

# Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом

А.Т. Андреева<sup>✉1</sup>, В.И. Гаврилова<sup>1</sup>, А.О. Устюжанина<sup>2</sup>, А.А. Быстрова<sup>1,2</sup>, М.А. Кокина<sup>1</sup>, Т.Л. Каронова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉arabicaa@gmail.com

## Аннотация

В последние годы все больше внимания уделяется роли витамина D в регуляции метаболизма глюкозы и возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа с помощью терапии колекальциферолом, однако оптимальные дозы препарата до настоящего времени не определены.

**Цель.** Оценить влияние терапии разными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы у пациентов с предиабетом.

**Материалы и методы.** В исследовании включены 70 женщин в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 53,5±6,4 года) с подтвержденным диагнозом предиабета, не принимающих витамин D и не имеющих заболеваний, влияющих на его метаболизм. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n=32) получала терапию колекальциферолом в дозе 500 МЕ/сут, 2-я (n=38) – 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. Проведена оценка сопутствующих заболеваний, применяемой терапии, антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии, индекс массы тела). До начала приема колекальциферола и через 3 мес лечения всем пациентам выполнен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с забором венозной крови в точках 0', 60', 120'. Показатели глюкозы плазмы оценивались глюкозооксидазным методом, инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 – методом иммуноферментного анализа. Рассчитаны индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120) и функциональной активности β-клеток (НОМА-B). Уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определялся методом ионообменной хроматографии. Значения 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] и паратиреоидного гормона в сыворотке крови оценивались иммунохемилюминесцентным методом.

**Результаты.** Исследование завершили 58 пациентов. До начала лечения у большинства женщин (87,9%) выявлен дефицит или недостаток витамина D. Через 3 мес терапии колекальциферолом повысился уровень 25(OH)D и снижение концентрации паратиреоидного гормона наблюдалось в обеих группах (p=0,01). Нормальных значений 25(OH)D в сыворотке крови достигли 9 (28,1%) пациентов из 1-й группы (500 МЕ/сут) и 22 (73,3%) пациента – из 2-й (4000 МЕ/сут). Снижение уровня HbA<sub>1c</sub> (p=0,001) и глюкозы плазмы в точках 60' (p=0,04) и 120' (p=0,04), повышение уровня инсулина в точке 120' (p=0,03) и прирост значения индекса НОМА-B (25,3%) в конце исследования наблюдались только у пациентов, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сут. Через 3 мес терапии у 19 (50%) женщин из 2-й группы (4000 МЕ/сут) уровни глюкозы и HbA<sub>1c</sub> соответствовали нормальным значениям, в то время как в 1-й группе (500 МЕ/сут) только у 2 (7,1%) пациенток эти показатели были в пределах нормы (p=0,001).

**Выводы.** Терапия колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес сопровождается повышением уровня витамина D и улучшением показателей метаболизма глюкозы у женщин с предиабетом.

**Ключевые слова:** предиабет, витамин D, глюкоза, инсулин, 25(OH)D, колекальциферол.

**Для цитирования:** Андреева А.Т., Гаврилова В.И., Устюжанина А.О. и др. Эффекты терапии витамином D на показатели метаболизма глюкозы у больных предиабетом. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200115

Original Article

## Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism in patients with prediabetes

Alena T. Andreeva<sup>✉1</sup>, Valeriya I. Gavrilova<sup>1</sup>, Anna O. Ustyuzhanina<sup>2</sup>, Anna A. Bystrova<sup>1,2</sup>, Maria A. Kokina<sup>1</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉arabicaa@gmail.com

## Abstract

There have been an increasing number of investigations on the role of vitamin D in glucose metabolism and the possibility of type 2 diabetes prevention with cholecalciferol but the optimal doses have not been determined yet.

**Aim.** To assess the effect of cholecalciferol therapy at various doses on glucose metabolism in patients with prediabetes.

**Materials and methods.** The study included 70 women aged 40 to 62 years (mean age 53.5±6.4 years) with prediabetes not taking vitamin D and without diseases affecting its metabolism. Patients were randomized into two groups: group 1 (n=32) received cholecalciferol 500 IU/day, group 2 (n=38) – 4000 IU/day for three months. Anthropometric data, comorbidities, and concomitant medications were assessed. Before and after three months of cholecalciferol therapy all patients underwent a standard oral glucose tolerance test with venous blood sampling at points 0', 60', and 120'. Plasma glucose was evaluated by the glucose oxidase method, insulin and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) – by enzyme-linked immunosorbent assay. The indices of insulin resistance (НОМА-IR), insulin sensitivity (ISI-0,120) and functional activity of β-cells (НОМА-B) were calculated. Glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was determined by ion exchange chromatography. Serum 25-hydroxycalciferol [25(OH)D] and parathyroid hormone (PTH) were evaluated by the chemiluminescent immunoassay.

**Results.** Fifty-eight patients completed the study. Initially most women (87.9%) had vitamin D deficiency or insufficiency. After three months of cholecalciferol therapy, an increase in 25(OH)D and decrease in PTH concentration were found in both groups (p=0.01). Normal values of serum 25(OH)D were reached by 9 patients (28.1%) from group 1 (500 IU/day) and 22 patients (73.3%) from group 2 (4000 IU/day). Reduction in HbA<sub>1c</sub> (p=0.001) and plasma glucose at points 60' (p=0.04) and 120' (p=0.04), increase in insulin level at point 120' (p=0.03) and gain in НОМА-B index (25.3%) at the end of the study were observed only in patients taking 4000 IU of cholecalciferol daily. After three months of therapy in 19 women (50%) from group 2 glucose and HbA<sub>1c</sub> levels corresponded to normal values while only 2 patients (7.1%) from group 1 had these parameters within normal ranges (p=0.001).

**Conclusions.** Treatment with 4000 IU of cholecalciferol per day for three months is associated with increase in vitamin D level and glucose metabolism improvement in women with prediabetes.

**Key words:** prediabetes, vitamin D, glucose, insulin, 25(OH)D, cholecalciferol.

**For citation:** Andreeva A.T., Gavrilova V.I., Ustyuzhanina A.O. et al. Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism in patients with prediabetes. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200115

Хорошо известно, что дефицит витамина D широко распространен во всем мире и, по данным исследований, встречается у 20% населения Северной Европы, у 30–60% в других европейских регионах и до 80% в странах Ближнего Востока. В том числе тяжелый дефицит [25(OH)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл] обнаруживается более чем у 10% жителей стран Европы [1]. Данные отечественных исследований сопоставимы с результатами, полученными в европейских странах, и свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D в Российской Федерации независимо от географической широты, национальных особенностей и образа жизни [2, 3].

Несмотря на то, что витамин D относится к основным регуляторам фосфорно-кальциевого обмена, сегодня активно изучаются его внескелетные плеiotропные эффекты. С учетом увеличения в мире лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) интерес представляет изучение метаболических эффектов витамина D, а именно вклад в развитие инсулинорезистентности, гипергликемии и нарушений липидного обмена. По данным экспертов, по меньшей мере 366 млн человек страдают СД, с прогнозами ежегодного роста и достижения цифры 552 млн к 2030 г. [4]. Учитывая высокую социально-экономическую значимость СД, поиск новых факторов риска, а также профилактических мер представляется чрезвычайно актуальным.

Сегодня роль витамина D в отношении нарушений метаболизма глюкозы довольно неоднозначна. В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь между, с одной стороны, низким уровнем 25(OH)D, и с другой – повышением глюкозы плазмы крови, резистентности тканей к инсулину, а также дисфункцией  $\beta$ -клеток [5–7]. Вместе с тем повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в условиях дефицита витамина D, по мнению некоторых авторов, самостоятельно может приводить к повышению инсулинорезистентности [8]. Известно, что многие биологические эффекты витамина D осуществляются через взаимодействие со специфическим одноименным рецептором витамина (VDR), при связывании с которым витамин D контролирует экспрессию многих генов, включая ген инсулина, а также субстрат рецептора инсулина в периферических тканях [9, 10]. Считается, что активная форма витамина D – кальцитриол [1,25(OH)2D] – напрямую повышает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения экспрессии матричной РНК инсулиновых рецепторов и увеличения транспорта глюкозы в клетку [11, 12]. Также витамин D может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину опосредованно, изменяя внутриклеточную концентрацию кальция и тем самым стимулируя активность транспортеров глюкозы [12, 13]. В то же время увеличение внутриклеточного кальция в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, влияние на кальцийсвязывающий белок кальбиндин [14, 15] и активация кальцийзависимой эндопептидазы, преобразующей проинсулин в активный инсулин, в условиях нормального уровня 25(OH)D способствуют повышению концентрации инсулина в ответ на гипергликемию [15–17]. 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 [18].

Кроме описанных механизмов, единичные данные свидетельствуют о возможных эффектах витамина D в отношении концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующего глюкозозависимую секрецию инсулина  $\beta$ -клетками. Так, по данным экспериментального исследования, проведенного P. Enciso и соавт., у мышей в возрасте 30–34 нед терапия колекальциферолом была ассоциирована с улучшением гликемического контроля и увеличением сек-

реции инсулина посредством увеличения экспрессии транспортера глюкозы 4-го типа (GLUT-4) и повышения концентрации ГПП-1. Основываясь на полученных результатах, авторы предположили, что у взрослых мышей прием витамина D стимулирует секрецию ГПП-1 [19]. Однако результаты клинических исследований не подтвердили этой теории, и при терапии колекальциферолом в дозе 50 000 МЕ/нед в течение 8 нед у больных СД 2 не выявили изменений уровня ГПП-1, несмотря на увеличение концентрации 25(OH)D в крови [20].

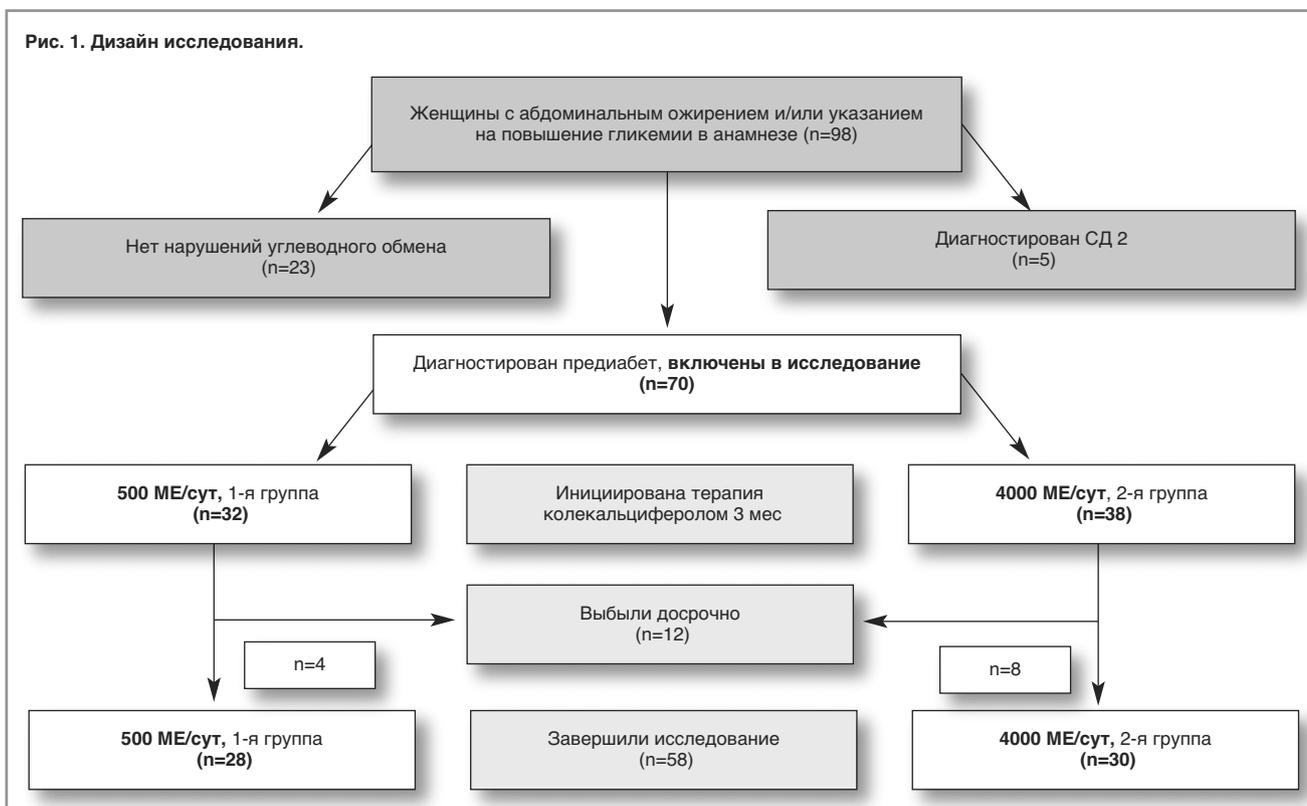
Таким образом, противоречивость данных уже проведенных исследований и наличие ассоциаций между уровнем витамина D с разными показателями метаболизма глюкозы [21, 22] объясняют интерес к проведению новых проспективных исследований с использованием разных доз колекальциферола для профилактики и лечения больных СД 2. Результаты как фундаментальных, так и интервенционных исследований остаются весьма противоречивыми. Если общепопуляционные профилактические дозы, а также дозы для больных ожирением уже хорошо отработаны [23, 24], то оптимальные дозировки колекальциферола, обеспечивающие положительное влияние на метаболизм глюкозы, остаются предметом дискуссий. Для практикующих врачей интерес представляют результаты использования колекальциферола в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении более 2 лет у лиц с предиабетом, которые продемонстрировали отсутствие снижения риска развития СД 2 [25, 26]. Такие результаты вызвали много вопросов у экспертов, занимающихся проблемой дефицита витамина D во всем мире. Тщательный анализ данных показал, что назначение колекальциферола лицам с исходно нормальным уровнем обеспеченности витамином D действительно не оказывает протективного эффекта в отношении риска развития СД 2, однако у лиц с недостатком или дефицитом данного нутриента прием витамина D ассоциирован с положительными эффектами. Таким образом, принимая во внимание широкую распространенность недостатка и дефицита витамина D во всем мире, включая и РФ, представляется крайне актуальным изучение эффектов терапии колекальциферолом как у больных СД, так и при пограничных состояниях.

Цель – оценить влияние терапии разными дозами колекальциферола на показатели метаболизма глюкозы у лиц с предиабетом.

## Материалы и методы

Девяносто восьми женщинам с абдоминальным ожирением или указанием на повышение уровня глюкозы в анамнезе и подписавшим информированное согласие проведено стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) и оценен уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). По результатам обследования у 70 человек выявлены нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе, у 5 (5,1%) человек диагностирован СД 2, у 23 (23,5%) – получены нормальные показатели гликемии. В настоящее исследование были включены только 70 (71,4%) больных предиабетом в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст 53,5±6,4 года). Оценка степени нарушений углеводного обмена проводилась согласно критериям Американской диабетической ассоциации (ADA, 2019) [27], где за предиабет принимались значения гликемии натощак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л и/или через 2 ч в ходе ГТТ 7,8–11,0 ммоль/л и/или HbA<sub>1c</sub> – 5,7–6,4%. Диагноз предиабета устанавливался при наличии хотя бы одного из представленных критериев. В исследование не включались женщины, имеющие заболевания, влияющие на метаболизм витамина D, а также лица, регулярно принимающие колекальциферол как в монотерапии, так и в составе поливитаминовых комплексов.

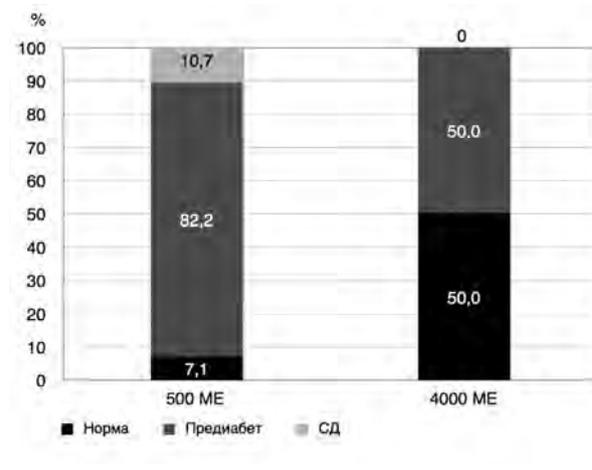
Рис. 1. Дизайн исследования.



Всем включенным в исследование проведено антропометрическое обследование: измерение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (см). На основании показателей роста и массы тела рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле А. Quetelet: масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> принимался за наличие ожирения, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [28]. Всем участникам исследования проведен стандартный ГТТ с 75 г глюкозы и забором венозной крови в точках 0', 60', 120' [29]. Оценка уровня глюкозы плазмы крови (ммоль/л) выполнена глюкозооксидазным методом. Методом ионообменной хроматографии определен уровень HbA<sub>1c</sub>, % (Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer, США). Уровни инсулина (мкМЕ/мл) и ГПП-1 (нг/мл) определены натощак (0'), через 1 ч (60') и 2 ч (120') на фоне ГТТ иммуноферментным методом. На основании полученных данных рассчитаны показатели индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR), чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120), функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА-В). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: инсулин 0' (мкМЕ/мл)  $\times$  глюкоза 0' (ммоль/л)/22,5. Значение НОМА-IR $>$ 2,7 расценивалось как наличие инсулинорезистентности. Индекс чувствительности тканей к инсулину (ISI-0,120) оценивался по формуле: [(глюкоза 0' (нг/дл) – глюкоза 120' (нг/дл))  $\times$  0,19  $\times$  масса тела (кг) + 75000] / [120  $\times$  ((глюкоза 0' (ммоль/л) + глюкоза 120' (ммоль/л))  $\times$  0,5) LOG ((инсулин 0' (мкМЕ/мл) + инсулин 120' (мкМЕ/мл))  $\times$  0,5)], где 75000 – вес безводной глюкозы (мг). Значение ISI-0,120 $<$ 45 принималось за низкую чувствительность тканей к инсулину. Для расчета индекса функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА-В) была использована формула: (20  $\times$  инсулин 0' (мкМЕ/мл))/(глюкоза 0' (ммоль/л) – 3,5) [30].

Уровни 25(OH)D и ПТГ определены иммунохемилюминесцентным методом (Abbott Architect 8000, США), референсные значения: 30,0–100,0 нг/мл и 15,0–65,0 пг/мл соответственно. Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась согласно международным (ENDO, 2011) и отечественным (Российская ассоциация эндокринологов, 2015) рекомендациям. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(OH)D в сыворотке крови

Рис. 2. Частота предиабета через 3 мес терапии колекальциферолом.



выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), за недостаток – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за дефицит – уровень 25(OH)D $<$ 20 нг/мл (50 нмоль/л) [24, 31].

Семьдесят женщин после подтверждения диагноза предиабета методом конвертов были рандомизированы на 2 группы. Лицам в 1-й группе инициирована терапия колекальциферолом в профилактических дозах 500 МЕ/сут, во 2-й доза колекальциферола составила 4000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. Дизайн исследования представлен на схеме (рис. 1). Всем участникам исследования были даны рекомендации по исключению из питания продуктов, содержащих простые углеводы, ограничению потребления жиров и увеличению физической активности минимум до 150 мин/нед.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета Statistica v.10 (StatSoft, США) с применением стандартных методов вариационной статистики. Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критериев Уилкоксона и Манна–

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования			
Параметры	Все включенные (n=70)	500 МЕ/сут, 1-я группа (n=32)	4000 МЕ/сут, 2-я группа (n=38)
Возраст, лет	54,0 [49,0; 58,0]	55,0 [50,5; 58,5]	54,0 [47,0; 58,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> 25,0–29,9 30,0–34,9 35,0–39,9	31,3 [27,5; 35,5] 6 (8,6%) 24 (34,3%) 40 (57,1%)	31,4 [27,5; 35,4] 4 (12,5%) 9 (28,1%) 19 (59,4%)	31,2 [27,4; 35,6] 2 (5,3%) 14 (39,5%) 21 (55,2%)
Окружность талии, см	97,5 [88,0; 106,0]	97,0 [89,0; 106,0]	97,5 [87,0; 106,0]
25(ОН)D, нг/мл ≥30,0 20,0–29,9 <20	19,8 [13,1; 24,7] 8 (11,4) 28 (40,0) 34 (48,6)	21,4 [13,6; 26,5] 5 (15,6) 14 (43,8) 13 (40,6)	18,4 [12,9; 22,3] 3 (7,9) 14 (36,8) 21 (55,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	65 (92,9)	30 (93,8)	34 (92,1)
Гипертоническая болезнь, n (%)	38 (54,3)	16 (50,0)	22 (57,9)
Дислипидемия, n (%)	23 (32,9)	9 (28,1)	14 (36,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (15,7)	7 (21,9)	4 (10,5)
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	10 (14,3)	3 (9,4)	7 (18,4)
Курение, n (%)	15 (21,4)	6 (18,8)	9 (23,7)
Антигипертензивная терапия, n (%)	28 (40,0)	12 (37,5)	16 (42,1)
Гиполипидемическая терапия, n (%)	14 (20,0)	5 (15,6)	9 (23,7)
β-Адреноблокаторы, n (%)	13 (18,6)	8 (25,0)	5 (13,2)
Дезагреганты, n (%)	7 (10,0)	3 (9,4)	4 (10,5)
L-тироксин, n (%)	12 (17,1)	3 (9,4)	9 (23,7)

Уитни, а характеристика групп приведена в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Также проводился регрессионный анализ. Для анализируемых числовых данных рассчитывалась  $\Delta$  – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta\chi = \frac{\chi^2 - \chi^1}{\chi^1} \times 100\%,$$

где  $\chi^1$  – исходное значение,  $\chi^2$  – значение через 3 мес терапии. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Исследование завершили 58 женщин: 28 человек из 1-й группы (500 МЕ/сут) и 30 человек – из 2-й (4000 МЕ/сут).

Двенадцать человек выбыли из исследования досрочно в связи с отзывом информированного согласия, данные этих больных не были учтены при проведении статистического анализа.

Исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составил 19,8 нг/мл [13,1; 24,7]. Из 58 больных, закончивших исследование, исходный дефицит витамина D выявлен у 30 (51,7%) человек и недостаток – у 21 (36,2%) обследован-

ной женщины. Только у 7 (12,1%) женщин с предиабетом уровень 25(ОН)D соответствовал норме. Уровень ПТГ исходно не превышал верхнюю границу нормы, однако у 19 (27,1%) человек – соответствовал верхнему тертилю. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связей между уровнями 25(ОН)D и ПТГ ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,009$ ) у больных с дефицитом витамина D. Исследование уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом показало повышение концентрации до 36,7 нг/мл [29,1; 48,0] у лиц, получавших колекальциферол в дозе 4000 МЕ/сут, и до 24,3 нг/мл [17,5; 29,1] на фоне приема 500 МЕ/сут. Нормализация уровня 25(ОН)D в группах произошла соответственно у 22 (73,3%) и 3 (10,7%) женщин. На фоне увеличения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови установлено снижение уровня ПТГ, значения показателей которого, соответствовавшие диапазону верхнего тертиля, к окончанию исследования имели только 10 (14,3%) женщин.

Анализ показателей глюкозы и HbA<sub>1c</sub> у лиц, закончивших исследование, показал, что в 1-й группе у 3 (10,7%) женщин параметры соответствовали диагнозу СД 2, а у 2 (7,1%) – соответствовали норме. В то же время во 2-й группе, получавшей 4000 МЕ/сут, у 19 (50%) женщин наблюдалась нормализация показателей глюкозы ( $p = 0,001$ ); рис. 2.

При анализе параметров метаболизма глюкозы через 3 мес терапии колекальциферолом выявлены снижение уровня глюкозы в точках 60' ( $p = 0,04$ ) и 120' ( $p = 0,04$ ), снижение уровня HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,001$ ) и повышение уровня инсулина

Таблица 2. Показатели метаболизма глюкозы, 25(ОН)D и ПТГ исходно и через 3 мес терапии разными дозами колекальциферола

Параметры	500 МЕ/сут, 1-я группа (n=28), Ме [25; 75]			4000 МЕ/сут, 2-я группа (n=30), Ме [25; 75]		
	до	после	p	до	после	p
Глюкоза 0', ммоль/л	5,1 [4,7; 5,6]	5,3 [4,7; 5,8]	0,44	5,4 [4,7; 6,0]	5,2 [4,8; 5,5]	0,20
Глюкоза 60', ммоль/л	7,9 [6,8; 9,3]	8,2 [6,5; 9,2]	0,82	9,1 [6,2; 10,5]	7,5 [5,6; 8,5]	<b>0,04</b>
Глюкоза 120', ммоль/л	6,1 [5,3; 7,7]	6,3 [5,1; 8,0]	0,57	6,9 [5,1; 7,8]	5,5 [4,9; 6,7]	<b>0,04* 0,06</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8 [5,7; 5,9]	5,8 [5,7; 6,2]	0,84	5,9 [5,7; 6,1]	5,5 [5,4; 5,6]	<b>0,001* 0,001</b>
Инсулин 0', мкМЕ/мл	15,0 [9,7; 19,6]	12,9 [9,6; 18,5]	0,57	10,7 [8,2; 14,9]	13,4 [8,1; 16,2]	0,86
Инсулин 60', мкМЕ/мл	88,9 [52,8; 138,2]	82,5 [57,5; 136,9]	0,68	69,9 [37,3; 120,6]	74,1 [52,1; 128,4]	0,31
Инсулин 120', мкМЕ/мл	60,3 [37,9; 124,8]	62,4 [27,7; 92,0]	0,44	41,5 [23,8; 75,1]	64,4 [30,3; 127,2]	<b>0,03</b>
НОМА-IR	3,3 [1,8; 4,8]	2,9 [2,0; 4,4]	0,57	2,3 [1,9; 3,9]	2,8 [1,7; 3,8]	0,86
ISI-0,120	55,9 [52,9; 58,1]	56,5 [51,5; 59,8]	0,85	55,6 [51,5; 58,8]	57,3 [54,1; 59,1]	0,58
НОМА-B	176,9 [108,8; 270,1]	160,7 [118,8; 214,6]	0,34	131,5 [85,5; 201,1]	176,7 [97,3; 286,8]	0,11
ГПП-1 0', нг/мл	4,1 [3,4; 8,4]	5,3 [2,6; 6,9]	0,68	8,6 [3,6; 14,1]	9,0 [4,3; 18,1]	0,80
ГПП-1 60', нг/мл	6,6 [2,9; 9,0]	4,2 [3,5; 6,3]	0,11	6,2 [2,6; 10,5]	4,8 [3,3; 14,1]	0,21
ГПП-1 120', нг/мл	6,9 [4,2; 9,9]	13,7 [4,9; 16,9]	0,68	3,8 [2,8; 8,7]	5,05 [2,3; 9,3]	0,61
25(ОН)D, нг/мл	18,7 [11,8; 24,7]	24,3 [17,5; 29,1]	<b>0,01</b>	18,4 [12,7; 20,7]	36,7 [29,1; 48,0]	<b>0,001</b>
ПТГ, пг/мл	46,1 [37,1; 58,8]	37,0 [26,1; 49,4]	<b>0,01</b>	43,6 [36,4; 58,2]	32,9 [22,2; 41,7]	<b>0,001</b>

\*Достоверность различий показателей через 3 мес между разными группами.

Таблица 3. Сравнительная характеристика относительной динамики показателей (Δ, %) между группами на фоне терапии колекальциферолом

Параметры	1-я группа (500 МЕ/сут), Ме [25; 75]	2-я группа (4000 МЕ/сут), Ме [25; 75]	p
Глюкоза 0'	2,25 [-4,77; 11,73]	-9,45 [-20,30; 10,56]	<b>0,011</b>
Глюкоза 60'	-0,11 [-13,37; 13,75]	-21,03 [-28,67; 40,27]	<b>0,032</b>
Глюкоза 120'	5,72 [-18,62; 22,26]	-9,83 [-24,55; 6,21]	0,241
HbA <sub>1c</sub>	0,00 [-1,75; 5,41]	-6,61 [-8,17; -5,26]	<b>0,001</b>
Инсулин 0'	-2,23 [-21,01; 23,86]	-0,44 [-29,98; 49,88]	0,443
Инсулин 60'	-13,18 [-33,44; 20,35]	18,39 [-40,79; 41,29]	0,959
Инсулин 120'	6,59 [-44,47; 25,65]	41,57 [-32,27; 121,53]	<b>0,018</b>
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-B	-14,59 [-42,49; 39,02]	25,27 [-19,12; 149,78]	0,31
ГПП-1 0'	-19,40 [-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(ОН)D	22,86 [15,48; 43,08]	115,1 [78,83; 169,14]	<b>0,001</b>
ПТГ	-20,59 [-31,91; -9,65]	-23,95 [-38,28; -10,62]	0,19

в точке 120' ( $p=0,03$ ) у больных во 2-й группе и отсутствие динамики показателей у больных в 1-й группе.

Нами не было установлено изменение расчетных показателей, а именно значений индекса НОМА-IR, индекса ISI-0,120 и индекса НОМА-B ( $p>0,05$ ) в зависимости от дозы колекальциферола, получаемой в ходе исследования. Однако у лиц во 2-й группе отмечался прирост значения индекса НОМА-B на 25,3%, в то время как у лиц из 1-й группы 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 ГТТ (60' и 120') в ходе исследования получено не было ( $p>0,05$ ); табл. 2.

При сравнительном анализе относительной динамики показателей метаболизма глюкозы, 25(OH)D, ПТГ между группами, получавшими лечение разными дозами колекальциферола, установлены достоверные различия следующих параметров: глюкоза 0' ( $p=0,011$ ), глюкоза 60' ( $p=0,032$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,001$ ) и инсулин 120' ( $p=0,018$ ), 25(OH)D ( $p=0,001$ ). Полученные данные представлены в табл. 3.

При проведении корреляционного анализа нами получена отрицательная связь между конечными показателями HbA<sub>1c</sub> и 25(OH)D в сыворотке крови ( $r=-0,46$ ;  $p=0,001$ ), а также между  $\Delta$  HbA<sub>1c</sub> и  $\Delta$  25(OH)D ( $r=-0,46$ ;  $p=0,001$ ). Данные связи между 25(OH)D и HbA<sub>1c</sub> имели место как у всех включенных в исследование больных, так и у лиц с исходным дефицитом ( $r=-0,53$ ;  $p=0,003$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне 3 мес терапии колекальциферолом в дозе 4000 МЕ/сут у женщин с предиабетом ассоциирована со снижением уровня HbA<sub>1c</sub>, уменьшением концентрации глюкозы на 60' и 120', а также с повышением уровня инсулина на 120' ГТТ и отсутствием изменений в концентрации ГПП-1 в сыворотке крови. Следует отметить, что наибольшие изменения наблюдались у лиц с исходным дефицитом витамина D.

## Обсуждение

Результаты проспективных исследований по изучению эффектов витамина D на показатели метаболизма глюкозы остаются противоречивыми. Большинство исследователей демонстрируют отсутствие положительного эффекта терапии препаратами витамина D на показатели метаболизма глюкозы. Так, по результатам исследования, проведенного в Катаре, у лиц с предиабетом и тяжелым дефицитом терапия витамином D не оказала существенного влияния на показатели глюкозы, чувствительности тканей к инсулину и даже была ассоциирована со снижением функции  $\beta$ -клеток [32]. Подобные результаты были обсуждены и в метаанализе, посвященном оценке влияния терапии препаратами витамина D на показатели гликемического контроля (HbA<sub>1c</sub>, глюкоза плазмы натощак и НОМА-IR) у больных СД 2 [33]. В то же время результаты исследований, проведенных у больных с некомпенсированным СД 2 (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$ ), позволили установить положительный эффект от приема витамина D на уровень глюкозы плазмы натощак [34]. Существует мнение, что доза и режим приема витамина D влияют на конечные результаты исследований. Так, исследование, проведенное F. Strobel и соавт., показало, что еженедельный прием 15 000 МЕ колекальциферола у больных СД 2 ( $n=43$ ) на протяжении 6 мес приводит к повышению уровня 25(OH)D в крови, улучшению секреции инсулина, но не оказывает влияния на показатели глюкозы, HbA<sub>1c</sub> и индекс НОМА-IR. Авторы в качестве объяснения таких результатов приводят ограничения своего исследования в виде недостаточной дозы витамина D, а также длительности лечения [35]. Другие исследователи обращают внимание читателей, что только доза колекальциферола, превы-

шающая 4000 МЕ/сут, и длительность приема более 3 мес могут приводить к достоверному снижению инсулинорезистентности и повышению ответа  $\beta$ -клетки в виде стимулирующей глюкозой секреции инсулина [36].

С другой стороны, полагают, что исходный уровень 25(OH)D крови у включенных в исследование субъектов может существенно повлиять на конечные результаты. Так, при оценке показателей метаболизма глюкозы у лиц с дефицитом витамина D было выявлено снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на фоне 6-месячного приема 50 000 МЕ/нед [37]. Схожие выводы были сделаны группой авторов во главе с M. Tabesh, которые установили снижение уровня инсулина, HbA<sub>1c</sub>, индекса НОМА-IR, а также увеличение индекса НОМА-B на фоне терапии колекальциферолом в дозе 50 000 МЕ/нед на протяжении 8 нед только у лиц с исходным дефицитом витамина D [38].

Результаты проведенного исследования во многом схожи с ранее опубликованными данными. Для получения достоверных результатов нами были выбраны минимально допустимый срок лечения – 3 мес и минимально эффективная суточная доза витамина D – 4000 МЕ. В ходе исследования были получены снижение уровня глюкозы и HbA<sub>1c</sub>, а также повышение уровня инсулина на 120' ГТТ через 3 мес терапии колекальциферолом и отсутствие изменений в показателях индексов НОМА-IR, ISI-0,120 и НОМА-B по сравнению с лицами, принимавшими профилактическую дозу колекальциферола (500 МЕ/сут) на протяжении этого времени. Проведенный корреляционный анализ подтвердил, что именно повышение концентрации 25(OH)D, а не изменение массы тела ассоциировано с уменьшением HbA<sub>1c</sub>. С учетом низкой обеспеченности витамином D лиц с предиабетом, включенных в исследование, и наибольшим изменением показателей гликемии на фоне терапии у лиц с дефицитом витамина D полученные данные соответствуют результатам проспективного рандомизированного исследования D2d [25], показавшего эффект витамина D только у лиц с очень низким исходным уровнем 25(OH)D и его отсутствие в условиях нормальной обеспеченности. Увеличение концентрации инсулина на фоне ГТТ через 3 мес лечения и даже повышение значения индекса чувствительности тканей к инсулину свидетельствуют в пользу участия витамина D в продукции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. Нами не получено данных в пользу изменения концентрации ГПП-1 у больных предиабетом на фоне терапии колекальциферолом, что может быть связано в первую очередь с небольшой длительностью исследования, а также отсутствием данных об уровне ГПП-1 на 30-й минуте ГТТ.

Таким образом, эффект от терапии витамином D может зависеть от ряда факторов, включая исходный уровень 25(OH)D, степень компенсации диабета, дозы витамина D и длительности его приема. Наибольшего же плейотропного эффекта можно ожидать у лиц с дефицитом витамина D при длительности лечения более 3 мес и суточной дозе не менее 4000 МЕ.

Существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих колекальциферол, но большинство из зарегистрированных на отечественном рынке являются биологически активными добавками (БАД), тогда как только лекарственное средство имеет в инструкции по медицинскому применению зарегистрированные показания «лечение недостатка и дефицита витамина D». Принимая во внимание, что витамин D относится к жирорастворимым витаминам, основным механизмом его всасывания в желудочно-кишечном тракте, как и других жирорастворимых витаминов, является мицеллирование. В связи с этим использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола (Аквдетрим®) обеспечивает хорошую степень всасывания, независимо от состава пищи, приема лекарств или

состояния желудочно-кишечного тракта. В настоящее время помимо жидкой формы препарата Аквадетрим® становится доступна и новая форма – в виде растворимых таблеток, зарегистрированных в России как лекарственное средство, а не БАД.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

#### Литература/References

- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. 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. *EJE* 2019; 180 (4): 23–54. DOI: 10.1530/EJE-18-0736
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 3: 3–7. DOI: 10.14341/osteo201333-7 [Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in the North-Western region of the Russian Federation among residents of Saint-Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and bone diseases*. 2013; 3: 3–7. DOI: 10.14341/osteo201333-7 (in Russian).]
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 [Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: 10.14341/osteo10038 (in Russian).]
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94 (3): 311–21. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.029
- Grineva EN, Karonova TL, Micheeva EP et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* 2013; 5 (7): 575–81. DOI: 10.18632/aging.100582
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: 2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035
- Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients* 2019;11 (4): 794. DOI: 10.3390/nu11040794
- Azzam EZ, Ata MN, Younan DN et al. Obesity: relationship between vitamin D deficiency, obesity and sclerostin as a novel biomarker of bone metabolism. *J Clin Transl Endocrinol* 2019; 17: 100197. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100197
- Han FF, Lv YL, Gong LL et al. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1): 157. DOI: 10.1186/s12944-017-0477-7
- Angellotti E, Pettas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: to D or not to D? *Endocrinology* 2017; 158 (7): 2013–21. DOI: 10.1210/en.2017-00265
- Payankaulam S, Raicu AM, Arnosti DN. Transcriptional regulation of INSR, the Insulin Receptor Gene. *Genes (Basel)* 2019; 10 (12): 984. DOI: 10.3390/genes10120984
- Maestro B, Campion J, Davila N et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47 (4): 383–91.
- Mathieu C, Gysemans C. Vitamin D and diabetes. *Av Diabetol* 2006; 22 (3): 187–93.
- Demozay D, Tsunekawa S, Briaud I. et al. Specific glucose-induced control of insulin receptor substrate-2 expression is mediated via Ca2+-dependent calcineurin/NFAT signaling in primary pancreatic islet b-cells. *Diabetes* 2011; 60 (11): 2892–902. DOI: 10.2337/db11-0341
- Parkash J, Chaudhry MA, Amer AS et al. Intracellular calcium ion response to glucose in beta-cells of calbindin-D28k nullmutant mice and in betaHC13 cells overexpressing calbindin-D28k. *Endocrine* 2002; 18 (3): 221–9. DOI: 10.1385/ENDO:18:3:221
- Sabatini PV, Speckmann T, Lynn FC. Friend and foe: b-cell Ca2+ signaling and the development of diabetes. *Mol Metab* 2019; 21: 1–12. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.007
- Mackawy AMH, Badawi MEH. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. *Meta Gene* 2014; 2: 540–56. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.07.002
- Zeit Z, Weber K, Soegiarto DW et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17 (3): 509–11. DOI: 10.1096/fj.02-0424fje
- Enciso PL, Wang L, Kawahara Y et al. Dietary vitamin D3 improves postprandial hyperglycemia in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461 (1): 165–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.008
- Rahimi N, Sharif MS, Goharian AR et al. The effects of aerobic exercises and 25(OH) D supplementation on GLP1 and DPP4 level in Type II diabetic patients. *Int J Prev Med* 2017; 8 (1): 56. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_161\_17
- Lucato P, Solmi M, Maggi S et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 100: 8–15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.02.016
- Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2018; 10 (1): 59. DOI: 10.3390/nu10010059
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 4: 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016; 4: 60–84 (in Russian).]
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/nejmoa1900906
- Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N et al. Vitamin D and diabetes mellitus. *vitamin D in clinical medicine*. S. Karger AG, 2018; p. 161–76. DOI: 10.1159/000486083
- American Diabetes Association. *Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes* 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (1): 13–28. DOI: 10.2337/dc19-S002
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i–253.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-е изд. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Standarts of specialized Diabetes care*. 9th Edition. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
- Gutch M, Kumar S, Razi SM et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (1): 160–4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
- Al Thani M, Sadoun E, Sofroniou A et al. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial. *BMC Nutr* 2019; 5: 46. DOI: 10.1186/s40795-019-0311-x
- Santos RKF, Brandão-Lima PN, Tete RMDD et al. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34 (3). DOI: 10.1002/dmrr.2969
- Krull-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P et al. 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. *EJE* 2017; 176 (1): 1–14. DOI: 10.1530/EJE-16-0391
- Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M et al. Effect of a randomized controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2014; 46 (1): 54–8.
- Huilin Tang, Deming Li, Yufeng Li et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose and Insulin Homeostasis and Incident Diabetes among Nondiabetic Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2018. DOI: 10.1155/2018/7908764
- Krull-Poel YH, Westra S, Boekel E et al. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2015; 38 (8): 1420–6. DOI: 10.2337/dc15-0323
- Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E et al. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabetologia* 2014; 57 (10): 2038–47. DOI: 10.1007/s00125-014-3313-x

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Андреева Алена Тимуровна** – аспирант каф. внутренних болезней, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: arabicaa@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

**Гаврилова Валерия Исаевна** – ординатор каф. внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: gavrilova\_valeriya@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4693-1030>

**Устюжанина Анна Олеговна** – студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: [annachir\\_ol@mail.ru](mailto:annachir_ol@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0107-1911>

**Быстрова Анна Андреевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доц. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: [abystrova@inbox.ru](mailto:abystrova@inbox.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0904-8575>

**Коккина Мария Александровна** – мл. науч. сотр. НИЛ эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: [mapillika@yandex.ru](mailto:mapillika@yandex.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2882-9406>

**Каронова Татьяна Леонидовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней, гл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

**Alena T. Andreeva** – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: [arabicaa@gmail.com](mailto:arabicaa@gmail.com); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

**Valeriya I. Gavrilova** – Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: [gavrilova\\_valeriya@bk.ru](mailto:gavrilova_valeriya@bk.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4693-1030>

**Anna O. Ustyuzhanina** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: [annachir\\_ol@mail.ru](mailto:annachir_ol@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0107-1911>

**Anna A. Bystrova** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: [abystrova@inbox.ru](mailto:abystrova@inbox.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0904-8575>

**Maria A. Kokina** – Research Assistant, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: [mapillika@yandex.ru](mailto:mapillika@yandex.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2882-9406>

**Tatiana L. Karonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020