

**ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ Д  
НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ  
В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**В. Ф. Орловський**, *д-р мед. наук, професор;*

**М. А. Гордіна**, *аспірант,*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*Метаболічний синдром (МС) асоційований із дисфункцією жирової тканини та є основним фактором ризику розвитку інсулінорезистентності (ІР), атеросклерозу та цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2-го типу). Хронічне субклінічне запалення є зв'язуючою ланкою між ожирінням, ІР та розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ).*

*Результати досліджень останніх років свідчать про те, що дефіцит вітаміну Д може відігравати роль у патогенезі ССЗ. Встановлено, що недостатність вітаміну Д пов'язана з артеріальною гіпертензією (АГ), інфарктом міокарда (ІМ), а також іншими ССЗ, такими, як, застійна серцева недостатність (СН), захворювання периферичних судин, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція та ЦД.*

*Експериментальні дані доводять, що дефіцит вітаміну Д підвищує ІР і знижує секрецію інсуліну. З іншого боку, препарати вітаміну Д відновлюють секрецію інсуліну і знижують ІР. Метаболіти вітаміну Д відіграють важливу роль у підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну. Крім того, встановлено, що існує негативний кореляційний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів та вмістом гідроксिवітаміну Д у плазмі крові.*

*У даному огляді обговорюються поширеність дефіциту вітаміну Д у світі та дані про зв'язок гіповітамінозу Д із ССЗ та МС.*

**Ключові слова:** *вітамін Д, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, субклінічне запалення.*

**ВСТУП**

Хвороби органів кровообігу є основною причиною смертності населення країн сучасної цивілізації. З другої половини минулого століття в усьому світі відмічається неухильне зростання захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС). ССЗ посідають перше місце в структурі смертності громадян України (66,6 %), причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6 % розвиток ІХС, а в 21,5 % – цереброваскулярних захворювань [1].

Незважаючи на велике поширення МС та очевидний зв'язок з ІХС, на сьогоднішній день не розроблені рекомендації з його лікування, що насамперед викликано відсутністю незаперечних доказів єдиного патофізіологічного механізму розвитку МС.

Дослідження останніх років свідчать про те, що кальцитріол відіграє важливу роль у фізіології серцево-судинної системи, а дефіцит вітаміну Д може бути одним із патогенетичних факторів ССЗ та розвитку МС [2–16].

Недостатність вітаміну Д вважається однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі та має характер пандемії. У 2008 році було підраховано, що більш ніж 1 млрд осіб мають дефіцит або недостатність вітаміну Д [17].

Дефіцит вітаміну Д є актуальною проблемою та важливим фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи і потребує подальшого вивчення серед населення України з метою розроблення методик профілактики та лікування кардіоваскулярних захворювань.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз літературних джерел щодо впливу гіповітамінозу та недостатності вітаміну Д на показники субклінічного запалення та ІР у хворих на ІХС у поєднанні з МС.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано у базах даних MedLine, PubMed, EMBASE, Web of Science праці вітчизняних та зарубіжних авторів, опублікованих українською, російською та англійською мовами за період із 2000 по 2012 рр.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### **Метаболічний синдром та серцево-судинні захворювання**

Однією з найгостріших медико-соціальних проблем сучасності є питання профілактики, діагностики та лікування МС [18, 19]. Згідно з визначенням Міжнародної асоціації діабету МС являє собою поєднання абдомінального ожиріння, ІР, гіперінсулінемії, АГ, дисліпідемії, порушень системи гемостазу, пуринового та вуглеводного обмінів [18].

Експерти ВООЗ зазначають, що МС є пандемією ХХІ-го сторіччя, яка охоплює 10–30 % дорослого населення індустріально-розвинених країн та може призвести до демографічної катастрофи, оскільки більшість пацієнтів із МС – це особи працездатного віку і впродовж останніх 20 років спостерігається неукліне зростання його поширеності серед дітей та підлітків [20].

Ще на початку ХХ-го сторіччя з'явилося припущення щодо спільності етіологічних чинників в розвитку атеросклерозу, ІХС та ЦД 2-го типу. Уперше описав синдром «гіпертензія – гіперглікемія – гіперурикемія» у 1923 р. Е. Кулін. [21]. У вітчизняній літературі в 1940 році М. Д. Стражеско у книзі «Спорные вопросы в учении о гипертонии» вказував на часте поєднання АГ із порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів. У кінці 80-х років ХХ ст. були отримані результати проспективних досліджень (Фремінгемського та Паризького), метою яких було визначення факторів ризику розвитку ССЗ [22, 23]. Було виявлено, що саме гіперінсулінемія є прогностичним чинником розвитку АГ, ЦД 2-го типу та ІХС, а також незалежним фактором розвитку атеросклерозу. У 1988 році G. Reaven висловив припущення, що ІР та компенсаторна гіперінсулінемія є єдиним патофізіологічним механізмом в поєднанні з АГ, гіпертригліцеридемією, яка супроводжується зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), порушенням толерантності до вуглеводів або ЦД 2-го типу, і назвав цей комплекс «синдром Х» [24]. У подальшому він отримав другу назву «синдром інсулінорезистентності» внаслідок основного патогенетичного механізму – порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну. У 1989 р. N. Карпан описав «смертельний квартет», включивши до обов'язкових критеріїв синдрому абдомінальне ожиріння [25].

Останнім часом усе більше доказів свідчать про те, що патогенетичною основою атеросклерозу та ІХС є не лише ізольована гіперхолестеринемія та порушення в обміні ліпідів, а комплекс факторів, який поєднує метаболічні та функціональні порушення з проатерогенною дією. Об'єднання патогенетичних факторів ІХС в єдине поняття «метаболічний синдром» значно розширило можливості для інтегральної оцінки кардіоваскулярного ризику, а також визначило окремі ланки впливу для профілактики розвитку та боротьби з ускладненнями ССЗ [26].

Незважаючи на велику поширеність та численні докази взаємозв'язку МС з ІХС, на сьогоднішній день не розроблені рекомендації з його лікування. Насамперед це пов'язано з відсутністю незаперечних доказів єдиного патофізіологічного механізму розвитку МС. Існує думка про

штучність поняття «метаболічний синдром», про випадковий збіг декількох факторів атерогенезу [27]. Тому на сучасному етапі МС розглядається як фактор ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень.

У методичному керівництві з діагностики та лікування ЦД, предіабету та ССЗ, що розроблені Європейським кардіологічним товариством спільно з Європейською асоціацією з вивчення ЦД у 2007 році, наведені три варіанти ідентифікування МС: згідно з рекомендаціями ВООЗ (1998 р.), Adult Treatment Panel III (АТР-III, 2001) та міжнародної асоціації з вивчення ЦД (International Diabetes Federation (IDF), 2005). Згідно з рекомендаціями ВООЗ основним патологічним механізмом розвитку МС вважається ІР, а згідно з IDF та NCEP-АТР-III – абдомінальне ожиріння. Як правило, наявність ожиріння передуює розвитку порушень вуглеводного обміну та супроводжується гіперінсулінемією, яка є компенсаторним механізмом ІР [28].

Однак немає сумнівів у тому, що незалежно від провідного патогенетичного механізму МС підвищує ризик виникнення ССЗ насамперед тому, що кожна його складова має проатерогенну дію, а при їх поєднанні ефекти сумуються. Найбільш показовим з точки зору впливу МС на ризик виникнення ССЗ було проведене упродовж 25 років Фремінгемське дослідження, яке виявило, що наявність хоча б одного чи двох компонентів МС достовірно збільшувала ризик серцево-судинної або кардіальної смерті [29].

У проспективному 18-річному дослідженні 740 пацієнтів з ангіографічно підтвердженим коронарним атеросклерозом було виявлено, що окремі компоненти МС мають різну значущість. Основними предикторами ускладнень ІХС були: ІР – відносний ризик 2,1; рівень ХС ЛПВЩ нижче 35 мг/100 мл – ризик 1,5; рівень ТГ вище 100 мг/100 мл – ризик 1,5 [30]. Згідно з даними метааналізу 12 проспективних досліджень за наявності у хворих МС без ЦД збільшується ризик виникнення ІХС в 1,7 раза, з ЦД – в 2,9 раза [29]. Дослідження NCEP-АТР III, що проводилося з 1999 по 2000 р. в когорті з 2484 пацієнтами у віці 50–75 років, виявило, що ризик виникнення ССЗ у осіб із МС був збільшений у 1,3–2,2 раза у чоловіків та у 2,2–2,5 раза у жінок [31].

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз досліджень свідчить про те, що в основі патогенезу МС лежить спільний патогенетичний механізм, а саме ІР, яка проявляється порушеною толерантністю до глюкози або гіперглікемією в поєднанні з дисліпідемією.

Останнім часом все більшого значення набуває запальна теорія атерогенезу. Вираженість запальної відповіді, маркерами якої є С-реактивний білок (СРБ), прозапальні цитокіни: інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин (ФНП-), може бути зумовлена генетичними особливостями організму, наявними дисліпідемією, ожирінням, ІР. Доведено, що адипоцити жирової тканини функціонують як ендокринні секреторні клітини та беруть участь у розвитку субклінічного запалення. Порушення регуляції та секреції адипоцитокінів є зв'язуючою ланкою між ожирінням, ІР та розвитком ССЗ [32].

Дані багатьох досліджень свідчать про те, що системне запалення відіграє вирішальну роль у розвитку ІР та МС, прогресуванні кардіоваскулярних захворювань. Отже, пригнічення системного запалення є можливим шляхом до попередження, зменшення чи усунення основних патогенетичних факторів розвитку МС і виникнення, прогресування атеросклерозу та ССЗ.

#### **Епідеміологія дефіциту вітаміну Д**

Залежно від концентрації вітаміну Д, а саме 25(ОН)Д у плазмі крові, розрізняють такі стани: оптимальний – 36–40 нг/мл (90–100 ммоль/л), нормальний – 30–36 нг/мл (75–90 ммоль/л), недостатність – 21–29 нг/мл

(50–75 ммоль/л), дефіцит – менше ніж 20 нг/мл (50 ммоль/л) [7]. З урахуванням зазначених критеріїв дефіцит та недостатність вітаміну Д вважаються проблемою охорони здоров'я у всьому світі та мають характер пандемії. У 2008 році Holick M. F. та співавт. було підраховано, що більше ніж 1 млрд осіб мають дефіцит або недостатність вітаміну Д [17]. Субоптимальні значення та дефіцит вітаміну Д реєструються у людей похилого віку в Європейських країнах та США в 40–100 % випадків і більше ніж у 50 % жінок, які приймають ліки від остеопорозу [33, 34]. Незалежно від країни проживання (рівня сонячної активності) 30–50 % дітей та підлітків мають дефіцит вітаміну Д згідно з дослідженнями в Австралії, Саудівській Аравії, Індії, північних країнах Європи та південних штатах США [35, 36]. Крім того, останніми роками зафіксовані часті випадки рахіту у дітей з етнічних меншин у країнах Північної Європи (Нідерланди, Великобританія, Данія). Визначити поширеність остеомалачії важко, оскільки здебільшого її перебіг безсимптомний, але, зважаючи на поширеність рахіту, можна припустити її широку поширеність, особливо серед вагітних жінок та людей похилого віку [37, 38]. Під час обстеження жінок постменопаузального періоду в Російській Федерації дефіцит та недостатність вітаміну Д спостерігалися у 70,3 % випадків [39].

Багато факторів мають вплив на статус вітаміну Д. Найчастішою причиною недостатності чи дефіциту є недостатнє надходження вітаміну Д в організм. Крім того, урбанізація, стиль життя сучасної людини, застосування сонцезахисних засобів, старіння населення Землі та поширеність ожиріння є причинами епідемії гіповітамінозу Д [17].

Рівень продукції 7-дегідрохолестеролу в шкірі знижується з віком. У осіб, старших за 70 років, при опроміненні еквівалентною дозою синтезується тільки 25 % холекальциферолу порівняно з молодими особами [40].

Крім того, сонцезахисні засоби ефективно поглинають УФ-промені. При застосуванні крему з SPF-8 знижується синтез холекальциферолу на 97,5 % [41]. Меланін – природний сонцезахисний фактор. Проникність білої шкіри для УФ-променів становить 20–30 %, тоді як пігментованої шкіри – менше 5 %. Тому афроамериканці потребують у 5–10 разів більше тривалої інсоляції для синтезу холекальциферолу в достатній кількості [40].

Вітамін Д є жиророзчинним та депонується в адипоцитах жирової тканини. Це депо холекальциферолу організм використовує впродовж зими, коли синтез його знижений. Однак при ожирінні дітей та дорослих холекальциферол зберігається в більш глибоких шарах підшкірно-жирової клітковини, що ускладнює його біодоступність [41].

#### **Дефіцит вітаміну Д та захворювання серцево-судинної системи**

Сьогодні існує все більше доказів, що низький рівень вітаміну Д може бути додатковим фактором у патогенезі розвитку ССЗ. Індикатори інтенсивності сонячного опромінення, такі, як географічна широта, висота над рівнем моря, сезон, місце проживання (село/місто) мають зворотний зв'язок із рівнем захворюваності та смертності від захворювань серцево-судинної системи серед населення в цілому. Захворюваність та смертність від ССЗ вищі в північних Європейських країнах, ніж у південних [43]. Показано, що ризик ІХС був у 2 рази вищий у мешканців Шотландії порівняно з Південною Англією, і при обстеженні внутрішніх та зовнішніх емігрантів у Великобританії ризик ІХС та АГ визначався саме місцем проживання, а не місцем народження людини [44]. У 2007 році дослідження серед 1958 британців показало, що гіповітаміноз 25 (ОН)Д < 40 ммоль/л у два рази частіше спостерігався у шотландців, ніж у мешканців інших частин Британії (Англія та Уельс).

Як правило, гіповітаміноз Д був більш вираженим упродовж зими та весни, коли концентрації 25 (ОН)Д < 25, < 40, < 75 нмоль/л були виявлені в 15,5, 46,6 та 87,1 % учасників. Пропорції 3,2, 15,4, та 60,9 % відповідно впродовж літа та восени [45]. У 2007 році закінчилося NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) в США, у ході якого були досліджені концентрації 25 (ОН)Д у 7186 чоловіків та 7902 жінок, старших за 20 років. Результати NHANES III показали, що рівень вітаміну Д був нижчий за 75 нмоль/л (30 нг/мл) практично у 100 % учасників. Низький рівень вітаміну Д реєструвався у жінок, осіб старших за 60 років, представників етнічних меншин (афроамериканці, латиноамериканці), а також у людей з АГ, ожирінням та ЦД. Поширеність АГ та високі рівні ТГ у плазмі крові реєструвалися частіше в учасників із рівнем 25 (ОН)Д нижчим за 20 нг/мл, ніж за 40 нг/мл (OR 1,30 та 1,47 відповідно) [8]. Проведене у 2007 році в Німеччині дослідження серед дорослого населення виявило, що середній рівень 25 (ОН)Д був навіть нижчим, ніж у американській популяції та становив < 45 нмоль/л як у жінок, так і у чоловіків. Жінки з низьким рівнем 25 (ОН)Д частіше мали АГ та ССЗ. У чоловіків, які отримували лікування вітаміном Д, при збільшенні в сироватці 25 (ОН)Д на 10 нг/мл спостерігалось зниження рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску на 7 мм рт.ст. (OR = 0,97) [46]. У 2010 році в США ретроспективно були проаналізовані 41504 історії хвороби пацієнтів, у яких була визначена концентрація вітаміну Д в сироватці крові. Значення 30 нг/мл мали 63,6 % незалежно від статі та віку. Дефіцит вітаміну Д домінував у пацієнтів з ЦД, АГ, дисліпідеміями та захворюваннями периферичних судин. Також низький рівень 25(ОН)Д був тісно пов'язаний з ІХС, ІМ, ХСН (p < 0,0001) та порушенням мозкового кровообігу (p = 0,003) [9]. У дослідженні Forman J. P. та співавт. (2007) низький сироватковий рівень вітаміну Д асоціювався з ризиком виникнення АГ [47]. Pfeifer M. та співавт. (2001) зафіксували зниження АГ при застосуванні комбінованих препаратів кальцію з вітаміном Д порівняно з монокомпонентними препаратами кальцію у літніх жінок [48].

Ginde A. та співавт. (2009) було проведено обсерваційне дослідження ризику виникнення серцево-судинної патології залежно від рівня вітаміну Д. Автори зазначили, що кардіоваскулярна смертність була нижчою в групі пацієнтів із рівнем 25 (ОН)Д > 40 нг/мл порівняно з рівнем < 10 нг/мл [10]. У дослідженні Dobnig H. та співавт. (2008) у 3000 пацієнтів з ангіографічно підтвердженим атеросклерозом коронарних судин ризик фатальних серцево-судинних ускладнень був значно нижчий у квартилі із середньою концентрацією вітаміну Д 28 нг/мл, ніж у квартилі з мінімальною середньою концентрацією вітаміну Д 8 нг/мл [4].

Беззаперечні докази ролі вітаміну Д в патогенезі ССЗ були отримані під час обстеження хворих із термінальною стадією ниркової недостатності, для яких характерна висока смертність від серцево-судинних порушень внаслідок кальцифікації судинних стінок [11]. Два великомасштабні дослідження, що були проведені в США та Японії, показали зростання показників виживання на 24 % та зменшення смертності від ССЗ серед хворих на ХХН, які приймали кальцитріол [50, 51].

Таким чином, результати епідеміологічних досліджень свідчать про кореляційний зв'язок гіповітамінозу та недостатності вітаміну Д із розвитком ССЗ. Разом із тим на сьогоднішній день існує все більше доказів, що гормон вітаміну Д – кальцитріол – відіграє важливу роль у фізіології серцево-судинної системи. Ці механізми включають інгібування проліферації гладком'язових клітин судинних стінок, пригнічення

кальцифікації судин, зниження продукції прозапальних цитокінів та збільшення протизапальних, регуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [5]. Крім того, вітамін Д має профібринолітичні ефекти: Jorde R. та співавт. (2007) виявили значний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією 25 (ОН)Д, 1,25 (ОН)2Д3 та рівнями антигену тканинного активатора плазміногена (tPA-Ag), інгібітора активатора плазміногена 1-го типу (PAI-1) та з кардіоваскулярним ризиком [51].

Zittermann A. та співавт. (2006) виявили, що у 20 % хворих на ХСН були дуже низька концентрація 25 (ОН)Д < 37 нмоль/л та високий вміст СРБ та ІЛ-6. Ризик смерті у 2,4 раза був нижчим у хворих з концентрацією кальцитріолу >73 нмоль/л [52]. Автори зазначили, що, як правило, низький рівень кальцитріолу реєструється у пацієнтів із раннім початком ХСН [53]. Також Zittermann A. та співавт вважають, що дефіцит вітаміну Д є причиною, а не наслідком ССЗ, оскільки збільшення концентрації кальцитріолу в плазмі крові призводить до модифікації факторів ризику ХСН, зокрема АГ та рівня прозапальних цитокінів [54].

#### **Дефіцит вітаміну Д та метаболічний синдром**

Дані досліджень останнього десятиріччя показують, що дефіцит вітаміну Д є одним із факторів розвитку МС. За даними NHANES III, середній рівень концентрації 25-гідроксिवітаміну Д у хворих із МС становив 67,1 нмоль/л, що значно нижче, ніж у пацієнтів без МС. Також спостерігається значний зворотний зв'язок між вмістом у сироватці крові 25-гідроксивітаміну Д з окремими компонентами МС: абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією та гіперглікемією [55].

Незважаючи на те, що експериментальні дані підтверджують участь вітаміну Д у модуляції запальних реакцій, клінічних та епідеміологічних досліджень, як і раніше, мало і вони мають суперечливі результати. Деякі дослідження показують, що гіповітаміноз Д пов'язаний із більш високим рівнем запальних біомаркерів сироватки (ІЛ-6, ФНП- та СРБ) як у здорових людей [4, 56, 57, 58] так і у пацієнтів з ожирінням [59], у той самий час цей зв'язок не змогли підтвердити результати інших досліджень [12, 52, 60, 61].

Inanir A. та співавт. (2004) у дослідженні 70 постменопаузальних жінок з остеопорозом при додаванні 0,5 мг кальцитріолу та 1000 мг кальцію на добу відзначали значні зниження ФНП- та ІЛ-1 і не спостерігали відмінностей у концентрації ІЛ-6 у плазмі крові [62]. Zittermann A. та співавт. (2009) під час обстеження 200 здорових пацієнтів із надмірною вагою із середнім базовим рівнем 25 (ОН)Д 30 нмоль/л при лікуванні 83 мг вітаміну Д3 на день або плацебо подвійним сліпим методом упродовж 1 року спостерігали більш виражене зниження рівня ФНП- у групі пацієнтів, які отримували вітамін Д, ніж у групі плацебо [63]. Matias P. J. та співавт. (2010) спостерігали значне зниження СРБ у 158 гемодіалізних пацієнтів при лікуванні вітаміном Д3 впродовж 6 місяців відповідно до базових 25 (ОН)Д рівнів: 50000 МО/тиждень при 25 (ОН)D <15 нг/мл; 10000 МО/тиждень при 25 (ОН)Д 16–30 нг/мл; 2700 МО 3 рази на тиждень при 25 (ОН)Д > 30 нг/мл [64]. У дослідженні Bucharles S. та співавт. (2011) 30 гемодіалізних пацієнтів із середнім базовим рівнем 25 (ОН)Д – 45,5 нмоль/л при застосуванні препаратів вітаміну Д3 щотижня впродовж 24 тижнів: 50000 МО у перші 12 тижнів і 20000 МЕ за останні 12 тижнів спостерігали значне зниження концентрації СРБ та ІЛ-6 [65].

На відміну від вищезазначених результатів Von Hurst P. R. та співавт. (2010) в дослідженні 81 південно-азійської жінки з ІР та базовою медіаною 25 (ОН)Д – 21 нмоль/л не виявили впливу на рівень СРБ препаратів із вмістом 100 мг вітаміну Д3 або плацебо впродовж 6 місяців

[13]. Schleithoff S. S. та співавт. (2006) також не спостерігали відмінностей у концентрації ФНП- і СРБ та виявили значне збільшення ІЛ-10 у групі із 123 пацієнтів із застійною СН при застосуванні пероральних препаратів 50 мг/день вітаміну Д3 та 500 мг кальцію впродовж 9 місяців [66]. Pittas A. G. та співавт. (2007) зазначали, що немає відмінності в концентрації СРБ та ІЛ-6 при додаванні вітаміну Д3 дозою 700 МО або плацебо впродовж 3 років у 222 пацієнтів без ожиріння з нормальним рівнем глюкози натще і 92 пацієнтів без ожиріння з підвищеним рівнем глюкози натще при середньому початковому рівні 25 (ОН)Д 76 нмоль/л в обох групах [67].

#### **Дефіцит вітаміну Д та інсулінорезистентність**

Експериментальні дослідження останніх років показують, що в розвитку ІР та ЦД 2-го типу відіграють важливу роль генетичні фактори, а також фактори навколишнього середовища, зокрема дефіцит вітаміну Д.  $\alpha$ -клітини підшлункової залози мають VDR-рецептори та здатні продукувати 1-гідроксилазу для гідроксилювання 25 (ОН)Д 3 [68]. Takiish T. та співавт. (2010) зазначають, що вітамін Д відіграє важливу роль у синтезі та вивільненні інсуліну [14]. В експериментах на щурах при штучно створеному дефіциті вітаміну Д порушувалася секреція інсуліну клітинами підшлункової залози та виникала ІР, що майже зникла при додаванні в раціон добавок кальцитріолу [69]. Крім того, вітамін Д стимулює експресію інсулінових рецепторів та регулює кальцієвий обмін у мембранах клітин, що сприяє чутливості до інсуліну периферичних тканин організму [15].

Ще у 70–80х роках минулого століття були проведені дослідження, які виявили сезонні коливання толерантності до глюкози. На сучасному етапі існує численна кількість публікацій про зв'язок гіповітамінозу Д із розвитком ЦД 2-го типу.

За даними епідеміологічних досліджень терапія вітаміном Д вважається потенційною для зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу при ІР. У пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу та рівнем 25 (ОН)Д < 26,5 нмоль/л добавка 2000 МО кальцитріолу на день упродовж 6 місяців збільшила секрецію інсуліну  $\alpha$ -клітинами підшлункової залози [70]. Mitri J. та співавт. (2011) спостерігали зворотну кореляцію між сироватковою концентрацією 25 (ОН)Д та індексом ІР (НОМА-ІР) у хворих на ЦД 2-го типу [15]. При додаванні 4000 МО кальцитріолу щодня впродовж 6 місяців особам з ІР та дефіцитом вітаміну Д (< 50 нмоль/л) поліпшилися показники чутливості тканин до інсуліну та зменшилась ІР, але впливу на СРБ, секрецію інсуліну та ліпідний спектр крові не відбулося [12]. В іншому рандомізованому дослідженні хворим із ЦД 2-го типу та дефіцитом 25 (ОН)Д однократно вводили 100000 або 200000 МО вітаміну Д, що привело до зниження систолічного АТ, але НОМА-ІР знизився лише у пацієнтів, які отримали вищу дозу вітаміну Д [16].

#### **ВИСНОВКИ**

Таким чином, результати аналізу літературних джерел свідчать про велику поширеність недостатності та дефіциту вітаміну Д у загальній популяції.

Експериментальні дослідження свідчать про те, що гіповітаміноз Д пов'язаний із високим кардіоваскулярним ризиком та смертністю від серцево-судинних порушень.

На сьогоднішній день існує все більше доказів, що гормон вітаміну Д – кальцитріол відіграє важливу роль у фізіології серцево-судинної системи. Ці механізми включають інгібування проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, пригнічення кальцифікації

судин, зниження виробництва прозапальних цитокінів та збільшення протизапальних, регуляцію реїн-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну та регуляцію секреції інсуліну клітинами підшлункової залози.

Перспективним є дослідження впливу добавок вітаміну Д на показники субклінічного запалення та ІР у хворих на ІХС у поєднанні з МС.

#### **ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**В. Ф. Орловский, М. А. Гордина,**

*Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы*

*Метаболический синдром (МС) ассоциирован с дисфункцией жировой ткани и является основным фактором риска развития инсулинорезистентности (ИР), атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Хроническое субклиническое воспаление является связующим звеном между ожирением, ИР и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).*

*Результаты исследований последних лет указывают на то, что дефицит витамина Д может играть роль в патогенезе ССЗ. Недостаточность витамина Д связана с артериальной гипертензией (АГ), инфарктом миокарда (ИМ), а также другими ССЗ, такими, как, застойная сердечная недостаточность (СН), заболевания периферических сосудов, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и СД.*

*Экспериментальные данные доказывают, что дефицит витамина Д повышает ИР и снижает секрецию инсулина. С другой стороны, добавки витамина Д восстанавливают секрецию инсулина и снижают ИР. Метаболиты витамина Д играют важную роль в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Кроме того, существует отрицательная корреляционная связь между концентрацией провоспалительных цитокинов и содержанием гидроксивитамина Д в плазме крови.*

*В данном обзоре обсуждается распространенность дефицита витамина Д в мире и данные о связи между гиповитаминозом Д с ССЗ и МС.*

**Ключевые слова:** витамин Д, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, субклиническое воспаление.

#### **THE EFFECT OF LOW VITAMIN D STATUS ON THE PATHOGENESIS OF CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH THE METABOLIC SYNDROME (LITERATURE REVIEW)**

**V. F. Orlovsky, M. A. Hordina,**

*Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*Present article includes the review of the modern literature data about the prevalence of vitamin D deficiency in the world and evidence on the relationship between low vitamin D status with CVD and metabolic syndrome. Recent studies indicate that vitamin D deficiency is associated with hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction and diabetes.*

**Key words:** vitamin D, metabolic syndrome, coronary heart disease, insulin resistance, subclinical inflammation.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – К. : Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
2. Wang T. J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang, M. J. Pencina, S. L. Booth et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(4). – P. 503–511.
3. Kendrick J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smits et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 205. – P. 255–260.
4. Dobnig H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz,



- H. Scharnagl et al. // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168 (12). – P. 1340–1349.
5. Zittermann A. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease / A. Zittermann, R. Koerfer // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2008. – Vol. 11. – P. 1–6.
  6. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D / D. Bikle // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94 (1) – P. 26–34.
  7. Chagas C. E. A. Focus on Vitamin D, inflammation and type 2 diabetes / C. E. A. Chagas, M. C. Borges, L. A. Martini et al. // Nutrients. – 2012. – Vol. 4(1). – P. 52–67.
  8. Martins D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins, M. Wolf, D. Pan et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167 (11). – P. 1159–1165.
  9. Anderson J. L. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population / J. L. Anderson, H. T. May, B. D. Horne et al. // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106 (7). – P. 963.
  10. Ginde A. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults / A. Ginde, R. Scragg, R. S. Schwartz et al. // Journal of the American Geriatrics Society. – 2009. – Vol. 57 (9). – P. 1595–1603.
  11. Martin K. J. Vitamin D and the kidney / K. J. Martin, E. A. González // Mo Med. – 2012. – Vol. 109 (2). – P.124–126.
  12. Ganji V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006 / V. Ganji, X. Zhang, N. Shaikh et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P.225–233.
  13. Von Hurst P. R. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomized, placebo-controlled trial / P. R. Von Hurst, W. Stonehouse, J. Coad // Br. J. Nutr. – 2010. – Vol. 103. – P. 549–555.
  14. Takiishi T. Vitamin D and diabetes / T. Takiishi, C. Gysemans, R. Bouillon et al. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2010. – Vol. 39. – P. 419–446.
  15. Mitri J. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial / J. Mitri, B. Dawson-Hughes, F. B. Hu et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P. 486–494.
  16. Witham M. D. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial / M. D. Witham, F. J. Dove, M. Dryburgh et al. // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 2112–2119.
  17. Holick M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M. F. Holick, T. C. Chen // The American journal of clinical nutrition. – 2008. – Vol. 87 (4). – P. 1080S–1086S.
  18. Alberti K. G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
  19. . . . . . // . . . . . – 2002. – . 4. – . 2–6. /
  20. Grundy S. M. Metabolic syndrome pandemic / S. M Grundy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 629–636.
  21. [ . . . . . ] / . . . . . – 2011. – . . . . . // <http://www.rheumatology.kiev.ua/wp-content/uploads/2011/12/713.pdf?upload=>
  22. Dekker J.M. Metabolic Syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study / J.M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes, et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P.666–673.
  23. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey/ E. S. Ford, W. H. Giles, V. H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.
  24. Reaven G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease / G. Reaven // Circulation. – 2002. – Vol. 106 (3). – P. 286–289.
  25. Takahiko K. The deadly quartet and soluble levels of TNF-alfa / K. Takahiko, M. Junko, N. Kiyonori et al. // Japanese Journal of Occupational Medicine and Traumatology. – 2003. – Vol. 51 (3). – P. 220–224.
  26. . . . . . // . . . . . – 2011. – . 17, . 2. – . 158–173.
  27. Kahn R. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini et al. // Diabetologia – 2005. – Vol. 48. – P. 1684–1699.

28. Tillin T. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study / T. Tillin, N. Forouhi, D. G. Johnston et al. // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48 (4). – P. 649–656.
29. Wilson P. W. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective / P. W. Wilson, J. B. Meigs // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008 – Vol. 32 (2). – P. 17–20.
30. Mohanlal N. A standardized triglyceride and carbohydrate challenge. The oral triglyceride tolerance test / N. Mohanlal, R. R. Holman // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 89–94.
31. Girman C. J. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes. The Hoorn Study / C. J. Girman, J. M. Dekker, T. Rhodes et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, 5. – P. 438–447.
32. Pearson T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
33. Holick M. F. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy / M. F. Holick, E. S. Siris, N. Binkley et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3215–3224.
34. Lips P. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation / P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner et al. // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 260. – P. 245–254.
35. Valtue a J. Retinol,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -tocopherol and vitamin D status in European adolescents; regional differences and variability: A review / J. Valtue a, C. Breidenassel, J. Folle et al. // *Nutr. Hosp.* – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 280–288.
36. Lee J. M. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants / J. M. Lee, J. R. Smith, B. L. Philipp et al. // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 2007. – Vol. 46. – P. 42–44.
37. Odeka E. Nutritional rickets is increasingly diagnosed in children of ethnic origin / E. Odeka, J. Tan // *Arch. Dis. Child*. – 2005. – Vol. 90. – P. 1203–1204.
38. Judkins A. Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women / A. Judkins, C. Eagleton // *N. Z. Med. J.* – 2006. – Vol. 119. – P. 2144.
39. . . . D, D- . . . . . // . . . . . – 2009. – 3 (37). – P. 63–69.
40. Engelsen O. The Relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status / O. Engelsen // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 2. – P. 482–495.
41. Chen T. C. Photobiology of Vitamin D / T. C. Chen, Z. Lu, M.F. Holick // *Nutrition and Health*. – 2010. – P. 35–60.
42. Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 690–693.
43. Zittermann A. Putting cardiovascular diseases and vitamin D insufficiency into perspective / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, R. Koerfer // *Br. J. Nutr.* – 2005. – Vol. 94. – P. 483–492.
44. Morris R.W. Geographic variation in incidence of coronary heart disease in Britain: the contribution of established risk factors / R. W. Morris, P. H. Whincup, F. C. Lampe et al. // *Heart*. – 2001. – Vol. 86 (3). – P. 277–283.
45. Hyppönen E. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors / E. Hyppönen, C. Power // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 860–868.
46. Hintzpeter B. Vitamin D status and health correlates among German adults / B. Hintzpeter, G. B. M. Mensink, W. Thierfelder et al. // *Eur. J Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 62 (9). – P. 1079–1089.
47. Forman J. P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension / J. P. Forman, E. Giovannucci, M. D. Holmes et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (5). – P. 1063–1069.
48. Pfeifer M. Effects of a short-term vitamin D 3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women / M. Pfeifer // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86 (4). – P. 1633–1637.
49. Nakai S. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2001) / S. Nakai, T. Shinzato, Y. Nagura, et al. // *Ther. Apher. Dial.* – 2004. – Vol. 8. – P. 3–32.
50. Teng M. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study / M. Teng, M. Wolf, M. N. Ofsthuin et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1115–1125.
51. Jorde R. Serum levels of vitamin D and haemostatic factors in healthy subjects: the Tromso study / R. Jorde, E. Haug, Y. Figenschau et al. // *Acta haematologica*. – 2007. – Vol. 117 (2). – P. 91–97.
52. Zittermann A. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, R. Koerfer // *Heart Fail. Rev.* – 2006. – Vol. 11. – P.25–33.

53. Zittermann A. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? / A. Zittermann, S.S. Schleithoff, G. Tenderich, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 105–112.
54. Zittermann A. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors / A. Zittermann, J. Fischer, S. S. Schleithoff et al. // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2007. – Vol. 77. – P. 280–288.
55. Ford E. S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults / E. S. Ford, U. A. Ajani, L. C. McGuire et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1228–1230.
56. Jablonski K. L. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / K. L. Jablonski, M. Chonchol, G. L. Pierce et al. // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 63–69.
57. Peterson C. A. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women / C. A. Peterson, M. E. Heffernan // J. Inflamm. – 2008. – Vol. 5. – P. 10.
58. Ngo D. T. Does Vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? / D. T. Ngo, A. L. Sverdlov, J. J. McNeil et al. // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123. – P. 335–341.
59. Bellia A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects / A. Bellia, C. Garcovich, M. D'Adamo et al. // Intern. Emerg. Med. – 2011. – Vol. 25 [Epub ahead of print].
60. Hypponen E. 25-Hydroxyvitamin D and Pre-Clinical Alterations in Inflammatory and Hemostatic Markers: A Cross Sectional Analysis in the 1958 British Birth Cohort / E. Hypponen, D. Berry, M. Cortina-Borja et al. // PLoS One – 2010. – Vol. 5. – P. 10801.
61. Vilarrasa N. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? / N. Vilarrasa, J. Vendrell, J. Maravall et al. // Endocrine. – 2010. – Vol. 38. – P. 235–242.
62. Inanir A. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis / A. Inanir, K. Ozoran, H. Tutkak, B. Mermerci // J. Int. Med. Res. – 2004. – Vol. 32. – P. 570–582.
63. Zittermann A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weightloss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H.K. Berthold et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89. – P. 1321–1327.
64. Matias P. J. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters / P. J. Matias, C. Jorge, C. Ferreira et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5 – P. 905–911.
65. Buchares S. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism // S. Buchares, S. R. Barberato, A. E. M. Stingham et al. // J. Ren. Nutr. – 2011., doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.001.
66. Schleithoff S. S. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial / S. S. Schleithoff, A. Zittermann, G. Tenderich et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. 754–759.
67. Pittas A. G. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults / A. G. Pittas, S. S. Harris, P. C. Stark et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 980–986.
68. Pittas A. Vitamin D and diabetes / A. Pittas, B. Dawson-Hughes // J. Sterol. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 121. – P. 425–429.
69. Alvarez J. A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis / J. A. Alvarez, A. Ashraf // International Journal of Endocrinology. – 2010. – 18 pages – Article ID 351385 doi: 10.1155/2010/351385.
70. Wolden-Kirk H. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function / H. Wolden-Kirk, L. Overbergh, H. T. Christesen et al. // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 347. – P. 106–120.

*Надійшла до редакції 5 вересня 2012 р.*