

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Черникова

Алёна Тимуровна

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

3.1.19 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Каронова Татьяна Леонидовна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 4  |
| ГЛАВА 1. РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ОТДЕЛЬНЫХ<br>КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)<br>.....   | 13 |
| 1.1 Витамин D и регуляция фосфорно-кальциевого обмена.....   | 15 |
| 1.2 Витамин D и внескелетные эффекты .....   | 17 |
| 1.2.1 Дефицит витамин D и ожирение.....  | 17 |
| 1.2.2 Дефицит витамина D и нарушения углеводного обмена .....  | 23 |
| 1.2.3 Дефицит витамина D и нарушения липидного обмена .....  | 25 |
| 1.2.4 Дефицит витамина D и артериальная гипертензия.....   | 28 |
| 1.2.5 Дефицит витамина D и метаболический синдром .....  | 31 |
| 1.2.6 Эффекты терапии витамином D при метаболическом синдроме .....  | 33 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 39 |
| 2.1 Общая характеристика обследованных участников<br>и дизайн исследования.....  | 39 |
| 2.2 Клинические методы обследования .....  | 42 |
| 2.3 Лабораторные методы исследования .....   | 44 |
| 2.4 Расчетные методы исследования .....  | 46 |
| 2.5 Инструментальные методы исследования.....  | 47 |
| 2.6 Методы статистического анализа .....   | 48 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 50 |
| 3.1 Развитие отдельных компонентов и метаболического синдрома в целом у<br>женщин с различным исходным уровнем обеспеченности витамином D при 8-10<br>летнем проспективном наблюдении..... | 50 |
| 3.2 Показатели композиционного состава тела и минеральной плотности<br>костной ткани у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома<br>.....                                   | 60 |
| 3.3 Развитие отдельных компонентов метаболического синдрома в зависимости<br>от исходного уровня обеспеченности витамином D .....  | 68 |
| 3.4 Нарушение метаболизма глюкозы у женщин с различным уровнем<br>обеспеченности витамином D и влияние терапии колекальциферолом на<br>параметры гликемии .....                            | 72 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.5 Поиск оптимального уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, ассоциированного с улучшением показателей метаболизма глюкозы (результаты ROC анализа)... | 85  |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....   | 87  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 99  |
| ВЫВОДЫ .....   | 100 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 101 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....   | 102 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 105 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **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 [104]. Данные о распространенности дефицита витамина D в Российской Федерации, полученные в отечественных исследованиях [20, 26], 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 [95, 102]. 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 [59, 61, 68, 96]. 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 [65, 93, 117, 129].

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 [48, 49]. 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 [176]. 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 [180]. 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 [106]. Вместе с тем, другие исследователи не выявили связь между отдельными компонентами МС и дефицитом витамина D [38, 137].

Если общепопуляционные профилактические дозы витамина D, а также дозы для больных ожирением уже хорошо известны [15, 94], 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 метаболизма 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 метаболизма 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 август 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 квартиль (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.

## ГЛАВА 1. РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Как известно, витамин D относится к классу жирорастворимых витаминов, и играет важную роль не только в обмене кальция и фосфора, но и в поддержании здоровья многих систем и органов через ген-генные взаимодействия [95, 109, 140, 149, 192].

Этапы реализации биологических эффектов витамина D широко изучены. Известно, что колекальциферол ( $D_3$ ) образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей В-типа (UVB) или, также как эргокальциферол ( $D_2$ ), поступает с пищей или в виде добавок. Будучи синтезированными в коже или абсорбированными из кишечника, оба предшественника проходят первый этап гидроксилирования в печени при участии фермента стерол-27-гидроксилазы (CYP27A1) с образованием промежуточной неактивной транспортной формы – кальцидиола ( $25(OH)D$ ). В последующем, в результате второго этапа гидроксилирования, в основном проходящего в почках при участии 1- $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) или экстраренально (в клетках кожи, иммунной системы, плаценте, костной ткани, клетках поджелудочной железы, кардиомиоцитах и др.), образуется биологически активная форма – кальцитриол ( $1,25(OH)_2D$ ). Скорость синтеза кальцитриола зависит как от уровня обеспеченности витамином D, так и от ряда других факторов. А именно, низкая концентрация  $25(OH)D$  сопровождается повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и активацией CYP27B1 в почках, что приводит к стимуляции синтеза кальцитриола [95, 163]. Помимо ПТГ, стимулирующим влиянием на его синтез обладают кальцитонин, половые гормоны – андрогены и эстрогены, пролактин и гормон роста (ГР), в то время как к ингибиторам синтеза относят глюкокортикостероиды, синтетические аналоги кальцитриола, некоторые ростовые факторы (например, фактор роста фибробластов 23, FGF-23) и лекарственные средства (глюкокортикоиды,

противосудорожные средства и др.). Также, необходимо отметить, что в условиях патологии почек с нарушением их функции происходит снижение скорости гидроксилирования и, как следствие, снижение образования активной формы –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , а также увеличение экскреции кальцитриола с мочой [112, 163]. Избыток кальцитриола, как показали результаты предыдущих исследований, стимулирует 24-гидроксилазу (CYP24A1), участвующую в превращении  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в неактивный метаболит – кальцитроевую кислоту  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ , а активированная CYP24A1 оказывает дополнительное ингибирующее влияние на уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  крови [114].

Именно  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  связывается со специфическими ядерными рецепторами витамина D (VDR) и осуществляет свои биологические эффекты. Активированная витамином D молекула рецептора VDR взаимодействует с регуляторными областями генов-мишеней, оказывая комплексное воздействие на процессы транскрипции генома и регулируя ряд генов, кодирующих различные белки, включая гормоны [8, 162]. Установлено, что активация VDR влияет на экспрессию более чем 200 генов, включая белки, обеспечивающие абсорбцию кальция в кишечнике и его транспорт, минерализацию скелета, а также факторы, обеспечивающие формирование костного матрикса [8]. Кроме того, в последние годы доказано наличие VDR более чем в 40 типах тканей, что позволяет говорить об участии витамина D в кодировании генов, отвечающих за апоптоз, иммунный статус, продукцию гормонов, белков, регулирующих клеточную дифференцировку, а также генов, участвующих в липидном и углеводном обменах [31, 102, 177]. Таким образом, сегодня можно говорить об участии витамина D в развитии внескелетных заболеваний, включая такие социально-значимые, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рака молочной железы и толстой кишки, а также аутоиммунные [5, 102, 129, 139, 147, 186].

## 1.1 Витамин D и регуляция фосфорно-кальциевого обмена

Витамин D является основным регулятором гомеостаза костной ткани. Известно, что его дефицит приводит к развитию рахита у детей и вторичного гиперпаратиреоза у взрослых через повышение ПТГ, что проявляется остеомалацией и повышением риска переломов [63, 169]. По мнению некоторых экспертов считается, что уровень 25(OH)D в сыворотке более 20 нг/мл (50 нмоль/л) является достаточным для обеспечения здоровья костной ткани в общей популяции [149]. Однако, большинство профессиональных сообществ рекомендуют более высокие значения 25(OH)D принимать за нормальный уровень обеспеченности витамином D, в том числе для профилактики и лечения остеопороза и рахита [15, 18, 24, 25, 33, 94].

Из основных биологических эффектов витамина D в отношении костной ткани можно выделить его участие в поддержании фосфорно-кальциевого обмена и ремоделировании костной ткани. В частности, установлено, что эффекты витамина D на костную ткань осуществляются за счет его прямого (негеномного) действия опосредованно через ПТГ, а также через изменение активности рецептора витамина D (геномного эффекта) [162, 168].

В ранее опубликованных исследованиях продемонстрировано, что кальцитриол повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике и активирует реабсорбцию кальция в почках [61]. В случае недостаточного уровня кальция в крови даже на фоне повышения абсорбции его в кишечнике, кальцитриол совместно с ПТГ стимулируют остеокластогенез и мобилизируют кальций из костного депо, одновременно повышая реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах. При противоположной ситуации, когда концентрация кальция повышена, наблюдается увеличение секреции кальцитонина клетками щитовидной железы, который в свою очередь приводит к снижению уровня ПТГ, уменьшению концентрации 1,25(OH)D<sub>2</sub> и депонированию кальция в костях с

одновременным увеличением его потери с мочой и снижением всасывания в кишечнике [112].

Однако, большинство эффектов являются геномными, обусловленными связыванием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  с VDR, при взаимодействии с которыми витамин D выполняет роль нуклеарного транскрипционного фактора [179]. Так, активация VDR влияет на экспрессию генов белков, обеспечивающих абсорбцию кальция в кишечнике и его транспорт в кровеносное русло (кальбидин, CALB1), минерализацию скелета (остеокальцин, BGLAP), белков, регулирующих миграцию остеокластов (остеопонтин, SPP1) [8]. Кроме того, витамин D участвует и в регуляции синтеза инсулиноподобного фактора роста-I (ИПФР-1), трансформирующего фактора роста  $\beta$ , сосудистого эндотелиального фактора роста, ряда интерлейкинов (ИЛ), и других факторов, принимающих участие в формировании белкового матрикса костной ткани [63, 179]. В связи с данными эффектами витамин D считается важным фактором, обеспечивающим формирование пика костной массы и скорость последующего ее снижения, а также важной основой, составляющей профилактику и лечение остеопороза у взрослых и рахита у детей [149].

Так, результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований показали положительное влияние применения добавок кальция и витамина D для профилактики остеопоротических переломов и преимущества комбинированной терапии перед монотерапией витамином D по отношению к риску переломов. Данные, в частности, были подтверждены результатами работы Р. Уао и соавторов, которые продемонстрировали снижение риска перелома бедра на 16% только на комбинированной терапии [169]. Таким образом, прием витамина D в дозе более 800 МЕ в сутки в настоящее время входит в состав большинства схем лечения и профилактики остеопороза у взрослых [15, 25, 33, 94].



## 1.2 Витамин D и внескелетные эффекты

### 1.2.1 Дефицит витамин D и ожирение

Ожирение, в частности его абдоминальный тип, представляет собой наиболее частую патологию эндокринной системы среди взрослого населения. Как известно, АО является основным компонентом МС и его распространенность достигает 25 % в России и странах Европы, и примерно 30 % в США [90].

В последние годы внимание исследователей привлекает факт частого сочетания избыточной массы тела и дефицита витамина D. Так, результаты исследований показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови наблюдается у большинства больных ожирением [26, 147]. Механизмы, посредством которых осуществляются данные взаимосвязи, продолжают обсуждаться в литературе. По мнению экспертов, одним из таких механизмов может рассматриваться уменьшение времени инсоляции и снижение образования колекальциферола в коже у лиц с ожирением, по сравнению с теми, кто имеет нормальную массу тела. Дополнительно, в условиях избыточной массы тела наблюдается депонирование 25(OH)D в жировой ткани и увеличение его катаболизма с образованием неактивной формы – 24,25(OH)<sub>2</sub>D, что также приводит к уменьшению концентрации 25(OH)D в крови [117, 177]. Учитывая тот факт, что ожирение сопровождается развитием неалкогольной болезни печени, ассоциированной со снижением ферментативной активности, уменьшается и скорость гидроксилирования колекальциферола в гепатоцитах, что также негативно сказывается на уровне циркулирующего 25(OH)D [53].

Сегодня жировая ткань занимает полноценное место среди эндокринных органов и участвует в образовании собственных гормонов – адипоцитокинов, включая лептин, адипонектин, резистин и другие, дисбаланс которых, как известно, играет ключевую роль в формировании гиперинсулинемии, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накоплении сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, увеличении

содержания острофазовых белков, в частности С-реактивного белка, снижении уровня ХС ЛПВП, а также активации функции тромбоцитов [100].

Установлено, что повышение уровня ПТГ при низком уровне 25(ОН)D может стимулировать липогенез и инсулинорезистентность, состояния, которые связаны с повышенной активностью провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1), что в свою очередь приводит к дисбалансу адипоцитокинов [64]. Наряду с этим наличие рецепторов витамина D в адипоцитах может играть роль в регуляции экспрессии генов адипоцитокинов в висцеральной жировой ткани, а дефицит витамина D, как следствие, может быть связан с повышенным уровнем лептина и сниженным уровнем адипонектина в сыворотке [136]. Кроме того, витамин D может влиять на концентрацию адипонектина через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): увеличение концентрации ангиотензина приводит к нарушению функции адипоцитов и снижению выработки адипонектина [159].

С другой стороны, лептин принимает активное участие в конечном этапе синтеза кальцитриола в почках и периферических, в том числе жировой, тканях и в высоких концентрациях оказывает отрицательное влияние на 1-альфа-гидроксилазу [165].

Все это свидетельствует о депонировании транспортной формы, ускоренном разрушении в адипоцитах и снижении образования активного гормона D в условиях избыточного количества жировой ткани.

Вместе с тем, существует мнение о том, что низкий уровень обеспеченности витамином D самостоятельно способствует развитию ожирения и/или, по крайней мере, препятствует снижению массы тела [174]. Так исследования, проведенные *in vitro*, показали, что 1,25(ОН)<sub>2</sub>D блокирует дифференцировку адипоцитов, подавляет синтез белка, обеспечивающего перенос жирных кислот, необходимого в процессе липолиза, супрессирует активность гемма-рецепторов, активированных пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), а также подавляет экспрессию гена синтазы свободных жирных кислот, являющейся важным ферментом липогенеза

[43, 68]. Таким образом, при дефиците витамина D наблюдается активация липогенеза и торможение липолиза, приводящих к увеличению количества жировой массы.

Отечественные исследования, проведенные ранее у женщин позднего репродуктивного возраста, продемонстрировали наличие взаимосвязи между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и массой тела ( $r=-0,11$ ,  $p=0,04$ ), а также увеличение в 2,23 [95% ДИ: 1,15-4,30] раза риска развития ожирения с абдоминальным типом распределения жировой ткани в условиях дефицита витамина D по сравнению с участниками, имевшими нормальный уровень обеспеченности витамином D [9]. Дополнительно к этому было установлено, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения ассоциировано с повышением концентрации 25(OH)D без дополнительного приема препаратов витамина D, а прием колекальциферола в профилактической дозе равной 800 МЕ в сутки не достаточен для улучшения статуса витамина D у этих пациентов. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными, продемонстрировавшими повышение концентрации 25(OH)D на 6,8 нмоль/л и на 12,5 нмоль/л при снижении массы тела на 5-10% или более 10% от исходного значения соответственно [189]. Сегодня, согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов, Российской Ассоциации по остеопорозу, аналогичным европейским рекомендациям, лица с ожирением не только представляют группу риска развития дефицита витамина D, но и нуждаются в больших дозах колекальциферола, а именно 4000-6000 МЕ в сутки, с целью профилактики и лечения недостатка и дефицита [15, 25].

Учитывая важный вклад витамина D в поддержание костного ремоделирования и наличие ассоциации низкого уровня 25(OH)D с избыточным количеством жировой массы, представляется интересным изучение костных маркеров у лиц с ожирением в условиях наличия или отсутствия дефицита витамина D. Механизмы влияния ожирения на метаболизм костной ткани в настоящее время остаются весьма противоречивыми. С одной стороны,

повышенная масса тела за счет механической нагрузки относится к факторам, увеличивающим костную массу и уменьшающим риск переломов. Так, J.E. Compston и коллеги при анализе данных 52939 постменопаузальных женщин показали, что среди 3628 женщин с переломами, произошедшими в течение трех лет от момента включения в исследование, повышение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> оказывало протективный эффект на переломы бедра – ОШ 0,8 (95% ДИ: 0,71-0,90), позвоночника – ОШ 0,83 (95% ДИ: 0,76-0,92) и лучевой кости – ОШ 0,88 (95% ДИ: 0,83-0,94), вместе с этим повышало риск перелома костей голени – ОШ 1,05 (95% ДИ: 1,02-1,07) (p=0,003) [135]. С другой стороны, результаты исследований последних лет показали увеличение риска остеопоротических переломов как у постменопаузальных женщин, так и у мужчин с ожирением и причиной таких выводов может быть снижение активности и увеличение падений у больных ожирением. Интересна работа P.Y. Liu и коллег, которые при проведении кросс-секционного исследования, включившего данные 471 женщин с нормальной, избыточной массой тела или ожирением показали, что количество жировой ткани в организме ниже 33% имеет позитивный эффект на минеральную плотность костной ткани (МПК), а превышение показателя массы жировой ткани более 33% негативно коррелирует с МПК в большинстве участков скелета [115].

Считается, что влияние ожирения на количество и качество костной ткани происходит посредством нескольких механизмов. Одним из важных является замещение остеобластов на адипоциты в костном мозге. Так, установлено, что такие факторы как возраст, прием препаратов из группы глитазонов или глюкокортикоидов приводит не только к потере МПК, но и ассоциирован с повышением количества жировой ткани в костном мозге [124]. Принимая во внимание, что адипоциты и остеобласты являются производными одних этих же предшественников, а именно мезенхимальных стволовых клеток, то активация дифференцировки адипоцитов снижает дифференцировку остеобластов, и наоборот. К сигнальным молекулам, вовлеченным в такое переключение,

относятся: активатор транскрипции PPAR $\gamma$ , лептин и Wnt-сигнальные гликопротеины. Обнаружено, что активация сигнальных путей Wnt стимулирует образование остеобластов, ингибируя в свою очередь дифференцировку адипоцитов. Антагонистом сигнальных путей Wnt является секретируемый белок-1, sFRP-1, концентрация которого повышена при ожирении, что приводит к увеличению образования адипоцитов. Интересно, что при морбидном ожирении концентрация данного белка снижается, что возможно лимитирует дальнейшее образование адипоцитов [40].

В то же время, рецепторы к адипонектину экспрессированы на остеобластах, и взаимодействие с ними приводит к повышению дифференцировки остеобластов и торможению остеокластогенеза и активности остеокластов. Вместе с тем, адипонектин повышает продукцию лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) и снижает уровень остеопротогерина (OPG). Анализ эффектов адипонектина в исследованиях *in vivo* показал, что наименьший его уровень ассоциирован с наибольшей костной массой. Снижение массы тела за счет модификации образа жизни приводит к увеличению уровня адипонектина, однако не влияет на улучшение МПК [164].

Лептин имеет два возможных механизма влияния на кость. Так, оказывая влияние на костный мозг, он активирует дифференцировку остеобластов и тормозит дифференцировку плюрипотентных клеток в адипоциты [130]. С другой стороны, через симпатическую нервную систему лептин может влиять на степень выраженности инсулинорезистентности, приводя к ее снижению, и уменьшать анаболический эффект инсулина на костную ткань, что в свою очередь приводит к торможению образования костной ткани. Такие влияния лептина на костную ткань могут объяснять тот факт, что его высокий уровень ассоциирован с повышением МПК и снижением риска переломов, что продемонстрировано в ряде клинических исследований, выявивших у постменопаузальных женщин и спортсменов молодого возраста наличие положительной связи между уровнем лептина и маркерами костеобразования и отрицательной связи с маркерами резорбции [105]. Однако,

нельзя забывать и о провоспалительном эффекте лептина, который может негативно сказываться на качестве костной и хрящевой ткани [164].

Помимо адипонектина и лептина, в последнее время интерес для изучения представляет еще один адипоцитокин, а именно резистин, концентрация которого возрастает пропорционально массе тела и степени инсулинорезистентности. Эффект резистина на костную ткань имеет также двунаправленный характер. С одной стороны, увеличение его концентрации ассоциировано с пролиферацией остеобластов, а с другой – активацией остеокластогенеза в костном мозге, что негативно сказывается на балансе OPG/RANKL с преобладанием резорбтивных маркеров [143]. Следует упомянуть и о грелине, орексигенном пептиде, секретлируемом в желудке и представляющим собой стимулятор дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, концентрация которого обратна пропорциональна ИМТ и показателю инсулинорезистентности. Грелин может оказывать протективное действие на костную ткань за счет ингибирования предшественников остеобластов и цитокинов, стимулирующих остеокластогенез (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6), а также за счет модуляции остеобластогенеза через ось ГР-ИПФР-1. Несмотря на возможность участия грелина в костном ремоделировании данные о его влиянии на МПК остаются весьма противоречивыми [105]. Вместе с этим, негативная роль провоспалительных факторов на костное ремоделирование, концентрация которых, как известно, повышена при ожирении, давно доказана. ИЛ-6, уровень которого прямо пропорционален значению ИМТ и инсулинорезистентности, активирует костную резорбцию [168]. ФНО- $\alpha$  обладает схожим эффектом, который в основном реализуется через рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета (RANK), стимуляцию RANKL, снижение продукции остеопротегерина и гиперэкспрессию рецепторов RANK [160]. Принимая во внимание тот факт, что провоспалительные факторы вырабатываются в висцеральной жировой ткани, то именно ее количество, по результатам исследований, ассоциировано с наиболее плохими показателями качества костной ткани (меньший объем и жесткость трабекулярной ткани, высокая порозность кортикальной ткани) и снижением МПК

даже с учетом других метаболических факторов [168]. Вместе с тем, таких закономерностей между подкожной жировой тканью с количеством и качеством костной ткани не получено.

Таким образом, ожирение тесно связано с наличием дефицита витамина D и как через низкий уровень 25(OH)D, так и самостоятельно может вносить вклад в нарушение костного ремоделирования.

### **1.2.2 Дефицит витамина D и нарушения углеводного обмена**

Подобно тому, как ожирение отнесено к факторам риска развития сахарного диабета 2 типа [6, 11, 129], низкий уровень обеспеченности витамином D также рассматривается в виде самостоятельного фактора риска или ко-фактора, ассоциированного с нарушением гомеостаза глюкозы.

По данным экспертов, по меньшей мере, 366 миллионов человек страдают сахарным диабетом с прогнозом ежегодного роста и достижения цифры 552 миллиона к 2030 году [89]. Сегодня, роль витамина D в развитии нарушений метаболизма глюкозы довольно неоднозначна. В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь между низким уровнем 25(OH)D в крови и повышением глюкозы плазмы крови, резистентностью тканей к инсулину, а также дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы ( $\beta$ -клеток) [151].

Дополнительно, повышение уровня ПТГ в условиях дефицита витамина D, по мнению некоторых авторов, может играть важную роль в формировании инсулинорезистентности. Так, E.Z. Azzam и соавторы выявили положительные корреляционные связи между уровнем ПТГ и окружностью талии (ОТ) в шведской популяции взрослых в возрасте 70 лет [119].

Известно, что многие биологические эффекты витамина D опосредованы взаимодействием со специфическими одноименными рецепторами витамина D, при связывании с которыми осуществляется контроль над экспрессией многих генов, включая ген инсулина, а также субстрат рецептора инсулина в периферических тканях [166]. Считается, что кальцитриол напрямую повышает

чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулиновых рецепторов и ускорения транспорта глюкозы в клетку [122]. Кроме этого, витамин D может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину опосредованно, изменяя внутриклеточную концентрацию кальция, и тем самым стимулируя активность транспортеров глюкозы. В дополнение к этому, увеличение внутриклеточного кальция в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, влияние на кальций-связывающий белок кальбиндин и активация кальций-зависимой эндопептидазы, преобразующей проинсулин в активный инсулин, в условиях нормальной концентрации 25(OH)D способствуют повышению секреции инсулина в ответ на гипергликемию [140]. Такие эффекты витамина D были продемонстрированы в эксперименте на животных, когда при отсутствии функционального рецептора витамина D у мышей наблюдалось нарушение секреции инсулина, стимулированного глюкозой. Кроме того, есть данные о молекулярно-генетических аспектах развития инсулинорезистентности или нарушения секреции инсулина, связанных с носительством полиморфных вариантов гена VDR [86, 154].

Данные Фрамингемского исследования показали увеличение риска развития СД 2 типа на 40 % у лиц с минимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови через 7 лет от начала наблюдения [43]. Аналогично этому, в исследовании, проведенном среди жителей Южной Кореи в возрасте старше 20 лет, СД 2 типа чаще встречался у лиц с недостатком/дефицитом витамина D по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше 75 нмоль/л [153]. По результатам же исследования, проведенного в Австралии, было обнаружено, что увеличение концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л ассоциировано со снижением риска СД 2 типа на 24% [145]. Результаты хорошо известного исследования Nurses' Health Study показали, что при уровне 25(OH)D выше 33 нг/мл риск СД 2 типа снижается на 48% [125]. Однако, в литературе много и противоположных данных, свидетельствующих об отсутствии взаимосвязи между риском развития СД 2 типа и уровнем обеспеченности витамином D. Несмотря на наличие противоречий в



данной области, большинство экспертов все же склоняется к мнению о том, что нормальный уровень 25(OH)D необходим для профилактики развития метаболических нарушений [177].

### 1.2.3 Дефицит витамина D и нарушения липидного обмена

Наравне с ожирением и сахарным диабетом 2 типа представляется актуальным изучение вклада дефицита витамина D в формирование нарушений липидного обмена, наличие которых ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертностью [90]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2012-2013 гг., примерно треть обследованных жителей Северо-Западного региона Российской Федерации имела различные нарушения липидного профиля [17]. Для объяснения наличия связи между низким уровнем обеспеченности витамином D и дислипидемией в мире предложен ряд гипотез. Так, принимая во внимание наличие общего субстрата – 7-дегидрохолестерина у холестерина и колекальциферола, предполагается, что продолжительность воздействия солнечного света, а именно UVB, помимо влияния на синтез предшественников витамина D, может оказывать действие и на синтез холестерина, уменьшая концентрацию последнего [163]. Доказательством этого могут быть результаты, опубликованные D.S. Grimes и соавторами, которые основываясь на эпидемиологических данных, показали, что концентрация холестерина крови растет с удаленностью от экватора и с уменьшением продолжительности получаемого солнечного света, а также имеет сезонные колебания концентрации с наименьшим значением показателя в течение летнего периода [91]. Однако, данные зарубежных и отечественных исследований до настоящего времени остаются весьма противоречивыми [134, 171].

Кроме того, существует предположение, что низкий уровень обеспеченности витамином D может опосредованно влиять на липидный обмен через негативное воздействие на продукцию инсулина и повышение инсулинорезистентности [64]. Еще одним возможным механизмом взаимосвязи между дефицитом витамина D и

липидным метаболизмом рассматривается влияние витамина D на активность ключевых ферментов синтеза холестерина, продемонстрированное в экспериментальных работах [113].

Обсуждая механизмы, лежащие в основе этих закономерностей, можно было бы вполне ограничиться объяснением наличия у обследованных пациентов ожирения, являющегося связующим звеном между низким уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, повышением ТГ и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Однако, результаты последних исследований, свидетельствуют о наличии других ассоциаций, возможно, за счет генетических механизмов, между низким содержанием 25(ОН)D и показателями липидного спектра [64]. Неслучайные связи между нарушением липидного обмена у лиц с недостатком и дефицитом витамина D подтверждают результаты обследования 20360 субъектов, включенных в 2009-2011 гг. в базу данных Very Large Database of Lipids, согласно которым дефицит витамина D ассоциирован как со снижением ХС ЛПВП, так и с повышением уровня атерогенных фракций липопротеинов (ХС ЛПНП, ТГ и общий холестерин (ХС)) [65].

Исследования последних лет показали, что не только сам дефицит витамина D, но и генетически детерминированное состояние его рецепторов, в частности, носительство полиморфных вариантов rs2228570 (FokI) полиморфизма гена рецептора витамина D, может быть ассоциировано с увеличением уровня ХС ЛПНП и снижением уровня ХС ЛПВП, а также развитием дислипидемии в целом [111, 134]. И наоборот, носительство полиморфных вариантов rs1544410 (BsmI) полиморфизма в ряде исследований ассоциировано с более высокой концентрацией ХС ЛПВП и низким уровнем ТГ [51].

Среди возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь между низким уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, рассматривается и возможное влияние витамина D на экспрессию гена аполипопротеина А-I, который является одним из основных структурных и функциональных компонентов частиц

ХС ЛПВП. Также, предполагается участие витамина D в регуляции обратного транспорта холестерина через опосредованное влияние на ферменты, которые играют ключевую роль в активации данного пути метаболизма холестерина [65].

Дополнительно, витамин D может косвенно влиять на метаболизм липидов через ПТГ и уровень кальция. Более высокий уровень 25(OH)D и, следовательно, более высокий уровень кальция, как показано в ранее проведенных исследованиях, способствует снижению синтеза и секреции триглицеридов. Известно, что кальций образует нерастворимые мыла, что предотвращает всасывание пищевых жиров, и связывается с желчными кислотами, что увеличивает печеночную конверсию холестерина в желчные кислоты, тем самым снижая общий уровень холестерина [70].

Необходимо отметить, что связь между уровнем обеспеченности витамином D и дислипидемией может иметь и обратный характер. Например, прием препаратов из группы статинов, наиболее часто использующихся для лечения дислипидемии, может повышать уровень циркулирующего в крови 25(OH)D [28]. Связь между приемом статинов и уровнем обеспеченности витамином D описана лишь в некоторых исследованиях и механизмы, при помощи которых данная терапия оказывает влияние на уровень 25(OH)D, остаются до конца не изученными. Помня, что образование 25(OH)D и метаболизм статинов происходит с участием фермента системы цитохрома P450 – CYP3A4, можно предположить, что, связываясь с активным сайтом этого фермента, статины приводят к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Другое объяснение было предложено командой исследователей во главе с S.E. Makariou и заключалось в ингибировании статинами фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент-А-редуктазы, приводящее к накоплению 7-дегидрохолестерола и увеличению субстрата для дальнейшего синтеза, в том числе, витамина D [73]. Вместе с тем, некоторые исследователи предполагают, что прием ингибиторов 5-гидроксиметилглутарил-КоА (5-ГМГ-КоА) может оказывать и противоположный эффект, а именно снижать уровень 25(OH)D путем уменьшения концентрации ХС ЛПВП сыворотки крови.

Доказательством этому могут служить результаты мета-анализа, обобщившего данные 664 исследований, посвященных изучению связи между терапией статинами и уровнем 25(ОН)D, которые не дают однозначного ответа на вопрос изменяют ли статины уровень витамина D или нет [74].

Таким образом, несмотря на наличие интереса в этой области, данные о вкладе дефицита витамина D в развитие дислипидемии остаются весьма противоречивыми.

#### **1.2.4 Дефицит витамина D и артериальная гипертензия**

Артериальная гипертензия является одним из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. По оценке NHANES (Национальное обследование здоровья и питания), распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30% и диагностируется в 85% случаев у людей в возрасте от 55 до 65 лет в течение жизни [193].

Результаты проведенных клинических и эпидемиологических исследований показали наличие возможной связи между дефицитом витамина D и высоким уровнем артериального давления (АД). Так, наличие связи между низкой концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови и уровнем АД было продемонстрировано в некоторых исследованиях, результаты которых выявили увеличение риска АГ в 3,03 раза у мужчин (95% ДИ: 0,94-9,76) и в 1,42 раза (95% ДИ: 0,79-2,56) у женщин по сравнению с общей популяцией [126]. Похожие данные были получены и в исследовании Nurse's Health Study, где исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл был ассоциирован с повышением риска АГ в 1,47 раза (95% ДИ: 1,10-1,97) [87]. А.Г. Pittas с соавторами в опубликованном мета-анализе обобщили имеющиеся в литературе данные и продемонстрировали увеличение риска развития АГ в 1,76 раза (1,27-2,44) у лиц с наименьшим уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови [150]. Вместе с тем, группа исследователей во главе с N.G. Forouhi при анализе 10-летнего риска развития АГ не выявили достоверных различий у больных с различным уровнем обеспеченности витамином D [52].

Схожие результаты были получены и при обследовании жителей Норвегии, у которых исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови не был ассоциирован с показателями АД [144].

Помимо дефицита витамина D в развитии АГ активно изучается вклад и молекулярно-генетических маркеров, участвующих в метаболизме витамина D. Известно, что VDR и фермент 1- $\alpha$ -гидроксилаза, превращающая 25-гидроксивитамин D в гормонально активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D, обнаружены в клетках сердечно-сосудистой системы (кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелий сосудистой стенки) [190]. Носительство различных полиморфных вариантов гена рецептора витамина D может играть важную роль в развитии патологических состояний, включая АГ. Так, установлено, что некоторые полиморфизмы гена рецептора витамина D (BsmI, ApaI и FokI) могут быть ассоциированы с гипертрофией левого желудочка, атеросклерозом и АГ [167]. Однако, большинство исследователей указывают на тот факт, что такие взаимосвязи прослеживаются в основном у лиц с недостатком и дефицитом витамина D, что не исключает вклад именно сочетанного взаимодействия низкого уровня 25(OH)D и генетически обусловленного состояния рецептора в развитии патологических состояний.

Дополнительно к этому, как показано в экспериментальных исследованиях, в условиях отсутствия рецепторов витамина D у VDR-нокаутных мышей, происходит увеличение массы миокарда предсердий и желудочков, повышение уровня натрийуретического гормона (NT-proBNP) и нарушение функции сердечных металлопротеиназ и фибробластов, что лежит в основе образования фиброзного внеклеточного матрикса и приводит к ремоделированию камер сердца [44]. Также, в исследованиях *in vitro* было установлено, что кальцитриол подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов и тормозит высвобождение ряда цитокинов из лимфоцитов [111, 190]. Известно, что РААС играет важную роль в регуляции АД и электролитного гомеостаза, и повышение ее активности относится

к ключевому патогенетическому звену развития АГ [58]. Более 20 лет назад впервые были опубликованы данные о наличии отрицательной связи между активностью ренина плазмы и уровнем  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у пациентов с АГ, а в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов, независимо от уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови, была увеличена экспрессия гена ренина, что приводило к повышению уровня ренина и ангиотензина-II крови [56]. Параллельно с этими данными, связь между уровнем обеспеченности витамином D и гемодинамическими параметрами была продемонстрирована и в клинических исследованиях [98].

Помимо описанных выше механизмов установлено, что витамин D индуцирует синтез простаглицина в клетках гладкой мускулатуры сосудов, являющегося вазоактивным агентом и играющего защитную роль при развитии атеросклероза. Так, результаты проведенных исследований показали, что у женщин с дефицитом витамина D наблюдается повышение уровня биомаркеров ССЗ в виде увеличения концентрации гомоцистеина, С-реактивного белка, цистатина-С, мочевой кислоты и гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с лицами, чей уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  был достаточным [173].

Необходимо отметить, что помимо низкого уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  повышение концентрации ПТГ в условиях дефицита может оказывать самостоятельное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Свидетельством тому служат результаты ранее проведенных исследований, выявивших наличие положительных ассоциаций между увеличением концентрации ПТГ в крови, активностью РААС, параметрами ремоделирования сосудов и степенью гипертрофии кардиомиоцитов [10, 55, 159].

Таким образом, суммируя имеющиеся данные, можно утверждать, что витамин D как самостоятельно, так и через повышение уровня ПТГ участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ.

### 1.2.5 Дефицит витамина D и метаболический синдром

Сочетание абдоминального ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, АГ и наличие тесной патогенетической связи между этими состояниями/заболеваниями послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром, получивший название «метаболический» [110].

Компоненты метаболического синдрома, как по отдельности, так и в совокупности имеют большое клиническое значение, в связи с обратимостью процессов, с одной стороны, и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как основной причины смертности, с другой стороны [12, 13, 23, 37, 99, 110]. Все это создает предпосылки для поиска новых факторов риска развития МС и отдельных его компонентов с целью их профилактики и раннего лечения. Представленные выше данные свидетельствуют о важном вкладе витамина D в здоровье и его участии в условиях дефицита в патогенезе метаболических нарушений [14, 35, 43, 49, 67, 69, 78, 88, 107, 114, 128, 134, 137, 140, 150, 171]. Широкое распространение МС и отдельных его компонентов послужило поводом для выявления новых факторов риска, и разработки механизмов ранней коррекции. Гипотезой нашего исследования выступило положение о том, что дефицит витамина D может быть одним из факторов риска развития метаболического синдрома в целом. Поиск исследований по ключевым словам, включавшим: 25(ОН)D, витамин D, дефицит витамина D, метаболический синдром, метаболический синдром X, синдром инсулинорезистентности, метаболический сердечно-сосудистый синдром в базах данных PubMed, WOS, Scopus, MedLine, Science Direct, Cochrane, SID за период с 1990 г. по 2020 г. позволил отобрать 195 из 649 публикаций в соответствии с заданными критериями. Отмечено, что количество работ, посвященных изучению данной проблемы, существенно возросло за последние 10 лет. При изучении результатов проведенных исследований было установлено, что МС у женщин с нормальным уровнем обеспеченности витамином D встречается в несколько раз реже, чем у женщин с

его дефицитом [49]. Кроме того, намного чаще при дефиците витамина D отмечено наличие ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и повышения глюкозы в плазме крови [49, 65, 151, 171, 188].

Связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и метаболическим синдромом была исследована у женщин Катара с использованием базы данных Qatar Biobank. Исследуемая выборка состояла из 700 женщин в возрасте 20-80 лет. Для определения связи между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и распространенностью МС использовали многофакторную логистическую регрессию. Распространенность МС в первом ( $\approx 32\%$ ), втором ( $\approx 27\%$ ) и третьем ( $\approx 28\%$ ) квартилях 25(OH)D в сыворотке крови была достоверно выше по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D был наибольший ( $\approx 17,5\%$ ). Риск МС был также значительно выше в первом квартиле 25(OH)D сыворотки крови (ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,06-3,49) по сравнению с четвертым квартилем. Однако, по результатам данного исследования не было установлено связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и такими параметрами как окружность талии, АД, HbA1c, глюкоза плазмы натощак (ГПН), ХС ЛПВП и ТГ [137].

Изучение связи между уровнем обеспеченности витамином D и МС было проведено еще в одном исследовании у взрослых с избыточной массой тела и ожирением, которые обратились в центр ожирения больницы имени Шахида Садуги (Иран). В рамках проведенного исследования у 89 взрослых с избыточной массой тела или ожирением (79 женщин и 10 мужчин) при оценке уровня общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ сыворотки крови, глюкозы плазмы, концентрации 25(OH)D и демографических данных было установлено, что дефицит витамина D был характерен для 93,2% участников, а частота МС составила 36%. Авторами не было обнаружено значимой связи между дефицитом витамина D и встречаемостью МС, однако отмечена достоверная прямая зависимость между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и уровнем глюкозы плазмы натощак ( $p=0,01$ ), а также показателями систолического АД ( $p=0,02$ ) [132].



Дополнительно, можно привести результаты другого исследования, проведенного у 191 постменопаузальных женщины без признаков остеопороза ( $T\text{-score} > -2,5$ ), оценившего концентрацию 25(OH)D при наличии или отсутствии МС. Анализ данных показал, что уровень обеспеченности витамином D был ниже у женщин с МС по сравнению с группой сравнения ( $16,1 \pm 11,2$  и  $20,4 \pm 13,1$  нг/мл соответственно;  $p=0,01$ ). Также, авторами была отмечена обратная корреляционная связь между 25(OH)D и уровнем ХС ЛПВП [47].

Результаты более крупных, популяционных исследований также не показали однозначных результатов. Так, калифорнийское исследование, проведенное в Институте г. Сан Диего (Rancho Bernardo study) и включившее 410 мужчин и 660 женщин, в возрасте 44-96 лет, проживающих в солнечном регионе США с подтвержденным высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, показало гендерные различия в уровне обеспеченности витамином D ( $40,6 \pm 0,2$  нг/мл у женщин и  $43,6 \pm 0,3$  нг/мл у мужчин,  $p=0,002$ ) и не подтвердило наличие связи между значением 25(OH)D и распространенностью метаболического синдрома [185]. Вместе с тем, результаты многолетнего популяционного исследования NHANES, при участии 834 мужчин и 820 женщин в возрасте старше 20 лет без диагностированного СД показали не только более низкий уровень 25(OH)D в крови, чем в предыдущем исследовании, но и продемонстрировали более частую встречаемость МС у лиц с наименьшей концентрацией 25(OH)D – ОШ 0,27 (95% ДИ: 0,15-0,46,  $p < 0,001$ ) [131].

Таким образом, результаты проведенных исследований остаются неоднозначными и не позволяют ответить на вопрос о вкладе дефицита витамина D в повышение риска метаболического синдрома.

### **1.2.6 Эффекты терапии витамином D при метаболическом синдроме**

Принимая во внимание внекостные эффекты витамина D в последние годы появились работы, свидетельствующие о его положительном влиянии на снижение массы тела [147]. Однако, утверждать о необходимости включения препаратов

витамина D в комплексное лечения больных ожирением пока рано в силу наличия весьма противоречивых результатов интервенционных исследований. Так, по результатам мета-анализа, обобщившего данные 20 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, с общим количеством участников 3153 человека, несмотря на использование различных доз колекальциферола (от 100 до 8571 МЕ/сут.) и длительность лечения от 1,5 до 36 месяцев не было выявлено достоверного положительного эффекта терапии на снижение массы тела. Прием препаратов витамина D не был ассоциирован ни со снижением ИМТ, ни с ОТ по сравнению с группой, получавшей плацебо (-0,09 кг/м<sup>2</sup> [95% ДИ: -0,19-0,01], p=0,08 и -0,71 см [95% ДИ: -1,58-0,16], p=0,11 соответственно). Однако, у женщин, проживающих в Азии, при длительности терапии (более 6 месяцев) было отмечено достоверное снижение показателей ИМТ и ОТ (p<0,03) [83]. Вместе с тем, результаты другого мета-анализа, включившего результаты 11 исследований, опубликованного в 2019 году S. Perna показали, что среди лиц с ожирением и избыточной массой тела (ИМТ  $\geq$  25,0 кг/м<sup>2</sup>) в возрасте от 18 до 70 лет (n=947) добавление к терапии препаратов витамина D имело потенциальную клиническую эффективность. Так, у лиц, получавших колекальциферол в дозе от 25000 МЕ до 600000 МЕ/мес. длительностью от 1 до 12 месяцев приводило к снижению ИМТ в среднем на -0,32 кг/м<sup>2</sup> [95% ДИ: -0,52 - (-0,12)], p=0,002 и уменьшению показателя ОТ в среднем на -1,42 см [95% ДИ: -2,41-(-0,42)], p=0,005. Несмотря на значимые изменения в данных параметрах, суммарное снижение массы тела к концу наблюдения было недостоверным и составило всего -0,43 кг [95% ДИ: -1,05-(-0,19)], p=0,17 [123].

Необходимость назначения препаратов витамина D больным СД 2 типа для улучшения гликемического контроля или с целью профилактики развития новых случаев СД 2 типа при наличии пограничных нарушений метаболизма глюкозы остается также вопросом для дискуссий. При болюсном назначении препаратов витамина D в дозе 200000 МЕ/мес. в течение 3-х месяцев F.A. Randhawa и соавторами было отмечено снижение уровня HbA1c у больных с недавно

диагностированным СД 2 типа [77]. Дополнительно, ежедневный прием витамина D в суточной дозе не менее 4000 МЕ оказал благоприятный эффект на уровень глюкозы плазмы крови, HbA1c и значение индекса инсулинорезистентности – HOMA-IR. По результатам 24 контролируемых исследований, обобщенных в мета-анализе, продемонстрировано, что для коррекции гликемии необходимы дозы витамина D выше профилактических [157]. Однако, по данным других исследователей, применение колекальциферола в дозе 4000 МЕ/сут. не сопровождалось положительным эффектом на уровень гликемии. Так, использование колекальциферола в дозе 4000 МЕ в сутки в исследовании Vitamin D and Type 2 Diabetes Study (D2d) на протяжении более 2-х лет у лиц с предиабетом не было ассоциировано с уменьшением количества новых случаев развития СД 2 типа по сравнению с группой контроля, получавшей плацебо [181]. Аналогичные данные оказались и в исследовании у лиц с избыточной массой тела и ожирением, где при использовании начальной болюсной дозы колекальциферола 100000 МЕ с последующим переходом на терапию в дозе 4000 МЕ/сут. на протяжении 16-ти недель, не выявлено изменений в показателях чувствительности тканей к инсулину и секреции инсулина по сравнению с группой, получавшей плацебо [184]. Негативные результаты, полученные в ходе проведенных исследований, стали поводом для более тщательного анализа данных. Так, дополнительный анализ результатов многоцентровых рандомизированных исследований D2d, VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) и The Vitamin D Assessment (ViDA) показал, что количество больных с дефицитом витамина D, включенных в данные программы соответственно составило 21,7%, 12,7% и 24,9%, а средний исходный уровень 25(OH)D на момент включения был 69,9 нмоль/л, 77,0 нмоль/л и 66,0 нмоль/л [142, 161, 181]. Такие находки позволили авторам сделать вывод о том, что назначение колекальциферола ассоциировано с положительным влиянием на конечные точки только при исходном дефиците или недостатке витамина D.

Интервенционные исследования по влиянию терапии колекальциферолом на показатели липидного спектра немногочисленны, а результаты их весьма

противоречивы. Так S. Salekzamani и соавторы показали, что добавление высоких доз витамина D (50000 МЕ/нед.) в течение 4-х месяцев улучшало уровень 25(OH)D крови и приводило к снижению уровня ТГ ( $p=0,001$ ) в сыворотке крови у лиц с МС, вместе с тем, не оказало положительного влияния на другие кардио-метаболические факторы риска ( $p>0,05$ ) [72]. Итоги другого исследования, проводившего сравнение эффективности терапии колекальциферолом в дозе 2000 МЕ/сут. на протяжении 12 недель (3 месяца), показали лишь достоверное снижение уровней общего ХС и ХС ЛПНП крови, в то время как существенных различий в изменениях показателей ТГ и ХС ЛПВП получено не было [81]. Дополнительно, крупный мета-анализ данных показал, что добавление препаратов витамина D при субоптимальном уровне 25(OH)D крови хоть и приводил к достоверному улучшению уровня обеспеченности витамином D, но оставался неэффективным в отношении показателей липидограммы, независимо от использования эргокальциферола ( $D_2$ ) или колекальциферола ( $D_3$ ), дозы препаратов и длительности лечения [97]. Принимая во внимание механизмы, посредством которых витамин D может быть вовлечен в увеличение концентрации атерогенных липидов, а именно через снижение сиртуина (SIRT)-1, являющегося стимулятором липолиза и контролирующего секрецию и активность инсулина, и ингибирование липогенеза за счет деацетилирования PPAR- $\gamma$  рецепторов, исследование роли дефицита витамина D в патогенезе атерогенных дислипидемий представляет научный и практический интерес [39, 148]. Дополнительно к вышеизложенному, данные о повышении концентрации 25(OH)D крови при использовании гиполипидемической терапии из группы статинов в условиях отсутствия добавления к терапии препаратов витамина D, придают этим связям обоюдный характер [30, 73].

Указания на применение препаратов витамина D для профилактики или лечения АГ в литературе встречаются довольно редко. Немногочисленные исследования в этой популяции отличаются большим разбросом суточных доз (от 400 МЕ до 8571 МЕ) и длительности лечения (от 1 до 7 лет). Так, у здоровых лиц с

исходно нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и нормальным значением АД терапия витамином D даже в мегадозах (100000 и 200000 МЕ/мес.) не оказывает антигипертензивного эффекта по сравнению с приемом плацебо [75, 79]. В то же время, в крупном популяционном исследовании Women's Health Initiative Study (женщины, n=36282) при длительном приеме колекальциферола в дозе 400 МЕ/сут. в сочетании с препаратами кальция продемонстрировано отсутствие изменений гемодинамических параметров и снижения риска развития АГ [71]. Однако, по результатам мета-анализа, опубликованного M.D. Witham и соавторами в 2009 году и обобщившего данные рандомизированных исследований, видно, что прием препаратов витамина D в стандартных дозах у больных АГ может приводить к незначительному, но достоверному снижению уровня диастолического АД, и не оказывать влияния на уровень систолического АД [191]. По результатам другого мета-анализа получены противоположные результаты: у лиц старше 50 лет с дефицитом витамина D прием препаратов витамина D оказывал значимый эффект на динамику систолического АД, без эффекта на значения диастолического АД [93].

В то же время, прием колекальциферола в высоких дозах не имеет преимуществ перед стандартными дозами. В связи с этим, несмотря на наличие ассоциаций между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями АД, влияние терапии витамином D в нормотензивной и гипертензивной популяции является скорее нейтральным, чем положительным [82].

Таким образом, учитывая связь между уровнем обеспеченности витамином D и отдельными компонентами МС, можно предположить положительное влияние терапевтических вмешательств на риск развития МС в целом. Результаты одного из последних мета-анализов, обобщившего данные 23 обсервационных исследований, показали что прирост 25(OH)D на 25 нмоль/л ассоциирован со снижением риска МС на 20% (95% ДИ: 0,76-0,84;  $I^2=53,5$ ) в кросс-секционных исследованиях и на 15% (95% ДИ: 0,72-0,98;  $I^2=85,8$ ) в когортных исследованиях [103]. Необходимо отметить тот факт, что не только популяционные, но и

когортные исследования, проведенные в Австралии, Иране, Канаде и Китае с длительность наблюдения от 1,1 года до 5 лет показали достоверное снижение риска развития МС при наибольшем уровне 25(ОН)D крови [38, 107, 133, 156]. Такая закономерность прослеживалась независимо от региона проведения исследования, дизайна и критериев МС, использованных для включения больных. Также, уровень 25(ОН)D оказался предиктором риска МС при исключении других известных факторов риска (употребление алкоголя, курение, физическая активность, образование, ИМТ, потребление кальция и витамина D, уровень ПТГ, время года) [103]. Полученные авторами данные согласуются с ранее опубликованными, где увеличение концентрации 25(ОН)D на 25 нмоль/л было обратно пропорционально снижению риска МС [48].

Таким образом, принимая во внимание неоднозначность результатов интервенционных исследований у больных с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, а также отсутствие положительных эффектов терапии витамином D у лиц с МС в краткосрочных программах, складывается представление о необходимости проведения длительных многолетних проспективных наблюдений за больными с различным уровнем обеспеченности витамином D. Учитывая результаты ранее проведенных исследований, достижение целевого уровня 25(ОН)D в диапазоне не менее 40-60 нг/мл может рассматриваться как дополнительный модифицируемый фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, коррекция которого может положительно повлиять на профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития таких социально-значимых заболеваний как ожирение, сахарный диабет 2 типа, и, возможно, атеросклероз.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных участников и дизайн исследования

В проведенном исследовании были включены лабораторные и клинические данные 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., на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. В соответствии с критериями метаболического синдрома (JIS, 2009) все участники исследования были разделены на группы лиц с наличием отдельных компонентов или метаболического синдрома в целом. Показатель окружности талии  $\geq 80$  см, соответствующий абдоминальному ожирению, был выявлен у 526 (75,5%) обследованных женщин. У 201 (28,8%) – показатели гликемии соответствовали повышенному уровню гликемии натощак. Нарушения метаболизма липидов в виде снижения уровня ХС ЛПВП диагностированы у 161 (32,2%) женщины; гипертриглицеридемии – у 117 (23,4%) женщин. Артериальная гипертензия выявлена у 175 обследованных женщин (26,6%). Диагноз МС установлен 187 (26,8%) женщинам, и наиболее часто был представлен трехкомпонентной формой (124/66,3%), при которой АО сочеталось со снижением уровня ХС ЛПВП и нарушением метаболизма глюкозы [14].

Для повторного анализа были отобраны карты 354 (50,8%) женщин с известным исходным уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови, имевших не более двух компонентов МС. В исследование не включались лица с диагностированным СД 2 типа и имевшие МС. 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.

Известно, что всем женщинам после получения результатов обследования были даны рекомендации по профилактике факторов риска ССЗ, модификации образа жизни, а также объяснена необходимость восполнения дефицита витамина D с помощью приема препаратов колекальциферола.

С января 2018 г. по декабрь 2019 г. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, из 354 человек удалось установить контакт с 204 (57,6%) женщинами, 150 (42,4%) из которых согласились принять участие в проспективном наблюдении и составили основную группу. Остальные женщины (57,6%) либо отказались от дальнейшего участия в исследовании 54 (15,2%) человека, либо контакт с ними был утерян – 150 (42,4%) человек. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

*Критерии включения:* женщины с известным уровнем обеспеченности витамином D и имеющие исходно не более двух компонентов метаболического синдрома (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 метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, вторичный сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, также не включались женщины с клинически значимой патологией желудочно-кишечного тракта, почек, 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 глюкокортикостероидами или менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

*Критерии исключения:* решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки.



### Дизайн исследования

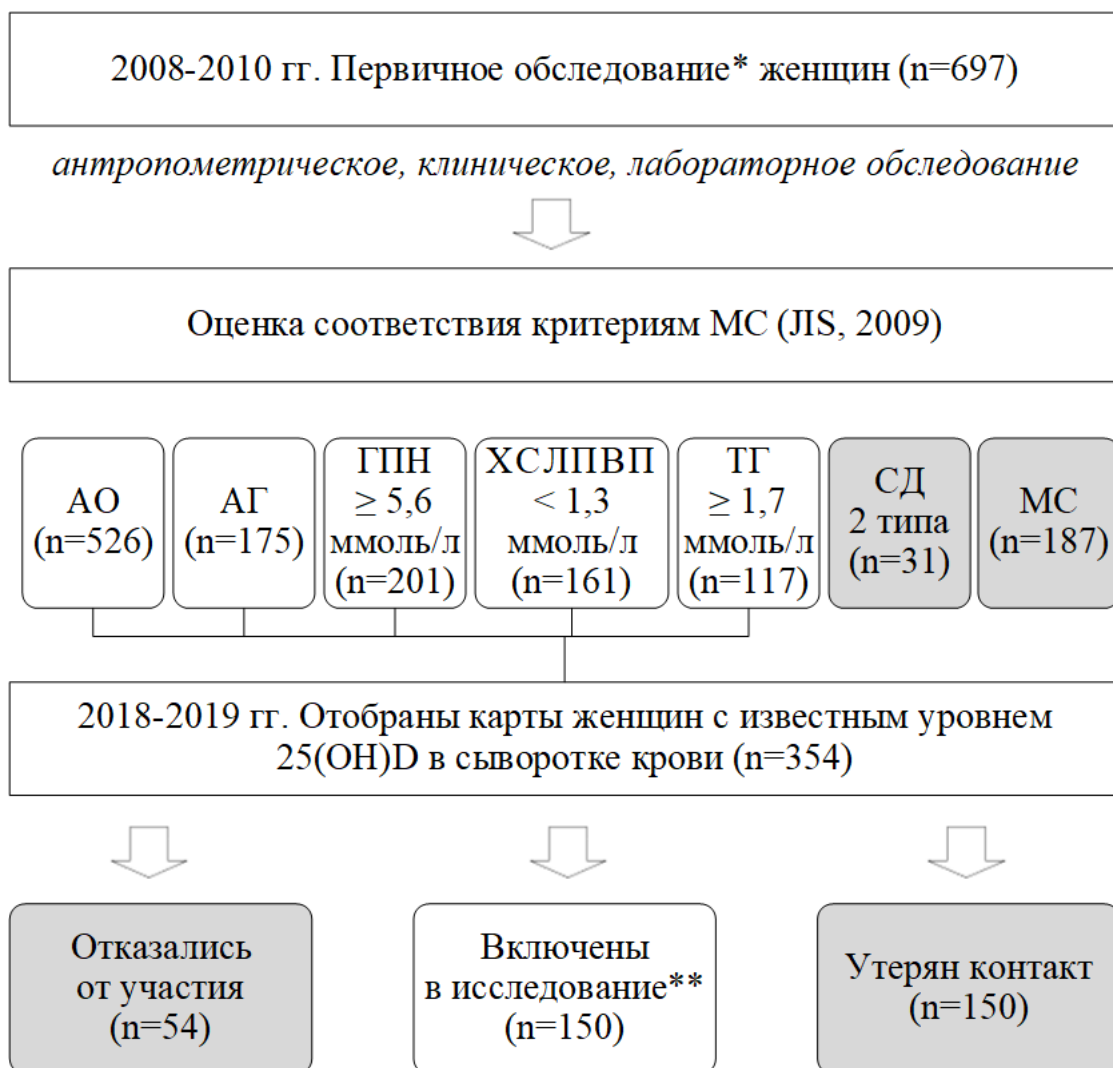


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание – \* – антропометрические методы: рост, масса тела, ОТ, ИМТ; клиническое обследование: сбор анамнестических данных, сопутствующие заболевания и терапия; лабораторное обследование: 25(ОН)D, липидограмма, глюкоза, инсулин, НОМА-IR, адипонектин и лептин; рентгеновская абсорбциометрия; \*\* – антропометрические методы: рост, масса тела, ОТ, ИМТ; клиническое обследование: сбор анамнестических данных, сопутствующие заболевания и терапия; лабораторное обследование: липидограмма, глюкоза, HbA1c, инсулин, НОМА-IR, адипонектин и лептин; рентгеновская абсорбциометрия

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, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

## 2.2 Клинические методы обследования

Клиническое обследование женщин включало анализ жалоб, сбор анамнеза о сопутствующих заболеваниях и принимаемой терапии, объективный осмотр. По результатам клинического обследования повторно проводилась проверка критериев включения и невключения в дальнейшее исследование.

Объективный осмотр включал в себя антропометрическое и гемодинамическое обследование.

Всем включенным в исследование проведено антропометрическое обследование: измерение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (см). Антропометрическое исследование проведено всем женщинам натошак, при визите в центр. Для измерения использовались приборы, поверенные отделом медико-технического обеспечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России: Ростомер РЭП-1 (Зав. № 00230), весы электронные медицинские ВЭМ-150, «Масса-К», 3 класс точности (Зав. № 75644).

Окружность талии измерялась без верхней одежды, в положении стоя, стандартным методом. Лента натягивалась туго по горизонтальной линии на уровне посередине между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Измерение производилось с точностью до 0,1 см. Измерение проводилось в середине выдоха, когда мышцы живота максимально расслаблены. Согласно рекомендациям международной федерации диабета (IIS, 2009), показатель ОТ равный или более 80 см принимался за абдоминальное ожирение [92].

На основании показателей роста и массы тела рассчитан индекс массы тела по формуле A. Quetelet:  $\text{масса тела}/\text{рост}^2$  (кг/м<sup>2</sup>). ИМТ равный и более 30 кг/м<sup>2</sup> принимался за наличие ожирения, согласно критериям ВОЗ (WHO, 2000).

Гемодинамическое обследование включало в себя измерение уровней систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.). Артериальное давление измерялось аускультативным механическим

сфигмоманометром Microlife BP AG1-20 (Зав. № 19009917886) в покое после пяти минут отдыха, в положении сидя. Манжета фиксировалась на плече – на уровне сердца. Измерение проведено минимум дважды на обеих руках с интервалом в 1-2 минуты. Систолическое АД (АДс) фиксировалось в I фазу тонов Короткова, диастолическое АД (АДд) – в V фазу. При разнице цифр АД на руках фиксировалось более высокое его значение.

Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», по данным которых значение 25(OH)D в сыворотке крови равное и выше 30,0 нг/мл (75,0 нМоль/л) принималось за нормальную обеспеченность витамином D, в диапазоне от 20,0 и менее 30,0 нг/мл ( $\geq 50,0$  и  $< 75,0$  нМоль/л) – за недостаток, а значения ниже 20,0 нг/мл (50 нМоль/л) за дефицит витамина D [15].

Для оценки отдельных компонентов метаболического синдрома, а также постановки диагноза «Метаболический синдром» использовались согласованные критерии международной федерации диабета (IIS, 2009) [92]. По данным критериям для диагностики метаболического синдрома необходимы любые три из нижеперечисленных критериев:

1. Абдоминальное ожирение, т.е. значения окружности талии  $\geq 80$  см (у женщин);
2. Повышение систолического АД  $\geq 130$  мм рт.ст. или диастолического АД  $\geq 85$  мм рт.ст., или проводимая гипотензивная терапия;
3. Повышение гликемии натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов;
4. Гипертриглицеридемия, т.е. уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, или проводимая гиполипидемическая терапия;
5. Снижение уровня ХС ЛПВП  $< 1,3$  ммоль/л (у женщин) или проводимая гиполипидемическая терапия.

Для оценки степени нарушений углеводного обмена учитывались критерии предиабета и СД 2 типа, принятые Американской диабетической ассоциацией (ADA, 2019) [45]. За нарушение гликемии натощак (НГН) принимали значения глюкозы плазмы натощак в диапазоне  $\geq 5,6$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при нормальных значениях гликемии через 2 часа перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), за нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) – значения глюкозы плазмы через 2 часа ПГТТ 7,8-11,0 ммоль/л, или уровень HbA1c – 5,7-6,4 %.

### 2.3 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводили в клиничко-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующая ЦКДЛ – Е.Ю. Васильева, заведующая КДЛ – Е.В. Литвиненко)

Реактивы, для определения показателей глюкозы, липидного спектра, гликированного гемоглобина (HbA1c), 25(OH)D, паратиреоидного гормона, инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), лептина, адипонектина безводная глюкоза для проведения ПГТТ, а также препараты колекальциферола финансированы за счёт средств Государственного задания «Долгосрочные эффекты дефицита витамина D: персонифицированный подход к профилактике и терапии кардиоваскулярных и метаболических заболеваний», а также гранта Российского научного фонда № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

На иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) с использованием соответствующих диагностических реагентов, контроля и калибратора фирмы производителя методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови (референсный интервал 9,40 - 59,10 нг/мл).

Автоматический биохимический анализатор «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использовали для определения уровня глюкозы (референсный интервал 3,30 - 6,10 ммоль/л) и показателей липидограммы: общего ХС (референсный интервал 3,50 - 5,00 ммоль/л), ХС ЛПВП (референсный интервал  $> 1,20$  ммоль/л, триглицеридов (референсный интервал  $< 1,77$  ммоль/л).

Автоматический анализатор Biorad D-10 (Chemistry Analyzer, США) и диагностические наборы производителя использовали для определения уровня HbA1c методом ионообменной хроматографии (референсный интервал  $< 6,0$  %).

Автоматический иммунохимический анализатор «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использованы для определения уровня инсулина (референсный интервал 17,8 - 173,0 мкМЕ/мл) и ПТГ (референсный интервал 15,0 - 65,0 пг/мл) методом электрохемилюминесцентного анализа.

Ручным методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, Cloud-Clone Corp., США) с использованием диагностических наборов производителя определяли уровень ГПП-1 (референсный интервал 0,5 - 3,0 нг/мл).

Методом иммуноферментного анализа на приборе-микроридере «Anthos 2020» (Anthos Labtec instruments, Австрия) с использованием диагностических наборов производителя (ELISA kit, DRG Diagnostic, Германия) определяли уровни лептина (референсный интервал 3,7 - 11,1 нг/мл), адипонектина (референсный интервал 5,3 - 22,5 мкг/мл).

Забор крови проводился из периферической вены в утренние часы натощак, забору предшествовал 12-14-часовой период голодания, в пластиковые вакуумные пробирки Vacutest без стабилизатора с антикоагулянтом для определения уровня HbA1c и со стабилизатором и антикоагулянтом для определения уровня глюкозы плазмы общим объемом 30 мл. В качестве антикоагулянта в пробирке использовался КЗ-ЭДТА, в качестве стабилизатора глюкозы - натрия фторид, который сохраняет неизменным уровень глюкозы в крови на период до 24 часов.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы и HbA1c проводилось сразу после взятия крови. Остальная кровь центрифугировалась в течение 15 минут со скоростью 3000 об/мин, после чего производилось аликвотирование по 1 мл сыворотки в пробирки типа эппендорф. До момента определения остальных показателей образцы хранили при температуре от минус 20 до 70 С°.

Женщинам с указанием в анамнезе на нарушения метаболизма глюкозы, а также имеющим факторы риска развития диабета/предиабета [1, 45] дополнительно при получении согласия выполнен ПГТТ и проведена оценка показателей метаболизма глюкозы. В точках 0', 60', 120' в ходе ПГТТ были оценены уровни глюкозы, инсулина и ГПП-1.

Тест проводился утром натощак, последний прием пищи должен был содержать 30-50 граммов углеводов и быть не менее чем за 8, но не более 14 часов до забора крови. В предыдущие 3 дня было рекомендовано придерживаться привычного режима питания (без ограничения по углеводам, т.е. более 150 грамм углеводов в сутки) и физической активности. После взятия крови натощак (0') испытуемый должен был не более чем за 5 минут выпить предварительно приготовленный раствор (75 грамм безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды). В процессе теста испытуемый находился в состоянии покоя (сидит), не разрешалось курение. Через 1 час (60') и 2 часа (120') осуществляли повторные заборы крови. Тест не проводился на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, способных повышать уровень гликемии.

#### **2.4 Расчетные методы исследования**

На основании полученных лабораторных данных рассчитаны показатели индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120), функциональной активности β-клеток (НОМА-В). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле:  $\text{инсулин}(0') \text{ (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза}(0') \text{ (ммоль/л)} / 22,5$ . Значение НОМА-IR > 2,7 расценивалось как наличие

инсулинорезистентности. Индекс чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120) оценивался по формуле:  $[(\text{глюкоза}(0') \text{ (нг/дл)} - \text{глюкоза}(120') \text{ (нг/дл)}) \times 0,19 \times \text{масса тела (кг)} + 75000] / [120 \times ((\text{глюкоза}(0') \text{ (ммоль/л)} + \text{глюкоза}(120') \text{ (ммоль/л)}) \times 0,5) \text{ LOG}((\text{инсулин}(0') \text{ (мкМЕ/мл)} + \text{инсулин}(120') \text{ (мкМЕ/мл)}) \times 0,5)]$ , где 75000 - масса безводной глюкозы (мг). Значение ISI-0,120 менее 45 принималось за низкую чувствительность тканей к инсулину. Для расчета индекса функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА-В) была использована формула:  $(20 \times \text{инсулин}(0') \text{ (мкМЕ/мл)}) / (\text{глюкоза}(0') \text{ (ммоль/л)} - 3,5)$  [46]. Для анализируемых числовых данных рассчитывалась дельта ( $\Delta$ ) – величина относительного изменения показателя, по формуле:  $\Delta x = (x_2 - x_1) / x_1 \times 100\%$ , где  $x_1$  – исходное значение,  $x_2$  – значение через 3 месяца терапии.

Уровень ХС ЛПНП был определен расчетным способом по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$ .

Для каждого показателя, определяемого в ходе ПГТТ, на основании его концентрации на 0', 60' и 120' была рассчитана площадь под кривой (area under curve; AUC) по формуле:  $0,5 \times (y_1 + y_2) \times (x_2 - x_1) + 0,5 \times (y_2 + y_3) \times (x_3 - x_2)$ , где:  $x$  – время ( $x_1$ - $x_3$  – 0', 60' и 120' ПГТТ соответственно),  $y$  – показатель, исследуемый в ходе ПГТТ ( $y_1$ - $y_3$  – его значения на 0', 60' и 120' ПГТТ соответственно).

## 2.5 Инструментальные методы исследования

Оценка минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) проводилась на базе консультативно-диагностического центра Клиники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий КДЦ – Д.А. Овчинников, заведующая кабинетом рентгеновской денситометрии КДЦ – М.А. Убелс).

Исследование проводилось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, а также при помощи дополнительного программного обеспечения на рентгеновском денситометре Lunar Prodigy фирмы

GE Medical System Lunar (США) выполнялось сканирование всего тела.

Оценка снижения минеральной плотности костной ткани проводилась, согласно Российским клиническим рекомендациям, «Лечение и профилактика остеопороза». Диагноз остеопороза устанавливали на основании снижения МПК  $\geq -2,5$  SD по T-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и/или проксимальном отделе бедренной кости (Neck) или наличия перелома костей скелета в анамнезе. Диагноз снижения МПК (остеопения) по результатам DXA у женщин в пери- и постменопаузе устанавливали на основании значений МПК в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедренной кости по T-критерию в диапазоне от -1 до -2,5 SD [33].

Исследование композиционного состава тела включало в себя оценку общего количества жировой (FAT), мышечной (LEAN), костной (BMC) ткани, (г). Индекс массы жира (ИМЖ) был рассчитан по формуле (FAT / рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>)). Для оценки степени ожирения была использована классификация ИМЖ, предложенная Т. Kelly и соавт., в соответствие с которой значение ИМЖ  $> 9-13$  кг/м<sup>2</sup> соответствовало избыточной массе тела, значение ИМЖ  $> 13$  кг/м<sup>2</sup> – ожирению.

## 2.6 Методы статистического анализа

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного комплекта IBM SPSS Statistics for Windows ver. 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Переменные, близкие к нормальному распределению, были описаны с использованием среднего значения и стандартного отклонения (M+SD). В качестве теста статистической значимости в таких случаях использовали тест Стьюдента (при сравнении двух групп) либо однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех и более групп). Переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с использованием медианы и межквартильного размаха (Me [Q25%; Q75%]). Анализ динамики полученных числовых значений проводился с расчетом величины относительного изменения показателя ( $\Delta$ ). В качестве теста статистической значимости применяли критерий Манна-Уитни (при сравнении



двух групп), критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп). Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена.

Для сравнения качественных данных использовали критерий  $\chi$ -квадрат Пирсона или тест Фишера (при количестве наблюдений менее 5). 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.

Поиск точки отсечения и расчёт чувствительности и специфичности прогностических критериев проводили на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения использовали такой уровень показателя, которому соответствовала максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, полученные в ходе ROC-анализа.

Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Развитие отдельных компонентов и метаболического синдрома в целом у женщин с различным исходным уровнем обеспеченности витамином D при 8-10 летнем проспективном наблюдении

В проспективное наблюдение из 204 женщин, с которыми удалось установить телефонный контакт спустя 8-10 лет от первоначального обследования, были включены 150 женщин с известным исходным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. По результатам медицинской документации, из них 127 (84,7%) женщин имели АО, 33 (22,0%) – артериальную гипертензию, 45 (30,0) – повышение гликемии натощак. Нарушения липидного обмена в виде снижения уровня ХС ЛПВП – 25 (16,7%) и повышения уровня ТГ – 7 (4,7%) женщин.

Повторное обследование ста пятидесяти женщин спустя 8-10 лет показало, что большая часть из них не придерживалась рекомендаций по модификации образа жизни, отказу от курения, а также приему препаратов витамина D. Так из 39 (26%) курящих женщин, только 12 (30,8%) отказались от данной привычки и четверо (33,3%) сообщили о периодическом курении. Анализ питания и уровня физической активности не выявил приверженности к здоровому образу жизни. Общая характеристика обследованных женщин спустя 8-10 лет представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных женщин через 8-10 лет наблюдения

| Параметры  | n   | %    |
|--|-----|------|
| Избыточная масса тела (25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 52  | 34,7 |
| Ожирение ( $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )             | 80  | 53,3 |
| Ожирение I (30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup> )            | 53  | 35,3 |
| Ожирение II (35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup> )           | 15  | 10,0 |
| Ожирение III ( $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> )         | 12  | 8,0  |
| Абдоминальное ожирение (ОТ $\geq 80$ см)             | 132 | 88,0 |
| Постменопауза  | 127 | 84,7 |

Продолжение таблицы 1

| Параметры  | n  | %    |
|--|----|------|
| Артериальная гипертензия   | 60 | 40,0 |
| Дислипидемия   | 19 | 12,7 |
| Ишемическая болезнь сердца   | 21 | 14,0 |
| Сахарный диабет 2 типа   | 10 | 6,7  |
| Аутоиммунный тиреоидит   | 12 | 8,0  |
| Курение  | 31 | 20,7 |
| <i>Сопутствующая терапия:</i>  |    |      |
| иАПФ   | 34 | 22,7 |
| БРА (Сартаны)  | 16 | 10,7 |
| Блокаторы кальциевых каналов   | 14 | 9,3  |
| Центрального действия  | 4  | 2,7  |
| Диуретики  | 19 | 12,7 |
| Бета-адреноблокаторы   | 16 | 10,7 |
| Статины  | 19 | 12,7 |
| Дезагреганты   | 7  | 4,7  |
| L-тироксин   | 12 | 8,0  |
| Сахароснижающая терапия  | 7  | 4,7  |
| Препараты витамина D   | 13 | 8,7  |
| <i>постоянно</i>   | 7  | 4,7  |
| <i>периодически</i>  | 6  | 4,0  |
| Примечание – иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина |    |      |

Как видно из представленных данных, на момент обследования 127 (84,7%) женщин находились в постменопаузе, длительность которой в среднем составила  $5,9 \pm 2,3$  лет. Только 13 (8,7%) женщин сообщили о приеме витамина D в виде монотерапии или в составе поливитаминных комплексов (доза колекальциферола не превышала 1000 МЕ/сут.), однако регулярно препараты витамина D принимали лишь 7 (4,7%) человек.

У 10 (6,7%) женщин на протяжении этого времени диагностирован СД 2 типа, семь из которых получали моно- или комбинированную сахароснижающую терапию, трое находились на диете.

При оценке клинико-лабораторных показателей как исходно, так и при обследовании через 8-10 лет получены следующие результаты (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты исходного и повторного клинического и лабораторного обследования женщин, включенных в исследование

| Параметры              | 2008-2010 гг.<br>Me[25;75] | 2018-2019 гг.<br>Me[25;75] | Δ<br>Me[25;75]       | p     |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|-------|
| Возраст, лет           | 46,0<br>[41,8;50,0]        | 54,0<br>[50,0;58,0]        | 17,5<br>[14,6;20,0]  | 0,000 |
| Масса тела, кг         | 76,0<br>[68,0;89,3]        | 79,5<br>[71,0;92,0]        | 4,5<br>[-1,8;10,2]   | 0,000 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 28,4<br>[25,2;32,8]        | 30,5<br>[26,4;33,4]        | 5,3<br>[0,1;11,1]    | 0,000 |
| ОТ, см                 | 90,5<br>[82,0;100,0]       | 94,0<br>[86,4;104,3]       | 3,9<br>[-1,7;9,1]    | 0,000 |
| АДс, мм рт. ст.        | 120<br>[110;125]           | 122,5<br>[115;140]         | 4,1<br>[-4,8;16,7]   | 0,001 |
| АДд, мм рт. ст.        | 73,5<br>[70;80]            | 80<br>[75;90]              | 9,4<br>[0;16,7]      | 0,000 |
| ГПН, ммоль/л           | 5,3<br>[4,9;5,6]           | 5,4<br>[4,9;5,8]           | 4,1<br>[-7,8;13,6]   | 0,03  |
| Инсулин,<br>мкМЕ/мл    | 10,4<br>[6,4;14,7]         | 12,3<br>[7,6;18,7]         | 12,9<br>[-17,6;68,5] | 0,23  |
| НОМА-IR                | 2,6<br>[1,5;4,1]           | 2,5<br>[1,7;4,2]           | -0,8<br>[-30,1;49,8] | 0,74  |
| Общий ХС,<br>ммоль/л   | 5,24<br>[4,51;5,80]        | 5,59<br>[4,86;6,28]        | 5,4<br>[-8,8;15,9]   | 0,09  |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л    | 1,50<br>[1,34;1,75]        | 1,39<br>[1,15;1,77]        | -9,0<br>[-16,6;5,6]  | 0,001 |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л    | 3,12<br>[2,58;3,82]        | 3,44<br>[2,56;4,08]        | 2,6<br>[-22,4;20,3]  | 0,91  |
| ТГ, ммоль/л            | 1,03<br>[0,75;1,44]        | 1,29<br>[0,95;1,73]        | 25,0<br>[9,8;50,6]   | 0,000 |
| Лептин, нг/мл          | 27,2<br>[16,1;46,3]        | 34,1<br>[15,8;47,5]        | 1,5<br>[-39,6;114,7] | 0,41  |
| Адипонектин,<br>мкг/мл | 14,7<br>[9,8;20,4]         | 19,5<br>[12,8;32,9]        | 20,6<br>[-13,0;79,6] | 0,12  |

## Продолжение таблицы 2

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АДс – артериальное давление систолическое, АДд – артериальное давление диастолическое, ГПН – глюкоза плазмы натощак, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, общий ХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды

Исходно медиана ИМТ, как видно из таблицы 2, составила 28,4 [25,2;32,8] кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 90,5 [82,0;100,0] см. По лабораторным данным медиана глюкозы плазмы натощак была 5,3 [4,9;5,6] ммоль/л, индекса НОМА-IR – 2,6 [1,5;4,1]. Концентрация лептина на момент первоначального обследования составила 27,2 [16,1;46,3] нг/мл, а адипонектина – 14,7 [9,8;20,4] мкг/мл.

Результаты, проведенного корреляционного анализа при исходном обследовании подтвердили известные связи между значениями ИМТ и ОТ ( $R=0,81$ ;  $p=0,001$ ), ИМТ и НОМА-IR ( $R=0,26$ ;  $p=0,03$ ), ИМТ и ХС ЛПВП ( $R=-0,35$ ;  $p=0,001$ ), ТГ ( $R=0,35$ ;  $p=0,001$ ), а также лептином ( $R=0,32$ ;  $p=0,004$ ). Аналогичные связи подтверждены и между значениями ОТ и НОМА-IR ( $R=0,46$ ;  $p=0,001$ ), ХС ЛПВП ( $R=-0,26$ ;  $p=0,001$ ), ТГ ( $R=0,37$ ;  $p=0,001$ ) и лептином ( $R=0,26$ ;  $p=0,001$ ). Кроме того, подтверждена связь между уровнем ТГ и показателем НОМА-IR ( $R=0,32$ ;  $p=0,01$ ), а также уровнем лептина ( $R=0,52$ ;  $p=0,001$ )

Результаты проспективного клинического и лабораторного обследования были сопоставлены с данными обследования, проведенного исходно. Анализ антропометрических данных через 8-10 лет от момента первоначального обследования показал увеличение массы тела и, соответственно, ИМТ и ОТ, а также нарастание значений АДс и АДд у обследованных женщин (Таблица 2).

При анализе лабораторных показателей нами выявлена отрицательная динамика в виде увеличения уровня глюкозы плазмы натощак (Таблица 2). Несмотря на увеличение массы тела и показателя ОТ, не было выявлено изменений в уровне инсулина и значении индекса НОМА-IR. При анализе данных липидограммы установлено снижение уровня ХС ЛПВП и повышение уровня

триглицеридов, в то время как уровень общего холестерина и ХС ЛПНП остался прежним. Концентрация лептина и адипонектина в сыворотке крови не претерпела достоверных изменений с момента первоначального обследования. Результаты статистического анализа подтвердили сохранение корреляционных связей между значениями ИМТ и ОТ ( $R=0,84$ ;  $p=0,001$ ), НОМА-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 связи между показателем ОТ и НОМА-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 ( $R=0,22$ ;  $p=0,03$ ). Увеличение уровня лептина было ассоциировано с повышением показателя индекса НОМА-IR ( $R=0,64$ ;  $p=0,002$ ).

Согласно рекомендациям IIS (2009 г.), проведена оценка соответствия обследованных женщин критериям МС. Сравнительный анализ представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – 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,<br>СД 2 типа   | 45            | 30,0 | 57            | 38,0 | 0,15  |
| ↓ ХС ЛПВП  | 25            | 16,7 | 67            | 44,7 | 0,001 |
| ↑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 3, АО диагностировано у 132 (88,0%) женщин, АГ – у 95 (63,3%), нарушение гликемии натощак или сахарный диабет 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 ( $p > 0,05$ ).

При анализе сочетания отдельных компонентов МС при исходном обследовании выявлено, что 102 (68,0%) из 150 включенных в исследование женщин имели два компонента МС, а именно наличие АО и нарушение толерантности к глюкозе – у 40 (26,7%) человек, АО и АГ – у 30 (20,0%) человек, АО и снижение ХС ЛПВП – у 24 (16,0%) женщин. Тридцать три (22,0%) женщины имели только один компонент, а 15 (10,0%) женщин не имели ни одного компонента МС.

Как видно из представленных данных, диагноз МС через 8-10 лет наблюдения установлен каждой второй (79; 52,7%) женщине. Так, у 23 (29,1%) женщин имелись все пять компонентов МС, у 29 (36,7%) – МС был представлен четырьмя компонентами, где АО сочеталось с АГ и нарушениями липидного спектра (прием гиполипидемических препаратов имелся у 14 (17,1%) человек). Трехкомпонентная форма МС выявлена у 27 (34,2%) женщин и наиболее часто была представлена также сочетанием АО+АГ, но в отличие от четырехкомпонентного варианта третьим компонентом было нарушение метаболизма глюкозы – 9 (11,4%). Таким образом, за 8-10 лет нами отмечено увеличение числа женщин с отдельными компонентами МС и появление полного МС в ряде случаев. Оставшиеся 71 (47,3%) женщины распределились следующим образом: два компонента МС имели 35 (49,3%) человек, и наиболее часто это сочетание было представлено АО и АГ – 21 (29,6%) женщина, АО и ↓ ХС ЛПВП – 7 (9,9%) женщин, АО и нарушение гликемии натощак – 6 (8,4%), у одной (1,4%)

женщины – АО и ↑ТГ. У восемнадцати (25,4%) женщин АО было единственным компонентом МС, четыре (5,6%) женщины имели только АГ, две (2,8%) – ↓ ХС ЛПВП, а одна (1,4%) – нарушение гликемии натощак. Одиннадцать (15,5%) женщин не имели ни одного компонента МС.

Распределение женщин по сочетанию компонентов метаболического синдрома исходно и при обследовании через 8-10 лет представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение женщин в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома исходно и через 8-10 лет наблюдения

| Компоненты МС               | 2008-2010 гг. |      | 2018-2019 гг. |      |
|-----------------------------|---------------|------|---------------|------|
|                             | n             | %    | n             | %    |
| нет компонентов             | 15            | 10,0 | 11            | 15,5 |
| 1 компонент                 | 33            | 22,0 | 25            | 35,2 |
| АО                          | 27            | 18,0 | 18            | 25,4 |
| АГ                          | 2             | 1,3  | 4             | 5,6  |
| ↓ ХС ЛПВП                   | -             | -    | 2             | 2,8  |
| ГПН ≥ 5,6ммоль/л            | 4             | 2,7  | 1             | 1,4  |
| 2 компонента                | 102           | 68,0 | 35            | 49,3 |
| АО + АГ                     | 30            | 20,0 | 21            | 29,6 |
| АО + ↓ ХС ЛПВП              | 24            | 16,0 | 7             | 9,9  |
| АО + ГПН ≥ 5,6 ммоль/л      | 40            | 26,7 | 6             | 8,4  |
| АО + ↑ ТГ                   | 6             | 4,0  | 1             | 1,4  |
| АГ + ↓ ХС ЛПВП              | 1             | 0,7  | -             | -    |
| ГПН ≥ 5,6 ммоль/л + ↑ ТГ    | 1             | 0,7  | -             | -    |
| 3 компонента                | -             | -    | 27            | 34,2 |
| АО + АГ + ГПН ≥ 5,6 ммоль/л | -             | -    | 9             | 6,0  |
| АО + АГ + ↓ ХС ЛПВП         | -             | -    | 7             | 4,7  |



Продолжение таблицы 4

| Компоненты МС   | 2008-2010 гг. |   | 2018-2019 гг. |      |
|---|---------------|---|---------------|------|
|   | n             | % | n             | %    |
| АО+АГ+↑ТГ   | -             | - | 6             | 4,0  |
| АО+ ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л<br>+↓ ХС ЛПВП  | -             | - | 3             | 2,0  |
| АО+↓ ХС ЛПВП+↑ТГ  | -             | - | 2             | 1,3  |
| 4 компонента  | -             | - | 29            | 36,7 |
| АО+АГ+↓ ХС ЛПВП+↑ТГ   | -             | - | 14            | 9,3  |
| АО+АГ+ ГПН $\geq 5,6$<br>ммоль/л +↑ТГ   | -             | - | 6             | 4,0  |
| АО+АГ + ГПН $\geq 5,6$<br>ммоль/л +↓ ХС ЛПВП  | -             | - | 5             | 3,3  |
| АО+ ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л<br>+↓ ХС ЛПВП+↑ ТГ   | -             | - | 4             | 2,7  |
| 5 компонентов   | -             | - | 23            | 29,1 |
| Примечание – МС – метаболический синдром, АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды |               |   |               |      |

При анализе уровня обеспеченности витамином D было установлено, что исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, оцененный у 150 женщин, составил 18,2 [13,4;24,6] нг/мл, минимальный уровень – 6,2 нг/мл, 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).

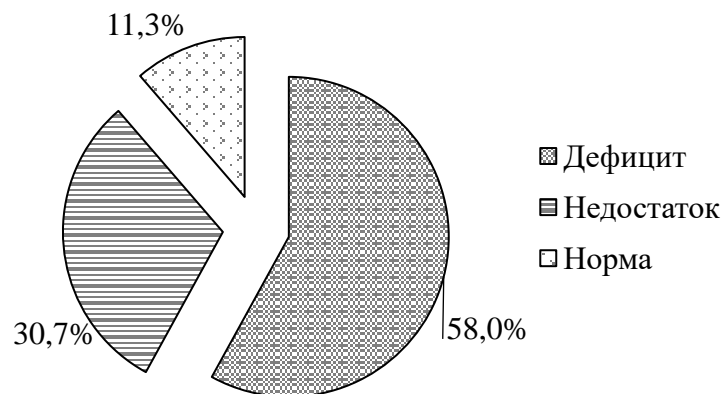


Рисунок 2 – Исходный уровень обеспеченности витамином D у женщин, включенных в проспективное наблюдение

Нами не было выявлено корреляционных зависимостей между исходными показателями массы тела, ИМТ, ОТ и уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови. Также, не было установлено наличие связей между уровнем обеспеченности витамином D и изучаемыми лабораторными показателями.

Как известно, дефицит витамина D сопровождается повышением уровня паратиреоидного гормона. Концентрация ПТГ при исходном обследовании была оценена у 86 (57,3%) из 150 женщин. Медиана ПТГ составила 41,8 [32,8;50,9] пг/мл. У всех обследованных женщин уровень ПТГ был в пределах референсного интервала (15,0-65,0 пг/мл), однако у 26 (30,2%) женщин соответствовал верхнему тертилю. При проведении корреляционного анализа была получена достоверная корреляционная связь между уровнем ПТГ и окружностью талии ( $R=0,335$ ;  $p=0,02$ ), ИМТ ( $R=0,248$ ;  $p=0,011$ ), показателями глюкозы натощак ( $R=0,183$ ;  $p=0,046$ ) и через 2 часа ПГТТ ( $R=0,49$ ;  $p=0,02$ ), а также отрицательная связь с ХС ЛПВП ( $R=-0,2$ ;  $p=0,03$ ). Корреляционных связей между уровнем ПТГ и концентрацией адипоцитокинов получено не было.

Метаболические параметры исходно и при проспективном наблюдении были проанализированы в зависимости от уровня обеспеченности витамином D (Таблица 5).

Таблица 5 – Метаболические параметры в зависимости от исходной обеспеченности витамином D

| Параметры                    | < 20 нг/мл<br>(n=87)               |                                    |      | ≥ 20 – 30 нг/мл<br>(n=46)          |                                    |       | ≥ 30 нг/мл<br>(n=17)               |                                    |      |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------|------------------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------|------------------------------------|------|
|                              | 2008-<br>2010 гг.<br>Ме<br>[25;75] | 2018-<br>2019 гг.<br>Ме<br>[25;75] | p    | 2008-<br>2010 гг.<br>Ме<br>[25;75] | 2018-<br>2019 гг.<br>Ме<br>[25;75] | p     | 2008-<br>2010 гг.<br>Ме<br>[25;75] | 2018-<br>2019 гг.<br>Ме<br>[25;75] | p    |
| Масса<br>тела, кг            | 76,3<br>[68,6;89,5]                | 80,0<br>[71,0;92,0]                | 0,00 | 76,0<br>[67,0;84,0]                | 78,5<br>[71,3;92,0]                | 0,00  | 75,0<br>[69,0;95,0]                | 80,0<br>[70,0;91,0]                | 0,11 |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup>    | 29,4<br>[25,4;33,2]                | 30,5<br>[26,4;33,8]                | 0,00 | 27,8<br>[24,9;32,0]                | 29,7<br>[26,8;32,6]                | 0,00  | 27,1<br>[24,8;33,7]                | 31,1<br>[27,3;33,3]                | 0,08 |
| ОТ,<br>см                    | 91,0<br>[84,0;100]                 | 94,0<br>[85,5;106]                 | 0,00 | 90,5<br>[82,0;100]                 | 96,5<br>[87,0;104]                 | 0,00  | 84,0<br>[82,0;102]                 | 93,0<br>[90,0;104]                 | 0,02 |
| ГПН,<br>ммоль/л              | 5,2<br>[4,9;5,5]                   | 5,4<br>[5,1;5,9]                   | 0,01 | 5,5<br>[5,0;6,0]                   | 5,4<br>[4,8;5,7]                   | 0,84  | 5,3<br>[4,6;5,5]                   | 5,3<br>[4,9;5,7]                   | 0,12 |
| Инсу-<br>лин,<br>мкМЕ/<br>мл | 10,4<br>[6,3;13,9]                 | 11,8<br>[8,3;16,6]                 | 0,41 | 10,6<br>[7,2;17,2]                 | 14,1<br>[7,9;19,3]                 | 0,57  | 7,2<br>[2,4;14,0]                  | 9,9<br>[6,1;16,5]                  | 0,27 |
| НОМА-<br>IR                  | 2,5<br>[1,5;4,1]                   | 2,5<br>[1,8;3,9]                   | 0,76 | 2,9<br>[1,9;4,7]                   | 3,4<br>[1,8;4,4]                   | 0,64  | 2,0<br>[0,6;4,5]                   | 2,4<br>[1,4;3,9]                   | 0,72 |
| Общий<br>ХС,<br>ммоль/л      | 4,90<br>[4,45;5,68]                | 5,45<br>[4,90;6,20]                | 0,11 | 5,34<br>[4,64;6,32]                | 5,76<br>[4,72;6,49]                | 0,88  | 5,72<br>[5,25;6,10]                | 5,96<br>[5,70;6,13]                | 0,17 |
| ХС<br>ЛПВП,<br>ммоль/л       | 1,49<br>[1,31;1,77]                | 1,38<br>[1,14;1,73]                | 0,00 | 1,51<br>[1,34;1,70]                | 1,40<br>[1,20;1,76]                | 0,03  | 1,57<br>[1,41;1,98]                | 1,52<br>[1,17;1,91]                | 0,16 |
| ХС<br>ЛПНП,<br>ммоль/л       | 2,94<br>[2,46;3,64]                | 3,29<br>[2,50;3,98]                | 0,54 | 3,30<br>[2,74;4,54]                | 3,41<br>[2,77;4,11]                | 0,65  | 3,53<br>[3,13;4,03]                | 3,59<br>[2,86;4,14]                | 0,97 |
| ТГ,<br>ммоль/л               | 0,98<br>[0,73;1,42]                | 1,28<br>[0,93;1,79]                | 0,00 | 1,21<br>[0,82;1,49]                | 1,30<br>[0,96;1,68]                | 0,001 | 0,94<br>[0,80;1,31]                | 1,39<br>[1,05;1,68]                | 0,00 |
| Лептин,<br>нг/мл             | 26,2<br>[16,0;46,7]                | 40,6<br>[35,3;46,0]                | 0,18 | 32,0<br>[18,6;5,8]                 | 32,4<br>[19,7;55,2]                | 0,46  | 39,3<br>[27,0;40,0]                | 39,8<br>[31,8;42,7]                | 0,37 |
| Адипо-<br>нектин,<br>мкг/мл  | 13,4<br>[9,8;20,4]                 | 8,7<br>[8,4;9,1]                   | 0,18 | 15,7<br>[10,3;20,0]                | 13,7<br>[12,6;14,8]                | 0,47  | 17,1<br>[11,8;20,8]                | 16,3<br>[15,2;17,4]                | 0,26 |

Примечание – 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ГПН – глюкоза плазмы натощак, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, общий ХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды

Динамика метаболических показателей при проспективном наблюдении не зависела от исходного уровня обеспеченности витамином D. Вместе с тем, у

женщин с исходным дефицитом витамина D отмечался значимый прирост уровня глюкозы плазмы крови натощак, а также снижение уровня ХС ЛПВП и повышение ТГ.

Таким образом, проведенный анализ подтвердил высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D, выявил отсутствие ассоциации между исходным уровнем обеспеченности витамином D и встречаемостью отдельных компонентов МС, а также увеличение количества женщин с отдельными компонентами МС и развитие полного МС у каждой пятой женщины на протяжении 8-10 летнего периода наблюдения.

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

Для анализа композиционного состава тела, включая количество костной, мышечной и жировой ткани, а также для уточнения степени выраженности ожирения исходно и в рамках проспективного наблюдения у части женщин была проведена DXA.

Так, у семидесяти женщин, не получавших МГТ на момент настоящего обследования, имелись данные общего количество жировой (FAT), мышечной (LEAN), костной (BMC) ткани и данные показателей МПК.

Среди этой подгруппы обследованных женщин исходные показатели медианы ОТ составили 88 [81;102] см, ИМТ – 27,4 [24,9;32,5] кг/м<sup>2</sup> соответственно. Медиана МПК в поясничном отделе позвоночника составила 1,219 [1,126;1,338] г/см<sup>2</sup>, снижение МПК<sub>L1-L4</sub> в виде остеопороза диагностировано у одной женщины, в виде остеопении – у 9 (12,9%) женщин, 60 (85,7%) женщин имели нормальные показатели МПК в поясничном отделе позвоночника. Медиана МПК в проксимальном отделе бедренной кости – 0,995 [0,922;1,105] г/см<sup>2</sup>, данных за остеопороз по показателям МПК<sub>Neck</sub> не получено. Снижение МПК<sub>Neck</sub> в виде остеопении диагностировано у 15 (21,4%) женщин, а 55 (78,6%) женщин имели

нормальные показатели МПК в проксимальном отделе бедренной кости. Таким образом, по результатам исходной оценки МПК остеопороз диагностирован у одной из 70 обследованных женщин, снижение МПК в рамках остеопении у 15 (21,4%) женщин, у 55 (78,6%) женщин показатели МПК находились в пределах нормальных значений.

При оценке данных параметров спустя 8-10 лет выявлено увеличение значений как ОТ – 94 [87;106] см ( $p=0,001$ ), так и ИМТ – 29,1 [24,9;32,5] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ). Пятьдесят девять женщин (84,3%) находились в постменопаузе, длительность которой составила  $5,7\pm 2,2$  лет. Отмечено достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника – 1,197 [1,085;1,314] г/см<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости – 0,914 [0,854;1,02] г/см<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ). Остеопения в проксимальном отделе бедренной кости была выявлена у 24 (34,3%) женщины, и сочеталась со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника только у 11 (15,7%) женщин, у четырех (5,7%) женщин в поясничном отделе позвоночника диагностирован остеопороз. Таким образом, нормальные показатели минеральной плотности были выявлены у 46 (65,7%) из 70 женщин.

Общая характеристика женщин, которым была выполнена DXA с оценкой композиционного состава тела и МПК как при исходном обследовании, так и при проспективном наблюдении представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика женщин с данными композиционного состава тела и показателями минеральной плотности костной ткани ( $n=70$ )

| Параметры                    | 2008-2010 гг.    | 2018-2019 гг.   | p     |
|------------------------------|------------------|-----------------|-------|
| Возраст, лет                 | 46,2±5,0         | 55,2±5,1        | 0,001 |
| Постменопауза, лет           | -                | 5,7±2,2         | -     |
| ОТ, см                       | 88 [81;102]      | 94 [87;106]     | 0,001 |
| АО ( $ОТ \geq 80$ см) (n, %) | 55 (78,6)        | 61 (87,1)       | 0,08  |
| Масса тела, кг               | 76 [67;90]       | 79 [70;91,3]    | 0,06  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 27,4 [24,9;32,5] | 29,1[24,9;32,5] | 0,07  |
| Норма, (n,%)                 | 20 (28,5)        | 10 (14,3)       | 0,009 |
| ИЗМТ, (n,%)                  | 23 (32,9)        | 28 (40,0)       |       |
| Ожирение, (n,%)              | 27 (38,6)        | 32 (45,7)       |       |

Продолжение таблицы 6

| Параметры   | 2008-2010 гг.          | 2018-2019 гг.            | p     |
|---|------------------------|--------------------------|-------|
| FAT, г  | 29718<br>[25101;40887] | 35224<br>[27621;42397]   | 0,02  |
| ИМЖ, кг/м <sup>2</sup>  | 11,1 [9,6;15,2]        | 12,6 [10,3;15,2]         | 0,004 |
| <i>Норма</i>  | 12 (17,1)              | 10 (14,3)                | 0,003 |
| <i>ИЗМТ</i>   | 33 (47,1)              | 27 (38,6)                |       |
| <i>Ожирение</i>   | 25 (35,7)              | 33 (47,1)                |       |
| LEAN, г   | 43619<br>[40267;47603] | 42471,5<br>[39338;45835] | 0,03  |
| ВМС, г  | 2775<br>[2478;3058]    | 2562<br>[2336;2892]      | 0,001 |
| МПК <sub>L1-L4</sub> , г/см <sup>2</sup>  | 1,219<br>[1,126;1,338] | 1,197<br>[1,085;1,314]   | 0,001 |
| <i>Норма</i>  | 60 (85,7)              | 55 (78,6)                | 0,02  |
| <i>Остеопения</i>   | 9 (12,9)               | 11 (15,7)                |       |
| <i>Остеопороз</i>   | 1 (1,4)                | 4 (5,7)                  |       |
| МПК <sub>Neck</sub> , г/см <sup>2</sup>   | 0,995<br>[0,922;1,105] | 0,914<br>[0,854;1,02]    | 0,001 |
| <i>Норма</i>  | 55 (78,6)              | 46 (65,7)                | 0,01  |
| <i>Остеопения</i>   | 15 (21,4)              | 24 (34,3)                |       |
| <i>Остеопороз</i>   | -                      | -                        |       |
| Лептин, нг/мл   | 28,4 [16,0;45,8]       | 40,8 [32,7;55,8]         | 0,17  |
| Адипонектин, мкг/мл   | 15,8 [9,7;20,9]        | 17,9 [10,1;26,0]         | 0,79  |
| Инсулин, мкМЕ/мл  | 11,2 [6,8;15,5]        | 12,0 [7,8;18,6]          | 0,05  |
| НОМА-IR   | 2,9 [1,6;4,2]          | 2,5 [1,7;4,2]            | 0,86  |
| 25(OH)D, нг/мл  | 19,8 [14,4;25,0]       | 21,2 [15,2;30,9]         | 0,04  |
| <i>Статус витамина D:</i>   |                        | n=42                     |       |
| <i>Норма</i>  | 8 (11,4)               |                          |       |
| <i>Недостаток</i>   | 27 (38,6)              | -                        |       |
| <i>Дефицит</i>  | 35 (50,0)              |                          | -     |
| Примечание – ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ИЗМТ – избыточная масса тела, FAT – количество жировой ткани, ИМЖ – индекс массы жира, LEAN – количество мышечной ткани, ВМС – количество костной ткани, МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D |                        |                          |       |

Как видно из представленных данных, при расчете показателя ИМЖ с использованием данных, полученных при помощи DXA, подтвердилось увеличение числа лиц с избыточной массой тела ( $p=0,009$ ) и ожирением именно за счет количества жировой ткани ( $p=0,003$ ). В тоже время, имелась тенденция к снижению количества мышечной (тощей) ткани ( $p=0,03$ ) в данной подгруппе женщин.

Отдельно показатели композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани были проанализированы в зависимости от развития метаболического синдрома через 8-10 лет наблюдения (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели композиционного состава тела исходно и через 8-10 лет наблюдения у женщин в зависимости от наличия метаболического синдрома ( $n=70$ )

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

проспективном наблюдении отмечается достоверный прирост ИМТ. Однако, в группе женщин с диагностированным метаболическим синдромом прирост ИМТ происходил за счет увеличения количества жировой ткани ( $p=0,04$ ). Особенностью женщин без метаболического синдрома было более высокое исходное значение ВМС ( $p=0,006$ ), и его значимое снижение при проспективном наблюдении ( $p=0,000$ ). Аналогичные изменения отмечены и при анализе показателей МПК в поясничном отделе позвоночника ( $p=0,000$ ) и проксимальном отделе бедренной кости ( $p=0,000$ ).

С учетом полученных данных, показатели МПК были проанализированы в зависимости от изменения ИМТ. Женщины были разделены на две группы: с ИМТ исходно соответствующим норме или избыточной массе тела, и чья масса тела за 8-10 лет изменилась менее чем на 5% (Группа 1,  $n=39$ , медиана ИМТ исходно – 25,7 [24,2;26,9]  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и лиц с ожирением или с прибавкой массы тела более чем на 5% от исходной (Группа 2,  $n=31$ , медиана ИМТ исходно – 32,5 [28,7;35,2]  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) ( $p=0,001$ ) (Таблица 8).

При анализе данных DXA установлено, что в обеих группах отмечалось повышение количества жировой ткани (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 показателя ИМЖ ( $R=0,72$ ,  $p=0,001$ ) (Таблица 8).

Дополнительно к вышеописанным параметрам при проведении рентгеновской абсорбциометрии были оценены показатели МПК, и их динамика проанализирована в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Исходные показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра при первом обследовании в двух группах не отличались: в Группе 1 значение  $\text{МПК}_{\text{L1-L4}}$  составило 1,21  $\text{г}/\text{см}^2$ ,  $\text{МПК}_{\text{Neck}}$  – 0,97  $\text{г}/\text{см}^2$  и в Группе 2:  $\text{МПК}_{\text{L1-L4}}$  – 1,25  $\text{г}/\text{см}^2$ ,  $\text{МПК}_{\text{Neck}}$  – 1,06  $\text{г}/\text{см}^2$  ( $p>0,05$ ) (Таблица 8).

При повторном обследовании было установлено более значимое снижение показателей МПК во всех «зонах интереса» в группе женщин с исходно нормальной или избыточной массой тела по сравнению с женщинами, имевшими ожирение



(Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика женщин в зависимости от динамики массы тела при проспективном наблюдении (n=70)

| Параметр                                 | Группа 1 (n=39)<br>Δ массы тела < 5% |                                   |       | Группа 2 (n=31)<br>Δ массы тела > 5% |                                 |       |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|-------|--------------------------------------|---------------------------------|-------|
|  | исходно                              | через 8-10 лет                    | p     | исходно                              | через 8-10 лет                  | p     |
| Возраст                                  | 46,6±4,8                             | 55,4±4,7                          | 0,001 | 45,7±5,3                             | 54,9±5,6                        | 0,001 |
| ОТ, см                                   | 82<br>[79;90]                        | 87<br>[81;91]                     | 0,16  | 100<br>[91;106]                      | 106<br>[100;112]                | 0,001 |
| АО (ОТ ≥ 80 см),<br>n (%)                | 26 (66,7)                            | 30 (76,9)                         | 0,21  | 29 (93,6)                            | 31 (100)                        | 0,01  |
| Масса тела, кг                           | 68<br>[64,4;76,0]                    | 71<br>[66,0;74,6]                 | 0,51  | 90<br>[80;95,8]                      | 92<br>[86;100]                  | 0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                   | 25,7<br>[24,2;26,9]                  | 26,7<br>[24,5;28,2]               | 0,24  | 32,5<br>[28,7;35,2]                  | 34,77<br>[31,83;39,45]          | 0,001 |
| Норма<br>ИЗМТ<br>Ожирение                | 18 (46,2)<br>17 (43,6)<br>4 (10,3)   | 10 (25,6)<br>28 (71,8)<br>1 (2,6) | 0,25  | 2 (6,5)<br>6 (19,4)<br>23 (74,2)     | 31 (100)                        | 0,008 |
| ФАТ, г                                   | 27841<br>[23892;29697]               | 27878<br>[24387;31537]            | 0,27  | 39887<br>[34588;44578]               | 42875<br>[37294;46734]          | 0,04  |
| ИМЖ, кг/м <sup>2</sup>                   | 9,86<br>[8,89;10,96]                 | 10,91<br>[9,12;12,23]             | 0,12  | 15,19<br>[12,57;16,59]               | 15,40<br>[14,59;18,49]          | 0,007 |
| Норма<br>ИЗМТ<br>Ожирение                | 12 (30,8)<br>24 (61,5)<br>3 (7,7)    | 9 (23,1)<br>25 (64,1)<br>5 (12,8) | 0,20  | -<br>9 (29,0)<br>22 (71,0)           | 1 (3,2)<br>2 (6,5)<br>28 (90,3) | 0,01  |
| LEAN, г                                  | 41143<br>[38859;45532]               | 40385<br>[38250;43532]            | 0,004 | 47156<br>[43150;52185]               | 45511<br>[41750;51129]          | 0,47  |
| ВМС, г                                   | 2587<br>[2442;2892]                  | 2489<br>[2315;2617]               | 0,001 | 2919<br>[2511;3256]                  | 2807<br>[2475;3030]             | 0,04  |
| МПК <sub>L1-L4</sub> , г/см <sup>2</sup> | 1,21<br>[1,076;1,333]                | 1,16<br>[1,058;1,217]             | 0,001 | 1,25<br>[1,175;1,364]                | 1,253<br>[1,123;1,354]          | 0,48  |
| Норма<br>Остеопения<br>Остеопороз        | 31 (79,5)<br>8 (20,5)<br>-           | 28 (71,8)<br>8 (20,5)<br>3 (7,7)  | 0,06  | 29 (93,6)<br>1 (3,2)<br>1 (3,2)      | 27 (81,7)<br>3 (9,7)<br>1 (3,2) | 0,16  |
| МПК <sub>Neck</sub> , г/см <sup>2</sup>  | 0,97<br>[0,902;1,046]                | 0,907<br>[0,809;0,964]            | 0,001 | 1,06<br>[0,978;1,163]                | 0,973<br>[0,907;1,157]          | 0,07  |
| Норма<br>Остеопения<br>Остеопороз        | 29 (74,4)<br>10 (25,6)<br>-          | 21 (53,8)<br>18 (46,2)<br>-       | 0,01  | 26 (83,9)<br>5 (16,1)<br>-           | 25 (80,6)<br>6 (19,4)<br>-      | 0,56  |
| Лептин, нг/мл                            | 22,9<br>[12,7;43,5]                  | 34,1<br>[29,5;42,4]               | 0,72  | 35,7<br>[26,2;56,1]                  | 95,1<br>[35,0;101,6]            | 0,11  |
| Адипонектин,<br>мкг/мл                   | 15,2<br>[11,0;24,4]                  | 18,3<br>[12,7;29,3]               | 0,88  | 16,3<br>[8,5;18,8]                   | 16,4<br>[7,6;25,3]              | 0,77  |
| Инсулин,<br>мкМЕ/мл                      | 7,9<br>[4,2;13,2]                    | 9,2<br>[6,7;12,5]                 | 0,20  | 14,0<br>[9,8;18,4]                   | 15,6<br>[12,8;20,8]             | 0,19  |

Продолжение таблицы 8

| Параметр                                 | Группа 1 (n=39)<br>Δ массы тела < 5% |                        |       | Группа 2 (n=31)<br>Δ массы тела > 5% |                        |      |
|--|--------------------------------------|------------------------|-------|--------------------------------------|------------------------|------|
|  | исходно                              | через 8-10 лет         | p     | исходно                              | через 8-10 лет         | p    |
| НОМА-IR                                  | 2,1<br>[1,1;3,1]                     | 2,1<br>[1,5;2,7]       | 0,94  | 4,0<br>[2,3;5,6]                     | 3,9<br>[2,3;4,8]       | 0,89 |
| ВМС, г                                   | 2587<br>[2442;2892]                  | 2489<br>[2315;2617]    | 0,001 | 2919<br>[2511;3256]                  | 2807<br>[2475;3030]    | 0,04 |
| МПК <sub>L1-L4</sub> , г/см <sup>2</sup> | 1,21<br>[1,076;1,333]                | 1,16<br>[1,058;1,217]  | 0,001 | 1,25<br>[1,175;1,364]                | 1,253<br>[1,123;1,354] | 0,48 |
| <i>Норма</i>                             | 31 (79,5)                            | 28 (71,8)              |       | 29 (93,6)                            | 27 (81,7)              |      |
| <i>Остеопения</i>                        | 8 (20,5)                             | 8 (20,5)               | 0,06  | 1 (3,2)                              | 3 (9,7)                | 0,16 |
| <i>Остеопороз</i>                        | -                                    | 3 (7,7)                |       | 1 (3,2)                              | 1 (3,2)                |      |
| МПК <sub>Neck</sub> , г/см <sup>2</sup>  | 0,97<br>[0,902;1,046]                | 0,907<br>[0,809;0,964] | 0,001 | 1,06<br>[0,978;1,163]                | 0,973<br>[0,907;1,157] | 0,07 |
| <i>Норма</i>                             | 29 (74,4)                            | 21 (53,8)              |       | 26 (83,9)                            | 25 (80,6)              |      |
| <i>Остеопения</i>                        | 10 (25,6)                            | 18 (46,2)              | 0,01  | 5 (16,1)                             | 6 (19,4)               | 0,56 |
| <i>Остеопороз</i>                        | -                                    | -                      |       | -                                    | -                      |      |
| Лептин, нг/мл                            | 22,9<br>[12,7;43,5]                  | 34,1<br>[29,5;42,4]    | 0,72  | 35,7<br>[26,2;56,1]                  | 95,1<br>[35,0;101,6]   | 0,11 |
| Адипонектин,<br>мкг/мл                   | 15,2<br>[11,0;24,4]                  | 18,3<br>[12,7;29,3]    | 0,88  | 16,3<br>[8,5;18,8]                   | 16,4<br>[7,6;25,3]     | 0,77 |
| Инсулин,<br>мкМЕ/мл                      | 7,9<br>[4,2;13,2]                    | 9,2<br>[6,7;12,5]      | 0,20  | 14,0<br>[9,8;18,4]                   | 15,6<br>[12,8;20,8]    | 0,19 |
| НОМА-IR                                  | 2,1<br>[1,1;3,1]                     | 2,1<br>[1,5;2,7]       | 0,94  | 4,0<br>[2,3;5,6]                     | 3,9<br>[2,3;4,8]       | 0,89 |
| 25(ОН)D, нг/мл                           | 21,6<br>[13,8;27,2]                  | -                      | -     | 18,3<br>[14,8;23,8]                  | -                      | -    |
| <i>Норма</i>                             | 6 (15,4)                             |                        |       | 2 (6,5)                              |                        |      |
| <i>Недостаток</i>                        | 16 (41,0)                            |                        | -     | 11 (35,5)                            |                        | -    |
| <i>Дефицит</i>                           | 17 (43,6)                            |                        |       | 18 (58,1)                            |                        |      |

Примечание – ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ИЗМТ – избыточная масса тела, FAT – количество жировой ткани, ИМЖ – индекс массы жира, LEAN – количество мышечной ткани, ВМС – количество костной ткани, МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D

Динамика изменения показателей МПК в зависимости от массы тела выявила некоторые закономерности. Так, в Группе 1 снижение МПК<sub>L1-L4</sub> составило 6,0%, снижение МПК<sub>Neck</sub> – 9,0 % и было более выраженное, чем в Группе 2, где динамика данных показателей соответственно составила 1,0% (p=0,008) и 4,3% (p=0,04). Необходимо отметить тот факт, что снижение МПК в проксимальном отделе бедра чаще наблюдалось в Группе 1, чем в Группе 2 (Таблица 9).

Таблица 9 – Изменение показателей композиционного состава тела, антропометрических и метаболических параметров у женщин в зависимости от динамики массы тела при проспективном наблюдении ( $\Delta$ ,%)

| Параметр   | Группа 1<br>$\Delta$ массы тела < 5%<br>n=39 | Группа 2<br>$\Delta$ массы тела > 5%<br>n=31 | p     |
|--|--|--|-------|
| ОТ   | 2,4 [-3,8;9,8]                               | 6,7 [1,0;14,6]                               | 0,02  |
| Масса тела   | 1,4 [-5,4;8,1]                               | 6,5 [-0,5;14,3]                              | 0,02  |
| ИМТ  | 3,3 [-4,8;9,1]                               | 8,7 [0,3;17,3]                               | 0,006 |
| FAT  | 2,4 [-8,3;15,4]                              | 10,0 [-3,6;15,9]                             | 0,46  |
| ИМЖ  | 6,5 [-7,0;18,2]                              | 8,6 [-2,3;18,0]                              | 0,29  |
| LEAN   | -2,2 [-5,8;0,2]                              | -0,5 [-8,4;7,5]                              | 0,49  |
| ВМС  | -5,5 [-8,7;1,4]                              | -2,4 [-10,7;3,0]                             | 0,61  |
| МПК <sub>L1-L4</sub>   | -6,0 [-10,1;-0,5]                            | -1,0 [-6,2;3,7]                              | 0,008 |
| МПК <sub>Neck</sub>  | -9,0 [-13,3;-1,8]                            | -4,3 [-8,1;0,9]                              | 0,04  |
| Лептин   | -1,5 [-39,4;119,1]                           | 65,8 [14,6;162,6]                            | 0,29  |
| Адипонектин  | 5,6 [-12,3;27,0]                             | 17,4 [-36,2;67,6]                            | 0,85  |
| Инсулин  | 21,6 [-24,7;90,3]                            | 12,8 [-12,6;64,3]                            | 0,57  |
| НОМА-IR  | 4,8 [-29,2;50,8]                             | 3,4 [-19,0;47,2]                             | 0,74  |
| Примечание – ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, FAT – количество жировой ткани, ИМЖ – индекс массы жира, LEAN – количество мышечной ткани, ВМС – количество костной ткани МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности |  |  |       |

Корреляционный анализ выявил положительную связь между показателями МПК<sub>Neck</sub> 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<sub>L1-L4</sub> и массой тела ( $R=0,29$ ;  $p=0,02$ ). Также была подтверждена известная связь между ИМТ и ИМЖ ( $R=0,92$ ;  $p=0,001$ ). Кроме этого, ИМЖ находился в прямой корреляционной зависимости с уровнем лептина ( $R=0,75$ ;  $p=0,001$ ). Данные связи были подтверждены как при анализе исходных показателей, так и через 8-10 лет наблюдения. Дополнительно была отмечена отрицательная корреляционная связь между динамикой лептина и скоростью снижения МПК у женщин с ожирением ( $R= - 0,69$ ;  $p=0,001$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали более медленное снижение МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра у женщин, исходно имевших ожирение или прибавивших более 5% от исходной массы тела. В то же время, достоверного изменения уровня адипоцитокинов, инсулина и индекса инсулинорезистентности периферических тканей НОМА-IR выявлено не было.

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

Как известно, дефицит витамина D в настоящее время может рассматриваться одним из факторов развития как АО, так и других метаболических нарушений. В связи с этим нами было проанализировано наличие отдельных вариантов МС в зависимости от исходного уровня обеспеченности витамином D. Установлено, что как среди женщин с МС, так без него преобладало число лиц с недостатком и дефицитом витамина D. Так, у 46 (58,2%) из 79 женщин, имевших трех-, четырех-компонентный или полный МС, исходный уровень 25(OH)D соответствовал дефициту. Следует отметить, что и среди женщин, не имевших МС, на долю лиц с дефицитом витамина D приходилось 57,7% (Таблица 10).

Таблица 10 – Встречаемость метаболического синдрома в зависимости от исходного уровня обеспеченности витамином D

| Компоненты МС                            | Статус витамина D |      |            |      |       |      | p     |
|--|-------------------|------|------------|------|-------|------|-------|
|  | Дефицит           |      | Недостаток |      | Норма |      |       |
|  | n                 | %    | n          | %    | n     | %    |       |
| МС (-)                                   | 41                | 57,7 | 22         | 31   | 8     | 11,3 | 0,001 |
| МС (+)                                   | 46                | 58,2 | 24         | 30,4 | 9     | 11,4 | 0,001 |
| 3 компонента                             | 16                | 59,3 | 8          | 29,6 | 3     | 11,1 | 0,001 |
| 4 компонента                             | 16                | 55,2 | 10         | 34,5 | 3     | 10,3 | 0,001 |
| 5 компонентов                            | 14                | 60,9 | 6          | 26,1 | 3     | 13,0 | 0,001 |
| p  | >0,05             |      | >0,05      |      | >0,05 |      |       |
| Примечание – МС – метаболический синдром |                   |      |            |      |       |      |       |

При анализе абсолютных показателей установлено, что медиана уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с МС и без него не отличалась ( $p>0,05$ ). Также, значимо не отличался уровень 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от количества компонентов метаболического синдрома ( $p>0,05$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с различным количеством компонентов метаболического синдрома

| Компоненты МС                            | 25(OH)D, Ме[25;75] | p    |
|--|--------------------|------|
| МС(-)                                    | 19,5 [14,7;24,8]   | 0,37 |
| МС(+)                                    | 16,6 [12,8;24,6]   |      |
| 3 компонента                             | 18,0 [13,0;25,3]   | 0,33 |
| 4 компонента                             | 16,6 [13,5;24,4]   |      |
| 5 компонентов                            | 15,5 [11,3;24,1]   |      |
| Примечание – МС – метаболический синдром |                    |      |

Установлено, что исходно наличие хотя бы одного компонента МС достоверно повышало риск развития МС в последующие годы. Вместе с тем, проведенный регрессионный анализ с целью оценки влияния уровня обеспеченности витамином D на вероятность развития МС в течение 8-10 лет, показал, что дефицит и недостаток витамина D не вносил вклад в развитие МС в целом (Таблица 12).

Таблица 12 – Вероятность развития метаболического синдрома у женщин при наличии исходно отдельных метаболических или гемодинамических нарушений

| Фактор                        | Exp (% вклада) | p     |
|-------------------------------|----------------|-------|
| АО                            | 0,19           | 0,01  |
| АГ                            | 0,25           | 0,008 |
| НГН или СД 2 типа             | 0,23           | 0,003 |
| ↓ ХС ЛПВП                     | 0,16           | 0,002 |
| ↑ ТГ                          | 0,04           | 0,03  |
| Дефицит/недостаток витамина D | -              | 0,87  |

## Продолжение таблицы 12

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

Отдельно нами произведен расчет риска развития отдельных компонентов МС в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D в сыворотке крови (Таблица 13).

Таблица 13 – Риск [ОШ, 95% ДИ] развития отдельных компонентов метаболического синдрома у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D

| Параметры   | Уровень 25(ОН)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 или дефицита витамина не увеличивало риск развития отдельных компонентов и метаболического синдрома 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 14).

Таблица 14 – Результаты дисперсионного анализа, демонстрирующие вклад дефицита витамина D в развитие отдельных компонентов метаболического синдрома

| Дефицит/недостаток витамина D  | $\eta^2$ | p    |
|--|----------|------|
| АО   | 0,004    | 0,45 |
| 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 – $\eta$ (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 |          |      |

С учетом полученных данных о связи дефицита витамина D с развитием пограничных нарушений метаболизма глюкозы было принято решение о проведении дополнительного детального исследования и уточнения влияния терапии различными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы. 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. Пройти обследование с оценкой концентрации HbA1c согласились 95 из 140 (67,9%) женщин, а на проведение ПГТТ – только 76 (54,3%) человек. Из 95 обследованных женщин уровень HbA1c в диапазоне 5,7%-6,4% был выявлен у 59 (62,1%) человек, у пяти (5,3%) показатель HbA1c превышал 6,5% и соответствовал критериям СД 2 типа. Среди 76 женщин, у которых был проведен ПГТТ, нарушения метаболизма глюкозы выявлены у 39 (51,3%) человек: НТГ или НГН у 35 (46,1%) женщин, СД 2 типа подтвержден у всех пяти (5,3%) женщин, имевших уровень HbA1c  $\geq$  6,5 %.

У 16 (21,3%) женщин с уровнем HbA1c в диапазоне 5,7%-6,4% показатели ПГТТ оказались в пределах нормы. Повышение глюкозы плазмы натощак или через 2 часа на фоне ПГТТ и HbA1c в диапазоне 5,7%-6,4% имелись у 31 (41,3%) женщины.

Таким образом, на основании результатов дополнительного обследования, проведенного у 76 женщин, нарушения углеводного обмена была выявлена у каждой второй женщины, а именно в 56,6 % случаев.

### **3.4 Нарушение метаболизма глюкозы у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D и влияние терапии колекальциферолом на параметры гликемии**

При оценке частоты нарушений метаболизма глюкозы в зависимости от исходного уровня обеспеченности витамином D установлено, что среди лиц с дефицитом и недостатком витамина D более 50% женщин имели предиабет (а именно 76 человек) (Таблица 15).

Таблица 15 – Встречаемость предиабета у женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D через 8-10 лет наблюдения

| Нарушения метаболизма глюкозы   | Дефицит |      | Недостаток |      | Норма |     | p     |
|---|---------|------|------------|------|-------|-----|-------|
|   | n       | %    | n          | %    | n     | %   |       |
| Норма   | 26      | 29,9 | 17         | 37,0 | 8     | 5,3 | 0,000 |
| Предиабет (НТГ+НГН)   | 52      | 59,8 | 24         | 52,1 | 8     | 5,3 | 0,000 |
| СД 2 типа   | 9       | 10,3 | 5          | 10,9 | 1     | 5,9 | 0,000 |
| Примечание – НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, НГН – нарушение гликемии натощак, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа |         |      |            |      |       |     |       |

С учетом полученных данных нами повторно был выполнен дисперсионный анализ, результаты которого подтвердили наличие связи между дефицитом и недостатком витамина D и развитием нарушений метаболизма глюкозы (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты дисперсионного анализа, демонстрирующие вклад дефицита витамина D в развитие отдельных компонентов метаболического синдрома



| Дефицит/недостаток витамина D  | $\eta^2$ | p     |
|--|----------|-------|
| АО   | 0,004    | 0,46  |
| АГ   | 0,015    | 0,16  |
| НГН или СД 2 типа  | 0,042    | 0,01  |
| ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л или<br>глюкоза ч/з 2 часа ПГТТ $>7,8$ или<br>HbA1c (5,7%-6,4%) или СД 2 типа  | 0,069    | 0,002 |
| ↓ ХС ЛПВП  | 0,001    | 0,67  |
| ↑ ТГ   | 0,001    | 0,85  |
| Примечание – $\eta$ (ETA) – коэффициент частичной регрессии, АО - абдоминальное ожирение, АГ - артериальная гипертензия, НГН – нарушение гликемии натощак, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, HbA1c – гликированный гемоглобин, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды |          |       |

Полученные данные послужили предпосылкой для проведения интервенционного исследования с целью оценки изменений показателей метаболизма глюкозы на фоне терапии различными дозами колекальциферола. Для проведения данного исследования была сформирована группа женщин с предиабетом, диагноз которого установлен на основании наличия хотя бы одного критерия – глюкоза плазмы натощак, глюкоза через 2 часа на фоне проведения ПГТТ или HbA1c, а также определена длительность проспективного наблюдения – 3 месяца и доза колекальциферола, составившая для основной группы – 4000 МЕ в сутки, а для группы контроля – 500 МЕ в сутки.

Для расчёта размера выборки использован ресурс Power and Sample Size. При уровне значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 25 человек в каждую группу. Из ранее обследованных женщин, с выявленными нарушениями углеводного обмена согласились принять участие в интервенционном исследовании 48 человек. Для увеличения группы дополнительно были обследованы 30 женщин с абдоминальным ожирением или указанием на повышение уровня глюкозы в анамнезе, которым после подписания информированного согласия было проведено клиническое и лабораторное

обследование, включившие все процедуры и методы, которые были использованы для ранее включенных в исследование женщин. По результатам обследования у 22 (73,3%) женщин диагностированы нарушения метаболизма глюкозы, и они были включены в дальнейшее интервенционное исследование. Таким образом, была сформирована группа из 70 женщин с предиабетом (нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе, согласно критериям ADA, 2019).

Лабораторное обследование данной группы включало оценку уровней 25(OH)D в сыворотке крови, ПТГ, расчет индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120), функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА-B) исходно и через 3 месяца терапии колекальциферолом. Также исходно и при завершении исследования был проведен ПГТТ с оценкой показателей глюкозы, инсулина и ГПП-1 в точках 0', 60', 120'.

После первоначального обследования пять женщин отказались от дальнейшего участия в исследовании и отозвали информированное согласие. Их данные не были включены в статистический анализ. Оставшиеся 65 женщин методом конвертов были рандомизированы на две группы. В Группе 1 (n=32) всем женщинам сроком на 3 месяца назначена терапия колекальциферолом в дозе 500 МЕ/сут., а в Группе 2 (n=33) – данная терапия проводилась в дозе 4000 МЕ/сут. Основные этапы и дизайн данного этапа исследования представлен на схеме (Рисунок 3). Все участники были ознакомлены с правилами питания и минимально необходимой физической нагрузкой.

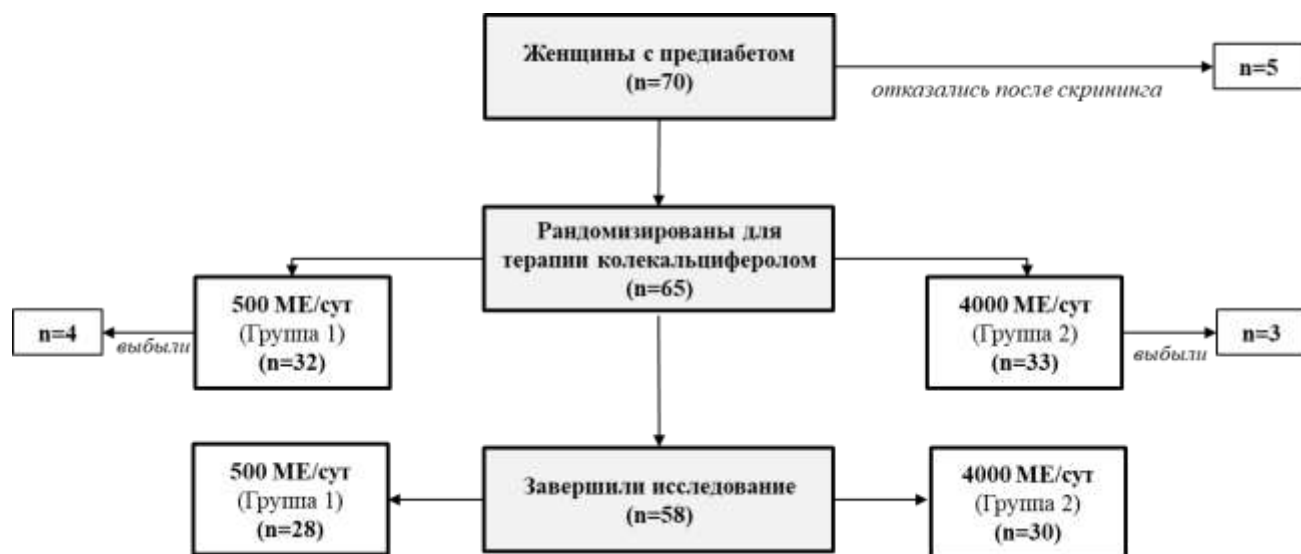


Рисунок 3 – Дизайн интервенционного этапа исследования

Общая характеристика участников интервенционного исследования представлена в Таблице 17. Как видно из представленных данных значимых различий исходно в группах не было.

Таблица 17 – Общая характеристика женщин с предиабетом

| Параметры                        | Все включенные (n=65) | 500 МЕ/сут. (Группа 1) (n=32) | 4000 МЕ/сут. (Группа 2) (n=33) | p    |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|------|
| Возраст, лет                     | 54,0<br>[49,0;58,0]   | 55,0<br>[50,5;58,5]           | 54,0<br>[47,0;58,0]            | 0,28 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 31,3<br>[27,5;35,5]   | 31,4<br>[27,5;35,4]           | 31,2<br>[27,4;35,6]            | 0,92 |
| 25,0-29,9                        | 6 (9,2%)              | 4 (12,5%)                     | 2 (6,1%)                       | 0,86 |
| 30,0-34,9                        | 23 (35,4%)            | 9 (28,1%)                     | 14 (42,4%)                     |      |
| 35,0-39,9                        | 36 (55,4%)            | 19 (59,4%)                    | 17 (51,5%)                     |      |
| ОТ, см                           | 97,5<br>[88,0;106,0]  | 97,0<br>[89,0;106,0]          | 97,5<br>[87,0;106,0]           | 0,86 |
| Абдоминальное ожирение, n (%)    | 60 (92,3)             | 30 (93,8)                     | 30 (90,9)                      | 0,49 |
| Гипертоническая болезнь, n (%)   | 35 (53,8)             | 16 (50,0)                     | 19 (57,6)                      | 0,54 |
| Ишемическая болезнь сердца, n(%) | 10 (15,4)             | 7 (21,9)                      | 3 (9,1)                        | 0,16 |
| Аутоиммунный тиреоидит, n(%)     | 10 (15,4)             | 3 (9,4)                       | 7 (21,2)                       | 0,19 |
| Курение, n(%)                    | 15 (23,1)             | 6 (18,8)                      | 9 (27,3)                       | 0,42 |

Продолжение таблицы 17

| Параметры   | Все включенные (n=65) | 500 МЕ/сут. (Группа 1) (n=32) | 4000 МЕ/сут. (Группа 2) (n=33) | p    |
|---|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|------|
| Антигипертензивная терапия, n(%)                            | 26 (40,0)             | 12 (37,5)                     | 14 (42,4)                      | 0,69 |
| Гиполипидемическая терапия, n(%)                            | 13 (20,0)             | 5 (15,6)                      | 8 (24,2)                       | 0,39 |
| $\beta$ -адреноблокаторы, n(%)                              | 12 (18,5)             | 8 (25,0)                      | 4 (12,1)                       | 0,18 |
| Дезагреганты, n(%)  | 6 (9,2)               | 3 (9,4)                       | 4 (9,1)                        | 0,72 |
| Левотироксин, n(%)  | 10 (15,4)             | 3 (9,4)                       | 7 (21,2)                       | 0,19 |
| Статус витамина D:  |                       |                               |                                |      |
| Норма, n(%)   | 7 (10,8)              | 5 (15,6)                      | 2 (6,1)                        | 0,08 |
| Недостаток, n(%)  | 25 (38,5)             | 14 (43,8)                     | 11 (33,3)                      |      |
| Дефицит, n(%)   | 33 (50,8)             | 13 (40,6)                     | 20 (60,6)                      |      |
| Примечание – ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии |                       |                               |                                |      |

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%). Медиана 25(OH)D в сыворотке крови при включении в исследование составила 19,8 нг/мл [13,1; 24,7]. Уровень ПТГ исходно не превышал верхнюю границу нормы, однако у 19 (29,2%) человек соответствовал верхнему тертилю. У женщин с дефицитом витамина D подтверждена отрицательная связь между уровнем 25(OH)D и ПТГ ( $R=-0,55$ ,  $p=0,009$ ).

В связи с несоблюдением режима приема препарата или отзывом информированного согласия семь человек завершили исследование досрочно. При проведении статистического анализа данные этих больных не учитывались. Таким образом, интервенционное исследование завершили 58 женщин: 28 человек из Группы 1 (500 МЕ/сут.) и 30 человек из Группы 2 (4000 МЕ/сут.).

Аналогичный процент распределения недостатка и дефицита витамина D (нормальный уровень – у 7 (12,1%) женщин с предиабетом, дефицит витамина D –

у 30 (51,7%) человек и недостаток – у 21 (36,2%) и связь с уровнем ПТГ сохранялись и у 58 женщин, завершивших интервенционную часть исследования.

После трех месяцев приема колекальциферола уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин, получавших терапию в дозе 4000 МЕ/сут. (Группа 2), повысился до 36,7 нг/мл [29,1;48,0], а в группе 1 – до 24,3 нг/мл [17,5;29,1]  $p=0,001$  (Рисунок 4).

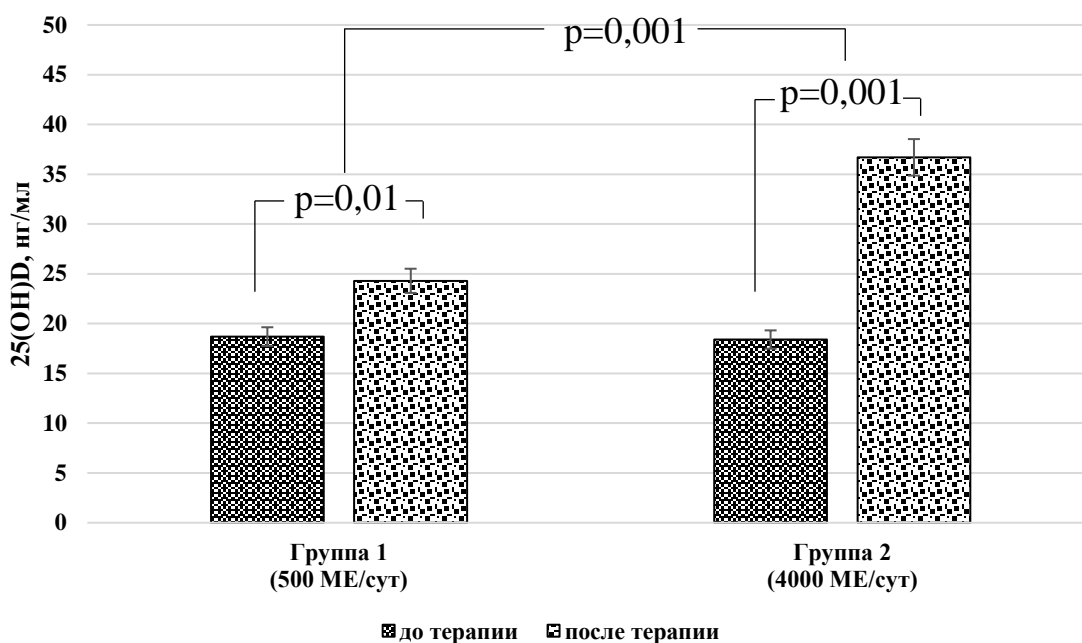


Рисунок 4 – Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с предиабетом на фоне терапии различными дозами колекальциферола

У 22 (73,3%) женщин в Группе 2 уровень 25(OH)D в сыворотке крови достиг нормальных значений ( $\geq 30$  нг/мл), ( $p=0,001$ ). В Группе 1 такая закономерность наблюдалась только у трех (10,7%) человек. При увеличении концентрации 25(OH)D в сыворотке крови произошло закономерное снижение уровня ПТГ. При завершении исследования уровень ПТГ, соответствовавший верхнему тертилю, имели только 10 (14,3%) женщин.

Анализ показателей глюкозы и HbA1c у лиц, закончивших исследование, показал, что в Группе 1 у трех женщин (10,7%) параметры соответствовали диагнозу «сахарный диабет 2 типа», а у двух человек (7,1%) соответствовали норме. В то же время, в Группе 2, где женщины получали колекальциферол в дозе

4000 МЕ в сутки, у 19 (50%) человек наблюдалась нормализация показателей глюкозы ( $p=0,001$ ) (Рисунок 5).

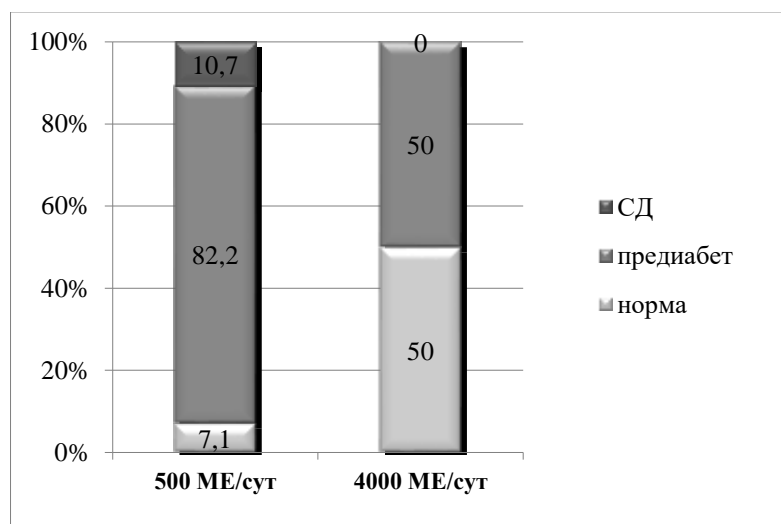


Рисунок 5 – Распределение женщин в зависимости от наличия нарушений метаболизма глюкозы через 3 месяца терапии колекальциферолом

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' ( $p=0,03$ ) у женщин с предиабетом в Группе 2 и отсутствие динамики показателей у женщин в Группе 1. Нами не было установлено изменение расчетных показателей, а именно, значений индекса НОМА-IR, индекса ISI-0,120 и индекса НОМА-В ( $p>0,05$ ) в зависимости от дозы колекальциферола, получаемой в ходе исследования. Однако, у лиц 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 ОТ и ИМТ (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели метаболизма глюкозы, уровень 25(OH)D и паратиреоидного гормона исходно и через 3 месяца терапии различными дозами колекальциферола

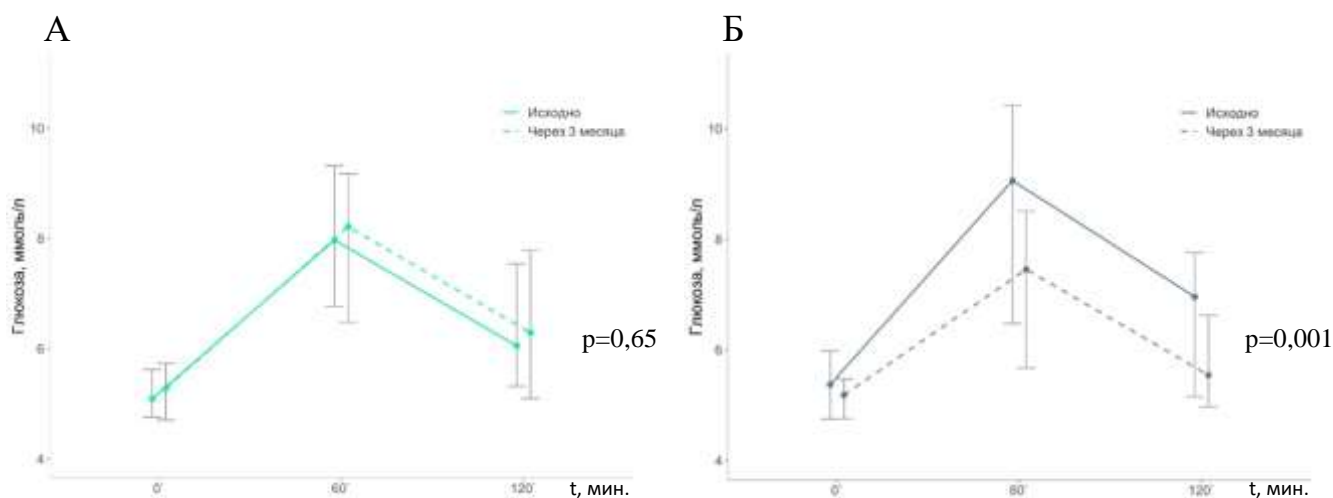
| Параметры                 | 500 МЕ/сут.<br>(Группа 1)<br>n=28<br>Me[25;75] |                        |      | 4000 МЕ/сут.<br>(Группа 2)<br>n=30<br>Me[25;75] |                       |                 |
|---------------------------|--|------------------------|------|---|-----------------------|-----------------|
|                           | До   | После                  | p    | До  | После                 | p               |
| Глюкоза 0',<br>ммоль/л    | 5,1<br>[4,7;5,6]                               | 5,3<br>[4,7;5,8]       | 0,44 | 5,4<br>[4,7;6,0]                                | 5,2<br>[4,8;5,5]      | 0,20            |
| Глюкоза 60',<br>ммоль/л   | 7,9<br>[6,8;9,3]                               | 8,2<br>[6,5;9,2]       | 0,82 | 9,1<br>[6,2;10,5]                               | 7,5<br>[5,6;8,5]      | 0,04            |
| Глюкоза 120',<br>ммоль/л  | 6,1<br>[5,3;7,7]                               | 6,3<br>[5,1;8,0]       | 0,57 | 6,9<br>[5,1;7,8]                                | 5,5<br>[4,9;6,7]      | 0,04<br>*0,06   |
| AUC глюкоза,<br>ммоль/л*ч | 13,1<br>[12,0;14,9]                            | 13,6<br>[11,9;16,3]    | 0,65 | 15,4<br>[11,8;16,7]                             | 12,8<br>[10,9;13,9]   | 0,001           |
| HbA1c, %                  | 5,8<br>[5,7;5,9]                               | 5,8<br>[5,7;6,2]       | 0,84 | 5,9<br>[5,7;6,1]                                | 5,5<br>[5,4;5,6]      | 0,001<br>*0,001 |
| инсулин 0',<br>мкМЕ/мл    | 15,0<br>[9,7;19,6]                             | 12,9<br>[9,6;18,5]     | 0,57 | 10,7<br>[8,2;14,9]                              | 13,4<br>[8,1;16,2]    | 0,86            |
| инсулин 60',<br>мкМЕ/мл   | 88,9<br>[52,8;138,2]                           | 82,5<br>[57,5;136,9]   | 0,68 | 69,9<br>[37,3;120,6]                            | 74,1<br>[52,1;128,4]  | 0,31            |
| инсулин 120',<br>мкМЕ/мл  | 60,3<br>[37,9;124,8]                           | 62,4<br>[27,7;92,0]    | 0,44 | 41,5<br>[23,8;75,1]                             | 64,4<br>[30,3;127,2]  | 0,03            |
| AUC инсулин,<br>мкМЕ/мл*ч | 150,7<br>[85,5;181,7]                          | 114,8<br>[79,4;209,6]  | 0,12 | 96,7<br>[8,2;14,9]                              | 111,3<br>[77,4;188,9] | 0,26            |
| НОМА-IR                   | 3,3<br>[1,8;4,8]                               | 2,9<br>[2,0;4,4]       | 0,57 | 2,3<br>[1,9;3,9]                                | 2,8<br>[1,7;3,8]      | 0,86            |
| ISI-0,120                 | 55,9<br>[52,9;58,1]                            | 56,5<br>[51,5;59,8]    | 0,85 | 55,6<br>[51,5;58,8]                             | 57,3<br>[54,1;59,1]   | 0,58            |
| НОМА-B                    | 176,9<br>[108,8;270,1]                         | 160,7<br>[118,8;214,6] | 0,34 | 131,5<br>[85,5;201,1]                           | 176,7<br>[97,3;286,8] | 0,11            |
| ГПП-1 0',<br>нг/мл        | 4,1<br>[3,4;8,4]                               | 5,3<br>[2,6;6,9]       | 0,68 | 8,6<br>[3,6;14,1]                               | 9,0<br>[4,3;18,1]     | 0,80            |
| ГПП-1 60',<br>нг/мл       | 6,6<br>[2,9;9,0]                               | 4,2<br>[3,5;6,3]       | 0,11 | 6,2<br>[2,6;10,5]                               | 4,8<br>[3,3;14,1]     | 0,21            |
| ГПП-1 120',<br>нг/мл      | 6,9<br>[4,2;9,9]                               | 13,7<br>[4,9;16,9]     | 0,68 | 3,8<br>[2,8;8,7]                                | 5,05<br>[2,3;9,3]     | 0,61            |
| AUC ГПП-1,<br>нг/мл*ч     | 11,8<br>[9,7;14,6]                             | 13,2<br>[9,9;17,2]     | 0,84 | 14,4<br>[8,4;22,4]                              | 15,4<br>[8,9;25,6]    | 0,43            |
| 25(OH)D, нг/мл            | 18,7<br>[11,8;24,7]                            | 24,3<br>[17,5;29,1]    | 0,01 | 18,4<br>[12,7;20,7]                             | 36,7<br>[29,1;48,0]   | 0,001           |
| ПТГ,<br>пг/мл             | 46,1<br>[37,1;58,8]                            | 37,0<br>[26,1;49,4]    | 0,01 | 43,6<br>[36,4;58,2]                             | 32,9<br>[22,2;41,7]   | 0,001           |

## Продолжение таблицы 18

| Параметры                 | 500 МЕ/сут.<br>(Группа 1)<br>n=28<br>Me[25;75] |                     |      | 4000 МЕ/сут.<br>(Группа 2)<br>n=30<br>Me[25;75] |                     |      |
|---------------------------|--|---------------------|------|---|---------------------|------|
|                           | До   | После               | p    | До  | После               | p    |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 31,2<br>[27,3;35,1]                            | 31,2<br>[26,9;35,1] | 0,75 | 30,3<br>[27,2;35,8]                             | 30,5<br>[27,1;35,5] | 0,63 |
| ОТ,<br>см                 | 95<br>[89;105]                                 | 94<br>[89;106]      | 0,62 | 97<br>[87;106]                                  | 96<br>[86;105]      | 0,67 |

Примечание – AUC – area under curve, HbA1c – гликированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ISI-0,120 – индекс чувствительности к инсулину, НОМА-В – индекс функциональной активности β-клеток, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, ПТГ – паратиреоидный гормон, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, \* – достоверность различий показателей через 3 месяца между разными группами

Дополнительно, на основании имеющихся данных, была рассчитана площадь под кривой – AUC для глюкозы и инсулина, и значения показателей были сопоставлены между группами, получавшими различные дозы колекальциферола (Таблица 18, Рисунок 6).





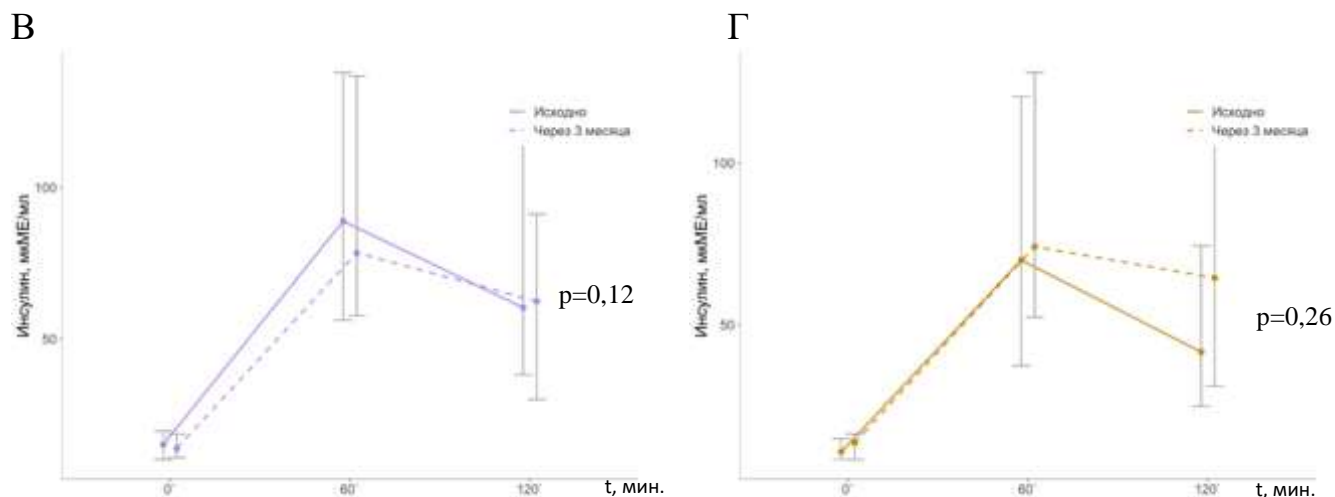


Рисунок 6 – Динамика показателей метаболизма глюкозы на фоне терапии колекальциферолом: А – глюкоза плазмы в Группе 1 (500 МЕ/сутки); Б – глюкоза плазмы в Группе 2 (4000 МЕ/сутки); В – инсулин сыворотки в Группе 1 (500 МЕ/сутки); Г – инсулин сыворотки в Группе 2 (4000 МЕ/сутки)

Как видно из представленных на Рисунке 6 данных, значимое уменьшение площади под кривой (AUC) для глюкозы было характерно только для женщин, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сутки.

Отдельно изучаемые показатели были проанализированы у женщин с исходным дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл) на фоне терапии различными дозами колекальциферола (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели метаболизма глюкозы, уровень 25(OH)D и паратиреоидного гормона исходно и через три месяца терапии колекальциферолом у женщин с предиабетом и исходным дефицитом витамина D (n=30)

| Параметры                | 500 МЕ/сут.<br>(Группа 1)<br>n=12 |                   |      | 4000 МЕ/сут.<br>(Группа 2)<br>n=18 |                  |                 |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------|------|------------------------------------|------------------|-----------------|
|                          | До                                | После             | p    | До                                 | После            | p               |
| глюкоза 0',<br>ммоль/л   | 5,1<br>[4,7;5,5]                  | 5,5<br>[4,8;5,9]  | 0,12 | 5,7<br>[4,9;6,0]                   | 5,2<br>[4,6;5,6] | 0,09            |
| глюкоза 60',<br>ммоль/л  | 7,8<br>[6,6;9,5]                  | 8,2<br>[6,2;10,4] | 0,96 | 9,1<br>[7,1;10,4]                  | 7,5<br>[5,3;8,5] | 0,01            |
| глюкоза 120',<br>ммоль/л | 6,1<br>[5,5;7,6]                  | 6,9<br>[6,3;8,6]  | 0,09 | 6,9<br>[5,1;7,8]                   | 5,8<br>[4,9;6,9] | 0,020<br>*0,004 |

Продолжение таблицы 19

| Параметры                 | 500 МЕ/сут. (Группа 1)<br>n=12 |                       |      | 4000 МЕ/сут. (Группа 2)<br>n=18 |                        |                 |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|------|---------------------------------|------------------------|-----------------|
|                           | До                             | После                 | p    | До                              | После                  | p               |
| HbA1c, %                  | 5,8<br>[5,7;6,1]               | 5,8<br>[5,7;6,2]      | 0,26 | 5,9<br>[5,7;6,1]                | 5,5<br>[5,4;5,6]       | 0,000<br>*0,000 |
| инсулин 0',<br>мкМЕ/мл    | 11,7<br>[9,3;16,1]             | 12,1<br>[9,7;13,5]    | 0,58 | 13,2<br>[8,6;20,0]              | 14,5<br>[10,7;16,3]    | 0,67            |
| инсулин 60',<br>мкМЕ/мл   | 82,2<br>[59,5;137,9]           | 61,8<br>[47,7;125,2]  | 0,17 | 86,4<br>[37,3;202,2]            | 81,2<br>[62,6;161,3]   | 0,83            |
| инсулин 120',<br>мкМЕ/мл  | 54,8<br>[37,8;80,4]            | 62,4<br>[41,8;87,6]   | 0,31 | 60,7<br>[32,3;96,9]             | 71,4<br>[37,0;152,7]   | 0,04            |
| НОМА-IR                   | 2,9<br>[1,8;3,6]               | 2,7<br>[2,2;3,4]      | 0,94 | 2,9<br>[1,9;4,9]                | 3,2<br>[2,1;3,9]       | 0,95            |
| ISI-0,120                 | 55,9<br>[52,5;57,8]            | 54,8<br>[50,8;57,1]   | 0,07 | 55,6<br>[52,3;58,7]             | 57,9<br>[53,8;59,0]    | 0,15            |
| НОМА-B                    | 140,4<br>[97,7;236,5]          | 140,0<br>[96,4;187,1] | 0,18 | 136,4<br>[85,7;217,7]           | 218,9<br>[110,8;293,0] | 0,08            |
| ГПП-1 0',<br>нг/мл        | 5,19<br>[2,6;30,4]             | 2,8<br>[1,4;25,1]     | 0,66 | 7,1<br>[3,6;13,8]               | 8,5<br>[4,1;23,6]      | 0,40            |
| ГПП-1 60',<br>нг/мл       | 5,9<br>[2,2;30,9]              | 3,2<br>[2,2;25,0]     | 0,32 | 7,7<br>[3,1;13,0]               | 4,8<br>[3,2;14,4]      | 0,94            |
| ГПП-1 120',<br>нг/мл      | 6,7<br>[2,6;31,6]              | 10,4<br>[3,7;34,2]    | 0,18 | 6,2<br>[3,0;11,2]               | 4,2<br>[1,9;9,6]       | 0,16            |
| 25(OH)D,<br>нг/мл         | 12,5<br>[10,4;15,0]            | 17,9<br>[15,1;23,5]   | 0,02 | 13,5<br>[9,9;17,3]              | 32,9<br>[28,6;36,3]    | 0,002<br>*0,001 |
| ПТГ,<br>пг/мл             | 53,9<br>[33,6;60,8]            | 42,6<br>[26,2;58,1]   | 0,01 | 47,2<br>[36,4;63,9]             | 30,8<br>[22,4;45,6]    | 0,02            |
| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | 32,0<br>[27,9;34,9]            | 32,0<br>[28,4;34,5]   | 0,45 | 32,4<br>[28,6;37,1]             | 32,3<br>[28,5;36,7]    | 0,47            |
| ОТ,<br>см                 | 98,0<br>[92,0;105,0]           | 97,0<br>[92,0;106,0]  | 0,47 | 101,1<br>[90,3;107,6]           | 101,0<br>[91,3;106,8]  | 0,55            |

Примечание – AUC – area under curve, HbA1c – гликированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ISI-0,120 – индекс чувствительности к инсулину, НОМА-B – индекс функциональной активности β-клеток, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, ПТГ – паратиреоидный гормон, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, \* – достоверность различий показателей через 3 месяца между разными группами

Таким образом, у больных с исходным дефицитом витамина D были выявлены более существенные изменения в показателях метаболизма глюкозы на

фоне терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ в сутки, чем в Группе 1, получавшей терапию в дозе 500 МЕ в сутки.

При сравнительном анализе динамики показателей метаболизма глюкозы, концентрации 25(OH)D и ПТГ между группами, получавшими лечение разными дозами колекальциферола установлены различия следующих параметров: глюкоза 0' ( $p=0,01$ ), глюкоза 60' ( $p=0,03$ ), HbA1c ( $p=0,001$ ), инсулин 120' ( $p=0,018$ ) и 25(OH)D ( $p=0,001$ ). Полученные данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика исследуемых показателей в группах на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах ( $\Delta, \%$ )

| Параметры  | Группа 1<br>(500 МЕ/сут.)<br>Me[25;75] | Группа 2<br>(4000 МЕ/сут.)<br>Me[25;75] | p     |
|--|--|---|-------|
| глюкоза 0'   | 2,6 [-4,8; 11,7]                       | -9,5 [-20,30; 10,56]                    | 0,01  |
| глюкоза 60'  | -0,1 [-13,4; 13,75]                    | -21,03 [-28,67; 40,27]                  | 0,03  |
| глюкоза 120'   | 5,72 [-18,62; 22,26]                   | -9,83 [-24,55; 6,21]                    | 0,24  |
| HbA1c  | 0,00 [-1,75; 5,41]                     | -6,61 [-8,17; -5,26]                    | 0,001 |
| инсулин 0'   | -2,23 [-21,01; 23,86]                  | -0,44 [-29,98; 49,88]                   | 0,44  |
| инсулин 60'  | -13,18 [-33,44; 20,35]                 | 18,39 [-40,79; 41,29]                   | 0,96  |
| инсулин 120'   | 6,59 [-44,47; 25,65]                   | 41,57 [-32,27; 121,53]                  | 0,01  |
| НОМА-IR  | 1,02 [-18,77; 30,29]                   | 1,39 [-44,66; 29,21]                    | 0,27  |
| ISI-0,120  | 0,02 [-2,75; 3,90]                     | 1,87 [-1,93; 8,56]                      | 0,54  |
| НОМА-В   | -14,59 [-42,49; 39,02]                 | 25,27 [-19,12; 149,78]                  | 0,31  |
| ГПП-1 0'   | -19,4 [-77,56; 145,12]                 | -14,58 [-43,87; 85,62]                  | 0,16  |
| ГПП-1 60'  | 6,25 [-51,80; 59,67]                   | 26,09 [-35,46; 154,70]                  | 0,91  |
| ГПП-1 120'   | 51,14 [-11,06; 102,83]                 | -18,83 [-57,79; 79,41]                  | 0,13  |
| 25(OH)D  | 22,86 [15,48; 43,08]                   | 115,1 [78,83; 169,14]                   | 0,001 |
| ПТГ  | -20,59 [-31,91; -9,65]                 | -23,95 [-38,28; -10,62]                 | 0,19  |
| Примечание – AUC – area under curve, HbA1c – гликированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ISI-0,120 – индекс чувствительности к инсулину, НОМА-В – индекс функциональной активности $\beta$ -клеток, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, ПТГ – паратиреоидный гормон |  |   |       |

Анализ динамики показателей метаболизма глюкозы до и после проведенной терапии колекальциферолом у женщин только с исходным дефицитом витамина D

(25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл) представлен в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика показателей метаболизма глюкозы, концентрации 25(OH)D и паратиреоидного гормона через 3 месяца терапии колекальциферолом у больных предиабетом и исходным дефицитом витамина D (n=30) (Δ,%)

| Параметры   | Группа 1<br>(500 МЕ/сут.)<br>n=12<br>Me[25;75] | Группа 2<br>(4000 МЕ/сут.)<br>n=18<br>Me[25;75] | p     |
|---|--|---|-------|
| глюкоза 0'  | 7,39 [-5,08; 11,73]                            | -10,79 [-20,55; 9,35]                           | 0,004 |
| глюкоза 60'   | -0,50 [-9,71; 10,17]                           | 20,67 [-32,57; 1,96]                            | 0,004 |
| глюкоза 120'  | 11,19 [-3,58; 16,58]                           | -10,05 [-22,51; 6,21]                           | 0,006 |
| HbA1c   | 0,65 [-1,27; 5,41]                             | -6,56 [-6,93; -5,26]                            | 0,000 |
| инсулин 0'  | -3,07 [-30,52; 36,19]                          | 4,76 [-25,03; 55,14]                            | 0,09  |
| инсулин 60'   | -14,40 [-40,27; 7,98]                          | -19,50 [-28,71; 2,27]                           | 0,27  |
| инсулин 120'  | 12,35 [-11,86; 36,54]                          | 29,01[-28,39;93,15]                             | 0,23  |
| НОМА-IR   | 3,94 [-25,49; 35,85]                           | 4,96 [-44,66; 26,45]                            | 0,76  |
| ISI-0,120   | -1,85 [-3,15; 0,56]                            | 2,61 [-0,69; 8,12]                              | 0,02  |
| НОМА-B  | -29,21[-43,0; 37,08]                           | 30,23[-15,98;156,46]                            | 0,04  |
| ГПП-1 0'  | -  | 23,61 [-42,39;210,28]                           | -     |
| ГПП-1 60'   | -  | 24,53 [-54,11; 66,84]                           | -     |
| ГПП-1 120'  | -  | -50,09 [-59,95; 22,49]                          | -     |
| 25(OH)D   | 39,25 [17,17; 102,41]                          | 160,92 [96,65; 190,94]                          | 0,002 |
| ПТГ   | -10,09 [-22,87; -4,43]                         | -24,22 [-38,44;-19,02]                          | 0,05  |
| Примечание – AUC – area under curve, HbA1c – гликированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ISI-0,120 – индекс чувствительности к инсулину, НОМА-B – индекс функциональной активности β-клеток, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, ПТГ – паратиреоидный гормон |  |   |       |

Как видно из представленных данных (Таблица 21), у больных предиабетом и исходным дефицитом витамина D (n=30) на фоне терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ в сутки отмечалось как улучшение показателей гликемии, HbA1c, так и увеличение индексов чувствительности тканей к инсулину НОМА-B и ISI-0,120, что не было отмечено у лиц с исходным недостатком или нормальным уровнем

обеспеченности витамином D.

При проведении корреляционного анализа получена отрицательная связь между конечными показателями HbA1c и 25(OH)D ( $R=-0,46$ ;  $p=0,001$ ), а также между  $\Delta$ HbA1c и  $\Delta$ 25(OH)D ( $R=-0,46$ ;  $p=0,001$ ). Данные связи между 25(OH)D и HbA1c имели место как у всех, включенных в данный этап исследования женщин с предиабетом, так и у лиц с исходным дефицитом витамина D ( $R=-0,53$ ,  $p=0,003$ ).

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 в сутки 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 и отсутствием изменений в концентрации ГПП-1 в сыворотке крови. Следует отметить, что наибольшие изменения наблюдались у женщин с предиабетом и исходным дефицитом витамина D.

### **3.5 Поиск оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови, ассоциированного с улучшением показателей метаболизма глюкозы (результаты ROC анализа)**

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.

Расчёт площадей 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 7) 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.

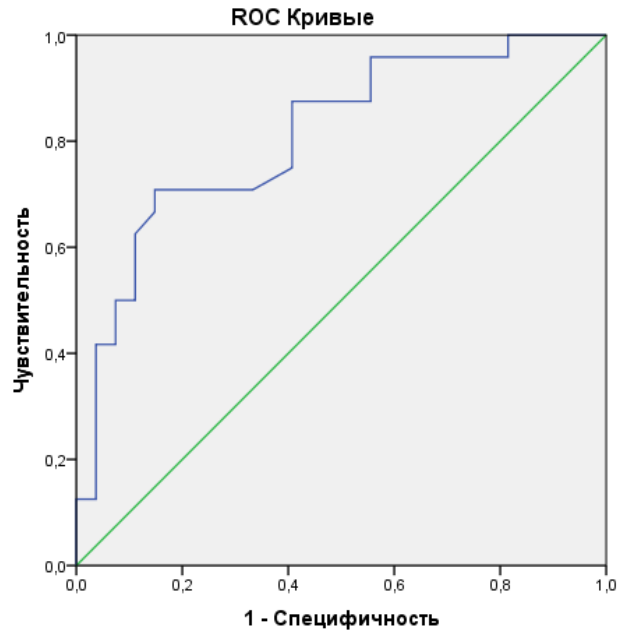


Рисунок 7 – AUC ROC при поиске оптимального порога 25(OH)D, ассоциированного с изменением уровня HbA1c у женщин с предиабетом

Таким образом, результаты статистического анализа подтвердили необходимость достижения уровня 25(OH)D в сыворотке крови как минимум 33,1 нг/мл для реализации его положительного плеiotропного эффекта по отношению к гликемическому контролю.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века» с высокой распространенностью по всему миру, в том числе в развитых странах. В Российской Федерации о распространенности МС можно судить по результатам проведенного в 2012-2014 гг. Всероссийского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, включившего около 20 000 мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет из 12 регионов Российской Федерации. По результатам данного исследования распространенность МС в г. Санкт-Петербург составила 43,9% (критерии IDF, 2006), что соответствовало 48,1%, если использовать критерии IIS, 2009 [17].

По данным нашего исследования за 8-10 лет наблюдения МС сформировался у каждой второй женщины, и его частота составила 52,7%, что оказалось несколько выше ранее полученных данных. Такое незначительное различие показателей может быть объяснено проведением проспективного обследования преимущественно среди женщин уже в постменопаузе в нашей работе. МС в популяции женщин, проживающих в Северо-Западном регионе Российской Федерации, был представлен трехкомпонентным вариантом в 34,2 % случаев, четырехкомпонентным – в 36,7% случаев, а полный МС (пятикомпонентный) был характерен для 29,1%, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [13, 23].

Хорошо известно, что абдоминальное ожирение является основным критерием при диагностике МС и ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [14]. Результаты проведенного нами проспективного исследования подтвердили нарастание на протяжении 8-10 лет показателей ИМТ и ОТ у женщин. В связи с этим закономерно предположить и увеличение встречаемости отдельных компонентов МС, включая артериальную гипертензию и дислипидемию (снижение уровня ХС ЛПВП и увеличение уровня ТГ сыворотки крови). Вместе с тем, мы не выявили значимого прироста количества лиц с абдоминальным ожирением, что, вероятно, обусловлено исходной его высокой

распространенностью. Также мы не установили достоверный прирост лиц с нарушениями углеводного обмена, что может быть объяснено выбранными для этой цели диагностическими критериями.

Несмотря на отрицательную роль абдоминального ожирения, как фактора риска МС и сердечно-сосудистых осложнений, оно может оказывать протективный эффект в отношении костного ремоделирования [116]. С одной стороны, избыточное количество жировой ткани, и вследствие этого увеличение массы тела, оказывая механическое давление на скелет, приводит к повышению МПК [50]. С другой стороны, дисбаланс адипоцитокиновой системы, наблюдающийся при ожирении, а именно повышение уровня лептина, резистина и снижение адипонектина, также может оказывать влияние на скорость костного ремоделирования [41, 42, 116, 121, 130, 164]. Предыдущие исследования показали, как положительные, так и отрицательные корреляционные связи между уровнем лептина и показателями МПК [62]. Так, продемонстрировано, что лептин оказывает как минимум два различных эффекта на костный метаболизм: косвенное ингибирующее действие на остеокластогенез и прямое стимулирующее действие на формирование костной ткани [130, 164]. Обнаружено, что концентрация лептина связана с показателями МПК<sub>L1-L4</sub> и МПК<sub>Neck</sub> независимо от количества жировой массы у женщин в пре- и постменопаузе [146]. Другие исследования с участием женщин в постменопаузе показали, что лептин был связан со снижением резорбции костной ткани после внесения поправки по значению ИМЖ или ИМТ [54]. Вместе с этим существуют и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие связи между уровнем лептина и показателями как МПК, так и маркерами костного ремоделирования [105]. Все это диктует необходимость проведения дополнительных исследований в этой области.

Результаты проведенного исследования показали, что при проспективном наблюдении (8-10 лет) у женщин отмечается снижение МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости: у 5,7% женщины был диагностирован остеопороз, у 34,3% - остеопения. При оценке



композиционного состава тела за данный период наблюдения при расчете показателя ИМЖ подтвердилось увеличение числа лиц с избыточной массой тела и ожирением именно за счет увеличения количества жировой ткани, а также было отмечено снижение количества тощей ткани в динамике. С учетом полученных данных в зависимости от изменения массы тела женщины были разделены на 2 группы для оценки скорости снижения МПК. Было отмечено более медленное снижение МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной или избыточной массой тела. Проведенный корреляционный анализ подтвердил связь между ИМТ и ИМЖ, а также связь между уровнем ИМЖ и лептином. Кроме того, была подтверждена отрицательная корреляционная связь между динамикой лептина и скоростью снижения МПК у женщин с ожирением.

Несомненно, профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение больных ожирением и другими компонентами МС, включая нарушения метаболизма глюкозы, являются важными задачами практической медицины. Выявление новых факторов риска их развития и поиск возможных методов коррекции представляются весьма актуальными. В настоящее время одним из новых модифицируемых факторов риска принято считать дефицит витамина D. Основанием для выделения его в самостоятельный фактор риска или ассоциированный с другими, послужили результаты исследований, продемонстрировавшие наличие у данного нутриента различных плеiotропных эффектов помимо контроля за фосфорно-кальциевым гомеостазом [109, 141, 149, 192]. Как было отмечено ранее, изученные геномные эффекты витамина D, в частности его участие в кодировании генов клеточной дифференцировки и апоптоза, генов иммунной регуляции, генов углеводного и липидного обменов позволяют рассматривать его как защитный фактор, снижающий риск развития онкологических, аутоиммунных, кардиоваскулярных и метаболических заболеваний [5, 59, 85, 96, 175, 182, 187]. Среди последних работ заслуживают внимание результаты исследований, продемонстрировавшие наличие ассоциаций

между дефицитом витамина D и риском развития абдоминального ожирения, СД 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии. Необходимо отметить, что количество работ, посвященных оценке данных взаимосвязей неуклонно растет [35, 49, 101, 127, 138, 152, 170, 193].

Вместе с тем, несмотря на наличие рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D у взрослых» (2016, пересмотр 2021 г.), рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу «Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом» (2016), а также Национальной программы Союза педиатров России «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» проблема недостатка и дефицита витамина D остается актуальной, как во всем мире, так и в Российской Федерации [15, 18, 25, 94]. Сегодня дефицит данного нутриента выделен в отдельный диагноз и по МКБ-10 и соответствует классу IV Эндокринные заболевания, болезни питания и метаболические заболевания (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код E55.9.

Сохраняющаяся высокая распространенность недостатка и дефицита витамина D в Российской Федерации подтверждается результатами недавно опубликованного многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования, проведенного в 10 регионах Российской Федерации (расположенных от 45° до 70° с.ш., включая г. Санкт-Петербург) весной и осенью 2020 г. Согласно данным, представленным в этом исследовании, встречаемость недостатка и дефицита витамина D составила весной 91,4% (61,7% – дефицит, 29,7% – недостаток) и осенью 72,8% (28,8% – дефицит, 44,0% – недостаток). В данный анализ были включены 106 жителей Санкт-Петербурга, не принимавшие ранее препараты витамина D, среди которых средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 19,8 нг/мл, а нормальный уровень обеспеченности был выявлен только у 18,7% [3, 20]. Несмотря на то, что в наше исследование были включены только женщины, еще раз была подтверждена высокая частота

недостатка (30,6%) и дефицита (58,1%) витамина D. Необходимо отметить тот факт, что полученные результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными [2, 4, 7, 16, 19, 21, 22, 29, 32], что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в уровне обеспеченности витамином D в Российской Федерации за последние 8-10 лет [20].

Ставя перед собой задачу оценить влияние исходного уровня обеспеченности витамином D на риск развития отдельных компонентов МС или МС в целом, мы проанализировали наличие или отсутствие ассоциаций между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и антропометрическими данными, показателями метаболизма глюкозы и липидов, значением АД. В настоящем исследовании нами не был подтвержден вклад дефицита витамина D в развитие МС за время проспективного 8-10 летнего наблюдения за 150 женщинами. Для оценки вклада дефицита витамина D в развитие отдельных компонентов МС был проведен дисперсионный анализ, результаты которого продемонстрировали, что дефицит витамина D не оказывает негативного влияния на прогрессирование ожирения или развитие артериальной гипертензии, дислипидемии и полного МС, однако способствует развитию нарушений метаболизма глюкозы.

Ассоциация между дефицитом витамина D и избыточным содержанием жировой ткани является известным фактом, и не зависит от расы, возраста, уровня доходов, сезона обследования, а также регулярности приёма препаратов витамина D и молочных продуктов [120]. Так, взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D была продемонстрирована в мета-анализе, результаты которого показали увеличение распространённости дефицита витамина D на 35% и 24% соответственно у лиц с ожирением и избыточной массой тела по сравнению с лицами с нормальными показателями ИМТ [118]. Похожие результаты были получены и в отечественных работах [8, 27]. Терапия витамином D и повышение уровня 25(OH)D, а следовательно, и активной формы витамина D – кальцитриола, должна способствовать усилению потребления энергии и липолиза в адипоцитах, снижению активности генов адипогенеза и активации генов липолиза, а также

снижению продукции глюкозы и липидов клетками печени [57, 60]. Все эти механизмы лежат в основе снижения массы тела на фоне приема витамина D у больных ожирением, и соответственно, способствуют снижению степени инсулинорезистентности [36, 80]. Однако, в борьбе с ожирением, витамину D скорее можно отвести профилактическую, нежели лечебную роль [184]. Напротив, снижение массы тела без добавления к терапии препаратов колекальциферола может быть ассоциировано с повышением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, что делает связь между уровнем обеспеченности витамином D и количеством жировой массы процессом обоюдным [36, 117, 189].

Вместе с тем, ассоциации между уровнем 25(OH)D и показателями АД, липидного спектра крови остаются весьма противоречивыми, и имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований не позволяют окончательно отнести дефицит витамина D к модифицируемым факторам риска развития АГ и дислипидемии [38, 65, 70, 126, 127, 144]. Так, по данным исследования III NHANES, уровень 25(OH)D в сыворотке ниже 21 нг/мл связан с полуторакартным повышением риска развития артериальной гипертензии – ОШ 1,30 (95% ДИ: 1,13-1,49), гипертриглицеридемии – ОШ 1,47 (95% ДИ: 1,30-1,65), почти двукратным увеличением риска СД 2 типа – ОШ 1,98 (95% ДИ: 1,57-2,51), а также абдоминального ожирения – ОШ 2,29 (95% ДИ: 1,99-2,63) ( $p < 0,01$ ) [127]. Единичные исследователи также же указывают на возможное двукратное увеличение распространенности МС в целом при низком уровне 25(OH)D в сыворотке крови [155, 172]. Учитывая опыт предыдущих исследователей и результаты проспективных наблюдений, мы полагаем, что реализация негативного эффекта дефицита витамина D в отношении МС зависит от длительности наблюдений, и принимая во внимание 8-10 летний период настоящего исследования, считаем, что более длительное наблюдение могло бы повлиять на полученные нами результаты. Наблюдательный характер как проведенного, так и ранее выполненных исследований также не позволяет дать окончательную оценку причинно-следственных связей между уровнем обеспеченности витамином D и

риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с этим, данные, полученные в ходе настоящего исследования, а также анализ литературы позволили рассмотреть дефицит витамина D или точнее достижение его нормального уровня в качестве потенциального резерва профилактики болезней цивилизации, а именно нарушений метаболизма глюкозы.

Гипотеза о возможном вкладе нормального уровня обеспеченности витамином D в снижение риска развития предиабета и СД 2 типа выглядит обоснованной, так как на сегодняшний день доказано участие этого нутриента как в регуляции синтеза инсулина  $\beta$ -клеткой, так и в развитии инсулинорезистентности. Данные механизмы включают, как прямое влияние витамина D, при котором кальцитриол путем повышения чувствительности тканей к инсулину за счет взаимодействия с инсулиновыми рецепторами увеличивает транспорт глюкозы в клетку, так и опосредованное через ПТГ и влияние на концентрацию внутриклеточного кальция [119, 122].

Для изучения представляют интерес механизмы, посредством которых витамин D вовлечен в регуляцию концентрации внутриклеточного кальция, необходимого не только для обеспечения синтеза инсулина, но и выполняющего антиоксидантные свойства, посредством которых он подавляет образование свободных радикалов и защищает  $\beta$ -клетки от цитокин-опосредованного апоптоза и некроза [66, 109, 183].

С учетом полученных в настоящем исследовании результатов о возможном вкладе дефицита витамина D в нарушения метаболизма глюкозы была сформирована группа женщин с нарушениями углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак и/или нарушения толерантности к глюкозе для проведения интервенционного исследования. Был проведен анализ литературы для оценки ранее полученных результатов, а также выбора оптимальной дозы колекальциферола и длительности проводимой терапии. При подготовке к исследованию были учтены предыдущие результаты, включая полученные в Катаре у лиц с предиабетом и тяжелым дефицитом витамина D, где лечение

витамином D не оказало значительного влияния на маркеры метаболизма глюкозы, чувствительность тканей к инсулину и также не было связано с улучшением функции  $\beta$ -клеток [158]. Данные результаты были обсуждены в мета-анализе, посвященном оценке влияния терапии витамином D на показатели гликемического контроля (HbA1c, уровень глюкозы крови натощак и индекс НОМА-IR) у пациентов с СД 2 типа [178]. В то же время, результаты исследований у больных с некомпенсированным СД 2 типа (HbA1c  $\geq$  8%) продемонстрировали положительное влияние приема витамина D на уровень глюкозы в плазме натощак [108]. Необходимо отметить, что данные проспективных исследований о влиянии терапии витамином D на метаболизм глюкозы остаются весьма противоречивыми, и большинство исследователей все-таки являются сторонниками отсутствия положительных эффектов терапии витамином D в отношении показателей метаболизма глюкозы. Объяснением такого мнения могут служить анализ выбора популяции больных, и попытка получить улучшения показателей гликемического контроля у лиц с давним анамнезом и терапией сахарного диабета. Дополнительно, в литературе встречается мнение экспертов, свидетельствующее, что выбранная доза колекальциферола, а также длительность лечения оказывают значительное влияние на окончательные результаты. Так, исследование, проведенное F. Strobel и соавторами, показало, что еженедельное потребление 15000 МЕ колекальциферола пациентами с СД 2 типа (n=43) в течение более 6 месяцев увеличивало уровень 25(OH)D в сыворотке крови, улучшало секрецию инсулина, но не влияло на уровень глюкозы, HbA1c и индекс НОМА-IR. Такие результаты авторы объясняли ограничениями исследования в виде недостаточной дозы и короткого срока наблюдения [69]. В противоположность этим данным, прием суточной дозы колекальциферола в виде 4000 МЕ в течение более 3 месяцев может приводить к значительному снижению инсулинорезистентности и повышению ответа  $\beta$ -клеток в виде глюкозо-стимулированной секреции инсулина [84].

Учитывая все вышесказанное, в настоящем исследовании была выбрана минимально допустимая продолжительность лечения в виде трех месяцев и

минимально эффективная суточная доза колекальциферола – 4000 МЕ. В качестве субъектов исследования мы остановились на пограничных нарушениях, а именно больных с предиабетом. Следует отметить тот факт, что для постановки диагноза нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе были использованы критерии Американской диабетологической ассоциации (ADA), согласно которым уровень глюкозы натощак 100-125 мг/дл (5,6-7,0 ммоль/л) и/или через 2 часа стандартного ПГТТ 140 - 199 мг/мл (7,8-11,0 ммоль/л) и/или уровень HbA1c – 5,7-6,4 % соответствуют диагнозу «предиабет». Такой показатель гликемии натощак аналогичен критериям IIS для диагностики МС, в то время как, уровень глюкозы плазмы натощак и HbA1c для постановки диагноза «предиабет», согласно критериям ВОЗ, выше. Учитывая результаты исследования D2d [181], в настоящую работу были включены лица с меньшими нарушениями, а именно женщинам было достаточно иметь только один из приведенных критериев: повышенный уровень глюкозы плазмы натощак или через 2 часа на фоне ПГТТ или HbA1c в диапазоне 5,7%-6,4%. Выбор такой группы больных позволил по окончании трехмесячного периода наблюдения выявить изменения параметров метаболизма глюкозы в виде снижения уровня глюкозы плазмы крови, снижения уровня HbA1c и повышения уровня инсулина на 120-й минуте ПГТТ. Вместе с тем, изменений в индексах HOMA-IR, ISI-0,120 и HOMA-B по сравнению с субъектами, принимавшими профилактическую дозу колекальциферола (500 МЕ/сут.) за этот период времени выявлено не было. Корреляционный анализ подтвердил, что именно увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, а не изменение массы тела, связано со снижением уровня HbA1c.

Дизайн проведенного интервенционного исследования хоть и был схож с проведенным ранее проспективным рандомизированным интервенционным исследованием D2d, включившим 2423 больных предиабетом (1211 в группу терапии витамином D и 1212 в группу плацебо), но имел свои отличия [181]. Так, как уже упоминалось выше, критерием включения в исследование D2d были наличие минимум двух (из трех) критериев предиабета, в отличие от проведенного

нами исследования, где критерием включения было наличие любого одного из вышеперечисленных. Такие критерии позволили нам включить в исследование лиц с меньшими нарушениями метаболизма глюкозы. Доза терапии колекальциферолом была выбрана схожая и составила 4000 МЕ/сут. Дополнительным важным отличием можно назвать и исходный уровень обеспеченности витамином D у включенных в исследование. Так, уровень 25(OH)D у 42,2% участников D2d соответствовал нормальному уровню обеспеченности витамином D, в то время как в настоящем исследовании большая часть пациентов (86,9%) имела его недостаток или дефицит. Отсутствие влияния терапии колекальциферолом на конечные точки в исследовании D2d дало основание для предположения, что наличие эффекта от терапии препаратами витамина D возможно только у лиц с низким исходным значением 25(OH)D в сыворотке крови и его отсутствие очевидно в условиях нормальных показателей 25(OH)D. Схожие выводы были сделаны и другими авторами, где при оценке метаболизма глюкозы у лиц с исходным дефицитом витамина D было обнаружено снижение HbA1c на фоне приема 50000 МЕ в неделю в течение шести месяцев [76]. Аналогичные результаты были получены группой авторов под руководством M. Tabesh, показавшие снижение уровня базального инсулина, HbA1c, индекса НОМА-IR и увеличение индекса НОМА-В на фоне лечения колекальциферолом в дозе 50000 МЕ/неделю в течение 8 недель только у пациентов с исходным дефицитом витамина D [78].

Таким образом, сравнивая результаты проведенного исследования с ранее опубликованными, хотелось бы отметить тот факт, что терапия колекальциферолом приводила к снижению уровня глюкозы как натощак, так и на фоне ПГТТ через 2 часа, а также уровня HbA1c, что свидетельствовало, в первую очередь, о восстановлении чувствительности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на фоне увеличения до нормальной концентрации 25(OH)D крови. Повышение концентрации инсулина и тенденция к повышению индекса чувствительности ткани к инсулину на фоне ПГТТ после трех месяцев терапии позволяют



предположить, что терапия витамином D и нормализация уровня 25(OH)D в большей степени способствовало улучшению выработки инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой за счет, возможно, изменения концентрации внутриклеточного кальция, что продемонстрировано ранее A.Gil и соавторами [88].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о роли дефицита витамина D в развитии инсулинорезистентности посредством изменения стимуляции экспрессии гена рецептора инсулина, нарушения трансмембранного транспорта глюкозы и снижения активности внутриклеточных транспортеров глюкозы-4 (GLUT-4) в условиях измененной концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , нами не установлено снижение индекса HOMA-IR на фоне терапии [122]. Это не противоречит ранее опубликованным данным и может быть объяснено как небольшой длительностью исследования, так и отсутствием изменений в показателях ИМТ и ОТ за короткий промежуток времени.

Необходимо отметить, что как в настоящем исследовании, так и в ранее проведенных, исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови не являлся критерием включения больных, что в некоторых случаях привело к участию большого количества лиц с нормальным уровнем обеспеченности витамином D. Учитывая сохраняющуюся высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D в Российской Федерации, число лиц с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови в проведенном исследовании оказалось минимальным. Принимая во внимание тот факт, что в исследовании D2d у лиц с исходным уровнем 25(OH)D ниже 12 нг/мл, соответствующим тяжелому дефициту витамина D, терапия колекальциферолом была ассоциирована с уменьшением риска СД 2 типа (ОШ 0,38; 95% ДИ: 0,18-0,8) [181], и полученные нами данные о снижении показателей гликемии и HbA1c через 3 месяца терапии [34], можно предположить, что нормализация уровня обеспеченности витамином D целесообразна в комплексной терапии больных с пограничными нарушениями углеводного обмена и представляет научный и клинический интерес.

Однако, учитывая отсутствие эффекта от терапии витамином D при длительном приеме, например, в 5-летнем исследовании VITAL, еще раз следует отметить тот факт, что эффект от приема витамина D зависит от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови [67, 125, 145, 161] и наиболее перспективной для данной терапии целесообразно считать популяцию с дефицитом или, по крайней мере, с недостатком данного нутриента. Подтверждением этого положения могут служить полученные нами результаты, где у женщин с предиабетом в условиях недостатка и дефицита витамина D снижение показателей гликемии (по данным ПГТТ) и уровня HbA1c наблюдалось в половине процентов случаев на фоне терапии колекальциферолом при достижении нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Такие результаты не являются единичными и согласуются с данными ранее проведенных исследований, в том числе С. Gagnon и соавторов, показавших снижение риска метаболических нарушений на 43% среди лиц с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, соответствовавшего самому высокому квартилю, по сравнению с лицами с самым низким уровнем 25(OH)D, а также снижение риска развития метаболического синдрома на 13% при увеличении концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л [107, 145].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведённого 8-10 летнего проспективного исследования у женщин не установили вклад дефицита витамина D в увеличение риска развития метаболического синдрома. В то же время, позволили показать зависимость развития новых нарушений метаболизма глюкозы (предиабета и сахарного диабета 2 типа) от исходного уровня обеспеченности витамином D. Дополнительно, результаты интервенционного исследования у женщин с предиабетом продемонстрировали положительное влияние терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ в день на показатели гликемии, оцененные уже через три месяца лечения. В связи с этим, низкий уровень 25(OH)D может рассматриваться как дополнительный фактор, участвующий в патогенезе нарушений метаболизма глюкозы, повышающий риск развития сахарного диабета 2 типа, что диктует необходимость расширения показателей для ранней диагностики и своевременного лечения недостатка и дефицита витамина D и включения в группу риска больных предиабетом. Также, следует отметить, что оптимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови для улучшения параметров гликемии следует считать значение 25(OH)D, по крайней мере, не ниже 33,1 нг/мл с, возможно, последующим изменением этого значения по результатам дальнейших интервенционных исследований. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D  | – кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D  |
| 24,25(OH) <sub>2</sub> D | – кальцитроевая кислота, 24,25-дигидроксивитамин D   |
| 25(OH)D                  | – кальцидиол, 25- гидроксивитамин D  |
| β-клетка                 | – бета-клетка поджелудочной железы   |
| Δ                        | – дельта, величина относительного изменения показателя   |
| ADA                      | – American Diabetes Association, Американская диабетическая ассоциация                                   |
| AUC                      | – area under curve, площадь под кривой   |
| BMC                      | – количество костной ткани   |
| CYP24A1                  | – 24-гидроксилаза  |
| CYP27A1                  | – стерол-27-гидроксилаза   |
| CYP27B1                  | – 1-α-гидроксилаза   |
| D <sub>2</sub>           | – эргокальциферол  |
| D <sub>3</sub>           | – колекальциферол  |
| D2d                      | – Vitamin D and Type 2 Diabetes Study  |
| DXA                      | – dual-energy x-ray absorptiometry, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия                     |
| FAT                      | – количество жировой ткани   |
| FGF23                    | – Fibroblast growth factor 23, фактора роста фибробластов-23   |
| HbA <sub>1c</sub>        | – гликированный гемоглобин   |
| HOMA-B                   | – homeostatic model assessment to quantify beta-cell function, индекс функциональной активности β-клеток |
| HOMA-IR                  | – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности HOMA                 |
| IDF                      | – International Diabetes Federation, международная федерация диабета                                     |

|                |  |
|----------------|--|
| ISI-0,120      | – Insulin sensitivity index, индекс чувствительности тканей к инсулину                                       |
| JIS            | – Joint Interim Societies, согласованные критерии метаболического синдрома                                   |
| L1-L4          | – поясничный отдел позвоночника  |
| LEAN           | – количество мышечной ткани  |
| Neck           | – шейка бедренной кости  |
| NHANES         | – National Health and Nutrition Examination Survey, Национальное обследование здоровья и питания             |
| OPG            | – остеопротогерин  |
| PPAR- $\gamma$ | – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом   |
| RANK           | – Receptor activator of nuclear factor kappa-B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета               |
| RANKL          | – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета |
| ROC            | – receiver operating characteristic, кривая операционных характеристик                                       |
| UVB            | – ультрафиолетовые лучи В-типа   |
| VDR            | – Vitamin D receptor, рецептор витамина D  |
| ViDA           | – The Vitamin D Assessment   |
| VITAL          | – VITamin D and OmegA-3 TriaL  |
| АГ             | – артериальная гипертензия   |
| АД             | – артериальное давление  |
| АДд            | – диастолическое артериальное давление   |
| АДс            | – систолическое артериальное давление  |
| АО             | – абдоминальное ожирение   |

|               |  |
|---------------|--|
| ГПН           | – глюкоза плазмы натощак                     |
| ГПП-1         | – глюкагоноподобный пептид-1                 |
| ГР            | – гормон роста                               |
| ИЗМТ          | – избыточная масса тела                      |
| ИЛ            | – интерлейкин                                |
| ИМЖ           | – индекс массы жира                          |
| ИМТ           | – индекс массы тела                          |
| ИПФР-1        | – инсулиноподобный фактор роста-1            |
| МЕ            | – международные единицы                      |
| мРНК          | – матричная рибонуклеиновая кислота          |
| МГТ           | – менопаузальная гормональная терапия        |
| МПК           | – минеральная плотность костной ткани        |
| МС            | – метаболический синдром                     |
| НИЛ           | – научно-исследовательская лаборатория       |
| НГН           | – нарушение гликемии натощак                 |
| НТГ           | – нарушенная толерантность к глюкозе         |
| ОТ            | – окружность талии                           |
| ПГТТ          | – пероральный глюкозотолерантный тест        |
| ПТГ           | – паратиреоидный гормон                      |
| РААС          | – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  |
| СД 2 типа     | – сахарный диабет 2 типа                     |
| ССЗ           | – сердечно-сосудистые заболевания            |
| ТГ            | – триглицериды                               |
| ФНО- $\alpha$ | – фактор некроза опухоли альфа               |
| ХС            | – холестерин                                 |
| ХС ЛПВП       | – холестерин липопротеинов высокой плотности |
| ХС ЛПНП       | – холестерин липопротеинов низкой плотности  |



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №1, S1. – С. 1-144.
2. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области / О.В. Агуреева, Т. Жабрева, Е.А. Скворцова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 47-47.
3. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №7. – С. 21-31.
4. Борисенко, Е.П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области / Е.П. Борисенко, Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 57-61
5. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа / А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 82-87
6. Галстян, Г.Р. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения / Г.Р. Галстян, Е.А. Шестакова, И.А. Складник // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 270-278.
7. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики / Т.А. Спасич, Е.П. Лемешевская, Л.А. Решетник [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – Т. 100, № 6. – С. 44-47.
8. Дефицит витамина D – фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, Е.И. Красильникова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.18, № 1. – С. 25-31.
9. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? / Т.Л.

Каронова, И.А. Шмони́на, А.Т. Андреева [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 49-52.

10. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / Е.А. Добрева, Е.Е. Би́бик, А.К. Еремкина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 63-69.

11. Драпкина, О.М. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний / О.М. Драпкина, С.О. Елиашевич, Р.Н. Шепель // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – Т. 6, № 134. – С. 73-79

12. Калашникова, М. Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения / М. Ф. Калашникова // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2013. – № 6 (55). – С. 52-63.

13. Каронова, Т.Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина Д и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: специальность 14.01.05 "Кардиология": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Каронова Татьяна Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2014. – 341 с.

14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом». – Москва, 2013. – 43 с.

15. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84.

16. Малявская, С.И. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев // *Экология человека*. – 2018. – Т. 356, №1. – С. 60-64.

17. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ).

Обоснование и дизайн исследования / С.А. Бойцов, Е.И. Чазов, Е.В. Шляхто [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – Vol. 16, № 6. – Р. 25-34.

18. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России. – Москва: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.

19. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013-2014 ГГ.) / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 30-34.

20. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 10. – С. 1209-1216.

21. Петрушкина, А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 15-20.

22. Потолицына, Н.Н. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты / Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 376-386.

23. Прогностическая значимость изменения уровня физической работоспособности для оценки благоприятной динамики метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением / А.В. Березина, О.А. Беркович, О.Д. Беяева [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 6. – С. 6-15

24. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода / Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, О.А. Громова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 46-53.

25. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам

подготовленных клинических рекомендаций) / О.М. Лесняк, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С. 403-408.

26. 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 [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – №3. – С. 3-7.

27. 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.

28. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4. – С. 5-53 YavuzErtugrul2009JCDT.

29. Суплотова, Л.А. Статус витамина D у жителей Тюменского региона / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 69-74.

30. Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией / Е.В. Цветкова, Т.Л. Каронова, Е.Ю. Васильева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 562-569.

31. 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.

32. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции / Р.З. Нурлыгаянов, Э.Р. Сыртланов, Т.Б. Минасов, И.В. Борисов // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 7-9.

33. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и

профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392-426.

34. 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.

35. A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders / Z. Miao, S. Wang, Y. Wang [et al.] // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Feb 18. – P. 2656321.

36. A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D status / C. Himbert, J. Ose, M. Delphan [et al.] // Nutrition Research. – 2017. – Vol. 38. – P. 13-26.

37. Aboonabi, A. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis / A. Aboonabi, R.R. Meyer, I. Singh // Journal of Human Hypertension. – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 844-855.

38. Absence of association between vitamin D deficiency and incident metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study / A. Amirbaigloo, F. Hosseinpanah, F. Sarvghadi [et al.] // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2013. – Vol.11, №4. – P.236-242

39. Adipocyte differentiation is regulated by mitochondrial trifunctional protein  $\alpha$ -subunit via sirtuin 1 / H.X. Liu, Y.M. Wang, J.P. Hu [et al.] // Experimental Cell Research. – 2017. – Vol. 357. – P. 271-281.

40. Adipocytes and the regulation of bone remodeling: a balancing act / M.E. Nuttall, F. Shah, V. Singh [et al.] // Calcified Tissue International. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 290-294.

41. Adiponectin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women: controversies / A. Lubkowska, A. Dobek, J. Mieszkowski [et al.] // Disease Markers. – 2014. – doi:10.1155 / 2014 / 975178

42. Adiponectin promotes human jaw bone marrow stem cell osteogenesis / Y. Pu, H. Wu, S. Lu [et al.] // Journal of Dental Research. – 2016. – Vol. 95. – P. 769-775.

43. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study / S. Cheng, J.M. Massaro, C.S. Fox [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol.59, №1. – BellouBelbasis P.242-248
44. Al Mheid, I. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved / I. Al Mheid, A.A. Quyyumi // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 89-100.
45. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. S13-S28.
46. Assessment of insulin sensitivity / resistance / M. Gutch, S. Kumar, S.M. Razi [et al.] // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 160-164.
47. Assessment of the Relationship between Serum Vitamin D and Osteocalcin Levels with Metabolic Syndrome in Non-Osteoporotic Postmenopausal Women / G. Guney, B. Sener-Simsek, A. Tokmak [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. – 2019. – Vol. 79, № 3. – P. 293-299.
48. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and metabolic syndrome in the middle-aged and elderly Chinese population in Dalian, northeast China: a cross-sectional study / T.Z. Weldegiorgis, T.H. Hidru, X.L. Yang [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2020. – Vol. 11. – P. 184-191
49. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review / N.F. Maroufi, P. Pezeshgi, Z. Mortezaia [et al.] // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – doi: 10.1515 / hmbci-2020-0033.
50. Association of obesity with bone mineral density and osteoporosis in adults: a systematic review and meta-analysis / D. Qiao, Y. Li, X. Liu [et al.] // *Public Health*. – 2020. – Vol. 180. – P. 22-28.
51. Association of vitamin D receptor polymorphisms with metabolic syndrome-related components: A cross-sectional study / T. Jin, W. Lu, X. Gong [et al.] // *Journal of*

Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – Vol. 35, № 7. – P. e23829

52. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemc status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000 / N.G. Forouhi, J. Luan, A. Cooper [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 10. – P. 2619-2625.

53. Beneficial Effects of Vitamin D Treatment in an Obese Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis / D. Jahn, D. Dorbath, S. Kircher [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11, №1. – P.77

54. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility / A. Palermo, D. Tuccinardi, G. Defeudis [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 544.

55. Brown, S.J. The Parathyroid Gland and Heart Disease / S.J. Brown, M.D. Ruppe, L.S. Tabatabai // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 49-54.

56. Bugress, E.D. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension / E.D. Bugress, R.G. Hawkins, M. Vatanabe // *American Journal of Hypertension*. – 1990. – Vol. 3, № 12, Pt. 1. – P. 903-905.

57. Calcitriol reduces hepatic triglyceride accumulation and glucose output through Ca<sup>2+</sup> / CaMKK $\beta$  / AMPK activation under insulin-resistant conditions in type 2 diabetes mellitus / S. Cheng, W.Y. So, D. Zhang [et al.] // *Current molecular medicine*. – 2016. – Vol. 16, № 8. – P. 747-758.

58. Carey, R.M. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension / R.M. Carey // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 204-210.

59. Carlberg, C. An update on vitamin D signaling and cancer / C. Carlberg, A. Muñoz // *Seminars in Cancer Biology*. – 2020. – May 30. – <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>.

60. Chang, E. Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes / E. Chang, Y. Kim // *Nutrition*. – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 702-708.

61. Charoenngam, N. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease / N. Charoenngam, M.F. Holick // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2097.
62. Chen, X.X. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases / X.X. Chen, T. Yang // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2015. – Vol. 33. – P. 474-485.
63. Christakos, S. Vitamin D and Bone / S. Christakos, S. Li, J. DeLa Cruz [et al.] // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2020. – Vol. 262. – P. 47-63
64. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. / J. Shi, J. Fan, Q. Su, Z. Yang // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 703.
65. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study / J.R. Lupton, K.F. Faridi, S.S. Martin [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 72-81.
66. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial / B. de Courten, M.P. de Courten, G. Soldatos [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2016. – Vol. 103, № 6. – P. 1426-1433.
67. Dysfunctional immunometabolic effects of vitamin D deficiency, increased cardiometabolic risk. Potential epidemiological alert in America? / M. Rosas-Peralta, M. F. Holick, G. Borrayo-Sánchez [et al.] // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 162-173.
68. Editorial: Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D / P. Pludowski, W.B. Grant, J. Konstantynowicz, M.F. Holick // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 341.
69. Effect of a randomized controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Strobel, J. Reusch, M. Penna-Martinez [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 54-58.
70. Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight / obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized



clinical trials / O. Asbaghi, S. Kashkooli, R. Choghakhori [et al.] // *Obesity Medicine*. – 2019. – Vol. 15. – P. 100124.

71. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial / K.L. Margolis, R.M. Ray, L. Van Horn [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 847-855

72. Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled double-blind clinical trial / S. Salekzamani, H. Mehralizadeh, A. Ghezal [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 1303-1313.

73. Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on serum vitamin D levels / S.E. Makariou, E.N. Liberopoulos, A.P. Agouridis [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 17. – P. 382-386.

74. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis / M. Mazidi, P. Rezaie, H. Vatanparast, A.P. Kengne // *European Journal for Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 93-101.

75. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data / L.A. Beveridge, A.D. Struthers, F.Khan [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2015. – Vol. 175, № 5. – P. 745-754.

76. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): a randomized placebo-controlled trial / Y.H. Krul-Poel, S. Westra, E. Boekel [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 1420-1426.

77. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency / F.A. Randhawa, S. Mustafa, D.M. Khan, S. Hamid // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 881-885.

78. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial

/ M. Tabesh, L. Azadbakht, E. Faghihimani [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57, № 10. – P. 2038-2047.

79. Effects of Vitamin D on Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Cardiac Function in Older People After 1 Year: BEST-D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D) / J. Tomson, H. Hin, J. Emberson [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e005707.

80. Effects of Vitamin D Status and Supplements on Anthropometric and Biochemical Indices in a Clinical Setting: A Retrospective Study / M. Abboud, X. Liu, F. Fayet-Moore [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 3032-3046.

81. Effects of vitamin D supplementation along with endurance physical activity on lipid profile in metabolic syndrome patients: A randomized controlled trial / H.A.M. Farag, M.J. Hosseinzadeh-Attar, B.A. Muhammad [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 1093-1098.

82. Effects of vitamin D supplementation on 25(OH)D concentrations and blood pressure in the elderly: a systematic review and meta-analysis / F. Farapti, C. Fadilla, N. Yogiswara, M. Adriani // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9. – P. 633.

83. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations / L. Duan, L. Han, Q. Liu [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2020. – Vol. 76, № 3. – P. 153-164.

84. Effects of vitamin D supplementation on glucose and insulin homeostasis and incident diabetes among nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Tang, D. Li, Y. Li [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – doi: 10.1155 / 2018 / 7908764.

85. El-Sharkawy, A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications / A. El-Sharkawy, A. Malki // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 14. – P. 3219.

86. Fatma, H. Association of Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population / H. Fatma, S.N. Abdul // *African Health*

Sciences. – 2019. – Vol.19, №2. – P.2164-2171

87. Forman, J.P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women / J.P. Forman, G.C. Curhan, E.N. Taylor // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 828-832.

88. Gil, A. Vitamin D: classic and novel actions / A. Gil, J. Plaza-Diaz, M.D. Mesa // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 87-95

89. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

90. Global Health Estimates: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. – Geneva: World Health Organization, 2020.

91. Grimes, D.S. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease / D.S. Grimes, E. Hindle, T. Dyer // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 89, № 8. – P. 579-589.

92. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640-1645.

93. He, S. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis / S. He, X. Hao // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 19. – P. e15284

94. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline / M.F. Holick // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 9. – P. 1911-1930.

95. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.

– 2017. – Vol. 18, №2. – P.153-165.

96. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review / D. Gallo, L. Mortara, M.B. Gariboldi [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 413-429

97. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Wang, N. Xia, Y. Yang, D.Q. Peng // *Lipids in Health and Disease*. – 2012. – Vol. 11. – P. 42.

98. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system / D. Santoro, D. Caccamo, S. Lucisano [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – doi: 10.1155/2015/145828.

99. Kao, T.W. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics / T.W. Kao, C.C. Huang // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 6862.

100. Kojta, I. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance / I. Kojta, M. Chacinska, A. Blachnio-Zabielska // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1305

101. Latic, N. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure / N. Latic, R.G. Erben // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6483.

102. LeClair, B.M. Vitamin D Supplementation and All-Cause Mortality / B.M. LeClair, C. Si, J. Solomon // *American Academy of Family Physicians*. – 2020. – Vol. 102, № 1. – Online.

103. Lee, K. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis / K. Lee, J. Kim // *Nutrition Research and Practice*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 329-345

104. Lips, P. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society / P. Lips // *European Journal of Endocrinology*. – 2019. – Vol.180, №4. –

P.23-54.

105. López-Gómez, J.J. Impact of obesity on bone metabolism / López-Gómez J.J., Pérez Castrillón J.L., de Luis Román D.A. // *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. – 2016. – Vol. 63, № 10. – P. 551-559.

106. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome in China / Y. Lu, M. Liu, Y. Pei [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 13790-13796.

107. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab) / C. Gagnon, Z.X. Lu, D.J. Magliano [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – P. 1953-1961.

108. Management of endocrine disease: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Y.H. Krul-Poel, M.M. Ter Wee, P. Lips [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, № 1. – P. 1-14.

109. Marino, R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D / R. Marino, M. Misra // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1460-1487.

110. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi, J.L. Mehta // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 215-225.

111. Mozos, I. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases / I. Mozos, O. Marginean // *BioMed Research International*. – 2015. – doi: 10.1155/2015/109275.

112. Negrea, L. Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? / L. Negrea // *Kidney Disease (Basel)*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 59-68.

113. Ness, G.C. Physiological feedback regulation of cholesterol biosynthesis: Role of translational control of hepatic HMG-CoA reductase and possible involvement

of oxysterols / G.C. Ness // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – Vol.1851, №5. – P.667-673

114. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment / S. Christakos, J. Li S., J. De La Cruz [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 98. – P. 112-120.

115. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density / P.Y. Liu, J.Z. Ilich, K. Brummel-Smith, S. Ghosh // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2014. – Vol. 5, № 11. – P. 1452-1463.

116. Obesity and Bone Health: A Complex Link / J. Hou, C. He, W. He [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 600181.

117. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty / S. Migliaccio, A. Di Nisio, C. Mele [et al.] // *International Journal of Obesity Supplements*. – 2019. – Vol. 9, №1. – P. 20-31

118. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P.R Costa, A.M. Assis [et al.] // *Obesity reviews*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 341-349.

119. Obesity: relationship between vitamin D deficiency, obesity and sclerostin as a novel biomarker of bone metabolism / E.Z. Azzam, M.N. Ata, D.N. Younan [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. – 2019. – Vol.17. – P.100197

120. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents / L.S. Greene-Finestone, D. Garriguet, S. Brooks, [et al.] // *Paediatrics and child health*. – 2017. – Vol. 22, № 8. – P. 438-444.

121. Pal China, S. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism / S. Pal China, S. Sanyal, N. Chattopadhyay // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 112. – P. 116-131.

122. Payankulam, S. Transcriptional regulation of INSR, the Insulin Receptor Gene / S. Payankulam, A.M. Raicu, D.N. Arnosti // *Genes Basel*. – 2019. – Vol.10, №12. – P.984.

123. Perna, S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs?

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Perna // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 7. – P. 368.

124. Piotrowska, K. Bone Marrow Adipocytes-Role in Physiology and Various Nutritional Conditions in Human and Animal Models / K. Piotrowska, M. Tarnowski // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1412.

125. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women / A.G. Pittas, Q. Sun, J.E. Manson [et al.] // *Diabetes care*. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 2021-2023

126. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension / J.P. Forman, E. Giovannucci, M.D. Holmes [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 1063-1069.

127. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins, M. Wolf, D. Pan [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167, № 11. – P. 1159-1165.

128. Prevalence of vitamin D deficiency and association with metabolic syndrome in a Qatari population / K. Al-Dabhani, K.K. Tsilidis, N. Murphy [et al.] // *Nutrition and Diabetes*. – 2017. – Vol.7, №4. – P.263

129. Reed, J. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives / J. Reed, S. Bain, V. Kanamarlapudi // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2021. – Vol. 14. – P. 3567-3602.

130. Reid, I.R. Effects of Leptin on the skeleton / I.R. Reid, P.A. Baldock, J. Cornish // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39. – P. 938-959.

131. Reis, J.P. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults / J.P. Reis, D. von Mühlen, E.R. Miller 3rd. // *European Journal of Endocrinology*. – 2008. – Vol. 159, № 1. – P. 41-48.

132. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults / F. Kaseb, K. Haghighifard, M.S.

Salami, A. Ghadiri-Anari // *Acta Medica Iran.* – 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 399-403.

133. Relationship between vitamin D level and the incidence of metabolic syndrome in adults in Chengdu city: a prospective cohort study / Y. Gao, X. Ran, Y. Ren [et al.] // *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1121-1126.

134. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults / T.L. Karonova, E.N. Grineva, O.D. Belyaeva [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 448.

135. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) / J.E. Compston, J. Flahive, D.W. Hosmer [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 487-493.

136. Relationships between circulating 25(OH) vitamin D, leptin levels and visceral adipose tissue volume: results from a 1-year lifestyle intervention program in men with visceral obesity / A. Gangloff, J. Bergeron, I. Lemieux [et al.] // *International Journal of Obesity (Lond).* – 2020. – Vol. 44, № 2. – P. 280-288.

137. Relationships between Vitamin D<sub>3</sub> and Metabolic Syndrome / S. Wieder-Huszla, A. Jurczak, M. Szkup [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 175.

138. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses / V. Bellou, L. Belbasis, I. Tzoulaki, E. Evangelou // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0194127.

139. Role of Vitamin D in Colorectal Cancer: A Holistic Approach and Review of the Clinical Utility / M. Javed, A. Althwanay, F. Ahsan [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10734.

140. Sabatini, P.V. Friend and foe:  $\beta$ -cell Ca<sup>2+</sup> signaling and the development of diabetes / P.V. Sabatini, T. Speckmann, F.C. Lynn // *Molecular Metabolism.* – 2019. – Vol.21, №1. – P.12.



141. Saponaro, F. An Update on Vitamin D Metabolism / F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6573.
142. Scragg, R. Emerging evidence of thresholds for beneficial effects from vitamin D supplementation / R. Scragg // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 561
143. Selected adipose tissue hormones, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in postmenopausal obese women / Z. Ostrowska, E. Świątochowska, B. Marek [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2014. – Vol. 65, № 6. – P. 438-448.
144. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but not predict future hypertension / R. Jorde, Y. Figenschau, N. Emaus [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 792-798.
145. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian 107 Diabetes, Obesity and Lifestyle study) / C. Gagnon, Z.X. Lu, D.J. Magliano [et al.] // *Diabetes care*. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 1133-1138.
146. Serum leptin, adiponectin and ghrelin concentrations in post-menopausal women: Is there an association with bone mineral density? / V. Mpalaris, P. Anagnostis, A.D. Anastasilakis [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 88. – P. 32-36.
147. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, R. Ziaei [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. e13134.
148. Sirtuins in glucose and lipid metabolism / X. Ye, M. Li, T. Hou [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1845
149. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 1109-1151.
150. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes / A.G. Pittas, M. Chung, T. Trikalinos [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 152, № 5.

– P. 307-314.

151. Szymczak-Pajor, I. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11, №4. – P.794.

152. Szymczak-Pajor, I. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders / I. Szymczak-Pajor, J. Drzewoski, A. Śliwińska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6644.

153. The association between vitamin D and health-related quality of life in Korean adults / J.S. Kim, Y.E. Choi, J.K. Baek [et al.] // *Korean journal of family medicine*. – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 221-227.

154. The association of VDR polymorphisms and type 2 diabetes in older people living in community in Santiago de Chile / B. Angel, L. Lera, C. Márquez, C. Albala // *Nutrition and Diabetes*. – 2018. – Vol.8, №1. – P.31

155. The associations of vitamin D status and dietary calcium with the metabolic syndrome: an analysis of the Victorian Health Monitor survey / P.K. Pannu, Y. Zhao, M.J. Soares [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2017. – Vol. 20. – P. 1785-1796.

156. The effect of changing serum 25-hydroxyvitamin D concentrations on metabolic syndrome: a longitudinal analysis of participants of a preventive health program / T.M. Pham, J.P. Ekwaru, S. Setayeshgar, P.J. Veugelers // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 7271-7284.

157. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis / N. Mirhosseini, H. Vatanparast, M. Mazidi, S.M. Kimball // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol. 102, № 9. – P. 3097-3110.

158. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial / M. Al Thani, E. Sadoun, A. Sofroniou [et al.] // *BMC Nutrition*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 46

159. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and

Parathyroid Hormone / M.H. Zheng, F.X. Li, F. Xu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 539.

160. The IVVY Motif and Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor (TRAF) Sites in the Cytoplasmic Domain of the Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B (RANK) Cooperate to Induce Osteoclastogenesis / J. Jules, S. Wang, Z. Shi [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 290, № 39. – P. 23738-23750.

161. The VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 1. – P. 23-32.

162. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights / J.W. Pike, M.B. Meyer, S.M. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127, № 4. – P. 1146-1154.

163. Tuckey, R.C. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover / R.C. Tuckey, C.Y.S. Cheng, A.T. Slominski // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 186. – P. 4-21.

164. Upadhyay, J. The role of leptin in regulating bone metabolism / J. Upadhyay, O.M. Farr, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 105-113.

165. Update on the Crosstalk Between Adipose Tissue and Mineral Balance in General Population and Chronic Kidney Disease / V. Karava, A. Christoforidis, A. Kondou [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 696942.

166. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases / F.F. Han, Y.L. Lv, L.L. Gong et.al // *Lipids in Health and Disease*. – 2017. – Vol.16, №1. – P.157.

167. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease / M. Fronczek, J.K. Strzelczyk, T. Osadnik [et al.] // *Disease Markers*. – 2021. – doi: 10.1155/2021/8832478.

168. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study / C.T. Liu, K.E. Broe, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 143-150.

169. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review

and Meta-analysis / P. Yao, D. Bennett, M. Mafham, X. Lin [et al.] // JAMA network open. – 2019. – Vol. 2, № 12. – P. e1917789.

170. Vitamin D and cardiovascular health / F. de la Guía-Galipienso, M. Martínez-Ferran, N. Vallecillo [et al.] // Clinical Nutrition. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 2946-2957.

171. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis / A.M. Surdu, O. Pînzariu, D.M. Ciobanu [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 172.

172. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D / J.E. Park, P.B.T. Pichiah, Y.S. Cha // Journal of Obesity & Metabolic Syndrome. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 223-232.

173. Vitamin D deficiency and non-lipid biomarkers of cardiovascular risk / K.F. Faridi, J.R. Lupton, S.S. Martin [et al.] // Archives of Medical Science. – 2017. – Vol. 13. – P. 732-737.

174. Vitamin D deficiency in relation to general and abdominal obesity among high educated adults / M. Mansouri, A. Miri, M. Varmaghani [et al.] // Eating and Weight Disorders. – 2019. – Vol.24, №1. – P.83-90

175. Vitamin D Effects on Cell Differentiation and Stemness in Cancer / A. Fernández-Barral, P. Bustamante-Madrid, G. Ferrer-Mayorga [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2413.

176. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study / G.J. Fung, L.M. Steffen, X. Zhou [et al.] // Clin Nutr. – 2012. – Vol.96, №1. – P.24-29

177. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review / B.E. Alathari, A. Sabta, C.A. Kalpana [et al.] // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. – 2020. – Vol. 19. – P. 1701-1729.

178. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review / R.K.F. Santos, P.N. Brandão-Lima, R.M. Tete [et al.] // Diabetes / Metabolism Research and Reviews. – 2018. – Vol. 34, № 3. – doi: 10.1002 /

dmrr.2969.

179. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment / L.J. Dominguez, M. Farruggia, N. Veronese, M. Barbagallo // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 255.

180. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study / A. Vitezova, M.C. Zillikens, T.T. van Herpt [et al.] // *Endocrinology*. – 2015. – Vol.172, №3. – P.327-335

181. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes / A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes, P. Sheehan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 6. – P. 520-530.

182. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Keum, D.H. Lee, D.C. Greenwood[et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 733-743.

183. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial / B. de Courten, A. Mousa, N. Naderpoor [et al.] // *Trials*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 335-347.

184. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial / A. Mousa, N. Naderpoor, M.P. de Courten [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2017. – Vol. 105, № 6. – P. 1372-1381

185. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study / S.K. Jassal, M. Chonchol, D. von Mühlen [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 123, № 12. – P. 1114-1120.

186. Vitamin D: And its role in breast cancer / M. de La Puente-Yagüe, M.A. Cuadrado-Cenzual, M. Ciudad-Cabañas [et al.] // *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 34, № 8. – P. 423-427.

187. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications / M. Medrano, E. Carrillo-Cruz, I. Montero [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 2663.

188. Vranić, L. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? / L. Vranić, I. Mikolašević, S. Milić // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 541.
189. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women / C. L. Rock, J. A. Emond, S. W. Flatt [et al.] // *Obesity*. – 2012. – Vol. 20. – P. 2296-2301.
190. Wimalawansa, S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality / S.J. Wimalawansa // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 29-43.
191. Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / M.D. Witham, M.A. Nadir, A.D. Struthers // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 10. – P. 1948-1954
192. Zendehdel, A. Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskeletal diseases / A. Zendehdel, M. Arefi // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2019. – Vol. 120, № 6. – P. 8829-8840.
193. Zhao, G. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006 / G. Zhao, E.S. Ford, C. Li // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 344-347.