

Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

В.Е. Балан, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения

А.В. Царькова, врач поликлинического отделения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women

Ya.Z. Zaidieva, V.E. Balan, A.V. Tsar'kov

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведена оценка влияния витамина D (BD) на профиль рисков метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе. 160 женщин в возрасте 50–65 лет были рандомизированы в две группы: BD, принимающую витамин D₃ 1 000 МЕ в день (n = 80), и плацебо (n = 80). Время вмешательства составило 9 месяцев, оценка проводилась до начала приема препарата и в конце приема. Были собраны клинические и антропометрические данные. Измеряли биохимические показатели, в том числе общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды, глюкозу и инсулин. Плазменную концентрацию 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты. Через 9 месяцев было отмечено значительное повышение уровня 25(OH)D в группе BD (+45,4%; p < 0,001) и снижение (–18,5%; p = 0,049) в группе плацебо. В группе BD наблюдалось значительное снижение уровня триглицеридов (–12,2%; p = 0,001), инсулина (–13,7%; p = 0,008) и инсулинорезистентности (–17,9%; p = 0,007). В группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы (+6,2%; p = 0,009). Анализ риска с поправкой на возраст, время после менопаузы и индекс массы тела показал, что женщины, получавшие BD, имели более низкий риск развития МС (отношение шансов [OR] = 0,42; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (OR = 0,43; 95% ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (OR = 0,23; 95% ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с группой плацебо (p < 0,050). Выводы. У женщин в постменопаузе с дефицитом BD прием 1000 МЕ витамина D₃ в течение 9 месяцев ассоциировалась со снижением профиля риска развития МС. У женщин, получавших добавки BD, был более низкий риск развития МС, гипертриглицеридемии и гипергликемии.

Ключевые слова: постменопауза, метаболический синдром, витамин D.

Summary

This study aimed to evaluate the effect of isolated vitamin D (VD) supplementation on the metabolic syndrome (MetS) risk profile in postmenopausal women. Methods. In this double-blind, placebo-controlled trial, 160 postmenopausal women aged 50–65 years were randomized into two groups: VD group, supplementation with 1000 IU of vitamin D₃ per day (n = 80); or placebo group (n = 80). The intervention time was 9 months, and the women were assessed at baseline and endpoint. Clinical and anthropometric data were collected. Biochemical parameters, including total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglycerides, glucose, and insulin, were measured. The plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was measured by high-performance liquid chromatography. Results. After 9 months, there was a significant increase in the 25(OH)D levels for VD group (+45.4%; p < 0.001), and a decrease (–18.5%; p = 0.049) in the placebo group. In the VD group, a significant reduction was observed in triglycerides (–12.2%; p = 0.001), insulin (–13.7%; p = 0.008), and the homeostasis model assessment of insulin resistance (–17.9%; p = 0.007). In the placebo group, there was an increase in glucose (+6.2%; p = 0.009). Analysis of the risk adjusted for age, time since menopause, and body mass index showed that women supplemented with VD had a lower risk of MetS (odds ratio [OR] = 0.42; 95% confidence interval [CI]: 0.21–0.83), hypertriglyceridemia (OR = 0.43; 95% CI: 0.22–0.85), and hyperglycemia (OR = 0.23; 95% CI: 0.10–0.52) compared to the placebo group (p < 0.050). Conclusions. In postmenopausal women with VD deficiency, isolated supplementation with 1000 IU of vitamin D₃ for 9 months was associated with a reduction in the MetS risk profile. Women undergoing VD supplementation had a lower risk of MetS, hypertriglyceridemia, and hyperglycemia.

Key words: postmenopause, metabolic syndrome, vitamin D.

Введение

Витамин D (BD), жирорастворимый витамин, играет важную и признанную роль в регуляции паращитовидной железы, гомеостазе кальция и фосфора и минерализации костной ткани [1]. Идентификация рецептора витамина D (BDP) почти во всех клетках человека доказала связь дефицита BD с различными неинфекционными хроническими заболеваниями, такими как ожирение, гипертония, диабет, метаболический синдром (МС) и сердечно-сосудистые (ССЗ) [2, 3]. В сер-

дечно-сосудистой системе BDP были обнаружены в гладкой мускулатуре сосудов, эндотелии и кардиомиоцитах. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дефицит BD является потенциальным фактором риска развития ССЗ [4, 5], основной причиной смерти у женщин в постменопаузе. Дефицит витамина D и рост распространенности ожирения считаются важными проблемами здравоохранения [6]. Ожирение – это провоспалительное состояние, способствующее инсули-

норезистентности, состояние, которое предположительно является причиной дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе [3]. Дефицит BD может влиять на нормальное метаболическое функционирование жировой ткани, оказывая значительное влияние на поддержание метаболического здоровья [3]. МС определяется набором метаболических факторов риска, которые включают абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и гипергликемию. Этот

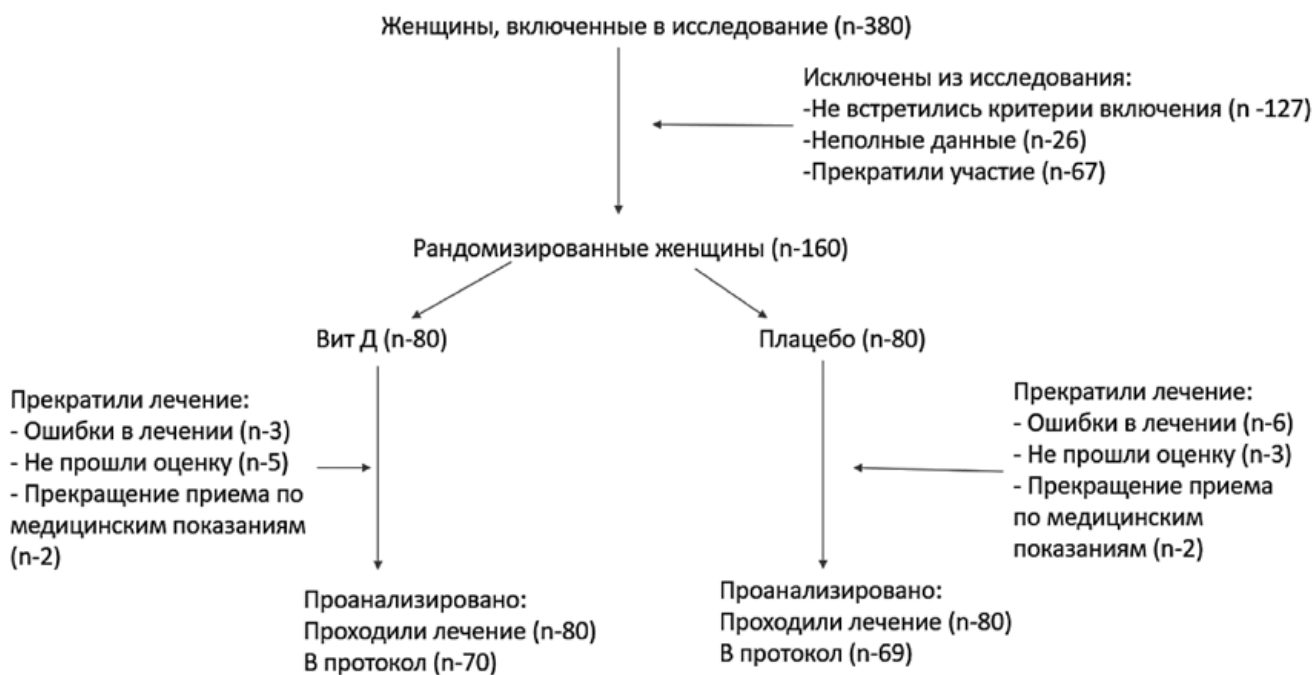


Рисунок. Блок-схема: женщины, включенные в исследование.

синдром поражает приблизительно 50% женщин старше 50 лет и связан с трехкратным увеличением риска заболеваемости и смертности вследствие ССЗ [7–9]. МС ассоциируется с метаболическим расстройством, называемым инсулинорезистентностью, при котором нарушается нормальное действие инсулина. В метаанализе 28 исследований повышенные уровни 25-гидрокситамина D (25(OH)D) в сыворотке крови были связаны с 55%-ным снижением заболеваемости диабетом, 51%-ным снижением риска развития метастазов и 33%-ным снижением риска развития ССЗ [10]. Измерение 25(OH)D проводится для оценки и мониторинга состояния питания ВД в организме человека, так как уровни в сыворотке крови являются основным показателем резервов организма [11]. Дефицит витамина D играет ключевую роль в патофизиологии факторов риска развития МС, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, повышают инсулинорезистентность и ожирение, а также стимулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывающую гипертонию [10, 12]. В недавнем обзорном исследовании авторы пришли к выводу, что наблюдательные и проспективные исследования, включающие общую

популяцию обоих полов, показали, что МС ассоциируется с недостаточностью ВД. Однако имеющиеся данные интервенционных исследований не позволяют сделать окончательные выводы о влиянии добавок ВД на факторы риска развития МС. Поскольку существует достаточная биологическая достоверность для объяснения роли ВД в профилактике и лечении МС, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы установить эту взаимосвязь. Кроме того, существует мало данных о женщинах в постменопаузе. Некоторые наблюдательные исследования продемонстрировали обратную зависимость между ВД и МС у женщин в постменопаузе [13–15]. С другой стороны, существуют ограниченные интервенционные исследования с добавками ВД и МС у женщин в постменопаузе. Основываясь на эти данные, заслуживает внимания исследование, целью которого была оценка влияния изолированной добавки ВД на профиль риска развития МС у женщин в постменопаузе.

Методы исследования

Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Обследованная популяция состо-

яла из пациентов, наблюдавшихся в клинике Climacteric and Menopause Outpatient Clinic of the Botucatu Medical School – UNESP с августа 2015 года по декабрь 2016-го. В исследование были включены женщины в возрасте 50–65 лет, у которых отсутствовала менструация по крайней мере 12 месяцев. Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца (текущая или предшествующая), цереброваскулярная артериальная болезнь, стеноз или аневризма брюшной аорты, инсулинозависимый диабет, почечная недостаточность (креатинин выше 1,4 мг/дл), заболевания печени, рак, злоупотребление алкоголем, ожирение III степени и использование предшествующей ВД- или гормональной терапии. Информированное согласие было получено от всех участников, исследование одобрено комитетом по этике исследований медицинской школы Ботукату, Государственного университета г. Сан-Паулу (Бразилия) [16].

Рандомизация

После первоначального скрининга всем участникам присваивался номер (1–160) в соответствии с порядком их включения в исследование. Рандомизация проводилась с использованием специального про-

граммного обеспечения (SAS 9.2 для Windows с использованием плана процедур). Женщины были рандомизированы в две группы в заранее определенной последовательности: группа пациентов, получающих витамин D₃ (n = 80), и группа пациентов, получающих плацебо (n = 80). Все участники стартовали одновременно в феврале-марте 2016 года. Исследователь и пациенты не знали о групповом распределении; только фармацевт, ответственный за манипуляции с плацебо, знал, к какой группе принадлежат пациенты. Таким образом, 80 пациентов получали пять пероральных капель (каждая капля содержала 200 МЕ) 1000 МЕ витамина D₃ (холекальциферол, DePura VR; Sanofi-Aventis, Бразилия) в течение 9 месяцев. Остальные 80 пациентов получили пять пероральных капель плацебо с теми же характеристиками и вкусом (1 %-ный порошкообразный лимонный ароматизатор, 0,2 %-ная этилендиаминтетрауксусная кислота, жидкий ароматизатор и жидкий вазелин в 20 мл). Колбы были идентичны, упакованы и закодированы фармацевтом так, что участники не могли идентифицировать группу. Участникам было предложено возвращать колбы во время каждого визита (каждые 3 месяца), чтобы определить количество неиспользованных лекарств и соответствие требованиям. Время наблюдения составило 9 месяцев, и пациенты были представлены к клинической оценке в исходном и конечном состоянии. Блок-схема показывает набор и рандомизацию участников (см. рис.).

Клинические и антропометрические измерения

Все участники прошли индивидуальное собеседование, в ходе которого были собраны следующие данные: возраст; время наступления менопаузы; статус курения; личный анамнез гипертензии, диабета и ССЗ; употребление лекарственных препаратов; артериальное давление и физическая активность. Активными считались женщины, которые выполняли аэробные физические упражнения уме-

ренной интенсивности не менее 30 минут пять раз в неделю (150 минут в неделю) или упражнения с нагрузкой три раза в неделю. МС определяли как наличие трех или более диагностических критериев, предложенных US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III-16: окружность талии (ОТ) более 88 см; триглицериды 150 мг/дл и более; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) менее 50 мг/дл; кровяное давление 130/85 мм рт. ст. и более или применение гипотензивной терапии; глюкоза натощак 100 мг/дл и более или терапия, направленная на нормализацию уровня сахара. Антропометрические данные включали вес, рост, индекс массы тела ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$) и ОТ. Для классификации ИМТ использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 2002 года: нормальный вес – 24,9 кг/м²; избыточный вес – 25,0–29,9 кг/м²; I степень ожирения – 30,0–34,9 кг/м²; II степень ожирения – 35,0–39,9 кг/м²; III степень ожирения – 40 кг/м². ОТ измеряли в средней точке между нижним ребром и верхушкой подвздошного гребня. Пациентам было рекомендовано оставаться в ортостатическом положении, а измерение производилось в момент выдоха. Показатель ОТ, превышающий 88 см, считался высоким [17]. Сухую массу тела и жировые отложения оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и через 9 месяцев с помощью денситометра Lunar Prodigy Primo (General Electric VR, США). Результаты представлены в виде граммов на площадь (г/см²) или объем (г/см³). Точность метода составляет 1 % для обезжиренной массы и 2 % для жировой массы [18]. Все тесты были выполнены одним и тем же экспертом, чтобы минимизировать погрешность. Удовлетворительные исходные значения составляют 38,9 кг и более для общей мышечной массы и менее 37,3 % для общего жира в организме у лиц старше 50 лет. Жировая масса и масса без жира измерялись в области, простирающейся от плеч до дистальной фаланги стоп.

Лабораторная оценка

Уровень креатинина, триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП, глюкозы и инсулина в сыворотке крови определяли в исходном состоянии и через 9 месяцев. Образцы крови были взяты у каждого участника после 12-часового голодания. Измерения уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и глюкозы проводили с помощью автоматизированного анализатора (Technicon VR, Ra-XT System; Global Medical Instrumentation, США) и количественно определяли колориметрическим ферментативным методом с использованием специфических коммерческих реагентов (SeraPak VR; Bayer Diagnostics Division, США). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали путем вычитания общего холестерина из суммы ЛПВП и триглицеридов и деления результата на 5. Оптимальными считались следующие показатели: уровень общего холестерина ниже 200 мг/дл, уровень холестерина ЛПВП ниже 50 мг/дл, уровень холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл, уровень триглицеридов ниже 150 мг/дл и уровень глюкозы ниже 100 мг/дл [16]. Креатинин измеряли методом сухой химии на автоматическом анализаторе Vitros 950 (Johnson & Johnson, США). Значения концентрации креатинина в сыворотке крови рассматривали в пределах нормы 0,7–1,2 мг/дл. Инсулин измеряли методом хемоллюминесценции с помощью автоматизированной иммуноферментной системы Immulite 2000 VR (Diagnostic Products Corporation, США). Нормальный диапазон в соответствии с используемым методом составил 6,0–27,0 мМЕ/мл. Инсулинорезистентность оценивали на основании статистического измерения двух компонентов плазмы (инсулина и глюкозы натощак). Оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывалась по следующей формуле: $\text{НОМА-IR-инсулин (мМЕ/мл) глюкоза (мг/дл)}/405$. Инсулинорезистентность определялась как $\text{НОМА-IR} > 2,7$. Концентрации 25(ОН)D в плазме крови измеряли в исходном состоянии и через 9 месяцев для оценки биодоступности и соответствия ле-

Таблица 1
Сравнение исходных клинических, антропометрических и лабораторных показателей у женщин в постменопаузе, получавших добавки витамина D (n = 80) или плацебо (n = 80)

Параметр	Витамин D	Плацебо	p ^a
Возраст, лет	58,8 (6,6)	59,3 (6,7)	0,654 ^b
Возраст менопаузы, лет	46,8 (6,2)	46,9 (5,6)	0,882 ^b
Длительность менопаузы, лет	12,0 (8,8)	12,3 (8,4)	0,804 ^c
САД, мм рт. ст.	134,3 (19,8)	136,5 (21,0)	0,499 ^b
ДАД, мм рт. ст.	81,5 (12,6)	81,0 (10,8)	0,794 ^b
ИМТ, кг/м ²	29,4 (5,4)	29,9 (5,7)	0,505 ^b
ОТ, см	94,0 (12,1)	94,1 (10,3)	0,994 ^b
25(ОН)D, нг/мл	15,0 (7,5)	16,9 (6,7)	0,086 ^b
Креатинин, мг/дл	0,7 (0,2)	0,7 (0,1)	0,955 ^b
Глюкоза, мг/дл	92,5 (10,6)	93,5 (10,9)	0,564 ^b
Инсулин, мМЕ/мл	11,7 (8,1)	10,1 (5,8)	0,085 ^c
НОМА-IR	2,8 (2,1)	2,4 (1,5)	0,125 ^c
Общий холестерин, мг/дл	211,3 (48,6)	210,0 (39,7)	0,855 ^b
ЛПВП, мг/дл	51,2 (12,2)	50,6 (12,3)	0,762 ^b
ЛПНП, мг/дл	128,9 (39,7)	129,7 (35,0)	0,885 ^b
Триглицериды, мг/дл	155,5 (92,7)	165,3 (71,1)	0,399 ^c
Курение, n (%)	21 (26,2)	19 (23,8)	0,457 ^d
Физические упражнения, n (%)	25 (31,2)	21 (26,2)	0,428 ^d
Гипертензия, n (%)	44 (55,0)	49 (61,2)	0,423 ^d
Диабет, n (%)	12 (15,0)	16 (20,0)	0,405 ^d
Метаболический синдром, n (%)	23 (28,7)	28 (35,0)	0,063 ^d

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение), если не указано иное; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; НОМА-IR – оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ^a – достоверная разница при p < 0,05; ^b – T-тест Стьюдента, ^c – гамма-тест распределения или тест; ^d – хи-квадрат.

чению. Концентрацию 25(ОН)D определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием изократической ВЭЖХ-системы, оснащенной ручным инжектором Rheodyne V (модель 7725i), петель 20-II и ультрафиолетовым видимым детектором воды (модель М-484). Был использован столбец РП [18] (4,0 мм, 15 см, 5-LM – размер частиц; Сигма-Олдрич, США). Предел обнаружения составил 2,5 нг/мл, а коэффициент вариации – менее 7%. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови классифицировали как нормальный (30 нг/мл), недостаточный (20–29 нг/мл) и недостаточный (менее 20 нг/мл) [19].

Статистический анализ

Расчет размера выборки был основан на исследовании Zittermann *et al.* [20], которое продемонстрировало снижение средних уровней триглицеридов после приема

VD (базальные 125 ± 59 мг/дл и конечные 104 ± 50 мг/дл). Предполагая доверительный интервал (ДИ) равным 95% и мощность теста – 80%, было оценено минимум 119 женщин. Учитывая 20%-ную потерю в ходе последующего наблюдения, размер выборки был принят равным 80 женщинам в каждой группе. В качестве статистического метода использовался анализ intention-to-treat. Для определения нормального распределения переменных использовался тест Шапиро-Уилка, а для определения однородности – тест Левена. Среднее и стандартное отклонение рассчитывались для количественных переменных, а частота и процент – для качественных. Исходные клинические, антропометрические и биохимические показатели сравнивались между группами с помощью t-критерия Стьюдента и гамма-распределения (асимметричного). Частоты категориальных данных сравнива-

лись с помощью теста chi-squared. Для сравнения антропометрических и биохимических переменных между временными точками (исходные данные и через 9 месяцев) и между группами использовалась конструкция повторных измерений во времени (дисперсионный анализ), за которой следовал тест множественных сравнений Тьюки, скорректированный на групповое взаимодействие во времени. Многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии проводился с учетом ДИ 95% и расчета соответствующего отношения шансов (OR). Группа женщин, использующих VD, рассматривалась в качестве ответа по сравнению с женщинами группы плацебо для оценки возможной связи между переменными, влияющими на риск развития MC (зависимые переменные), и группами вмешательства, скорректированными на возраст, время после менопаузы и ИМТ (смешивающие переменные). Уровень значимости 5% или соответствующее значение p были приняты во всех тестах. Анализ проводился с использованием программы Statistical Analysis System 9.2 (SAS).

Результаты

Из 380 приглашенных пациентов 160 были включены в исследование (см. рис.). Сравнение исходных клинических, антропометрических и лабораторных характеристик между группами, принимавшими добавки VD (n = 80) и плацебо (n = 80), представлено в табл. 1. Группы были однородны по всем исследуемым переменным (p > 0,05). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58,8 ± 6,6 года в основной группе и 59,3 ± 6,7 года в группе плацебо, причем время с момента наступления менопаузы составило 12,0 ± 8,8 и 12,3 ± 8,4 года соответственно. В обеих группах пациенты были классифицированы в среднем как имеющие избыточную массу тела (ИМТ: 25,0–29,9 кг/м²) и центральное отложение жира (WC более 88 см). Средние значения 25(ОН)D указывают на недостаточность VD (менее 20,0 нг/мл) (табл. 1). В табл. 2 и 3 представлено сравнение антро-

Таблица 2

Сравнение антропометрических характеристик женщин в постменопаузе, получавших витамин D в виде добавок (n = 80) или плацебо (n = 80) в исходном состоянии и после 9 месяцев

Параметр / группа	Изначально	Через 9 месяцев	Вариация (%)*	p ^a
САД, мм рт. ст.				
Плацебо	146,5 (21,0) ^b	139,0 (20,3) ^b	2,5 (1,8%)	0,8503
Витамин D	134,3 (19,8) ^b	130,6 (16,5) ^c	-3,7 (-2,8%)	0,2332
ДАД, мм рт. ст.				
Плацебо	81,0 (10,8) ^b	81,3 (10,1) ^b	0,3 (0,4%)	0,9978
Витамин D	81,5 (12,6) ^b	79,8 (11,1) ^b	-1,7 (-2,1%)	0,7732
ИМТ, кг/м ²				
Плацебо	29,9 (4,7) ^b	30,1 (4,6) ^b	0,2 (0,7%)	0,9930
Витамин D	29,4 (5,4) ^b	29,5 (5,4) ^b	0,1 (0,3%)	0,9990
ОТ, см				
Плацебо	94,1 (10,3) ^b	94,5 (10,6) ^b	0,4 (0,4%)	0,9910
Витамин D	94,0 (12,1) ^b	92,9 (12,3) ^b	-1,1 (-1,2%)	0,9280
Жировая масса, %				
Плацебо	43,5 (6,4) ^b	43,4 (6,6) ^b	-0,13 (-0,3%)	0,9990
Витамин D	42,6 (7,4) ^b	42,7 (7,8) ^b	0,07 (0,2%)	0,9990
Общая сухая масса, кг				
Плацебо	39,5 (5,3) ^b	38,9 (4,8) ^b	-0,55 (-1,4%)	0,9040
Витамин D	38,4 (5,2) ^b	38,9 (5,4) ^b	0,53 (1,3%)	0,9150

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; WC – окружность талии; * – абсолютная вариация; конечные значения вычитаются из исходных значений; ^a – достоверная разница между моментами (p < 0,05); ^b, ^c – достоверная разница между группами (p < 0,05) и ^b, ^b – без достоверной разницы (дисперсионный анализ при проектировании повторных измерений с последующим скорректированным тестом Тьюки).

Таблица 3

Сравнение биохимических характеристик у женщин в постменопаузе, получавших витамин D (n = 80) или плацебо (n = 69) в исходном периоде и через 9 месяцев

Параметр / группа	Изначально	Через 9 месяцев	Вариация (%)	p*
25(ОН)D, нг/мл				
Плацебо	16,9 (6,7) ^b	13,8 (5,9) ^b	-3,2 (-18,5%)	0,0490
Витамин D	15,0 (7,5) ^b	27,5 (10,4) ^c	12,5 (45,38%)	< 0,001
Общий ХС, мг/дл				
Плацебо	210,0 (39,7) ^b	213,5 (x) ^b	3,5 (1,6%)	0,9693
Витамин D	211,3 (48,6) ^b	196,3 (x) ^b	-15,0 (-7,1%)	0,2401
ЛПВП, мг/дл				
Плацебо	50,6 (12,3) ^b	50,4 (13,8) ^b	-0,2 (-0,4%)	0,9970
Витамин D	51,2 (12,2) ^b	54,3 (13,0) ^c	3,1 (5,7%)	0,433
ЛПНП, мг/дл				
Плацебо	129,7 (35,0) ^b	126,8 (43,3) ^b	-2,9 (-2,2%)	0,9660
Витамин D	128,9 (39,7) ^b	118,3 (33,6) ^b	-10,6 (-8,2%)	0,3310
Триглицериды, мг/дл				
Плацебо	165,3 (71,1) ^b	167,9 (75,2) ^b	2,6 (1,5%)	0,7320
Витамин D	155,5 (92,7) ^b	136,5 (68,1) ^c	-19,0 (-12,2%)	0,0010
Глюкоза, мг/дл				
Плацебо	93,5 (10,9) ^b	99,6 (15,6) ^b	6,1 (6,2%)	0,0090
Витамин D	92,5 (10,6) ^b	92,0 (8,5) ^c	0,5 (0,5%)	0,9940
Инсулин, мМЕ/мл				
Плацебо	10,1 (5,8) ^b	10,6 (6,7) ^b	0,6 (4,7%)	0,3440
Витамин D	11,7 (8,1) ^b	10,1 (7,6) ^b	-1,6 (-13,7%)	0,0080
НОМА-IR				
Плацебо	2,4 (1,5) ^b	2,7 (1,5) ^b	0,3 (11,1%)	0,0540
Витамин D	2,8 (2,1) ^b	2,3 (1,6) ^b	-0,5 (-17,9%)	0,0070

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение). 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; НОМА-IR – модель гомеостаза для оценки инсулинорезистентности; * – абсолютная вариация; конечные значения вычитаются из исходных значений; ^a – достоверная разница между моментами (p < 0,05); ^b, ^c – достоверная разница между группами (p < 0,05) и ^b, ^b – без достоверной разницы (дисперсионный анализ при проектировании повторных измерений с последующим скорректированным тестом Тьюки).

пометрических и лабораторных показателей между группами и временными точками. При сравнении антропометрических характеристик между группами и между временными точками достоверных различий по всем анализируемым параметрам не наблюдалось (p > 0,050) (табл. 2). При окончательной оценке через 9 месяцев лечения было отмечено значительное повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови в основной группе с положительной вариацией 45,4% (p < 0,001). Кроме того, в группе плацебо наблюдалось снижение уровня 25(ОН)D с отрицательной вариацией на 18,5% (p = 0,049), причем между группами и между конечным моментом наблюдалась существенная разница (табл. 3). В группе ВD наблюдалось значительное снижение уровня триглицеридов (12,2%; p = 0,001), причем достоверная разница между группами наблюдалась через 9 месяцев лечения. Также было отмечено достоверное снижение инсулина (13,7%; p = 0,008) и НОМА-IR (17,9%; p = 0,007) только в группе, дополненной ВD, но без различий между группами в конце вмешательства. С другой стороны, в группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы (+6,2%; p = 0,009), причем была достоверная разница между группами и между конечным моментом (p < 0,001) (табл. 3). По данным Национальной образовательной программы США по холестерину / панель лечения взрослых III (US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III), которая рассматривает наличие трех и более критериев для постановки диагноза, 24% женщин основной группы и 40% женщин в группе плацебо были классифицированы как имеющие МС. Эта разница в распространенности МС между группами была значимой (p = 0,012) (табл. 4). Анализ риска с поправкой на возраст, время после менопаузы и ИМТ показал, что женщины, получавшие ВD, имели более низкий риск развития МС (ОР = 0,42; 95% ДИ: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (ОР = 0,43; 95% ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (ОР = 0,23; 95% ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с груп-

Таблица 4
Связь между наличием метаболического синдрома и его клиническими и лабораторными компонентами у женщин в постменопаузе, получавших добавки витамина D или плацебо после 9 месяцев

Параметр	Витамин D	Плацебо	ОШ (95% ДИ) ^а	p ^б
Метаболический синдром	20 (25,0)	32 (40,0)	0,42 (0,21–0,83)	0,0120
ОТ более 88 см	49 (61,2)	60 (75,0)	0,53 (0,27–1,04)	0,0620
Триглицериды более 150 мг/дл	21 (26,2)	37 (46,2)	0,43 (0,22–0,85)	0,0140
ЛПВП менее 50 мг/дл	28 (35,0)	34 (42,5)	0,59 (0,30–1,17)	0,1320
Глюкоза более 100 мг/дл	9 (11,3)	28 (35,0)	0,23 (0,10–0,52)	0,0003
АД выше 135/85 мм рт. ст.	18 (22,5)	23 (28,7)	0,72 (0,35–1,46)	0,3650

Примечание: значения выражаются в виде n (%); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОТ – окружность талии; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АД – артериальное давление; ^а – с поправкой на возраст, время менопаузы и индекс массы тела; ^б – достоверно отличается при p < 0,05 (логистическая регрессия).

пой плацебо (p < 0,05) (табл. 4). Для участников, которые завершили исследование, приверженность составила 92 % для исследуемого препарата (витамин D₃ или плацебо). Различий в приверженности к лечению между группами не наблюдалось. Из 160 проанализированных женщин 21 прекратила исследование до 9 месяцев (см. рис.). Сообщенные побочные явления были немногочисленны, слабы и равномерно распределены между группой ВД и группой плацебо. Два участника в группе ВД и три в группе плацебо прекратили исследование из-за желудочно-кишечных жалоб и боли в эпигастрии. Других побочных эффектов не было отмечено.

Обсуждение

В этом исследовании изолированная добавка витамина D₃ (1 000 МЕ) в течение 9 месяцев была связана со снижением профиля риска МС у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД. Женщины, принимавшие добавки ВД, имели более низкий риск развития МС, гипертриглицеридемии и гипергликемии по сравнению с женщинами в группе плацебо даже после корректировки на различные факторы [21, 22]. Метаанализ, оценивающий связь ВД с МС и диабетом, включал 17 проспективных исследований с участием 210 107 участников и 15 899 метаболических событий. Средний срок наблюдения составил 10 лет. Результаты показали обратную связь между концентрацией 25(ОН)D и риском развития диабета, инсу-

линорезистентности и МС. Авторы пришли к выводу, что мероприятия, направленные на поддержание уровня ВД в сыворотке крови в пределах адекватного диапазона, могут быть полезны для предотвращения метаболических заболеваний [23]. Существует несколько возможных физиопатологических механизмов, которые могли бы объяснить влияние ВД на компоненты МС. Наиболее правдоподобным объяснением является то, что ВД влияет на секрецию инсулина и чувствительность, которые играют важную роль в МС. Различные биологические факторы поддерживают связь дефицита ВД с инсулинорезистентностью и диабетом. Несколько вероятных механизмов действия могут объяснить возможную роль ВД в улучшении метаболизма глюкозы, включая его противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, индукцию секреции инсулина панкреатическими β-клетками, его косвенное влияние на регуляцию концентрации кальция в панкреатических β-клетках и последующую секрецию инсулина [24]. У людей полиморфизм генов ВDP был связан с изменениями секреции инсулина и чувствительности к нему. Поджелудочная железа продуцирует ВDP и 1α-гидроксилазу в секретирующих инсулин β-клетках поджелудочной железы, и поэтому имеет механизм для преобразования циркулирующего 25(ОН)D в 1,25-дигидроксивитамин D, активную форму ВД, ответственную за физиологи-

ческие функции [12]. Кроме того, ВDP экспрессируются на различных инсулинзависимых тканях (включая печень, скелетные мышцы и жировую ткань), что позволяет предположить роль ВД в утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину. Кроме того, ферменты метаболизма ВД присутствуют в адипоцитах и скелетной мускулатуре [27, 28]. ВД может также косвенно влиять на чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани, регулируя уровень внеклеточного кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов [29]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД добавки ВД могут играть определенную роль в снижении риска развития МС. У женщин, получавших ВД, наблюдалось снижение уровня инсулина в крови (13,7%) и НОМА-IR (17,9%). С другой стороны, в группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы крови (+6,2%), причем между группами наблюдалась существенная разница. Однако количества исследований, проведенных у женщин в постменопаузе, не хватает для сравнения с результатами проведенного исследования. Немногочисленные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в этой области, проводились на пациентах обоих полов, страдающих сахарным диабетом второго типа, пожилых и страдающих ожирением или использующих высокие терапевтические дозы ВД [30]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании добавление 4000 МЕ витамина D₃ в день в течение 12 недель улучшило недостаточность ВД, секрецию инсулина и чувствительность у 89 пациентов с избыточным весом или ожирением с предиабетом [31]. Улучшение уровня сывороточного инсулина и НОМА-IR с уменьшением инсулинорезистентности было зарегистрировано у 100 пациентов с сахарным диабетом второго типа, которые дополнительно получали в неделю 50 000 МЕ ВД перорально в течение 8 недель [32].

Другое исследование оценивало, можно ли использовать добавки ВД для улучшения метаболизма глюкозы и компонентов МС. Взрослым ($n = 22$; возраст 21–75 лет) с сахарным диабетом второго типа, гиповитаминозом D и инсулинорезистентностью ($\text{НОМА-IR} \leq 2$) рандомизированно назначались либо добавки с ВД 5000 МЕ в день, либо плацебо в течение 12 недель. Значительное улучшение наблюдалось в НОМА-IR с добавлением ВД по сравнению с исходным уровнем. Изменения ИМТ, ОТ, диастолического артериального давления и липидного профиля (ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и холестерина) не различались между группами [33]. В этом исследовании после 9 месяцев лечения наблюдалось снижение уровня триглицеридов в крови (12,2%; $p = 0,001$) с существенной разницей по сравнению с группой плацебо. Один из возможных механизмов, лежащих в основе обратной связи между сывороточными липидами и уровнями ВД, вероятно, связан со снижением кишечной абсорбции и синтеза липидов, а также со снижением липолиза при увеличении концентрации 25(OH)D [34]. В недавнем поперечном исследовании Schmitt *et al.* [15] оценивали связь между дефицитом ВД и факторами риска развития МС у 463 женщин в постменопаузе. Женщины с низким уровнем 25(OH)D имели более высокие уровни триглицеридов, инсулина и НОМА-IR. МС был выявлен у 57,8% женщин с гиповитаминозом D и у 39,8% женщин с достаточным ВД. Низкий уровень 25(OH)D (менее 30 нг/мл) был достоверно связан с МС (или 1,90), высоким уровнем триглицеридов (или 1,55) и низким уровнем ЛПВП (или 1,60) по сравнению с достаточным уровнем 25(OH)D [15]. В обзоре литературы наблюдательные исследования показали, что пациенты с высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови имели более благоприятный липидный профиль, чем пациенты с дефицитом [35].

Тем не менее интервенционные исследования дали расходящиеся результаты, причем некоторые из них

показали положительный, а некоторые – отрицательный эффект от добавления ВД. А. Zittermann и др. [20] обследовали 82 человека (возраст 47,4 года; 62% женщин) в группе ВД (300 МЕ витамина D₃ в сутки) и 83 человека (возраст 48,8 года; 72% женщин) в группе плацебо и отметили значительное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови (13,5%) по сравнению с группой плацебо (3,0%). В другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании оценивалось влияние приема высоких доз ВД (50000 МЕ в неделю) на кардиометаболические факторы риска у 80 пациентов (возраст 41,0 года; 51% женщин) с МС. Через 4 месяца концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была повышена в группе лечения, в то время как в группе плацебо она была снижена. Наблюдалось значительное снижение концентрации триглицеридов. Другие метаболические или антропометрические факторы существенно не изменялись. С другой стороны, А. D. Wood и др. [37] в плацебо-контролируемом исследовании, оценивая 305 женщин в постменопаузе (возраст 60–70 лет), наблюдали, что ежедневное добавление с ВД (400 или 1000 МЕ) не имело никакого влияния на общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, инсулинорезистентность или воспалительные маркеры. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние ВД на гомеостаз глюкозы у 47 пациентов с сахарным диабетом второго типа (возраст 66 лет; 53% женщин), распределенных на две группы: пероральные ежедневные добавки с ВД в дозе 1000 МЕ в сутки в течение 12 месяцев или соответствующие капсулы плацебо. Параметры гомеостаза глюкозы, лептина и адипонектина в обеих группах не изменялись [38]. Недавнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование оценивало 126 субъектов (возраст 49 лет; 46% женщин) с МС и дефицитом ВД, выделенных для приема либо ежедневной пероральной

таблетки, содержащей 700 МЕ ВД, либо плацебо. В группе, получавшей лечение, уровень 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно выше, но не наблюдалось существенного влияния на метаболические показатели, включающие ИМТ, артериальное давление, глюкозу крови и липиды, как в группе лечения, так и в группе плацебо. Необходимы дальнейшие исследования с целью выяснения причинно-следственной связи между состоянием ВД, ожирением и связанными с ними метаболическими расстройствами [39]. Расхождения могут быть объяснены различными дозами, или типом ВД, характеристиками, или количеством включенных субъектов, или продолжительностью исследований. В настоящем исследовании не наблюдалось изменений артериального давления и антропометрических показателей между группой ВД и группой плацебо. Результаты, полученные Р. Р. Ferreira и др., соответствовали предыдущим клиническим испытаниям [33, 36, 37, 39, 40, 44].

Однако в некоторых других клинических исследованиях наблюдалось улучшение антропометрических показателей и артериального давления. По-видимому, необходимо длительное время для наблюдения лечебного эффекта добавок ВД на антропометрические показатели. Противоречивые результаты могут быть вызваны длительностью исследований и типом добавок. Метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований выявил снижение систолического артериального давления на 2,44 мм рт. ст. у пациентов, получавших ВД, без какого-либо значительного снижения диастолического артериального давления [41]. Pfeifer *et al.* [42] сообщили о снижении систолического артериального давления на 9% у женщин с тяжелым дефицитом ВД, получавших ВД и кальциевые добавки. Были объяснены некоторые физиологические механизмы воздействия ВД, такие как регуляция ренин-ангиотензиновой системы и абсорбция кальция, при участии гормона паращитовидной железы [41, 43].

Хорошо продуманные клинические испытания необходимы, чтобы показать, есть ли причинная роль добавок ВД в снижении артериального давления. Сильные стороны настоящего исследования включают его проспективный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн и образцы метаболических биомаркеров, которые были оценены у молодых здоровых женщин. Следовательно, результаты могут быть более релевантны для популяции женщин в постменопаузе в целом, чем исследования, сфокусированные на людях, имеющих специфические заболевания. Продолжительность вмешательства и введенная доза также были достаточны для того, чтобы вызвать измеримое повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Это исследование также показало высокие показатели приверженности (92 % участников) без каких-либо различий между группами вмешательства (ВД или плацебо). Кроме того, использование НРЛС для измерения 25(ОН)D является более чувствительным для обнаружения ВД в плазме.

В заключение следует отметить, что изолированное и ежедневное добавление 1 000 МЕ витамина D₃ в течение 9 месяцев у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД было связано со снижением профиля риска МС. Гипотеза о том, что добавление ВД может привести к снижению метаболических биомаркеров, предполагает потенциальную роль ВД в профилактике и лечении МС [44].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Подготовка обзора выполнена в рамках некоммерческого исследования.

Список литературы

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012; 109: 359–63.
- Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015; 6: 896–911.
- Motiwalla SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 209–18.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005–21.
- Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012; 108: 1915–23 7. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003609.
- Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, et al. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12: 431–8.
- Motillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–32.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225–36.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–8.
- Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: 105–12.
- Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 791–6.
- Chon SJ, Yun BH, Jung YS, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One* 2014; 9: e89721.
- Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2018; 107: 97–102.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- Blumel JE, Legorreta D, Chedraui P, et al. Optimal waist circumference cutoff value for defining the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Menopause* 2012; 19: 433–7.
- Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, Nord RH, Zhang ZY. Measurement precision of body composition variables using the lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom* 2000; 3: 35–41.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321–7.
- Thomas GN, Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–64.
- Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Cangussu LM, et al. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2018; 25: 897–903.
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc* 2013; 72: 89–97.
- Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc* 2018; 2: 687–709.
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 280–5.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 1.
- Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2413–21.
- Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 369–81.
- Piftas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
- Seibert E, Lehmann U, Riedel A, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr* 2017; 56: 621–34.
- Harris SS, Piftas GA, Palermo JN. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 789–94.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 8–12.
- Al-Sofiani ME, Jammah A, Racz M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Inflammatory Response in Type II Diabetes: A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Int J Endocrinol Metab* 2015; 13: e22604.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 303–12.
- Chaloumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: What does the best available evidence show? *Atherosclerosis* 2014; 235: 130–9.
- Salekzamani S, Mehrizadeh H, Ghezel A, et al. Effect of highdose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled double-blind clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1303–13.
- Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.
- Breslavsky A, Frand J, Matas Z, et al. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 970–5.
- Yin X, Yan L, Lu Y, et al. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25: 71–7.
- Wamberg L, Kamppann U, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 644–9.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–54.
- Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–7.
- Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821–30.
- Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Schmitt EB, Nahas-Neto J, E. Nahas A. P. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric*, 2020; 23(1): 24–31.

Для цитирования: Зайдиева Я. З., Балан В. Е., Царькова А. В. Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.

For citation: Zaidieva Ya. Z., Balan V. E., Tsar'kov A. V. Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Medical alphabet*. 2020 (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.

