

Научная статья

УДК 577.161.2:615.356:616.391

EDN: <https://elibrary.ru/YZUYEB>

Анализ факторов риска снижения уровня кальцидиола у пациенток в поздней постменопаузе: результаты одномоментного исследования

Анна Андреевна Вихарева^{1✉}, Надежда Владимировна Изможерова²,
Артём Анатольевич Попов³, Алла Валентиновна Рябинина⁴

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Министерство здравоохранения Свердловской области

⁴ Поликлиника Института высокотемпературной электрохимии

Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ anna1993vi@gmail.com

Аннотация. В статье представлены результаты анализа сочетанного влияния наиболее значимых факторов риска гиповитаминоза D у женщин в поздней постменопаузе. Проблема недостаточной обеспеченности витамином D имеет глобальное значение. Особенное внимание уделяется оценке многообразия факторов, влияющих на обеспеченность кальцидиолом в разных популяциях. Женщины позднего периода постменопаузы представляют собой группы высокого риска D-дефицитных состояний ввиду гипоэстрогении и возраст-ассоциированных нарушений метаболизма витамина D. *Цель исследования* — оценка вклада наиболее значимых факторов риска дефицита витамина D в обеспеченность кальцидиолом женщин поздней постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге. *Материал и методы.* В период 2018–2021 гг. проведено одномоментное исследование 142 женщин в позднем периоде постменопаузы. Изучены общеклинические данные, параметры антропометрии, оценка уровня 25 (ОН)D сыворотки (хемилюминесцентный иммунный анализ; Access 2, Beckman Coulter, США). *Результаты.* Получены статистически значимые различия в отношении уровня кальцидиола в зависимости от сочетания следующих групп факторов: индекса массы тела и анамнеза применения низких доз колекальциферола, а также возраста и показателей соотношения «окружность талии — окружность бедер». *Выводы.* Выявление наиболее значимых факторов риска D-дефицитных состояний у женщин поздней постменопаузы может помочь своевременной диагностике и коррекции гиповитаминоза D для реализации его скелетных и плейотропных эффектов.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, факторы риска, постменопауза

© Вихарева А. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Рябинина А. В., 2023

© Vikhareva A. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Ryabinina A. V., 2023

Для цитирования: Анализ факторов риска снижения уровня кальцидиола у пациенток в поздней постменопаузе: результаты одномоментного исследования / А. А. Вихарева, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина // Вестник УГМУ. 2023. № 2. С. 52–60. EDN: <https://elibrary.ru/YZUYEB>

Original article

Analysis of Risk Factors for Decreased Calcidiol Levels in Late Postmenopausal Women: Results of a Cross-Sectional Study

Anna A. Vikhareva^{1✉}, Nadezhda V. Izmozherova²,
Artem A. Popov³, Alla V. Ryabinina⁴

^{1–3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ministry of Health of the Sverdlovsk Region

⁴ Polyclinic of the Institute of High Temperature Electrochemistry
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

✉ anna1993vi@gmail.com

Abstract. Combined effect of the most significant risk factors for hypovitaminosis D in late postmenopausal women is presented in the article. Inadequate vitamin D supply has become a global issue. Current investigations are focused on the variety of calcidiol supply affecting factors in different populations. Late postmenopausal women are at high risk for D-deficiency conditions due to hypoestrogenism and age-associated changes in vitamin D metabolism. The aim of the study was to assess the contribution of the most significant vitamin D deficiency risk factors to calcidiol supply in late postmenopausal Ekaterinburg residents. *Material and methods.* A total of 142 postmenopausal women were enrolled into this cross-sectional study between 2018 and 2021. General clinical data, anthropometric parameters, serum 25 (OH)D level assessment (chemiluminescent immunoassay; Access 2, Beckman Coulter, USA) were performed. *Results.* Statistically significant differences were obtained in calcidiol levels according to a combination of the following groups of factors: body mass index and history of low-dose colecalciferol use, as well as age and waist/hip ratio. *Conclusions.* Identification of the most significant risk factors for D-deficient conditions in late postmenopausal women can help timely diagnosis and correction of hypovitaminosis D to realize its skeletal and pleiotropic effects.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, risk factors, postmenopause

For citation: Vikhareva AA, Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV. Analysis of risk factors for decreased calcidiol levels in late postmenopausal women: Results of a cross-sectional study. *Bulletin of USMU*. 2023;(2):52–60. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YZUYEB>

Введение. История изучения витамина D неразрывно связана с изучением рахита и начинается с трудов врачей глубокой древности, описавших признаки заболевания у детей в Риме [1]. Предположение о роли солнечного света, основанное на наблюдении высокой распространенности рахита в индустриализованной Северной Европе, по сравнению с сельской местностью, выдвинуто польским врачом и физиологом А. Снядецким (*пол.* J. Sniadecki) в 1822 г. [2]. О важности перорального применения масла печени трески для лечения рахита сообщили немецкие ученые Д. Шутт (*нем.* D. Schutte) в 1824 г. и Д. Шенк (*нем.* D. Schenck) в 1826 г. В 2022 г. исполнилось 100 лет со дня открытия Э. Макколлумом (*англ.* E. V. McCollum) и его соавторов «жирорастворимого фактора роста», обладающего антирахитическим действием, который был назван как витамин D [1, 2].

Недостаточная обеспеченность витамином D является глобальной проблемой, в т. ч. для стран с жарким климатом [3]. По результатам недавнего российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования пациентов от 18 до 50 лет, частота выявления гиповитаминоза D на территории России в целом составила 72,1 % случаев, в то время как, в зависимости от региона, частоты варьировались в диапазоне от 60,8 % (Владивосток) до 86,3 % (Кызыл) [4].

Внушительное количество научных исследований и обзорных статей посвящено описанию и изучению многообразия факторов, влияющих на обеспеченность кальцидиолом в разных популяциях и этнических группах [2, 5, 6]. Поскольку основным источником витамина D является ультрафиолетовое излучение спектра В, способствующее превращению 7-дегидрохолестерола в холекальциферол, а второстепенным источником — пища, которая содержит витамин D в виде эргокальциферола или колекальциферола, были сформулированы и изучены наиболее значимые факторы, влияющие на его статус. Среди них — географическая широта и высота местности над уровнем моря, загрязненность атмосферы, время суток, сезон, пигментация кожи, возраст, образ жизни, питание, индивидуальные особенности метаболизма витамина D и другие факторы [2, 6–8]. Экспериментально доказано возраст-ассоциированное почти двукратное снижение способности кожи вырабатывать витамин D₃, обусловленное снижением содержания 7-дегидрохолестерола в базальном слое и эпидермисе в целом у лиц 77–82 лет по сравнению с 8–18-летними [7]. Немаловажным фактором является длительный дефицит эстрогенов, возникающий в поздней постменопаузе, тесно связанный с риском гиповитаминоза D и многочисленных его эффектов [9–11].

Изучение потенциальных факторов, влияющих на обеспеченность витамином D, может помочь своевременному скринингу и коррекции уровня кальцидиола, а также реализации биологической роли D-гормона в D-гормональной системе.

Цель исследования — оценить вклад наиболее значимых факторов риска дефицита витамина D в обеспеченность кальцидиолом женщин позднего периода постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

Материал и методы. В одномоментное исследование на базе Центральной городской клинической больницы № 6 (Екатеринбург) на основании информированного добровольного согласия включено 142 женщины в поздней постменопаузе, обратившиеся в период 2018–2021 гг. на прием по проблемам соматической патологии. Критериями включения в исследование явились: длительность постменопаузы 5 лет и более; способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни. Критерии исключения: скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²; применение менопаузальной гормональной терапии и активных метаболитов витамина D на момент включения; психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт; резекция желудка или проксимальных отделов кишечника в анамнезе.

Всем участницам проведен стандартный клинический осмотр. Индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12] и рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела (кг), h — рост (м). Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измерялись сантиметровой лентой дважды и регистрировались с точностью до 0,1 см. Рассчитывались показатели соотношения ОТ/ОБ, значение $\geq 0,85$ расценивалось как критерий абдоминального типа ожирения.

Лабораторная диагностика уровня 25(ОН)D (кальцидиола, общего 25-гидроксивитамина D) проводилась с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка венозной крови. Интерпретация уровня кальцидиола в крови проводилась согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [3].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3) для количественных переменных в виде абсолютных значений частоты встречаемости признака (n) и процентных долей (%) для категориальных данных.

Определение действия факторов проводилось с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (*англ.* Two-Way Analysis of Variance, ANOVA). При наличии значимых различий последующее множественное сравнение проводилось с использованием критерия достоверно значимой разности Тьюки (*англ.* Tukey's Honestly Significant Difference Test, Tukey HSD post hoc test). Различия данных считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) (протокол № 8 от 19.10.2018).

Результаты и обсуждение. Общая характеристика клинико-анамнестических данных пациенток позднего периода постменопаузы ($n = 142$) на момент включения в исследование представлена ниже (слева — параметр; справа — $Me (Q1-Q3)$):

возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)
длительность периода постменопаузы, лет	18,0 (15,0–21,0)
рост, см	156,0 (153,0–160,0)
масса тела, кг	73,0 (63,0–83,0)
ИМТ, кг/м ²	29,7 (26,0–33,1)
ОТ, см.....	91,5 (85,0–103,0)
ОБ, см	106,0 (100,0–114,0)

Медиана концентрации 25(ОН)D сыворотки крови обследованных составила 20,51 нг/мл (15,33–26,73). Адекватный уровень кальцидиола установлен у 28 человек (19,9%), недостаточность — у 47 (33,3%), дефицит — у 66 (46,8%).

Анализ факторов риска гиповитаминоза D включал оценки возраста обследуемых, анамнеза применения препаратов колекальциферола в низких суточных дозах (400–2000 МЕ), ИМТ и показателей соотношения ОТ/ОБ.

По возрасту пациентки распределились следующим образом: от 56 до 59 лет — 8 человек (5,6%), от 60 до 69 лет — 86 (60,5%), от 70 до 79 лет — 48 (33,8%).

По результатам анамнеза применения колекальциферола в течение 6 месяцев до включения исследования выявлено, что 33 человека (23,2%) применяли и 109 (76,7%) не применяли низкие дозы (400–2000 МЕ) колекальциферола в монотерапии или в комбинированном с препаратами кальция виде.

Распределение пациенток в зависимости от ИМТ представлено на рис. 1. Значение соотношения ОТ/ОБ $\geq 0,85$ имели 88 человек (62%).

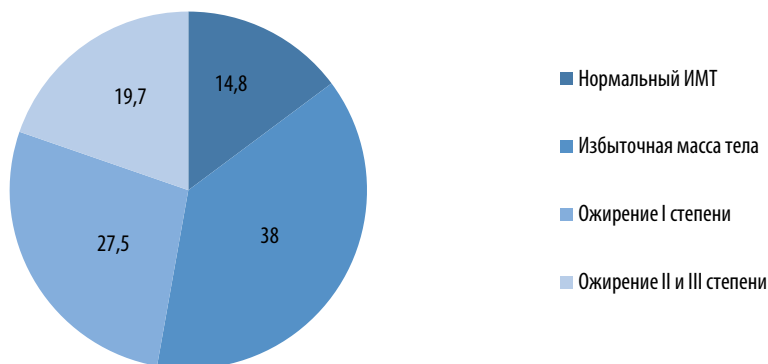


Рис. 1. Частота выявления нормального ИМТ, избыточной массы тела и ожирения I, II и III степеней среди пациенток поздней постменопаузы ($n = 142$), %

Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA установил статистически значимые различия в отношении уровня кальцидиола в зависимости от ИМТ и анамнеза применения низких доз колекальциферола (рис. 2). Множественные сравнения установили значимое повышение уровня 25(OH)D сыворотки среди пациенток, принимавших колекальциферол в низких дозах ($p < 0,05$, Tukey HSD post hoc test), за исключением пациенток, страдающих ожирением II и III степени.

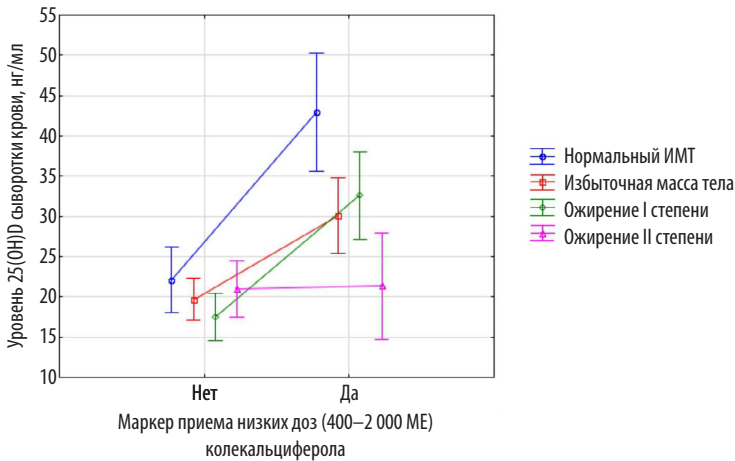


Рис. 2. Оценка средних значений уровня 25(OH)D в зависимости от предшествующего применения низких доз (400–2000 МЕ) колекальциферола и ИМТ у пациенток (Two-Way ANOVA: $F(3,131) = 4,977$, $p = 0,002$)

Эти данные могут свидетельствовать о важности диагностики уровня витамина D среди лиц, страдающих ожирением II и III степени, в совокупности с отсутствием ежедневной дотации витамина D. В то же время низкие дозы могут быть неэффективны для поддержания адекватных значений 25(OH)D, что соответствует рекомендациям РАЭ [3] и полученным данным в настоящем исследовании.

Установлены статистические различия по сочетанному влиянию возраста и показателей соотношения ОТ/ОБ $\geq 0,85$ (Two-Way ANOVA) (рис. 3).

Эти данные демонстрируют важный вклад в уровень кальцидиола совокупности таких факторов, как возраст и повышение показателей соотношения ОТ/ОБ. Особое значение в настоящем исследовании продемонстрировано в отношении женщин от 55 до 59 лет, у которых уровень кальцидиола особенно значимо зависел от характера распределения жировой ткани ($p = 0,02$, Tukey HSD post hoc test).

Преимуществами проведенного исследования явились однородность группы: проживание на территории, предрасполагающей формированию D-дефицитных состояний, и поздний период постменопаузы.

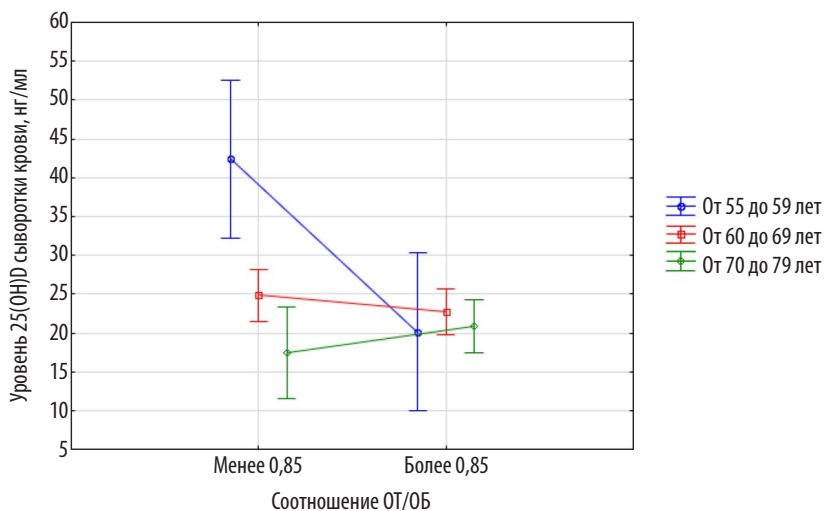


Рис. 3. Оценка средних значений уровня 25(OH)D в зависимости от возраста пациенток и показателей соотношения ОТ/ОБ (Two-Way ANOVA: $F(2, 135) = 5,1648$, $p = 0,006$)

Согласно рекомендациям РАЭ и данным предыдущих исследований [3, 13], ожирение, пожилой возраст, абдоминальный тип распределения жировой ткани и отсутствие ежедневной дотации колекальциферола являются состояниями, предрасполагающими к развитию дефицита витамина D, что подтверждается в проведенном поперечном исследовании. Особое внимание уделено сочетанию вышеописанных состояний, что представляет перспективу применения полученных данных в составлении будущих алгоритмов диагностики и тактик ведения женщин, находящихся в условиях длительного дефицита половых гормонов.

Выводы. Выявление наиболее значимых факторов риска D-дефицитных состояний у женщин поздней постменопаузы может помочь своевременной диагностике и коррекции гиповитаминоза D для реализации его скелетных и плеiotропных эффектов.

Список источников

1. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus // The Journal of Nutrition. 2004. Vol. 134, Iss. 6. P. 1299–1302. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>.
2. Wacker M., Holick M. F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // Dermato-Endocrinology. 2013. Vol. 5, Iss. 1. P. 51–108. DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.24494>.

3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
4. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.] // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 10. С. 1209–1216. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>.
5. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / A. Mithal, D. A. Wahl, J. P. Bonjour [et al.] // Osteoporosis International. 2009. Vol. 20, Iss. 11. P. 1807–1820. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>.
6. Webb A. R. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006. Vol. 92, Iss. 1. P. 17–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004>.
7. MacLaughlin J., Holick M. F. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D₃ // The Journal of Clinical Investigation. 1985. Vol. 76, Iss. 4. P. 1536–1538. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
8. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D / A. G. Need, H. A. Morris, M. Horowitz, C. Nordin // The American Journal of Clinical Nutrition. 1993. Vol. 58, Iss. 6. P. 882–885. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.6.882>.
9. Serum Lipid, Vitamin D Levels, and Obesity in Perimenopausal and Postmenopausal Women in Non-Manual Employment / J. Pinkas, I. Bojar, M. Gujski [et al.] // Medical Science Monitor. 2017. Vol. 21. P. 5018–5026. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.906895>.
10. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology / A. Caniggia Lorè, G. di Cairano, R. Nuti // Journal of Steroid Biochemistry. 1987. Vol. 27, Iss. 4–6. P. 815–824. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90154-3).
11. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D / J. R. Buchanan, R. Santen, S. Cauffman [et al.] // Calcified Tissue International. 1986. Vol. 39, Iss. 3. P. 139–144. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02555109>.
12. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva : WHO, 1997. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> (date of access: 05.05.2023).
13. Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациентов постменопаузального периода на фоне приёма низких доз холекальциферола / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябина

[и др.] // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 1. С. 48–56.
DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

Информация об авторах

Анна Андреевна Вихарева — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: anna1993vi@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>.

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). ; главный внештатный специалист — клинический фармаколог, Министерство здравоохранения Свердловской области (Екатеринбург, Россия). E-mail: nadezhda_izm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>.

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: art_popov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>.

Алла Валентиновна Рябинина — главный врач, поликлиника Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: uro_ran1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>.

Information about the authors

Anna A. Vikhareva — Assistant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: anna-1993vi@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>.

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region (Ekaterinburg, Russia). E-mail: nadezhda_izm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>.

Artem A. Popov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Emergency Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: art_popov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>.

Alla V. Ryabinina — Chief Physician, Polyclinic of the Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Ekaterinburg, Russia). E-mail: uro_ran1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>.