DOI: 10.33667/2078-5631-2020-26-30-36

Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (Обзор литературы)

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
Е. В. Кручинина, к.м.н., н.с. отделения гинекологической эндокринологии

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

Vitamin D, menopause and ageing. What to expect? (Literature review)

Ya. Z. Zaydieva, V. E. Balan, A. V. Tsar'kova, E. V. Kruchinina
Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме
Менопауза и старение связаны с изменениями уровня гонадных стероидных гормонов, чувствительности к инсулину, массы тела, а также образа жизни и социальных координат. Витамин D влияет на различные метаболические процессы, помимо кальций-фосфорного и костного метаболизма. Основным маркером крови, используемым для измерения эндогенного витамина D, является 25-гидроксивитамин D. Старение связано с повышением содержания паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также снижением содержания кальция, фосфора и метаболитов витамина D. На состояние 25-гидроксивитамина D также влияет круглогодичный ритм солнечного облучения. Результаты клинических ассоциативных исследований не коррелировали с интервенционными исследованиями, экспериментальными исследованиями и (или) метаанализами, касающимися роли витамина D в различных исходах у женщин в течение второй половины жизни, а также дозы витамина D, необходимой для улучшения клинических симптомов. Противоречивые результаты были связаны с методом, используемым для измерения витамина D, изучаемой популяцией (то есть социодемографией и этнической принадлежностью), проектами исследований и тенденциозностью анализа. Добавки витамина D, холекальциферола или кальцифедиола могут улучшить некоторые метаболические и клинические исходы у женщин в постменопаузе и пожилых. Исследования, по-видимому, предполагают, что кальцифедиол может иметь некоторые преимущества перед другими формами добавок витамина D.

Ключевые слова: ***витамин D, менопауза, метаболические процессы, холекальциферол.***

Summary
Menopause and aging are associated with changes in circulating gonadal steroid hormones, insulin sensitivity, body composition, also lifestyle and social coordinates. Vitamin D status influences Different metabolic adjustments, aside from calcium–phosphorus and bone metabolism. The main blood marker used to measure endogenous vitamin D status is 25-hydroxyvitamin D. Aging is associated with increases in serum parathyroid hormone and alkaline phosphatase, and a Decrease of serum calcium, phosphorus, and vitamin D metabolites. 25-hydroxyvitamin D status is also influenced by the circannual rhythm of sun irradiation. Results of clinical association studies have not correlated with intervention trials, experimental studies, and/or meta-analyses regarding the role of vitamin D on Different outcomes in women During their second half of life and the vitamin D supplementation Dose needed to improve clinical endpoints. Discordant results have been related to the method used to measure vitamin D, the studied population (i.e. sociodemographics and ethnicity), study Designs, and biases of analyses. Vitamin D supplementation with cholecalciferol or calcifediol may improve some metabolic variables and clinical outcomes in young postmenopausal and older women. Studies seem to suggest that calcifediol may have some advantages over other forms of vitamin D supplementation.

Key words: ***vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, menopause, aging, cholecalciferol, calcifediol.***

Введение

В жизни каждой женщины возникает период менопаузального перехода, связанный с регрессией синтеза эстрогенов яичниками. Прогрессирующая гипоэстрогенемия оказывает негативное влияние на качество жизни женщин в ранней постменопаузе (возраст до 60 лет), обусловленное наличием и интенсивностью менопаузальных симптомов (например, приливы жара, бессонница, перепады настроения, низкая самооценка, боли в мышцах и суставах), перестройкой социальных и профессиональных условий, повышенным риском метаболического синдрома (МС) и связанных с ним последствий. У женщин 60 лет и старше наблюдается повышение распространенности и тяжести урогенитальных симптомов (например, вульвовагинальная атрофия, гиперактивный мочевой пузырь, диспареуния, сексуальная дисфункция), боли в опорно-двигательном аппарате, более высокий риск нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также проблем, связанных с увеличением массы тела, таких как инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа (СД2). Кроме того, происходит потеря мышечной силы и координации, а также повышается риск развития саркопении, остеопороза и связанных с ними осложнений, таких как низкоинтенсивные переломы [1]. Витамин D – это жирорастворимый прогормон, который влияет на экспрессию более 200 генов человека. Его уровень связан с синтезом в коже, индуцируемым солнцем, и поступлением с пищей [2]. Витамин D традиционно ассоциировался с изменениями в метаболизме костной ткани, остеопорозом и риском переломов. Часть этих рисков связана с гиповитаминозом D, гипоэстрогенемией и возрастными изменениями секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). В последние десятилетия было показано, что все зародышевые клетки имеют специфические рецепторы витамина D,

которые чувствительны к изменениям эндогенного статуса витамина D; таким образом, практически нет органа или системы, не страдающих от различных заболеваний и синдромов, связанных с гиповитаминозом D [2, 3]. Однако в большинстве случаев не было продемонстрировано причинно-следственных связей между гиповитаминозом D и перечисленными клиническими или аналитическими данными. Более того, большая часть возникшей путаницы была связана с неуместным сочетанием исследований разного ранга и качества: «это все равно что сравнивать яблоки и апельсины», не принимая во внимание природу или ранг доказательств. Другим аспектом, который может породить противоречивые позиции, является тот факт, что потребности в витамине D не обязательно должны быть одинаковыми в данной ткани или клетке для поддержания различных функций. В последние годы перешли от преувеличенного оптимизма тех, кто считает, что витамин D – это чудесный бальзам для предотвращения старения, к нигилистам, которые считают, что достаточно небольшой дозы солнца (с использованием защитного крема для загара) или просто небольшого количества молока или сыра. Несмотря на все эти соображения, хотелось бы кратко обсудить, какие клинические условия могут быть улучшены или поддержаны путем достижения достаточного эндогенного статуса витамина D у женщин в постменопаузе.

Витамин D и паратиреоидный гормон

В природе двумя основными формами витамина D являются эргокальциферол (витамин D_2), типичный для овощей и беспозвоночных, и холекальциферол (витамин D_3), типичный для позвоночных. Витамин D_2 вырабатывается из эргостерола несколькими организмами – фитопланктоном, грибами и беспозвоночными в ответ на ультрафиолетовый солнечный свет. Основным природным источником витамина D_3 является кожный синтез 7-дегидрохолестерина под воздействием солнечного света с небольшим количеством пищевых продуктов животного происхождения, таких как жирная рыба, яйца и молоко. Эндогенный синтез активного гормона требует двух реакций гидроксилирования: одной – в печени (25-гидроксилирование), а второй – на уровне почек (1-α-гидроксилирование) [2–4]. У здоровых людей 20–89 лет уровень паратгормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови увеличивается с возрастом, в то время как уровень кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина D_3 (25(OH)D; кальцидиола, кальцифедиола) и 1,25-дигидроксивитамина D_3 (1,25(OH)2D; кальцитриола) снижается. Кроме того, у испытуемых в возрасте 38 лет и старше были описаны значимые корреляции между ПГТ и Ca^{2+} (R = 0,223), 25(OH)D (R = 0,178) и возрастом (R = 0,322) [5]. Таким образом, секреция ПТГ регулируется как уровнем 25(OH)D, так и уровнем Ca^{2+}. Сезонные колебания ультрафиолетового излучения солнца определяют синусоидальный ритм и круглогодичный ритм уровня витамина D. Кроме того, индекс массы тела (ИМТ) также участвует в регуляции уровня витамина D у женщин в возрасте 19–80 лет [6]. Механизм действия витамина D опосредован ядерным рецептором, который реагирует на гетеродимер кальцитриол-ретиноид X, присутствующий почти во всех типах клеток человека [2–4, 7]. Экстраскелетные эффекты витамина D связаны с почти повсеместным присутствием рецепторов витамина D в органах и клетках человека, которые отвечают за регуляцию нормальной и аномальной клеточной пролиферации, иммунной функции, а также сосудистых и метаболических механизмов [4, 7]. Метаболиты витамина D необходимы для кальциевого гомеостаза всего организма, поддерживая уровень кальция в сыворотке крови в узком диапазоне, регулируя этот процесс в кишечнике, почках, костях и паращитовидной железе. На выработку активного гормона 1,25(OH)2D влияют потребление кальция с пищей и общие условия (например, рост, беременность, старение или менопауза). Действие 1,25(OH)2D на кальций-регулируемые ткани опосредуется рецептором витамина D, повышая всасывание кальция в кишечнике, чтобы быть использованным для минерализации костей [8]. Первоначально витамин D был описан как основной регулятор кальциевого и фосфатного гомеостаза в отношении метаболизма костной ткани. Кроме того, имеются значительные доказательства того, что дефицит 25(OH)D связан с остеопорозом [7, 9].

Вес тела и метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) – это комплекс нарушений, включающий по меньшей мере три или более из следующих факторов: абдоминальное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови, уровень глюкозы натощак и (или) уровень артериального давления. Абдоминальное ожирение является наиболее частым компонентом синдрома, способствующего инсулинорезистентности и сопровождающегося провоспалительным и протромботическим состоянием, риском развития сахарного диабета, гипертонии и других хронических состояний [10]. Во время менопаузального перехода женщины, как правило, набирают вес, и это связано с увеличением распространенности МС [11]. С другой стороны, ожирение, гиперхолестеринемия, по сравнению с женщинами с нормальным уровнем, гипергликемия и инсулинорезистентность были связаны с низким уровнем витамина D в сыворотке крови [12]. Показатели МС также были связаны с гормональным статусом (перименопаузальный по сравнению с постменопаузальным), изменениями образа жизни и эндокринными изменениями. Недавние исследования показывают, что дефицит витамина D связан с МС, а комбинация эстрогенов и витамина D оказывает защитное действие против МС. Таким образом, достаточный уровень витамина D

у женщин в постменопаузе, принимающих добавки кальция и витамина D, связан с благоприятным липидным профилем и низким уровнем глюкозы и артериального давления. Отношение шансов (ОШ) для МС составило 2,19 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,19–4,01; p = 0,009) для лиц с дефицитом витамина D по сравнению с лицами с нормальным уровнем [13]. Кроме того, женщины в постменопаузе при гиповитаминозе D и СД2 имеют повышенное содержание триглицеридов [14]. Akter и др. [15] сообщили об обратной тенденции между циркулирующими уровнями 25(OH)D и МС среди работающего населения Японии в возрасте 18–69 лет. Действительно, по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D в сыворотке крови составляет менее 20 нг/мл, скорректированное ОШ для МС составило 0,79 (95 % ДИ: 0,55–1,15) и 0,52 (95 % ДИ: 0,25–1,04) для тех, у кого уровень 25(OH)D в сыворотке крови составляет 20–29 нг/мл и более. Кроме того, эти ассоциации были обнаружены у лиц в возрасте 44 лет и старше, и обратная ассоциация между сывороточным 25(OH)D и МС была более выражена у лиц с высоким потреблением кальция. У бразильских женщин в постменопаузе, в возрасте 45–75 лет, с аменореей не менее года (которые не принимали добавки витамина D), низким уровнем 25(OH)D (ниже 20 нг/мл) и сердечно-сосудистым заболеваниями распространенность МС была выше. Кроме того, женщины с МС имели высокий уровень триглицеридов и сниженный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с женщинами без МС [11]. После корректировки на возраст, ИМТ, время с момента наступления менопаузы и физическую активность, женщины с низким уровнем 25(OH)D удвоили шансы МС по сравнению с теми, у кого было достаточно циркулирующих уровней 25(OH)D [11]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой ученых в Бразилии [16], установлено, что добавление витамина D (1 000 МЕ в день в течение 9 месяцев) снижает риск развития МС у женщин в постменопаузе, обусловленного значительным увеличением (45 %) циркулирующих уровней 25(OH)D в группе лечения по сравнению со снижением (12 %) у женщин без лечения. Также доказано значительное снижение уровня триглицеридов (на 12,2 %; p = 0,001), инсулина (на 13,7 %; p = 0,008) и индекса HOMA (на 17,9 %; p = 0,007). Женщины, получавшие витамин D, имели более низкий риск развития МС (ОШ = 0,42; 95 % ДИ: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (ОШ = 0,43; 95 % ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (ОШ = 0,23; 95 % ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с группой плацебо (p < 0,05) [16].

Метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), изучавших влияние добавок витамина D на эндотелиальную функцию у пациентов с МС и связанным с ним нарушениями, обнаружил увеличение ПОТОК-опосредованной дилатации без каких-либо других изменений эндотелиальной функции (скорости пульсовой волны и индекса аугментации) [17]. Точный механизм действия витамина D на МС пока неизвестен. У мышей витамин D, сигнализирующий через Paneth-клеточные дефензины, по-видимому, поддерживает микробиоту кишечника, следовательно, улучшает метаболические нарушения и печеночный стеатоз [18]. Клетки Paneth поддерживают микробное разнообразие экспрессии антимикробных пептидов, особенно человеческого α-дефензина-5, и подавляют секреторную способность при ожирении человека [19].

Инсулинорезистентность и СД2

Существуют экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминоз D может быть одним из факторов, участвующих в инициации и прогрессировании инсулинорезистентности, хотя нет никаких результатов, подтверждающих пользу добавок витамина D в предотвращении СД2 и связанных с ними рисков. Экспериментальные исследования показали, что 1,25(OH)D_2 стимулирует ß-клетку поджелудочной железы выделять инсулин, следовательно, дефицит витамина D может способствовать развитию инсулинорезистентности и воспаления. Действительно, дефицит витамина D связан с повышением уровня маркеров воспаления и увеличением жировой массы [20]. Развитие нарушения толерантности к глюкозе и СД2 ассоциировано с изменениями функции ß-клеток поджелудочной железы, чувствительности к инсулину и системного воспаления. Дефицит витамина D может способствовать развитию начальной инсулинорезистентности и последующей гибели ß-клеток поджелудочной железы. Витамин D может снижать воспалительные процессы (что способствует инсулинорезистентности), поддерживая эпигеном и увеличивая уровень ДНК-деметилазы, которая нейтрализует гиперметилирование. Когда эти механизмы не работают или снижены, риск СД2 уменьшается [21]. У здоровых женщин в пременопаузе прием витамина D улучшает биохимические показатели функции инсулина. В ходе РКИ здоровые австрийские женщины в пременопаузе с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови были рандомизированы на две группы: первая получала раз в неделю либо 20 000 МЕ холекальциферола, вторая – плацебо (соотношение 2:1) в течение 24 недель [22]. Хотя лечение не оказало существенного влияния на уровень глюкозы и некоторые вторичные исходы, оно оказало значительное влияние на оценку HOMA-IR и количественный индекс проверки чувствительности к инсулину. На остальные параметры вторичного исхода существенного влияния не оказывалось. В другом РКИ сообщалось о воздействии высокой дозы витамина D в течение 6 месяцев у пациентов с преддиабетом и гиповитаминозом D при обнаружении значительного повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и снижения HOMA-IR, что подтверждает предположение, что витамин D может улучшить чувствительность к инсулину [23]. В РКИ сообщается о сходных результатах

приема витамина D в течение 6 месяцев у пациентов с СД2 и гиповитаминозом D [24]. Установлено улучшение гликемического контроля, оцениваемого с помощью гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы натощак и средних значений глюкозы плазмы после приема пищи. Кроме того, улучшение систолического и диастолического артериального давления и уровня общего холестерина было выявлено у пациентов, получавших витамин D.

Существует несколько метаанализов, касающихся влияния добавок витамина D и различных конечных точек у людей с СД2. В метаанализе [24] проспективных клинических исследований сообщалось о положительном влиянии 25(OH)D на гликемию и инсулинорезистентность у пациентов с СД2 [25]. Лечение с минимумом 4000 МЕ в сутки было связано со значительным снижением уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и HOMA-IR, а также со значительным повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Song *et al.* [26] провели метаанализ проспективных наблюдательных исследований, оценивающих связь между уровнем 25(OH)D в крови и риском развития СД2. При сравнении самого высокого и самого низкого уровней 25(OH)D относительный риск T2DM составил 0,62 (95 % ДИ: 0,54–0,70), который не различался по полу, длительности наблюдения, размеру выборки, диагностическим критериям диабета или методу измерения 25(OH)D. Однако эта обратная и значимая связь между 25(OH)D сыворотки крови в различных популяциях не согласуется с результатами исследования D2d Pittas *et al.* [27]. В этом исследовании методом случайной выборки включены взрослые, имеющие, по крайней мере, два из трех возможных критериев преддиабета и не имеющие диагноза диабета, для ежедневного приема 4000 МЕ витамина D_3 или плацебо, независимо от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Через 2 месяца лечения отмечено увеличение среднего значения 25(OH)D с 27,7 до 54,3 нг/мл без существенных изменений в контрольной группе (28,2 нг/мл в исходном состоянии) [27]. В этом же исследовании отношение рисков при лечении витамином D по сравнению с плацебо составило 0,88 (95 % ДИ: 0,75–1,04; $p = 0,12$), что позволяет предположить, что прием витамина D у пациентов с факторами риска развития диабета не может обратить вспять текущие эндокринно-метаболические риски. Возможно также, что уровень 25(OH)D в группе плацебо был уже «достаточным» в начале (28,8 нг/мл) и конце исследования 2 года спустя (28,2 нг/мл). Эта отобранная популяция сильно отличается от той, которую изучали Song *et al.* [26], показывая обратную связь между 25(OH)D и риском диабета как у мужчин, так и у женщин. Установленное в исследовании Pittas *et al.* [27] увеличение содержания 25(OH)D в сыворотке крови с 27,7 до 54 нг/мл через 24 месяца лечения говорит о том, что высокие уровни витамина D не обязательно указывает на лучшее состояние эндокринной функции поджелудочной железы. Изученные популяции в исследованиях Song *et al.* [26] и Pittas *et al.* [27] несопоставимы с точки зрения базового статуса витамина D и риска развития СД2. Существуют противоречивые результаты, касающиеся влияния витамина D на метаболизм глюкозы у пациентов с СД2. В недавнем метаанализе сообщалось, что прием витамина D снижает резистентность к инсулину, значения HbA1c и инсулина по сравнению с плацебо. Однако при длительном наблюдении за пациентами, принимавшими витамин D, достоверных различий не выявлено. Таким образом, добавление витамина D при СД2 может улучшать уровень HbA1c и инсулина при краткосрочных вмешательствах у людей с низким циркулирующим уровнем витамина D и рассматриваться в качестве адъювантного терапевтического агента вместе с другими методы лечения СД2 [28].

Мышечная масса и функция

Боль в скелетных мышцах является одной из наиболее частых жалоб у женщин в постменопаузе. Давно признано, что витамин D играет важную роль в функционировании мышц, обладая анаболическими и восстанавливающими свойствами по отношению к мышцам [29, 30]. Витамин D имеет особое значение для поддержания силы ручного захвата у женщин среднего возраста [31]. Мышечная слабость очень распространена во второй половине жизни, это явление частично связано со снижением секреции эстрадиола, изменениями в составе тела и изменениями метаболизма витамина D. Дефицит витамина D изменяет дифференцировку мышечных клеток, внутриклеточный метаболизм кальция и геномные механизмы [29]. Дефицит мышечной массы также связан с инсулинорезистентностью, вызванной малоподвижным образом жизни, наблюдаемой у женщин в постменопаузе [32]. Мышечная масса зависит от возраста, пола, массы тела, физической активности и питания. Значительное уменьшение скелетной мускулатуры обнаруживается в конце пятого десятилетия [33]. У женщин в постменопаузе с нормальным уровнем витамина D наблюдается снижение силы захвата рук, связанное с возрастом и временем после наступления менопаузы [34]. Гиповитаминоз D у пожилых женщин (средний возраст 66,9 ± 8,5 года) связан со значительными различиями в мышечной массе/ИМТ, общей жировой массе, висцеральной жировой ткани, силе захвата рук и других исходах по сравнению с теми, кто имел нормальный уровень 25(OH)D [35]. Женщины с гиповитаминозом D имели худшую силу мышц верхних и нижних конечностей и физическую работоспособность, чем испытуемые с нормальным уровнем 25(OH)D [36]. Мышечная слабость или усталость – это жалоба, связанная с гиповитаминозом D, особенно если уровень в сыворотке крови менее 15 нг/мл. В целом дозы 800–1000 МЕ в сутки могут улучшить функцию мышц [37, 38]. Для поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата у женщин в постменопаузе рекомендуются богатая белками диета и витамин D наряду с физиче-

ской активностью или физическими упражнениями [39]. Метаанализ, проведенный M. J. Bolland *et al.* [40], включавший клинические испытания по влиянию добавок витамина D, не подтвердил некоторые из предсказанных результатов ассоциативных исследований. Они пришли к выводу, что прием витамина D не предотвращает падений и переломов, а также не оказывает существенного влияния на минеральную плотность костной ткани. Однако пациенты с уровнем 25(OH)D ниже 10 нг/мл достигают значительного увеличения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела при суточных дозах 400 и 1000 МЕ,а при суточной дозе 1000 МЕ и минеральной плотности костной ткани бедра, (а для увеличения минеральной плотности костной ткани бедра требуется суточная доза более 1000 МЕ) [41]. Однако в 70% случаев прием дозы 1000 МЕ в сутки или ниже оказывается недостаточным для поддержания нормального уровня циркулирующего 25(OH)D [41]. Метаанализ, проведенный Bolland *et al.*, выявил связь с методом измерения 25(OH)D и влиянием этнической принадлежности [40, 42–44]. В ходе метаанализа 46 когортных исследований исходно оценивалась частота предрасположенности и мышечной слабости среди взрослого населения в возрасте 60 лет и старше. Мышечная слабость чаще встречалась в области предплечья. Кроме того, показатели слабости у женщин оказались значительно выше, чем у мужчин: 44,8 против 24,3% случаев на тысячу человеко-лет для слабости или 173,2 против 129,0 случая [45]. Таким образом, существует гендерная разница с худшими рисками для женщин в постменопаузе и пожилых женщин.

Применение витамина D

Неоднократно сообщалось, что многие ассоциации между гиповитаминозом и различными рисками или клиническими состояниями связаны с образом жизни, главным образом, связанным с деятельностью на открытом воздухе и диетическими привычками, а не с заболеваниями и метаболическими изменениями. Кроме того, женщины в постменопаузе имеют некоторые гендерные риски по сравнению с мужчинами (остеопороз, падения, изменения в составе тела и т. д.). Поскольку многие метаболические процессы и регуляторные механизмы нарушаются гиповитаминозом D, следует поощрять мероприятия, направленные на улучшение эндогенного статуса витамина D. Конечно, витамин D, как таковой, не является единственным профилактическим фактором СД2, мышечной дисфункции или любого другого состояния здоровья. Однако он может улучшить различные метаболические функции. Прием витамина D должен учитывать базальное состояние здоровья и уровень 25(OH)D, возраст, образ жизни, ИМТ и сопутствующие заболевания. Риск гипервитаминоза D (токсичность витамина D) требует, чтобы уровень 25(OH)D составлял менее 150 нг/мл, как указано в руководстве Общества эндокринологов [46].

Холекальциферол

Европейское общество менопаузы и андропаузы, а также другие научные организации рекомендуют использовать небольшую ежедневную добавку витамина D, начиная с 50-летнего возраста и в течение постменопаузальных лет [37, 47]. У пожилых пациентов год лечения холекальциферолом или эргостеролом (1600 МЕ в сутки или 50000 МЕ в месяц) не вызывает токсичности, и измеренные уровни 25(OH)D < 30 нг/мл сохраняются у 20% пациентов [48]. Кроме того, существуют различные индивидуальные реакции в отношении достигнутого уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако рутинный мониторинг не является обязательным во время лечения витамином D из-за его большого терапевтического индекса, хотя уровни 25(OH)D могут быть измерены через 3–6 месяцев для корректировки рекомендуемой дозы [49]. По-видимому, витамин D_3 (холекальциферол) более эффективен для повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови, чем витамин D_2 (эргокальциферол), причем первый считается лучшим выбором [50, 51]. Кроме того, применение эргокальциферола создает проблему с измерением содержания 25(OH)D в сыворотке крови традиционными методами, в связи с чем предпочтение следует отдавать добавкам холекальциферола (D_3) вместо эргокальциферола (D_2). С другой стороны, суточные дозы следует предпочесть высоким месячным дозам, поскольку суточные могут приближаться к нормальным ожидаемым значениям, если субъекты подвергаются воздействию солнечного света, в то время как болюсные дозы могут индуцировать 24-гидроксилирование. У пожилых, рандомизированных на плацебо и две дозы холекальциферола (750 или 1500 мг), принимавшиеся ежемесячно в течение 12 месяцев, уровни С-реактивного белка, интерлейкина-10, лептина и адипонектина существенно не изменялись [52].

Кальцифедиол

Пероральный прием кальцифедиола повышает уровень 25(OH)D в сыворотке крови быстрее, чем пероральный холекальциферол. Он также в три раза более эффективен, чем холекальциферол, имеет более высокую скорость всасывания в кишечнике и линейную кривую дозу – ответ, которая не зависит от базальных уровней 25(OH)D. Это в отличие от холекальциферола, в котором кишечная абсорбция ниже, когда 25(OH)D близок к нормальному уровню. С другой стороны, в то время как пероральный холекальциферол транспортируется хиломикронами и достигает общего кровообращения через лимфатический путь, кальцифедиол почти на 100% поглощается кишечником и затем передается в кровоток через портальную вену, что может объяснить быстрый и более высокий достигнутый пик плазменного кальцифедиола по сравнению с пероральным приемом холекальциферола. Кроме того, кальцифедиол может представлять особый интерес у лиц со сниженной кишечной абсорбцией, с избыточной массой тела (из-за его низкого захвата в жировой ткани по сравнению с другими соединениями витамина D) и у получающих

лечение, которое нарушает ферменты цитохрома Р-450 печени (что может уменьшить синтез кальцифедиола) [53]. У здоровых женщин в постменопаузе с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови лечение кальцифедиолом (20 мг в день = 0,800 МЕ в день витамина D_3) приводит к большему улучшению скорости ходьбы, по сравнению с терапией холекальциферолом (20 мг в день) [54]. У пожилых женщин в постменопаузе, получавших кальцифедиол (20 мг в день) в течение 6 месяцев, отмечалось значительное повышение уровня 25 (OH)D в сыворотке крови, силы мышц и физической работоспособности. В течение полугода процент падающих был ниже, хотя и незначительно (p = 0,078), тогда как наблюдалось значительное снижение как процента повторно падающих, так и среднего числа падений [36]. В большинстве руководств по клинической практике остеопороза рекомендуется, чтобы уровень 25(OH)D в сыворотке крови был равен 20–30 нг/мл и даже выше [55]. Высокие дозы кальцифедиола могут использоваться с перерывами (каждый месяц или каждые 2–3 недели) [56, 57]. Пациенты, которые получают кальцифедиол в дозах (0,266 мг = 15,960 МЕ) каждые 15 или 30 дней в течение по крайней мере года, обычно достигают или превосходят эти уровни.

Действительно, процент субъектов, достигающих уровней 25(OH)D выше 20 и 30 нг/мл, был соответственно 100 и 92 % с дозами, получаемыми каждые 15 дней, и 97 и 80 % соответственно с дозами, получаемыми каждые 30 дней [58]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью кальцифедиол может нейтрализовать гиповитаминоз D и снизить вторичный гиперпаратиреоз без сопутствующих изменений уровней кальция, фосфора или других так называемых параметров безопасности [59]. Как и в любой клинической ситуации, прием витамина D следует контролировать, чтобы предотвратить гиперкальциемию, как это рекомендовано клиническими рекомендациями и органами здравоохранения [60].

Обогащение пищевых продуктов

Пропаганда здорового образа жизни посредством активного отдыха и диетического потребления продуктов, богатых витамином D, может оказаться недостаточной. Маловероятно, что почти эпидемический гиповитаминоз D может быть уменьшен обычными добавками витамина D в общей популяции людей, и особенно у женщин во второй половине жизни [61]. При разработке таких программ дополнительного питания следует учитывать климатические условия, этническую принадлежность и образ жизни. В целом следует поощрять постоянное потребление пищевых добавок, особенно среди населения с самой низкой покупательной способностью. С другой стороны, в некоторых случаях нельзя исключить риск передозировки. Несмотря на преимущества обогащения пищевых продуктов витамином D, следует иметь в виду, что эта мера должна быть установлена после анализа характеристик населения и являться решением общественного здравоохранения, как это было сделано в некоторых странах, таких как Финляндия, Канада и Индия [62, 63]. Рыба и яйца, вероятно, являются немногими продуктами, богатыми витамином D. В настоящее время было предложено дополнять животных рационом, богатым витамином D, чтобы косвенно увеличить потребление витамина D из «натуральных» продуктов питания. По-видимому, диетический кальцифедиол (а не холекальциферол) может увеличить содержание 25(OH)D в яйцах и увеличить содержание витамина D более интенсивно. Этот подход, направленный на увеличение содержания витамина D в пище, в настоящее время находится в стадии исследования [64].

Заключение

Женщины в постменопаузе и пожилого возраста подвержены риску различных метаболических изменений и ограничений здоровья, которые могут снизить качество жизни и физическую активность, связанные с низким уровнем витамина D. Поддерживая адекватный эндогенный статус витамина D, можно было бы с большой вероятностью улучшить функцию скелетных мышц и различные метаболические исходы в пределах нормы у женщин в постменопаузе и пожилых женщин. Холекальциферол и кальцифедиол могут использоваться для поддержания достаточного уровня эндогенного витамина D. Обогащение пищевых продуктов витамином D возможно только в некоторых странах с унифицированными медицинскими протоколами и соответствующими системами здравоохранения. Результаты клинических ассоциативных исследований не коррелировали с интервенционными исследованиями, экспериментальными исследованиями и (или) метаанализами, касающимися роли витамина D в различных исходах у женщин в течение второй половины жизни в основном из-за методов измерения в крови, различных схем исследования, этнической принадлежности и разнообразия социально-экономических факторов, которые могут влиять на выработку витамина D кожей и индивидуальный статус здоровья [65].

Конфликт интересов отсутствует. Подготовка обзора выполнена в рамках некоммерческого исследования.

Список литературы

1. *Chedraui P, Bleumel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. Maturitas 2008; 61: 323–9.*
2. *Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. Maturitas 2007; 58: 117–37.*
3. *Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81.*
4. *Perez-Lopez FR, Chedraui P, Fernandez-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. Maturitas 2011; 69: 27–36.*
5. *Ferrone F, Pepe J, Danese VC, et al. The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. Bone 2019; 125: 200–6.*
6. *Delle Monache S, Di Fulvio P, Iannetti E, et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. Clin Nutr 2019; 38: 829–34.*
7. *Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. Endocr Rev 2019; 40: 1109–51.*
8. *Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. Mol Cell Endocrinol 2017; 453: 36–45.*

9. *Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5266–73.*
10. *Chedraui P, Perez-Lopez FR. Metabolic syndrome During female midlife: what are the risks? Climacteric 2019; 22: 127–32.*
11. *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.*
12. *Contreras-Manzano A, Villalpando S, Garc ıa-D ıaz C, et al. Cardiovascular risk factors and their association with vitamin D Deficiency in Mexican women of reproductive age. Nutrients 2019; 11: 1211.*
13. *Huang H, Guo J, Chen Q, et al. The synergistic effects of vitamin D and estradiol Deficiency on metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women. Menopause 2019; 26: 1171–7.*
14. *Branco J, Smoraog DC, Bentes CM, Netto CC, Marinheiro L. Association between vitamin D status and glycemic profile in postmenopausal women with type 2 Diabetes. Diabetes Metab Syndr 2019; 13: 1685–8.*
15. *Akter S, Eguchi M, Kurotani K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. Nutrition 2017; 36:26–32.*
16. *Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. Climacteric 2019 May 28. Epub ahead of print.*
17. *Tabrizi R, Vakili S, Lankarani KB, et al. The effects of vitamin D supplementation on markers related to endothelial function among patients with metabolic syndrome and related Disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Horm Metab Res 2018; 50: 587–96.*
18. *Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of Paneth cell Defensins maintainsgut microbiota and improves metabolic Disorders and hepatic steatosis in animal models. Front Physiol 2016; 7: 498.*
19. *Larsen IS, Fritzen AM, Carl CS, et al. Human Paneth cell a-defensin-5 treatment reverses Dyslipidemia and improves glucoregulatory capacity in Diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2019; 317: E42–E52.*
20. *Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 Diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 173: 280–5.*
21. *Berridge MJ. Vitamin D Deficiency and Diabetes. Biochem J 2017; 474: 1321–32.*
22. *Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. Clin Nutr 2019; pii: S0261–5614(19)30120–7.*
23. *Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of Development of Diabetes in patients with pre-diabetes? A Doubleblind randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2019; 148: 1–9.*
24. *Upreti V, Maitri V, Dhull P, et al. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 Diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: a parellel group placebo controlled randomized controlled pilot study. Diabetes Metab Syndr 2018; 12: 509–12.*
25. *Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in Diabetic patients: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3097–110.*
26. *Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 Diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2013; 36: 1422–8.*
27. *Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 520–30 (Comment in N Engl J Med 2019; 381: 581–2).*
28. *Hu Z, Chen J, Sun X, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 Diabetes patients: a meta-analysis of interventional studies. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e14970.*
29. *Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. Endocr Rev 2013; 34: 33–83.*
30. *Girgis CM. Vitamin D and skeletal muscle: emerging roles in Development, anabolism and repair. Calcif Tissue Int 2019 Jul 16. Epub ahead of print.*
31. *von Hurst PR, Conlon C, Foskett A. Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 330–2.*
32. *Bueno-Notivol J, Calvo-Latorre J, Alonso-Ventura V, et al. Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Effect of programmed exercise on insulin sensitivity in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause 2017; 24:1404–13.*
33. *Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and Distribution in 468 men and women aged 18–88yr. J Appl Physiol (1985) 2000; 89: 81–8 (Erratum in: J Appl Physiol (1985) 2014; 116: 1342).*
34. *Garcia-Alfaro P, Garcia S, Rodr ıguez I, et al. Factors related to muscle strength in postmenopausal women aged younger than 65 years with normal vitamin D status. Climacteric 2019; 22: 390–4.*
35. *Iolascon G, Mauro GL, Fiore P, et al. Can vitamin D Deficiency influence muscle performance in postmenopausal women? A multicenter retrospective study. Eur J Phys Rehabil Med 2018; 54: 676–82.*
36. *Iolascon G, Moretti A, De Sire A, et al. Effectiveness of calcifediol in improving muscle function in post-menopausal women: a prospective cohort study. Adv Ther 2017; 34: 744–52.*
37. *Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. Maturitas 2012; 71: 83–8.*
38. *Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 173: 313–16.*
39. *Hita-Contreras F, Bueno-Notivol J, Mart ınez-Amat A, et al. Effect of exercise alone or combined with Dietary supplements on anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas 2018; 116: 24–35.*
40. *Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 847–58.*
41. *Gallagher JC. Vitamin D and bone Density, fractures, and falls: the end of the story? Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 834–5.*
42. *Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. Endocr Pract 2018; 24: 1099–102.*
43. *Binkley N, Clinical evaluation of vitamin D (and metabolite) assay results. AAAC/The Endocrine Society Joint Sympostium; August 6, 2019; Anaheim.*
44. *Perez-Lopez FR, Chedraui P, Perez-Roncero GR, et al. Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. Arch Gynecol Obstet 2019; 299: 1215–31.*
45. *Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2: e198398.*
46. *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D Deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–30 (Erratum in J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3908).*
47. *Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin 2013; 29: 305–13.*
48. *Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol Dosing, 1,600IU Daily or 50,000IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 981–8.*
49. *Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: clinical management of vitamin D Deficiency in adults. Nutrients 2018; 10: 546.*
50. *Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5387–91.*
51. *Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012; 95: 1357–64.*
52. *Waterhouse M, Tran B, Ebeling PR, et al. Effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in older adults: a secondary analysis of Data from a randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr 2015; 114: 693–9.*
53. *Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, et al. Hypovitaminosis D: is it time to consider the use of calcifediol? Nutrients 2019; 11: E1016.*
54. *Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, et al. Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a Double-blind randomized controlled trial. Osteoporos Int 2015; 26: 373–81.*
55. *Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12: 43.*
56. *Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D (3) and calcifediol. Bone 2014; 59: 14–19.*
57. *Vaes AMM, Tieland M, De Regt MF, et al. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: a randomized controlled trial in older adults. Clin Nutr 2018; 37: 808–14.*
58. *Olmos JM, Arnaiz F, Hernandez JL, et al. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento De pacientes osteoporoticos. Estudio en la vida real. Rev Osteoporos Metab Miner 2018; 10: 89–95.*
59. *Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, et al. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney Disease. Am J Nephrol 2019; 49: 284–93.*
60. *Ministerio De Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Espanola De Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Vitamina D: Casos graves De hipercalcemia por sobredosificacionen pacientes adultosyen pediatria. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/ medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-22019-vitamina-D.pdf [last accessed 14 Aug 2019].*
61. *Cashman KD, Kazantzidis A, Webb AR, et al. An integrated predictive model of population serum 25-hydroxyvitamin D for application in strategy Development for vitamin D Deficiency prevention. J Nutr 2015; 145: 2419–25.*
62. *Itkonen ST, Skaffari E, Saaristo P, et al. Effects of vitamin D2-fortified bread v. supplementation with vitamin D2 or D3 on serum 25-hydroxyvitamin D metabolites: an 8-week randomised-controlled trial in young adult Finnish women. Br J Nutr 2016; 115: 1232–9.*
63. *Pilz S, M€arz W, Cashman KD, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9:373.*
64. *Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3. Proc Nutr Soc 2018; 77: 282–91.*
65. *López-Baena MT., Pérez-Roncero GR., Pérez-López FR., Mezones-Holguín E., Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? Climacteric, 2020, vol 23. N20.*

Для цитирования: Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Царькова А.В., Кручинина Е.В. Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (Обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (26): 30–36. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-30-36.

For citation: Zaydieva Ya. Z., Balan V.E., Tsar'kova A. V., Kruchinina E.V. Vitamin D, menopause and ageing. What to expect? (Literature review). Medical alphabet. 2020; (26): 30–36. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-30-36.