего холестерина ($p=0,09$) и ХС ЛПНП ($p=0,91$) остался прежним. Концентрация лептина ($p=0,41$) и адипонектина ($p=0,12$) в сыворотке крови не претерпела значимых изменений с момента первоначального обследования. Результаты статистического анализа подтвердили наличие корреляций между значениями ИМТ и ОТ ($R=0,84$; $p=0,001$), HOMA-IR ($R=0,48$; $p=0,001$), ХС ЛПВП ($R=-0,33$; $p=0,001$) и ТГ ($R=0,22$; $p=0,001$). Дополнительно была выявлена корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем HbA1c ($R=0,23$; $p=0,03$). Аналогично представленным данным, сохранялись корреляции между показателем ОТ и HOMA-IR ($R=0,42$; $p=0,002$), ХС ЛПВП ($R=-0,30$; $p=0,001$), ТГ ($R=0,29$; $p=0,001$), а также уровнем HbA1c ($R=0,22$; $p=0,03$). Установлено, что увеличение уровня лептина было ассоциировано с повышением показателя индекса HOMA-IR ($R=0,64$; $p=0,002$).

При анализе уровня обеспеченности витамином D было показано, что исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови в среднем составил 18,2 [13,4;24,6] нг/мл, минимальный уровень – 6,2 нг/мл, а максимальный уровень – 50,1 нг/мл. Нормальный уровень обеспеченности витамином D имели только 17 (11,3%) женщин, у 46 (30,6%) выявлен недостаток, а у 87 (58,1%) – дефицит витамина D (Рисунок 2).

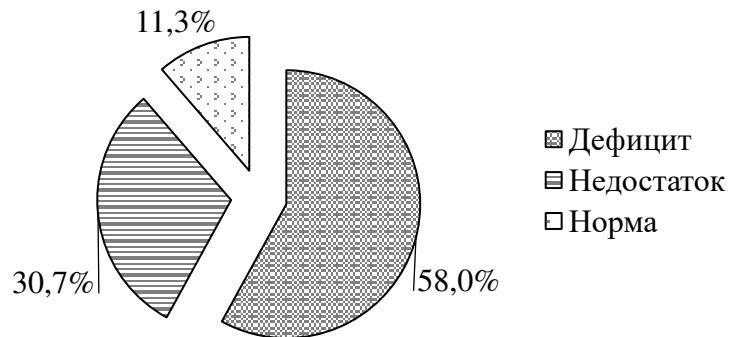


Рисунок 2 – Исходный уровень обеспеченности витамином D у женщин, включенных в проспективное наблюдение

В ходе статистического анализа не выявлено корреляционных зависимостей между исходными показателями ИМТ, ОТ и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, а также между уровнем обеспеченности витамином D и изучаемыми лабораторными показателями. Дополнительно, динамическое наблюдение показало, что изменение метаболических показателей не зависело от исходного уровня обеспеченности витамином D. Вместе с тем, у женщин с исходным дефицитом витамина D отмечался прирост уровня глюкозы плазмы крови натощак ($p=0,001$), снижение уровня ХС ЛПВП ($p=0,000$) и повышение ТГ ($p=0,000$).

Таким образом, проведенный анализ подтвердил высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D, увеличение встречаемости МС и отсутствие ассоциации между исходным уровнем обеспеченности витамином D и развитием МС на протяжении 8-10 летнего периода наблюдения.

Показатели композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома

У семидесяти женщин, не получавших МГТ на момент настоящего обследования, имелись данные о композиционном составе тела, включая количество жировой, мышечной и костной ткани, а также показатели МПК. Этим женщинам DXA была проведена повторно в динамике.

Исходные показатели МПК соответствовали норме у 55 (78,6%) женщин, у 21,4% диагностирована остеопения. Корреляционный анализ выявил положительную связь между показателями МПК_{Neck} и массой тела ($R=0,56$; $p=0,001$), ИМТ ($R=0,49$; $p=0,001$), а также ОТ ($R=0,38$; $p=0,001$); МПК_{L1-L4} и массой тела ($R=0,29$; $p=0,02$). Данные DXA подтвердили наличие ожирения и абдоминальный характер распределения жировой ткани у обследованных женщин, а при расчете показателя ИМЖ была подтверждена известная связь между ИМТ и ИМЖ ($R=0,92$; $p=0,001$). В динамике было отмечено снижение МПК_{L1-L4} на 5% ($p=0,001$), МПК_{Neck} на 7% ($p=0,001$), а также установлен прирост показателя FAT на 6% ($p=0,02$) и увеличение ИМЖ на 7,3% ($p=0,004$). В тоже время, отмечена

тенденция к снижению значений LEAN и BMC. Показатели композиционного состава тела как исходно, так и при проспективном наблюдении не зависели от уровня обеспеченности витамином D.

Показатели композиционного состава тела и МПК были проанализированы в зависимости от развития МС через 8-10 лет наблюдения (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели композиционного состава тела исходно и через 8-10 лет наблюдения у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома (n=70)

Параметр	MC (-) n=40			MC (+) n=30		
	исходно	через 8-10 лет	p	исходно	через 8-10 лет	p
Масса тела, кг	73,6 [67,0;83,1]	79,0 [68,0;90,5]	0,01	81,0 [67,8;97,1]	80,5 [70,8;97,5]	0,12
ИМТ, кг/м ²	26,6 [24,2;30,3]	28,9 [25,3;31,9]	0,002	29,8 [26,5;34,7]	30,1 [27,2;37,1]	0,04 *0,005
FAT, г	28705 [24283;39347]	32849 [25206;41329]	0,28	36199 [25772;44265]	37479 [29409;46382]	0,04
ИМЖ, кг/м ²	10,62 [8,99;13,62]	11,72 [9,25;15,16]	0,09	12,53 [10,13;16,70]	13,84 [11,42;17,90]	0,02 *0,01 #0,03
LEAN, г	42858 [40856;46551]	42409 [39880;45466]	0,09	45201 [38991;50588]	43013 [39169;47116]	0,09
BMC, г	2883 [2534;3147]	2552 [2357;2906]	0,000	2583 [2361;2874]	2577 [2265;2919]	0,61 *0,006
МПК _{L1-L4} , г/см ²	1,219 [1,139;1,338]	1,147 [1,077;1,258]	0,000	1,217 [1,096;1,312]	1,216 [1,104;1,326]	0,55
МПК _{Neck} , г/см ²	1,001 [0,922;1,113]	0,908 [0,824;1,005]	0,000	0,996 [0,926;1,109]	0,928 [0,883;1,102]	0,07

Примечание – МС – метаболический синдром, ИМТ – индекс массы тела, FAT – количество жировой ткани, ИМЖ – индекс массы жира, LEAN – количество мышечной ткани, BMC – количество костной ткани, МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости; * – отличие между исходными параметрами в разных группах, # – отличие между параметрами через 8-10 лет в разных группах

При анализе полученных данных установлено, что при проспективном наблюдении как у женщин с развившимся МС, так и у женщин без него отмечается достоверный прирост ИМТ. В группе женщин с диагностированным МС прирост ИМТ происходил за счет увеличения количества FAT (p=0,04). Особенностью женщин без МС был более высокий исходный показатель BMC (p=0,006), и значимое его снижение при проспективном наблюдении (p=0,000). Аналогичные изменения в динамике были отмечены и для показателей МПК L₁₋₄ (p=0,000) и Neck (p=0,000). С учетом полученных данных, показатели МПК были проанализированы в зависимости от изменения ИМТ. Женщины были разделены на две группы: с исходно нормальным или соответствующим избыточной массе тела ИМТ, а также чья масса тела за 8-10 лет изменилась менее чем 5% (Группа 1, n=39, медиана ИМТ исходно – 25,7 [24,2;26,9] кг/м²) и лиц с ожирением или прибавивших более 5% от

исходной массы тела (Группа 2, n=31, медиана ИМТ исходно – 32,5 [28,7;35,2] кг/м²) (p=0,001). В обеих группах отмечалось повышение значения FAT на 2,4% в Группе 1 (с 27,8 до 27,9 кг) и на 10,0% в Группе 2 (с 39,9 до 42,9 кг). Увеличение ИМТ закономерно ассоциировалось с увеличением ИМЖ (r=0,72, p=0,001). Показатели МПК_{L1-L4} и МПК_{Neck} при исходном обследовании в двух группах не отличались: 1,21 г/см² и 0,97 г/см² в Группе 1 и 1,25 г/см², 1,06 г/см² (p>0,05) в Группе 2 соответственно. В динамике было установлено снижение МПК_{L1-L4} на 6% в Группе 1 и на 1% в Группе 2 (p=0,008), а также снижение МПК_{Neck} на 9% в Группе 1 и на 4,3% в Группе 2 (p=0,04). Необходимо отметить, что снижение МПК_{L1-L4} чаще наблюдалось в Группе 1, чем в Группе 2 (p=0,03).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали более медленное снижение МПК_{L1-L4} и МПК_{Neck} у женщин, исходно имевших ожирение или прибавивших более 5% массы тела.

Развитие отдельных компонентов метаболического синдрома в зависимости от исходного уровня обеспеченности витамином D

Исходный уровень обеспеченности витамином D был сопоставлен у женщин с развитием МС и отдельных его компонентов. Установлено, что как среди женщин с МС, так без него преобладало число лиц с недостатком и дефицитом витамина D и медиана уровня 25(OH)D в сыворотке крови была сопоставимой (p>0,05). Наличие хотя бы одного компонента МС исходно достоверно повышало риск развития МС в последующие годы. Вместе с тем, проведенный регрессионный анализ показал, что дефицит и недостаток витамина D не вносили вклад в развитие МС в целом.

Отдельно нами был произведен расчет риска развития отдельных компонентов МС в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови (Таблица 3).

Таблица 3 – Риск [ОШ, 95% ДИ] развития отдельных компонентов метаболического синдрома у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D

Параметры	Уровень 25(OH)D в сыворотке крови		
	≥30 нг/мл	≥20 и <30 нг/мл	<20 нг/мл
АО	1	0,74 [0,14–3,99]	1,16 [0,27-5,89]
АГ	1	0,33 [0,08–1,32]	0,33 [0,09–1,25]
НГН или СД 2 типа	1	1,07 [0,34–3,43]	1,17 [0,39–3,47]
↓ ХС ЛПВП	1	1,83 [0,59–5,69]	1,63 [0,55-4,81]
↑ ТГ	1	1,18 [0,37-3,75]	1,07 [0,36-3,16]
МС	1	0,97 [0,32-2,96]	0,99 [0,35-2,83]

Примечание – АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, НГН – нарушение гликемии натощак, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, МС – метаболический синдром

Как видно из представленных данных, наличие недостатка/дефицита витамина не увеличивало риск развития отдельных компонентов и МС в целом на протяжении 8-10 лет. Вместе с тем, результаты дисперсионного анализа продемонстрировали негативное влияние дефицита витамина D на развитие нарушений метаболизма глюкозы (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты дисперсионного анализа, демонстрирующие вклад дефицита витамина D в развитие отдельных компонентов метаболического синдрома

Дефицит/недостаток витамина D	η^2	p
АО	0,00	0,49
АГ	0,015	0,16
НГН или СД 2 типа	0,042	0,01
↓ ХС ЛПВП	0,001	0,67
↑ ТГ	0,001	0,84

Примечание – η (ETA) – коэффициент частичной регрессии, АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, НГН – нарушение гликемии натощак, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Влияние терапии колекальциферолом на параметры гликемии

С учетом полученных данных об ассоциации дефицита витамина D с развитием нарушений метаболизма глюкозы было принято решение о проведении дополнительного детального исследования и уточнения влияния терапии различными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы (интервенционное исследование). Для этого ста сорока женщинам без СД 2 типа было предложено выполнить стандартный ПГТТ с оценкой уровня глюкозы, инсулина исходно и через 1 и 2 часа на фоне теста, а также определить уровень HbA1c. На основании результатов дополнительного обследования, проведенного у 76 женщин, нарушения метаболизма глюкозы были выявлены у каждой второй женщины, а именно в 56,6 % случаев.

Произведен расчет размера выборки с использованием ресурса Power and Sample Size. При уровне значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки для интервенционного исследования составил не менее 25 человек в каждую группу. Из ранее обследованных женщин, с выявленными нарушениями углеводного обмена, 48 человек соответствовали критериям включения. Для увеличения группы дополнительно были обследованы и включены в исследование 22 женщины с предиабетом. Таким образом, была сформирована группа из 70 женщин с предиабетом (нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе). Методом конвертов обследованные женщины были рандомизированы на две группы терапии колекальциферолом (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Дизайн интервенционного исследования

Группа 1 получала терапию колекальциферолом в дозе 500 МЕ/сут., Группа 2 получала терапию колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. Длительность терапии для каждого участника составила 3 месяца. Интервенционное исследование завершили 58 женщин: 28 человек из Группы 1 (500 МЕ/сут.) и 30 человек из Группы 2 (4000 МЕ/сут.). Значимых различий между группами при включении в исследование выявлено не было ($p>0,05$).

Нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови при включении в исследование был выявлен лишь у 7 из 65 (10,8%) женщин с предиабетом, дефицит витамина D диагностирован у 33 (50,8%) человек и недостаток – у 25 (38,5%). Исходная медиана 25(OH)D составила 19,8 нг/мл [13,1; 24,7]. После трех месяцев приема колекальциферола уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин в Группе 1 повысился до 24,3 нг/мл [17,5;29,1], в Группе 2 – до 36,7 нг/мл [29,1;48,0], $p=0,001$. В то же время, в группе 1 уровень 25(OH)D в сыворотке крови достиг нормальных значений (≥ 30 нг/мл) только у трех (10,7%) человек, в Группе 2 такая закономерность наблюдалась у 22 (73,3%) женщин, $p=0,001$.

Анализ уровней глюкозы и HbA1c у лиц, закончивших исследование, показал, что в Группе 1 у трех женщин (10,7%) параметры соответствовали СД 2 типа, а у двух человек (7,1%) – норме. Вместе с тем, в Группе 2, где женщины получали колекальциферол в дозе 4000 МЕ /сут., у 19 (50%) человек наблюдалась нормализация показателей глюкозы ($p=0,001$).

При анализе параметров метаболизма глюкозы через три месяца терапии колекальциферолом выявлено снижение уровня глюкозы в точках 60' ($p=0,04$) и 120' ($p=0,04$), снижение уровня HbA1c ($p=0,001$), а также повышение уровня инсулина в точке 120' ($p=0,03$) в Группе 2 и отсутствие динамики данных показателей в Группе 1. Нами не было установлено изменение расчетных показателей, а именно, значений индекса HOMA-IR, индекса ISI-0,120 и индекса HOMA-B ($p>0,05$) в зависимости от дозы колекальциферола, получаемой в ходе исследования. Однако, у женщин в Группе 2 отмечался прирост значения индекса

НОМА-В на 25,3%, в то время как у женщин из Группы 1 к концу исследования значение данного показателя было ниже, чем исходное (-15%). Значимой динамики показателя ГПП-1 в сыворотке крови как в точке 0', так и на фоне ПГТТ (60' и 120') в ходе исследования получено не было ($p>0,05$). Также стоит отметить, что за три месяца терапии колекальциферолом у женщин в обеих группах не произошло значимых изменений в показателях ОТ и ИМТ.

Отдельно изучаемые параметры были проанализированы у женщин с исходным дефицитом витамина D. Установлено, что при наличии дефицита витамина D более существенные положительные изменения в показателях метаболизма глюкозы наблюдались на фоне терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут.

Дополнительно, на основании имеющих данных, была рассчитана площадь под кривой – AUC. Значимое уменьшение площади под кривой для глюкозы было характерно только для женщин, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сут. (Рисунок 4).

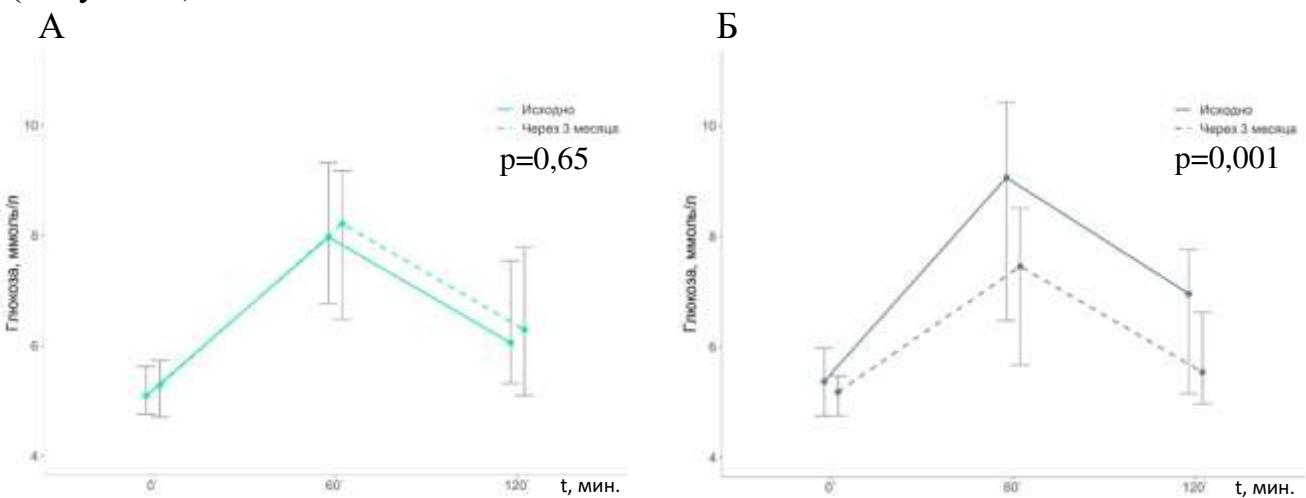


Рисунок 4 – Динамика показателей метаболизма глюкозы на фоне терапии колекальциферолом: А – глюкоза плазмы в Группе 1 (500 МЕ/сут.),
Б – глюкоза плазмы в Группе 2 (4000 МЕ/сут.)

При проведении корреляционного анализа получена отрицательная связь между конечными показателями HbA1c и 25(OH)D ($r=-0,46$; $p=0,001$), а также между Δ HbA1c и Δ 25(OH)D ($r=-0,46$; $p=0,001$).

Таким образом, результаты проведенного интервенционного исследования показали, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне трех месяцев терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. у женщин с предиабетом ассоциирована со снижением уровня HbA1c, уменьшением концентрации глюкозы на 60' и 120', а также с повышением уровня инсулина на 120' ПГТТ. Следует отметить, что наибольшие положительные изменения наблюдались у лиц с исходным дефицитом витамина D.

С использованием ROC-кривой нами был проведен поиск оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови, при котором происходило снижение концентрации HbA1c у женщин с предиабетом. Расчет площади под кривой (AUC ROC – area under ROC curve) при поиске оптимального порога 25(OH)D для HbA1c у женщин с

предиабетом дал наилучший результат для площади AUC = 0,811 (Рисунок 5) при чувствительности 70,8 % и специфичности 85,2 % (p=0,001). Оптимальный порог для 25(OH)D в сыворотке, ассоциированный с изменением уровня HbA1c оказался равным 33,1 нг/мл.

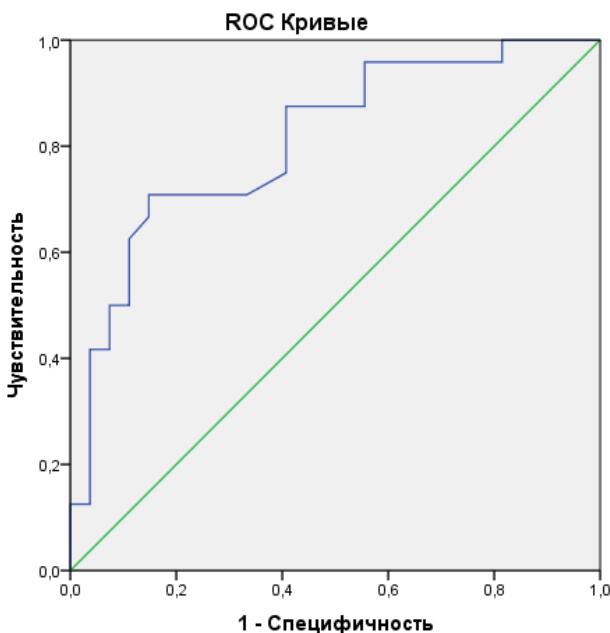


Рисунок 5 – AUC ROC при поиске оптимального порога 25(OH)D для HbA1c у женщин с предиабетом

Таким образом, результаты математического анализа подтвердили наличие плейотропного эффекта витамина D по отношению к гликемическому контролю при достижении уровня 25(OH)D выше 33,1 нг/мл.

Выводы

1. Встречаемость отдельных компонентов метаболического синдрома у женщин с дефицитом, недостатком и нормальным уровнем обеспеченности витамином D не отличается. При проспективном наблюдении отмечается увеличение числа женщин с артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена (снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемия) независимо от уровня обеспеченности витамином D.

2. Дефицит витамина D ассоциирован с появлением или ухудшением нарушений метаболизма глюкозы. Вместе с тем, уровень обеспеченности витамином D не оказывает влияния на динамику показателей массы тела и липидного спектра сыворотки крови.

3. Особенностями композиционного состава тела у женщин с метаболическим синдромом, независимо от уровня обеспеченности витамином D, являются более высокие значения количества жировой массы, а также нормальные показатели минеральной плотности костной ткани. У женщин с ожирением, степень которого сохраняется или увеличивается при проспективном наблюдении, потеря минеральной плотности костной ткани происходит медленнее, чем у женщин с нормальной или избыточной массой тела.

4. Терапия колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. в течение трех месяцев оказывает положительное влияние на показатели метаболизма глюкозы в виде снижения уровня HbA1c, уменьшения концентрации глюкозы на 60' и 120', а также повышения уровня инсулина на 120' при проведении ПГТТ. Наиболее выраженные изменения показателей гликемического контроля наблюдаются у женщин с исходным дефицитом витамина D.

5. Установлено, что оптимальная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови для снижения уровня HbA1c у женщин с предиабетом составляет 33,1 нг/мл и более.

Практические рекомендации

Женщинам с предиабетом целесообразно определять концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови с целью ранней диагностики недостатка и дефицита витамина D.

При наличии нарушения гликемии натощак и/или нарушения толерантности к глюкозе женщинам с недостатком или дефицитом витамина D рекомендовано проводить терапию колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут. на протяжении не менее трех месяцев, так как у каждой второй женщины прием витамина D ассоциирован со снижением уровня HbA1c и уменьшением концентрации глюкозы при проведении ПГТТ.

Целевым уровнем 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с предиабетом рекомендовано считать показатели равные 33,1 нг/мл и более, так как именно такое значение 25(OH)D ассоциируется с уменьшением уровня HbA1c уже через 3 месяца терапии.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом / А.Т. Андреева, А.О. Устюжанина, А.А. Быстрова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 47-54.

2. Полиморфизмы BSMi, APAi, TAQi и FOKi гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова, Беляева, А.А. Быстрова, А.Т. Андреева [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 557-567.

3. Serum 25(OH)D and adipokines levels in people with abdominal obesity / T. Karonova, A. Tsiberkin, A. Andreeva [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. -P. 170-176.

4. Relationship between vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms with markers of metabolic syndrome among adults / T. Karonova, E. Grineva, O. Belyaeva, A. Bystrova, A. Andreeva [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 448.

5. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.К. Злотникова, Е.Н. Гринева // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 275-281.

6. Prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: a cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2016. – Vol. 164. – P. 230-234.

7. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? / Т.Л. Каронова, И.А. Шмонина, А.Т. Андреева [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 49-52.

8. Тревожно-депрессивные расстройства у лиц с разным уровнем обеспеченности витамином D / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, О.Д. Беляева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 10-2. – С. 55-58.

9. Роль дефицита витамина D в формировании остеопенического синдрома у молодых женщин с ожирением и нормальной массой тела / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.В. Мохова [и др.] // Фарматека. – 2015. – № S4. – С. 34-38.

10. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, И.Л. Никитина, Е.В. Цветкова, А.М. Тодиева, О.Д. Беляева, Е.П. Михеева, П.Ю. Глоба, А.Т. Андреева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 3-7.

11. Дефицит витамина D и метаболические нарушения / Т.Л. Каронова, А.А. Быстрова, А.Т. Андреева [и др.] // Витамин D и здоровье женщины. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2021. – С. 224.

12. Cholecalciferol therapy effect on glucose metabolism in patients with prediabetes / А.Т. Andreeva, A.O. Ustyuzhanina, A.A. Bystrova, T.L. Karonova // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, Supp.1. – P. S1-S380.

13. Показатели метаболизма глюкозы у женщин с предиабетом на фоне терапии различными дозами колекальциферола / А.Т. Андреева, А.О. Устюжанина, Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева // Сборник тезисов IV (XXVII) национального конгресса эндокринологов с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". – Москва, 2021. – С. 160.

14. Устюжанина, А.О. Показатели тощей и жировой массы у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением / А.О. Устюжанина, А.Т. Андреева, Т.Л. Каронова // Сборник тезисов IV (XXVII) национального конгресса эндокринологов с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". – Москва, 2021. – С. 187.

15. Andreeva, A.T. Bone mineral density in late reproductive age women with different body composition: the prospective study / А.Т. Andreeva, T.L. Karonova // Osteoporosis International. – 2020. – Vol. 31, Supp.1. – P. 1216.

16. Андреева, А.Т. Динамика минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от композиционного состава тела / А.Т. Андреева // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 22.

17. Уровень обеспеченности витамином D и показатели липидного спектра крови у женщин носителей различных полиморфных вариантов гена рецептора

витамина D / **А.Т. Андреева**, Т.Л. Каронова, Быстрова [и др.] // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение". – Москва, 2019. – С. 289-290.

18. D receptor gene polymorphisms and lipid profile in different vitamin D status women / **A. Andreeva**, D. Burmistrova, A. Bystrova [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2019. – Vol. 63. – P. 882.

19. Гаврилова В.И. **Андреева А.Т.** Уровень обеспеченности витамином D и показатели углеводного обмена у женщин / В.И. Гаврилова, А.Т. Андреева // Трансляционная медицина. – 2019. – Прил. 1. – С. 425.

20. Vitamin D deficiency and risk of metabolic syndrome / **A. Andreeva**, O. Belyaeva, A. Bystrova [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2018. – Vol. 56. – P. 291.

21. Adipocitokines and BMD / **A. Andreeva**, T. Karonova, O. Belyaeva [et al.] // Osteoporosis International. – 2018. – Vol. 29, Supp.1. – P. 388.

22. Уровень адипоцитокинов и минеральная плотность костной ткани / **А.Т. Андреева**, Д.А. Бурмистрова, М.В. Буданова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – Прил. 1. – С. 8.

23. Уровень обеспеченности витамином D у больных сахарным диабетом / С.В. Середа, А.Е. Тихонова, В.И. Гаврилова, **А.Т. Андреева** [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – Прил. 1. – С. 42.

24. **Андреева, А.Т.** Минеральная плотность костной ткани и уровень адипоцитокинов / **А.Т. Андреева** // Трансляционная медицина. – 2018. – Прил. 3. – С. 582.

25. Уровень обеспеченности витамином D и композиционный состав тела у спортсменов / Т.Л. Каронова, П.Ю. Глоба, **А.Т. Андреева** [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 43.

26. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, И.Л. Никитина, О. Беляева, А.М. Тодиева, П.В. Попова, **А.Т. Андреева** [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 45-46.

27. Karonova, T. Bone mineral density in obese and normal body mass women / T. Karonova, M. Budanova, **A. Andreeva** // Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, Supp.1. – P. 332.

28. Prevalence of vitamin D deficiency in residents of North-West Russian region / T.L. Karonova, I.L. Nikitina, **A.Т. Andreeva** [et al.] // Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25, Supp.1. – P. 516.

29. Распространенность дефицита витамина D среди жителей Санкт-Петербурга и его взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома / **А.Т. Андреева**, Т.Л. Каронова, П.Ю. Глоба [и др.] // Трансляционная медицина. – 2014. – № S1. – С. 3.

Список сокращений

25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D
BMC	– количество костной ткани
DXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FAT	– количество жировой ткани
HbA1c	– глицированный гемоглобин
HOMA-B	– индекс функциональной активности β -клеток
HOMA-IR	– индекс инсулинорезистентности
ISI-0,120	– индекс чувствительности тканей к инсулину
L1-L4	– поясничный отдел позвоночника
LEAN	– количество мышечной ткани
Neck	– шейка бедренной кости
АГ	– артериальная гипертензия
АО	– абдоминальное ожирение
ГПН	– глюкоза плазмы натощак
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ИМТ	– индекс массы тела
МПК	– минеральная плотность костной ткани
МС	– метаболический синдром
НГН	– нарушение гликемии натощак
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	– окружность талии
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
СД 2 типа	– сахарный диабет 2 типа
ТГ	– триглицериды
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности