

## ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ



© А.П. Степанова<sup>1,2\*</sup>, Т.Л. Каронова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Патогенез диабетической периферической нейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) является многофакторным, и воспаление может занимать одно из важных мест. В последние годы активно изучается влияние терапии препаратами витамина D на улучшение профиля воспалительных показателей.

**ЦЕЛЬ.** Изучить изменение маркеров воспаления на фоне терапии различными дозами колекальциферола у больных СД2 и ДПН.

**МЕТОДЫ.** В одноцентровое открытое рандомизированное исследование включены больные СД2 с ДПН. Шестьдесят семь больных рандомизированы на 2 две группы, где в течение 24 нед Группа I принимала препараты колекальциферола в дозе 5000 МЕ/нед, а Группа II – в дозе 40 000 МЕ/нед. Исходно и в конце исследования определяли индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), 25(OH)D, паратиреоидного гормона (ПТГ), интерлейкинов-1β, -6, -10 (ИЛ), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Завершили исследование 62 пациента. Группа I (n=31, Ж16), Группа II (n=31, Ж15) исходно были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и HbA<sub>1c</sub>. Дефицит/недостаток витамина D был выявлен у 78% больных СД2. Через 24 нед приема колекальциферола в Группе II имелось значимое снижение ИМТ, HbA<sub>1c</sub>, ИЛ-6 и повышение концентрации ИЛ-10, в то время как в Группе I данных изменений выявлено не было. Установлена корреляционная связь между конечной концентрацией 25(OH)D и ИЛ-6 (r=-0,378, p=0,036), ИЛ-10 (r=0,483, p=0,006), ИМТ (r=-0,388, p=0,031) и HbA<sub>1c</sub> (r=-0,388, p=0,031).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прием колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед. в течение 24 нед ассоциирован со снижением ИМТ, улучшением гликемического контроля и профиля провоспалительных маркеров у больных СД2 и ДПН. Результаты исследования демонстрируют, что нормализация уровня 25(OH)D может быть одним из модифицируемых факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ДПН у больных СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабетическая периферическая нейропатия; интерлейкины-1β, -6, -10; 25(OH)D; недостаток/дефицит витамина D, терапия колекальциферолом

## THE EFFECT OF VITAMIN D THERAPY ON INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC PERIPHERAL POLYNEUROPATHY

© Anna P. Stepanova<sup>1,2\*</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

**BACKGROUND:** The pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is multifactorial, and includes increased inflammation. In recent years, the effect of vitamin D therapy on improving the profile of inflammatory parameters has been actively studied.

**AIMS:** The aim of this study was to assess inflammation markers before and after various doses of cholecalciferol therapy in T2DM with DPN.

**MATERIALS AND METHODS:** Single-center open randomized study included T2DM patients with PDN. Sixty-seven patients were randomized into 2 groups. For 24 weeks Group I have been taking a dosage of cholecalciferol 5,000 IU/week, and Group II a dosage of 40,000 IU/week. At the baseline and in the end of the research there have been studied body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), PTH, interleukin-1β, -6, -10 (IL), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor -α (TNFα).

**RESULTS:** Sixty-two patients completed the study. Group I (n=31, F16), Group II (n=31, F15) were initially compared by age, sex, BMI and HbA<sub>1c</sub> level. Vitamin D deficiency/insufficiency was detected in 78% of patients with T2DM. After 24 weeks of therapy with cholecalciferol in Group II there was a significant decrease in BMI, HbA<sub>1c</sub>, IL-6 levels and an increase in IL-10 levels while no changes were found in Group I. There has been established a correlation between the final level of 25(OH)D and IL-6 ( $r=-0.378$ ,  $p=0.036$ ), IL-10 ( $r=0.483$ ,  $p=0.006$ ), BMI ( $r=-0.388$ ,  $p=0.031$ ) and HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0.388$ ,  $p=0.031$ ).

**CONCLUSION:** The intake of cholecalciferol at a dosage of 40,000 IU/week for 24 weeks is associated with a decrease in BMI, improvement of glycemic control and pro-inflammatory markers profile in patients with T2DM with DPN. Study results showed that the normalization of serum 25(OH)D level can be one of the modifying factors for the development and progression of DPN in patients with T2DM.

**KEYWORDS:** *diabetic peripheral neuropathy (DPN); interleukins-1 $\beta$ , -6, -10; 25(OH)D; vitamin D deficiency; cholecalciferol therapy*

Хорошо известно, что наряду с сахарным диабетом 2 типа (СД2) к пандемиям сегодня относится и дефицит витамина D, что делает возможным довольно частое их сочетание [1, 2]. Развитие микрососудистых осложнений при СД2 ухудшает как прогноз, так и качество жизни больных, в связи с этим активно продолжается поиск новых маркеров или факторов, способных повлиять на течение как самого заболевания, так и его осложнений. На сегодняшний день имеется все больше данных о возможном вкладе дефицита витамина D в патогенез СД и его осложнений [3].

Результаты крупных исследований, включая Фрамингемское, продемонстрировали увеличение риска развития СД2 на 40% у лиц с минимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови через 7 лет от начала наблюдения [4], а также снижение риска СД на 24% при увеличении концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л [5]. Полученные результаты явились предпосылкой для проведения дальнейших исследований. Однако есть и противоположные данные, где взаимосвязь между риском развития СД и уровнем обеспеченности витамином D выявлена не была [6]. Так, результаты недавно опубликованного интервенционного проспективного исследования оказались весьма неоднозначными. Лечение больных с предиабетом, установленным по двум критериям, согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета (ADA), препаратами витамина D в дозе 4000 МЕ в сутки не было ассоциировано со снижением риска развития СД2 в течение 2 лет [7]. Сегодня полученные данные активно обсуждаются экспертами. Так, «защитники» витамина D говорят, что одним из факторов, который мог отразиться на негативных результатах, является довольно большое количество лиц с исходно нормальным уровнем 25(OH)D крови, а также уже исходное наличие нарушений метаболизма глюкозы у включенных в исследование пациентов. Все больше эксперты склоняются к мысли о невозможности в столь короткое время (два года наблюдения) получить плеiotропный ответ на фоне терапии довольно небольшими дозами витамина D у больных с уже имеющимися нарушениями метаболизма глюкозы [8]. Однако негативные результаты не исключают наличие у витамина D плеiotропных эффектов на секрецию инсулина, инсулинорезистентность, ответ адипоцитокиновой системы, подтвержденные рядом работ [9–12], и, принимая во внимание его противовоспалительные свойства, возможность влияния на развитие микрососудистых осложнений при СД [3].

Интерес представляет изучение существования возможной связи между уровнем обеспеченности витами-

ном D и повреждением нервной ткани при развитии диабетической нейропатии. В настоящее время обсуждаются различные механизмы ее развития, включая иммунопосредованный. Так, отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке приводит к активации моноцитов и высвобождению провоспалительных цитокинов, стимулирующих миграцию нейтрофилов в зону повреждения и высвобождение свободных радикалов [10]. Особое значение придают таким провоспалительным цитокинам, как интерлейкины (ИЛ), включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-17, и фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), также исследуется участие ИЛ-13 в подавлении выработки других цитокинов и простагландинов моноцитами и макрофагами [10, 11]. Вместе с тем доказана и активация клеточно-опосредованного иммунитета, приводящая к поражению *vasa nervorum* с последующим развитием хронической эндоневральной ишемии [11]. Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D, наравне с глюкозотоксичностью, активацией оксидативного стресса и провоспалительных реакций, неферментативным гликированием белков, гипоксией и инсулинорезистентностью при СД2, может принимать участие в формировании и прогрессировании диабетической периферической нейропатии (ДПН) [12, 13, 14]. Исследования, проведенные в Шанхайском Университете, показали наличие взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и выраженностью нейропатии при СД2, а именно наибольшие изменения были обнаружены у лиц с уровнем 25(OH)D менее 16 нг/мл [14]. Терапия препаратами витамина D у больных СД2 и ДПН, по данным Alamdari A. и соавт., сопровождалась снижением болевого синдрома, уменьшением или отменой полусинтетических опиоидов, а увеличение уровня 25(OH)D на 1 нг/мл ассоциировалось с уменьшением выраженности проявлений нейропатии и увеличением скорости проведения импульса по нервным волокнам на 2,2% и 3,4% соответственно [13]. Исследование, проведенное в Турции, продемонстрировало возможную связь дефицита витамина D с ДПН – [15]. Bilir B. и соавт. выявили не только повышение концентраций ИЛ-13 и ИЛ-17 у больных СД2 и ДПН, но и позитивную корреляцию между ИЛ-13 и 25(OH)D и негативную корреляцию между ИЛ-17 и 25(OH)D [16].

Таким образом, коррекция дефицита витамина D у больных СД2 становится все более привлекательной для использования ее с целью профилактики и лечения микрососудистых осложнений. Однако вопрос о необходимых дозах витамина D и длительности терапии остается весьма дискуссионным. В некоторых работах отмечается, что для появления плеiotропных эффектов

ежедневная доза витамина D должна быть выше профилактических и начинаться минимум с 4000 МЕ в сутки. Подтверждением этому служат результаты положительного влияния приема витамина в дозе 200 000 МЕ в месяц в течение 12 нед на показатели углеводного обмена [17] и снижение симптомов болевой ДПН после однократного внутримышечного введения 600 000 МЕ витамина D в течение 20 нед после введения [18]. Отсутствие отечественных исследований, противоречивость зарубежных данных диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в области патогенеза микрососудистых осложнений при СД.

Гипотеза: терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю улучшает иммунологический профиль у больных СД2 и ДПН.

## ЦЕЛЬ

Целью исследования было изучить влияние терапии стандартными и супрафизиологическими дозами колекальциферола на протяжении 24 нед на динамику маркеров воспаления у больных СД2 и ДПН.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины и женщины с СД2 в возрасте от 18 до 65 лет; с длительностью заболевания  $\geq 5$  лет; наличие ДПН с выраженностью нейропатического дефицита более 4 баллов согласно шкале NDS; уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $< 9\%$ ; стабильная сахароснижающая, гипотензивная и гиполипидемическая терапия; отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествовавший включению в исследование; желание и возможность пациента принять участие в исследовании; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты с СД 1 типа, гипотиреозом; скорость клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $HbA_{1c} \geq 9\%$ ; курение в настоящее время и в анамнезе; наличие облитерирующего атеросклероза; прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D, антикоагулянтов, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных, опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В на момент включения в исследование; наличие синдрома диабетической стопы или остеоартропатии (сустав Шарко); хронических заболеваний суставов; онкологических заболеваний; наличие инфекционных заболеваний за последний месяц; алкогольная и наркотическая зависимость; указания в анамнезе на наличие  $B_{12}$ -дефицитных состояний и терапия препаратами витамина  $B_{12}$ .

Критерии исключения: решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки, любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования.

### Условия проведения

Исследование выполнено в г. Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ.

### Продолжительность исследования

Начало исследования – ноябрь 2017 г., окончание – декабрь 2018 г., продолжительность исследования для одного больного 28 нед, период лечения – 24 нед. В исследование включено 67 больных СД2 с ДПН, полностью завершили исследование 62 человека.

### Описание медицинского вмешательства

Изучали демографические (пол, возраст), анамnestические (длительность СД, наличие осложнений, сопутствующие заболевания, вредные привычки, прием медицинских препаратов), антропометрические (рост, масса тела, рассчитывали ИМТ), гемодинамические (артериальное давление) данные. Использовали шкалы: NSS (шкала невропатического симптоматического счета), где 3–4 балла свидетельствовали о наличии незначительно выраженных симптомов, 5–6 баллов – умеренно выраженных симптомов, 7–9 баллов – выраженных симптомов, NDS (шкала нейропатического дисфункционального счета), где значение от 0 до 4 расценено как наличие слабо выраженного неврологического дефицита, 5–13 – умеренно выраженного, 14–28 – сильно выраженного дефицита и ВАШ (визуально-аналоговая шкала), по данным которой значение 0–4 мм свидетельствовало об отсутствии боли, за наличие слабой боли принималось значение 5–44 мм, умеренной боли – 45–75 мм и о сильной боли свидетельствовали значения 75–100 мм [19–22]. Контрольные визиты осуществлялись каждые 3 мес от момента включения больного в исследование. Лабораторные исследования проводились дважды, до и спустя 24 нед приема колекальциферола. Определяли в сыворотке крови уровни гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$ , 25(OH)D, паратгормона (ПТГ), общего холестерина (ОХС), С-реактивного белка (СРБ), ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10.

### Основной исход исследования

Основным результатом исследования были показатели 25(OH)D, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , СРБ, ИЛ-1 $\beta$  у больных СД2 и ДПН через 24 нед приема колекальциферола в различных дозах.

### Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками в исследовании были ИМТ, показатели шкал ВАШ, NSS, NDS, уровень  $HbA_{1c}$  и ПТГ у больных СД2 и ДПН через 24 нед приема колекальциферола в различных дозах.

### Анализ в подгруппах

Больные СД2 с ДПН были рандомизированы по группам.

Группа I получала колекальциферол в дозе 5000 МЕ в неделю, соответствующую приему 714 МЕ в день.

Группа II получала колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю, соответствующую приему 5714 МЕ в день.

### Методы регистрации исходов

Забор крови для анализов производился из кубитальной вены утром после 8-часового сна натощак, не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Уровни ОХС, СРБ оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия). Референсные значения определяемых показателей: ОХС 3,5–5,0 ммоль/л; СРБ 0,00–5,00 мг/л. Определение уровня HbA<sub>1c</sub> проводилось на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer (Bio-Rad Diagnostics, Геркулес, США). Референсные значения HbA<sub>1c</sub> 4,0–6,0%.

Изучение уровней 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы Abbott (Abbott Laboratories, Уокиган, США) на анализаторе Architect i2000 (Abbott, Эббот Парк, Иллинойс, США). Референсные значения 9,4–52,4 нг/мл. За дефицит витамина D, согласно рекомендациям Российской Ассоциации эндокринологов, принимался уровень 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за адекватный уровень – значение более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [22].

Уровень ПТГ был оценен при помощи метода хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, Architect i2000 (Abbott, Эбботт Парк, Иллинойс, США), референсные значения: 15,0–65,0 пг/мл. Определение уровней ИЛ и ФНО- $\alpha$  осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader (США) с помощью соответствующих наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  в сыворотке крови фирмы «Вектор-Бест» («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Полученные результаты уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 обрабатывались при помощи программного обеспечения Zetfiga 4 для ИФ-анализатора Bio-Rad. Референсные значения для ИЛ соответственно составили: ИЛ-1 $\beta$ : 0–5,0 пг/мл; ИЛ-6: 0–7,0 пг/мл; ИЛ-10: 0–9,1 пг/мл; ФНО $\alpha$ : 0–8,21 пг/мл.

### Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании Бюро этического комитета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. От всех участников, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно был рассчитан с использованием ресурса Power and Sample Size. Для получения уровня значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 28 человек в каждой группе.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи лицензионного программного комплекта SAS 9.4. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, Mediana [Q25; Q75].

Сравнение показателей в группах до и после исследования оценивали при помощи Т-критерия Вилкоксона. Данные двух сравниваемых групп изучали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Анализ клинических и лабораторных данных оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Взаимосвязь между показателями оценивали методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Величину уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

*Клинико-лабораторная характеристика пациентов в начале исследования*

В процессе отбора для участия в исследовании было обследовано 98 больных СД2 и ДПН. Из них соответствовали критериям включения 67 человек (34 женщины). Возраст пациентов варьировал от 36 до 69 лет, медиана возраста составила 56 лет, ИМТ – 30,2 [28,3; 32,7] кг/м<sup>2</sup>, уровня 25(OH)D – 17,2 [10,2; 27,9] нг/мл и гликированного гемоглобина – 7,9 [7,2; 8,4]%. После рандомизации методом последовательных номеров были сформированы две группы: Группа I (n=34, 18Ж) и Группа II (n=33, 16Ж). В течение 24 нед при неизменяемой терапии сопутствующих заболеваний и стабильной сахароснижающей терапии пациенты Группы I получали однократно жирорастворимую форму колекальциферола в дозе 5000 МЕ в неделю, а Группы II – в дозе 40 000 МЕ в неделю. Три пациента отказались от участия в исследовании после завершения всех процедур скрининга, еще два пациента перенесли ОРВИ и завершили исследование досрочно. Результаты обследования этих 5 пациентов были исключены из общего анализа. Таким образом, исследование закончили 62 пациента, и окончательный состав групп был следующим: Группа I (n=31, 16Ж) и Группа II (n=31, 15Ж).

Исходная общая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, сформированные группы не отличались между собой по гендерному составу ( $p=0,800$ ), возрасту ( $p=0,301$ ), индексу массы тела ( $p=0,155$ ) и длительности СД2 ( $p=0,733$ ). Исходно ожирение имели 68% (n=21) и 65% (n=20) пациентов в I и II группах соответственно ( $p=0,789$ ).

ДПН у пациентов, включенных в обследование, диагностирована методом исключения на этапе скринингового отбора и подтверждена диагностическим неврологическим обследованием с заполнением ВАШ для диагностики боли и шкал NSS, NDS для оценки выраженности неврологического дефицита [18]. Все больные имели ДПН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов по шкале NDS, в сравниваемых группах медиана выраженности неврологического дефицита оказалась равной 8 (см. табл. 1), что соответствует умеренно выраженной диабетической нейропатии. Количество пациентов с выраженной нейропатией оказалось в Группе I 12,9% (n=4), в Группе II – 9,7% (n=3) ( $p=0,689$ ). Не выявлено значимых отличий на старте исследования между группами и по шкалам NSS, ВАШ ( $p=0,799$ ,  $p=0,744$  соответственно) (см. табл. 1).

Таблица 1. Общая исходная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией

Параметр	Группа I n=31	Группа II n=31	p
Пол Мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,800
Женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет	57 [48; 62]	55 [52; 60]	0,756
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	0,155
<25,0, n (%)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,554
25,0–29,9, n (%)	8 (25,8)	10 (32,3)	0,576
30,0–34,9, n (%)	15 (48,3)	17 (54,8)	0,701
35,0–39,9, n (%)	6 (19,4)	3 (9,7)	0,280
Длительность СД2, лет	6 [5; 8,5]	7 [5; 11]	0,733
ДПН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Оценка невропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,799
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,857
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [40; 60]	50 [42,5; 55]	0,744
Диабетическая ретинопатия, n (%)	21 (68)	24 (77)	0,394
Диабетическая нефропатия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,584
СКФ, >45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	31 (100)	31 (100)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
ИБС, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,701
<b>Сахароснижающие препараты, использованные для лечения СД2</b>			
Инсулинотерапия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,587
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,130
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,719
Другие группы сахароснижающих препаратов, n (%)	6 (19)	9 (29)	0,374
иДПП-4	5 (16)	5 (16)	1,000
иНГЛТ-2	1 (3)	3 (10)	0,302
аГПП-1	–	1 (3)	0,314
Комбинированное лечение, n (%)	21 (68)	18 (58)	0,431
<b>Используемые группы препаратов для лечения других заболеваний</b>			
иАПФ, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,521
Блокаторы β-адренорецепторов, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,576
Сартаны, n (%)	6 (19)	4 (13)	0,490
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (35)	0,438
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,800

**Примечание:** данные представлены в виде: медиана (Me) и межквартильный диапазон [Q25; Q75]; ИМТ – индекс массы тела; NSS – шкала невропатического симптоматического счета; NDS – шкала невропатического дисфункционального счета; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; НГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В группах пациенты получали сопоставимое лечение СД2. Так, в Группе I инсулинотерапию применяли 35% пациентов, в Группе II – 29%, препараты сульфонилмочевины 2 генерации использовались в 13% и 16% случаев, бигуаниды – в 94% и 81% соответственно, препараты других сахароснижающих групп – 19% и 29% случаях. Практически 60% больных в каждой группе получали комбинированную терапию. Большая часть пациентов в обеих группах имели сопут-

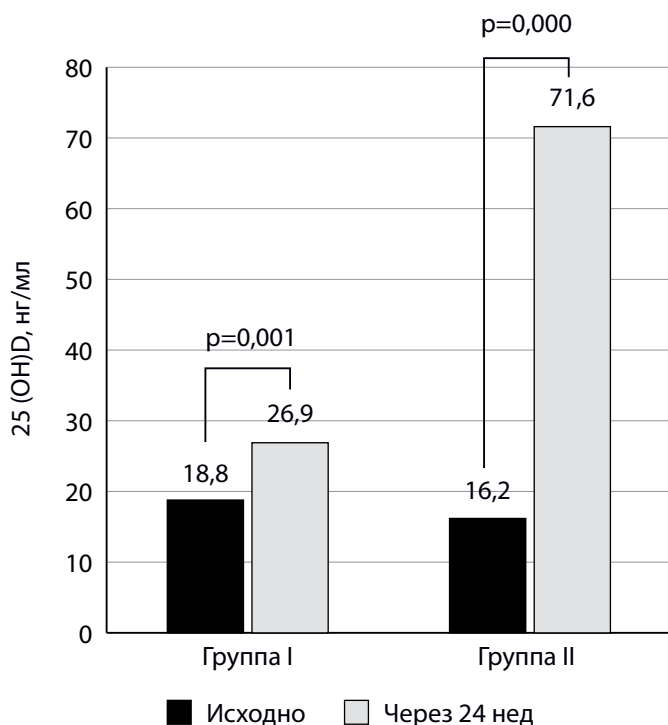
ствующие заболевания и получали лечение по поводу артериальной гипертензии, ИБС, дислипидемии препаратами из группы иАПФ в 74% и 81%; β-блокаторов – в 68% и 74%; статинов – в 48% и 52% соответственно. На весь период исследования сахароснижающая терапия и терапия сопутствующих заболеваний оставались стабильными.

Все вышесказанное указывает на максимальную однородность Группы I и Группы II.

**Таблица 2.** Показатели гликированного гемоглобина, индекса массы тела, 25-гидроксивитамина D, паратгормона, общего холестерина, цитокинов и маркеров воспаления исходно и через 24 нед приема колекальциферола в различных дозах

Параметр	Группа I (5000 МЕ/нед) n=31		Группа II (40 000 МЕ/нед) n=31	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	30 [28,4; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	28,7 [25,4; 30,4]** #
<25,0, кг/м <sup>2</sup> , n (%)	2 (6,5)	2 (6,5)	1 (3,2)	6 (19,4)
25,0–29,9, n (%)	8 (25,8)	11 (35,5)	10 (32,3)	15 (48,4)
30,0–34,9, n (%)	15 (48,3)	14 (45,1)	17 (54,8)	9 (29)
35,0–39,9, n (%)	6 (19,4)	4 (12,9)	3 (9,7)	1 (3,2)
25(ОН)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	26,9 [20; 34,6] *	16,2 [8,7; 25,3]	71,6 [54,8; 88,3]**###
Уровень обеспеченности витамином D				
Норма, n (%)	8 (25,8)	15 (48,4)	7 (22,5)	31 (100)
Недостаток, n (%)	12 (37,8)	8 (25,8)	10 (32,3)	0
Дефицит, n (%)	13 (41,9)	8 (25,8)	14 (45,1)	0
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9 [7,1; 8,3]	7,9 [7,2; 8,4]	7,9 [7,1; 8,5]	7,4 [6,5; 7,7]*#
ПТГ, пг/мл	34,5 [24,3; 45,7]	28,6 [23,4; 40,4]	32,8 [23,5; 45,2]	26,6 [19,2; 34,6]
ОХ, ммоль/л	4,9 [4,1; 6,1]	5,3 [4,1; 6,3]	5,5 [4,5; 6,5]	5,4 [4,7; 6,1]
ФНОα, пг/мл	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
СРБ, мг/л	1,4 [0,7; 2]	1,4 [0,8; 2,1]	1,5 [1,1; 2]	2 [0,8; 3]
ИЛ-1β, пг/мл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
ИЛ-6, пг/мл	1,9 [1,26; 3,1]	2,3 [1,3;]	2,5 [1,5; 4,1]	0,6 [0,5; 0,8] **###
ИЛ-10, пг/мл	3,3 [2,5; 4,8]	3,5 [2,5; 5]	2,5 [2,5; 3,6]	4,5 [3,5; 5,7]**#

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; ПТГ – паратиреоидный гормон; ОХС – общий холестерин; ФНОα – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-1β – интерлейкин 1β; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10; данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]; значение p: \* p<0,05, \*\* p<0,001 – по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе; # p<0,05, ### p<0,001 – между группами исходно или через 24 нед терапии.



**Рис. 1.** Динамика показателей уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови на фоне 24-недельного приема колекальциферола.

### Основные результаты исследования

Исследуемые параметры исходно и через 24 нед приема колекальциферола представлены в табл. 2.

#### Динамика уровня 25(ОН)D в сыворотке крови

В ходе исследования зафиксировано повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови через 24 нед приема колекальциферола как в дозе 5000 МЕ в неделю (Группа I), так и в дозе 40 000 МЕ в неделю (Группа II) (рис. 1). Было установлено, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови через 24 нед еженедельного приема 5000 МЕ колекальциферола у пациентов Группы I хоть и повысился, но не достиг нормального целевого значения (30 нг/мл). В то же время у больных Группы II через 24 нед приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ у всех больных уровень 25(ОН)D достиг нормального значения.

#### Динамика маркеров воспаления – ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα и СРБ

При сравнении исходных уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 в группах не было выявлено отличий (p=0,240 и p=0,074 соответственно) (см. рис. 2), а через 24 нед значимые изменения были отмечены только в Группе II у больных, принимавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю. Так, установлено как снижение уровня ИЛ-6 (p<0,001),

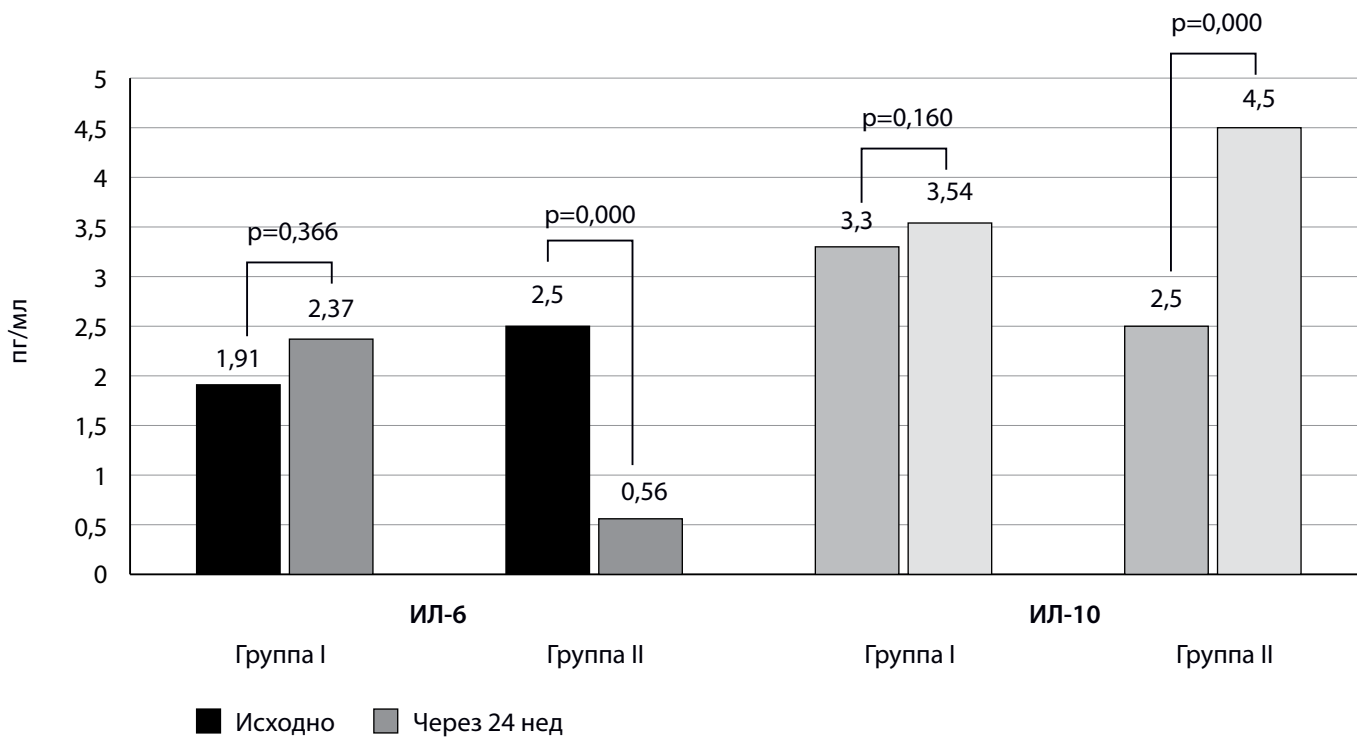


Рис. 2. Динамика показателей уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 на фоне терапии различными дозами колекальциферола в течение 24 нед.

так и повышение уровня ИЛ-10 ( $p < 0,001$ ). В то же время на фоне терапии колекальциферолом в дозе 5000 МЕ в неделю статистически значимых изменений уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 не выявлено.

Исходные и через 24 нед терапии показатели ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и СРБ у больных СД2 и ДПН представлены в табл. 2. Как видно из полученных данных, исходно все значения не превышали референсные уровни и на фоне терапии остались без изменения у больных в обеих группах.

#### Дополнительные результаты исследования

##### Динамика индекса массы тела

Через 24 нед исследования в Группе I нами не было обнаружено значимых изменений ИМТ. В то же время в Группе II имело место снижение показателя ИМТ как при сравнении с исходными данными ( $p = 0,001$ ), так и по сравнению с конечными результатами ИМТ Группы I ( $p < 0,0001$ ). Так, если изначально нормальная масса тела (ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup>) наблюдалась у двух пациентов (6,5%) из Группы I и у одного больного из Группы II, то по окончании исследования в Группе I этот показатель не изменился, а в Группе II число больных с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> выросло до 6 человек, что составило 19,4% ( $p < 0,045$ ). Через 24 нед исследования ИМТ снизился ниже 30 кг/м<sup>2</sup> в Группе I у 9,8% ( $n = 3$ ) участников, а в Группе II – у 32,3% ( $n = 10$ ) ( $p = 0,029$ ). Снижение массы тела более чем на 5% в Группе I не наблюдалось, а в Группе II было отмечено у 61% ( $n = 19$ ) участников исследования. Однако большинство больных СД2 к окончанию исследования в обеих группах остались с избыточной массой тела или ожирением.

##### Динамика уровня HbA<sub>1c</sub>

На фоне лечения колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю были обнаружены снижение уровня

HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,004$ ) и отсутствие изменения данного показателя у больных на фоне терапии в дозе 5000 МЕ в неделю. Установлена отрицательная корреляционная связь между конечным уровнем 25(OH)D и HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,388$ ,  $p = 0,031$ ).

Выявлена корреляционная связь между уровнями HbA<sub>1c</sub> и ИЛ-6 ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,017$ ), ИЛ-10 ( $r = -0,391$ ,  $p = 0,030$ ).

##### Динамика уровней паратгормона, общего холестерина

Исходный уровень ПТГ, несмотря на высокую распространенность дефицита витамина D в набранных группах, соответствовал нормальным показателям у всех обследованных. Не было установлено достоверных изменений в уровнях паратгормона в обеих группах на фоне терапии ( $p = 0,257$ ).

Достоверных изменений в динамике уровней общего холестерина в течение 24 нед исследования в группах не установлено ( $p = 0,762$ ).

##### Динамика выраженности неврологического дефицита и болевого синдрома

Через 24 нед исследования в Группе I выраженность неврологического дефицита по шкале NDS не отличалась от исходного уровня – 8 (7; 9) баллов,  $p = 0,884$ . В Группе II установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 8 до 6 [5; 7] баллов,  $p = 0,001$ . В Группе II количество пациентов с выраженной периферической нейропатией (по шкале NDS  $\geq 14$  баллов) уменьшилось с 9,7% до 3,2%.

Через 24 нед приема колекальциферола выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ снизилась в Группе II с 50 [42,5; 55] мм до 47 [37,5; 51] мм,  $p = 0,001$ , при отсутствии изменений данного показателя у больных Группы I (50 [41; 62] мм и 49 [43; 61] мм соответственно,  $p = 0,444$ ). При сравнении конечных значений ВАШ показатели Группы II выявились значимо ниже, чем в Группе I ( $p = 0,001$ ).

При анализе данных шкалы NSS не выявлено значимых изменений показателей в Группе I (5 [4;6] балла и 6 [5;6] баллов соответственно,  $p=0,151$ ), однако значимое уменьшение наблюдалось в Группе II (5 [4;6] баллов и 4 [4;5] баллов соответственно,  $p=0,001$ ). При сравнении конечных значений шкалы NSS показатели Группы II также оказались достоверно ниже, чем в Группе I ( $p=0,001$ ).

Корреляционный анализ позволил выявить связь между выраженностью неврологического дефицита по шкале NDS только с концентрацией  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,352$ ,  $p=0,003$ ). Нами не выявлено корреляционной зависимости между степенью выраженности неврологического дефицита и концентрацией как 25(OH)D, так и интерлейкинов.

### Нежелательные явления

В ходе проведенного исследования нежелательные явления медицинского вмешательства не наблюдались.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

На фоне терапии колекальциферолом как в дозе 5000 МЕ в неделю, так и 40 000 МЕ в неделю наблюдается повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Однако на фоне терапии профилактическими дозами только 48,4% больных СД2 достигают целевых значений 25(OH)D, в то время как терапия в дозе 40 000 МЕ в неделю повышает концентрацию 25(OH)D до нормального значения у всех больных. Провоспалительные маркеры в виде ИЛ-6 достоверно снижаются, а противовоспалительные маркеры в виде ИЛ-10 повышаются в условиях отсутствия изменения сахароснижающей терапии только на фоне приема высоких доз колекальциферола, что подтверждается результатами корреляционного анализа, установившего связь между концентрацией 25(OH)D, ИЛ-6 ( $r=-0,378$ ,  $p=0,036$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,483$ ,  $p=0,006$ ). Таким образом, прием колекальциферола в дозе, соответствующей 5714 МЕ в сутки, в течение 24 нед ассоциирован с улучшением профиля воспалительных маркеров у больных СД2 и ДПН.

### Обсуждение основного результата исследования

Хорошо известно, что дефицит витамина D широко распространен во всем мире, и больные ожирением, предиабетом, гестационным сахарным диабетом и СД2 составляют отдельную группу риска [9, 23–26]. Учитывая факт наличия ожирения у большинства лиц с нарушением метаболизма глюкозы, становится очевидным, что, согласно отечественным и международным рекомендациям, даже профилактические дозы витамина D для этой популяции должны быть существенно выше, чем для лиц с нормальной массой тела [23, 27, 28]. В проведенном исследовании мы установили высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D у больных СД2, что согласуется с данными других авторов [6, 15], и повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на фоне 6 мес терапии различными дозами колекальциферола. Так, на фоне терапии колекальциферолом в дозе 5000 МЕ в неделю, соответствовавшей суточной дозе 714 МЕ, хоть и наблюдался прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови,

однако эти изменения привели к достижению нормального уровня витамина D к концу исследования только у половины больных. В то же время на фоне приема колекальциферола в супрафизиологической дозе – 40 000 МЕ в неделю, соответствовавшей суточной дозе 5714 МЕ, все больные СД2 к концу исследования имели нормальный уровень обеспеченности витамином D, что подтверждает необходимость назначения больших, чем в общей популяции, дозировок витамина D больным СД2.

Исследования последних лет довольно часто обсуждают возможную связь между статусом витамина D и массой тела. Так, результаты одних из последних широкомасштабных исследований: VITAL [29] и D2d [7], где участники принимали колекальциферол в суточных дозах 2000 МЕ и 4000 МЕ соответственно на протяжении более 2 лет, показали эффект витамина D на ИМТ. Было отмечено, что ИМТ снижался при исходно незначительных отклонениях от нормы и не изменялся у лиц с выраженным ожирением. В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением уровня 25(OH)D и снижением ИМТ у больных, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю. При этом снижение массы тела наблюдалось как у больных с избыточной массой тела, так и при выраженном ожирении.

Снижение массы тела на фоне терапии витамином D нередко сопровождается снижением  $HbA_{1c}$ , уменьшением выраженности инсулинорезистентности и улучшением чувствительности тканей к инсулину [25,26]. Оценка изменения уровня инсулинорезистентности не входила в задачи настоящего исследования, а оценка концентрации  $HbA_{1c}$  относилась к вторичной точке. Однако нами было установлено, что на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю имело место снижение  $HbA_{1c}$  без изменения сахароснижающей терапии. Самостоятельный ли это эффект витамина D или опосредован через снижение массы тела, говорить сложно, но, как и в других работах [5, 17], мы установили корреляционную связь между повышением концентрации 25(OH)D и снижением  $HbA_{1c}$  у больных СД2.

Хорошо известно, что появление хронических микрососудистых осложнений у больных СД2 не только ухудшает качество жизни, но и увеличивает стоимость их лечения [30]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали негативное влияние дефицита витамина D на ряд этиологических факторов возникновения диабетических микрососудистых осложнений, в частности гипергликемию, ухудшение кровотока, гипоксию и активацию провоспалительных процессов [16, 31]. Однако если влияние витамина D на показатели гликемии почти доказано, то его плеiotропный эффект в отношении воспаления, играющего важную роль в развитии в том числе и ДПН, является новым направлением и представляет как научный, так и практический интерес [32]. Единичные исследования, в частности выполненные в китайской популяции у лиц с СД2 и предиабетом, показали, что для больных СД2 и ДПН характерны более высокие концентрации ФНО- $\alpha$  и более низкие концентрации ИЛ-10, связанные с повышенным  $HbA_{1c}$  по сравнению с лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе и здоровым контролем [33].



Концентрацию СРБ принято считать суррогатным маркером воспаления, и его повышение у больных СД2 также обсуждается [34]. Попытки оценить влияние терапии витамином D на концентрацию СРБ у больных СД2 до настоящего времени не привели к однозначным результатам. Так, у лиц с метаболическим синдромом при оценке маркеров воспаления и толщины комплекса интима-медиа на фоне терапии витамином D было отмечено значимое снижение уровня ИЛ-6 и отсутствие изменений в концентрации СРБ [35]. Результаты же исследования REGARDS показали ассоциацию между низким уровнем 25(OH)D и повышением концентрации ИЛ-6 и СРБ, в то время как связей с концентрацией ИЛ-10 получено не было [36]. Однако результаты метаанализа 20 рандомизированных клинических исследований показали, что для лиц, получавших терапию витамином D, характерны более низкий уровень СРБ и ФНО- $\alpha$  и отсутствие различий в концентрации ИЛ-6 по сравнению с группой контроля [37]. В то же время исследование, проведенное F. Colotta и соавт., продемонстрировало, что прием активных форм витамина D снижает выработку иммунными клетками TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 и стимулирует выработку ИЛ-10 [38]. Результаты проведенного нами исследования подтвердили улучшение профиля маркеров воспаления на фоне нормализации концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, однако значимые изменения были характерны только для больных СД2, получавших высокие дозы витамина D. Так, было установлено, что низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с более высоким значением показателя ИЛ-6 и низким уровнем ИЛ-10. Несмотря на повышение концентрации 25(OH)D на фоне терапии колекальциферолом в дозе 5000 МЕ в неделю, изменений в концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 нами обнаружено не было. В то же время в группе, где доза колекальциферола составила 40 000 МЕ в неделю и все больные к концу исследования имели нормальную концентрацию 25(OH)D, выявлено значимое снижение содержания ИЛ-6 и повышение концентрации ИЛ-10. Выявленные изменения позволяют говорить, что именно нормализация концентрации 25(OH)D на фоне терапии супрафизиологическими дозами колекальциферола, а не другие факторы, влияют на выработку клетками иммунной системы маркеров воспаления. Известно, что клетки иммунной системы имеют не только рецептор витамина D, но и способны участвовать в конечном этапе гидроксилирования с образованием активной формы витамина D – кальцитриола [38]. Изменение концентрации 25(OH)D на фоне терапии, вероятно, обеспечивает локальное увеличение субстрата и активирует образование кальцитриола, в том числе и в клетках иммунной системы, что и реализует его плейотропный эффект в виде снижения провоспалительных и повышения противовоспалительных маркеров [37].

На фоне лечения нами выявлены улучшение степени выраженности неврологического дефицита и тенденция к уменьшению болевого синдрома у больных, получавших колекальциферол в супрафизиологических дозах. Однако наличие корреляционных связей только с HbA<sub>1c</sub> и их отсутствие как с концентрацией 25(OH)D, так и концентрацией ИЛ подтверждают лишь возможную роль терапии витамином D в улучшении метаболических параметров у больных с СД2 и не доказывают его прямого эффекта.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили не только связь между нормализацией концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и снижением ИМТ, уменьшением HbA<sub>1c</sub>, но и улучшением профиля воспалительных цитокинов у больных СД2 и ДПН на фоне отсутствия изменений в сахароснижающей и сопутствующей терапии. Вместе с тем уменьшение степени выраженности неврологического дефицита, выявленного в ходе лечения колекальциферолом у больных СД2 и ДПН, скорее всего, является результатом улучшения метаболических параметров, а не прямого эффекта витамина D, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Все это может указывать на самостоятельную роль витамина D как одного из модифицируемых факторов, влияющих на нарушение углеводного обмена и степень выраженности микрососудистых осложнений, в частности – ДПН

#### Ограничения исследования

Одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие данных об уровне активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола), который и реализует основные плейотропные эффекты витамина D. Также длительность исследования – 6 мес – не дает ответ на вопрос о максимально целесообразных сроках терапии больных СД2 и ДПН с применением доз колекальциферола более 5000 МЕ в сутки. Учитывая тот факт, что у большинства больных СД2, включенных в исследование, исходно диагностирован недостаток или дефицит витамина D, вопрос о влиянии терапии колекальциферолом в условиях нормального обеспечения витамином D также остается открытым. Необходимо отметить, что, как и в ряде других работ, мы получили связь между концентрацией 25(OH)D и только некоторыми, а не всеми изучаемыми маркерами воспаления, что делает необходимым проведение дальнейших исследований в этой области.

#### Заключение

Результаты проведенного исследования показали наличие недостатка и дефицита витамина D у большинства больных СД2 и возможную роль дефицита как модифицируемого фактора, влияя на который, можно способствовать улучшению параметров метаболизма глюкозы и степени выраженности воспаления. Снижение ИМТ и улучшение контроля гликемии в виде снижения HbA<sub>1c</sub> на фоне нормализации концентрации 25(OH)D в сыворотке крови подтверждают плейотропные эффекты витамина D у больных СД, что делает целесообразным не только определение концентрации 25(OH)D, но и своевременную коррекцию дефицита у этой популяции. Однако дозы колекальциферола, равные 5000 МЕ в неделю, хоть и повышают у половины больных концентрацию 25(OH)D до нормальных значений, но не обладают положительным эффектом на метаболические параметры и выраженность воспаления. Следует отметить, что прием колекальциферола только в дозе, равной 40 000 МЕ в неделю (5714 МЕ в сутки), и длительность терапии 24 нед у больных СД2 и ДПН сопровождалась улучшением иммунологического профиля в виде снижения концентрации ИЛ-6 и повышения ИЛ-10.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков».

**Конфликт интересов.** Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Участие авторов.** Степанова А.П. – набор групп для исследования, работа с пациентами, сбор материала, анализ результатов, анализ литературы, написание текста; Каронова Т.Л. – концепция, дизайн работы, анализ результатов, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2016;40(1):136–154. doi: <https://doi.org/10.2337/136-2042>
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- Qu GB, Wang LL, Tang X, et al. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:25–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2017.04.001>
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1627–1633. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28441>
- Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1133–1138. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2167>
- Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, et al. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;19(1):133–141. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12794>
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520–530. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
- Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*. 2012;36(2):260–266. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>
- Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes: an unresolved issue. *Nutrients*. 2019;11(3):E642. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030642>
- Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018;67(5):391–405. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1129-8>
- Magrinelli F, Briani C, Romano M, et al. The association between serum cytokines and damage to large and small nerve fibers in diabetic peripheral neuropathy. *J Diab Res*. 2015;2015:547834. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/547834.41>
- Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):29. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0727-5>
- Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci*. 2015;36(7):1121–1126. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2207-0>
- He R, Hu Y, Zeng H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diab Metab Res Rev*. 2017;33(2):e2820. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2820>
- Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belgica*. 2015;115(1):47–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0304-0>
- Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Physical Ther Sci*. 2016;28(7):2159–2163. doi: <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2159>
- Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. 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. *Pakistan J Med Sci*. 2017;33(4):881–885. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12288.48>
- Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diab Res Care*. 2016;4(1):e000148. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000148>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1S. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20171518>
- Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Ахметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. Методические рекомендации. — М., 2000. — 23 с. [Gur'yeva IV, Komelyagina EYu, Kuzina IV, Akhmetov AS. Diabeticheskaya perifericheskaya sensomotornaya neyropatiya. Patogenez, klinika i diagnostika. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow; 2000. 23 p. (In Russ.)]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S240–252. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2015. — Т. 9. — №1. — С. 60–68. [Beregovsky VB, Khramilin VN, Demidova IYu, et al. Distal diabetic neuropathy: review of evidence-based recommendations. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):60–68. (In Russ.)]
- 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. — Т. 62. — №4. — С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaia ZhE, et al. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiiskoi Assotsiatsii Endokrinologov po diagnostike, lechenii i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl1201662460-84>
- Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: a cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:230–234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.026>
- Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–176. doi: <https://doi.org/10.1159/000486083>
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:280–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>

27. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — №6. — С. 478–493. [Kodentsova VM, Namazova-Baranova LS, Makarova SG. The national program for optimization of provision with vitamins and minerals of children in Russia. Summary review of the document. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):478–493. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1831>
28. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014;43(5):592–595. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
29. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811403>
30. Chapman D, Foxcroft R, Dale-Harris L, et al. Insights for care: the healthcare utilisation and cost impact of managing type 2 diabetes-associated microvascular complications. *Diab Ther*. 2019;10(2):575–585. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0548-4>
31. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141770. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141770>
32. Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 301–306. [Stepanova AP, Karonova TL, Bystrova AA, Bregovsky VB. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):301–306. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/dm9583>
33. Zeng J, Xu Y, Shi Y, Jiang C. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;166:136–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.01.031>
34. Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive protein is associated with prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus in US adults. *Angiology*. 2017;69(5):438–442. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319717729288>
35. Salekzamani S, Bavit AS, Mehralizadeh H, et al. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine*. 2017;57(1):51–59. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1317-2>
36. Jackson JL, Judd SE, Panwar B, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;5:21–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.06.002>
37. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2018;76(5):380–394. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux077>
38. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimm*. 2017;85:78–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Степанова Анна Павловна**, аспирант [Anna P. Stepanova, MD, PhD student]; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 [address: 6/8 Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 197022 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8611-7095>; eLibrary SPIN: 8264-3550; Scopus Author ID: 57204854363; Researcher ID V-4434-2019; e-mail: [annstepanova12@gmail.com](mailto:annstepanova12@gmail.com)

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Степанова А.П., Каронова Т.Л. Эффект терапии витамином D на маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 417-427. doi: [10.14341/DM10316](https://doi.org/10.14341/DM10316)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Stepanova AP, Karonova TL. The effect of vitamin D therapy on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(5):417-427. doi: [10.14341/DM10316](https://doi.org/10.14341/DM10316)