

# СТАРЕНИЕ СОСУДОВ И БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D3

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

УДК: 57.033

Дудинская Е.Н.<sup>1,2</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1,2</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1,2</sup>, Браилова Н.В.<sup>2</sup>,  
Шарашкина Н.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра болезней старения ФДПО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup> ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия

## Резюме

**Обоснование.** Влияние дефицита витамина D на риск развития и прогноз многих хронических неинфекционных заболеваний в последние годы активно изучается. Исследования последних лет демонстрируют участие витамина D не только в регуляции кальций-фосфорного обмена, но и в улучшении инсулиночувствительности, снижении риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2), ожирения и аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Описывается влияние витамина D на некоторые кардиометаболические факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД 2 и ИР и их взаимосвязи с биологией теломер представляется довольно актуальным.

**Цель.** Изучить связь дефицита витамина D3 с состоянием сосудистой стенки, биологией теломер у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

**Материалы и методы.** В одномоментном исследовании приняли участие 305 пациентов (106 мужчин и 199 женщин) в возрасте  $51,5 \pm 13,3$  года. Всем пациентам проводились лабораторные и инструментальные методы исследования, изучалось морфофункциональное состояние сосудистой стенки. Длина теломер в лейкоцитах и активность теломеразы в мононуклеарах определялись с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** У 18 пациентов из 248 (7,2%) выявлено нормальное содержание уровня витамина D3 (более 30 нг/мл). У 92,8% исследуемых определялись недостаточность или дефицит витамина D3. По мере нарастания дефицита витамина D3 отмечались увеличение содержания ГПН, HbA1c и его повышенной концентрации, индекса НОМА, нарушения углеводного обмена вплоть до СД 2, более высокие значения СРПВ. Активность теломеразы (АТ) в группе с дефицитом витамина D3 была достоверно ниже, чем в группах с его недостаточностью и нормальным содержанием. Множественный линейный регрессионный анализ выявил, что независимо связаны с уровнем витамина D3 наличие СД 2 ( $B=1,43$ ; ст. ОШ. 0,106;  $p=0,0001$ ), СРПВ ( $B=0,075$ ; ст. ОШ. 2,11;  $p=0,017$ ), ГПН ( $B=0,169$ ; ст. ОШ. 1,62;  $p=0,004$ ), уровень HbA1c ( $B=0,062$ ; ст. ОШ. 7,4;  $p=0,001$ ) и наличие «коротких» теломер ( $B=0,09$ ; ст. ОШ. 1,154;  $p=0,001$ ). ROC анализ выявил взаимосвязи ИМТ (0,634,  $p<0,001$ ), длительности СД 2 (0,651,  $p=0,022$ ), ТКИМ справа (0,614,  $p=0,004$ ), КИМ слева (0,605,  $p=0,008$ ), СРПВ (0,605,  $p<0,001$ ), HbA1c (0,588,  $p=0,022$ ) и наличия дефицита витамина D3.

**Заключение.** У лиц с различными нарушениями углеводного обмена — от наличия инсулинорезистентности до сахарного диабета 2 типа — целесообразно оценивать уровень витамина ДЗ для эффективной профилактики изменений стенки артерий в дополнение к традиционным факторам риска ССЗ. Наличие дефицита витамина Д требует активного проведения профилактики метаболических нарушений и сосудистых изменений.

**Ключевые слова:** старение; инсулинорезистентность; диабет; теломеры; витамин ДЗ.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Браилова Н.В., Шарашкина Н.В. Старение сосудов и биология теломер: роль дефицита витамина ДЗ. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 143–151. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

## VASCULAR AGING AND TELOMERE BIOLOGY: THE ROLE OF VITAMIN D3 DEFICIENCY

Dudinskaya E.N.<sup>1,2</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1,2</sup>, Strazhesko I.D.<sup>1,2</sup>, Brailova N.V.<sup>2</sup>, Sharashkina N.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Aging Diseases, Federal Faculty of Postgraduate Education, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

### Annotation

**Rationale.** The impact of vitamin D3 deficiency on the risk and prognosis of numerous chronic diseases has been actively studied for years. Recent research has demonstrated that vitamin D is not merely involved in the control of calcium-phosphorus metabolism, but can also enhance insulin sensitivity, decrease the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. The influence of vitamin D3 on some cardiometabolic risk factors and cardiovascular disease (CVD) was described. Thus studying the role of vitamin D3 in the development of arteries wall changes in T2DM and IR, and their relationship with biology telomere seems to be quite relevant.

**Aim.** To study the relationship between vitamin D3 deficiency and vascular wall condition, telomere biology in patients with varying insulin sensitivity.

**Materials and methods.** The cross-sectional study involved 305 patients (106 men and 199 women) aged  $51.5 \pm 13.3$  y.o. All patients underwent laboratory and instrumental research methods, study of morphofunctional state vascular wall. Telomere length and telomerase activity were determined using polymerase chain reaction.

**Results.** Totally, 18 patients out of 248 (7.2%) were found to have normal vitamin D3 level (more than 30 ng/ml). In 92.8% of those studied Vitamin D3 insufficiency or deficiency was determined. As increase in vitamin D3 deficiency, an increase in fasting glucose was noted, HbA1c and its elevated concentration, HOMA index, glucose disorders up to T2DM, higher vascular stiffness.

Telomerase activity in group with vitamin D3 deficiency was significantly lower than in groups with vitamin D3 insufficiency and normal content. Multiple linear regression analysis revealed that they are independently associated with vitamin D3 in T2DM ( $B=1.43$ ; st. OR. 0.106;  $p=0.0001$ ), vascular stiffness ( $B=0.075$ ; st. OR. 2.11;  $p=0.017$ ), fasting glucose ( $B=0.169$ ; st. OR 1.62;  $p=0.004$ ), HbA1c level ( $B=0.062$ ; st. OR. 7.4;  $p=0.001$ ) and the presence of “short” telomeres ( $B=0.09$ ; st. OR. 1.154;  $p=0.001$ ). ROC analysis revealed relationships between BMI (0.634,  $p=0.001$ ), duration of T2DM (0.651,  $p=0.022$ ), high intima media thickness (0.614,  $p=0.004$ ), vascular stiffness (0.605,  $p<0.001$ ), HbA1c (0.588,  $p=0.022$ ) and presence of vitamin D3 deficiency.

**Conclusion.** In persons with varying insulin sensitivity — from insulin resistance up T2DM is advisable assess vitamin D3 levels for effective prevention of arterial wall changes in addition to traditional CVD risk factors. Availability Vitamin D3 deficiency requires active prevention metabolic disorders and vascular changes.

**Keywords:** aging; insulin resistance; diabetes; telomeres; vitamin D3.

**For citation:** Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Brailova N.V., Sharashkina N.V. Vascular Aging and Telomere Biology: The Role of Vitamin D3 Deficiency. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 143–151. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-143-151

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин и важнейшей проблемой современного мира, помимо старения населения, является увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), который неизбежно рано или поздно приводит к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с этим микро- и макрососудистым осложнениям [1].

Метаболические изменения сосудистой стенки при СД 2 определяются повышением жесткости артерий, увеличением толщины сосудов вследствие утолщения интимы, появлением признаков субклинического атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [2]. Вероятно, ключевую роль в изменениях сосудистой стенки играет не только хроническая гипергликемия, но и наличие инсулинорезистентности (ИР), приводящей через активацию и усиление окислительного стресса и хронического воспаления к ускоренным сосудистым изменениям, что формирует основу для развития ССЗ.

Многие экспериментальные и клинические работы указывают на роль нарушений углеводного обмена в ускорении изменений стенки сосудов [3]; скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма [4].

Среди множества причин этой различной скорости сосудистых изменений у пациентов с ИР и СД 2 рассматривается исходно различная «генетическая защищенность» артерий от воздействия внешних негативных факторов. Немаловажное значение

в этих процессах играет репликативное старение клеток и его роль в развитии сосудистых изменений. Биомаркерами репликативного клеточного старения считаются длина теломер (ДТ) и активность фермента теломеразы (АТ), которые были названы «молекулярными часами», определяющими продолжительность жизни клеток [5].

В последние годы в мировой научной литературе большой интерес вызывает изучение влияния дефицита витамина D3 в развитии и определении прогноза многих хронических неинфекционных заболеваний. Известно, что витамин D3 участвует в поддержании иммунного гомеостаза, важна его роль в полиморфизме ферментов, участвующих в патогенезе воспалительных процессов. Литературные данные последних лет демонстрируют роль витамина D не только в регуляции уровня кальция, но и в нивелировании хронического системного воспаления, улучшении инсулиночувствительности тканей, снижении риска развития СД 2, ожирения и аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, кардиоваскулярного риска [6]. Изучение роли витамина D в развитии изменений стенки магистральных артерий при СД 2 и ИР и их взаимосвязи с биологией теломер представляется довольно актуальным.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связь дефицита витамина D3 с состоянием сосудистой стенки, биологией теломер у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное когортное исследование были включены 305 пациентов из числа обратившихся в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России) с июня 2012 года по октябрь 2013 года.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК №08-08/12 от 18.09.2012 г). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте старше 25 лет;
- подписанный участником исследования листок информированного согласия.

### Критерии исключения:

- клинические признаки атеросклеротических заболеваний (ИБС, ИМ; цереброваскулярная болезнь);
- морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>);
- АГ 3-й степени;
- АГ с постоянной гипотензивной терапией;
- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ < 50%);
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- онкологические заболевания, в т.ч. в анамнезе;
- гематологические заболевания;
- СД 1 и 2 (при продолжительности СД 2 более 12 месяцев, если пациент получал сахароснижающую терапию или имеются микроангиопатии средней и тяжелой степени и/или макроангиопатии);
- уровень HbA1c более 9% для пациентов с СД 2;
- кетоацидотические, гипогликемические, лактацидозные события в анамнезе для пациентов с СД 2;
- наличие микроваскулярных осложнений у пациентов с СД 2;
- инфекционные заболевания;
- беременность и период лактации;
- отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились следующие обследования:

- сбор анамнеза и жалоб пациента;
- изучение и анализ медицинской документации;
- антропометрическое обследование (измерение роста, массы тела, индекс массы тела (ИМТ), измерение уровня артериального давления (АД);
- общеклинический анализ крови;
- определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом. Гипергликемия натощак диагностировалась при ГПН  $\geq 6,1$  ммоль/л. Повышенным уровнем ГПН при анализе считалось содержание глюкозы  $\geq 6,1$  и < 7,0 ммоль/л;

- оценка уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) с помощью метода хемилюминесценции. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) вычислялся по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (мкЕд/мл) 22,5. Выделялись пациенты с инсулинорезистентностью при индексе НОМА-IR > 2,5 [7];

- лица с высоким риском развития СД 2 проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). К факторам высокого риска относились возраст > 45 лет, наличие АГ, сахарный диабет в семейном анамнезе, ГСД в анамнезе, уровень ГПН = 6,1–6,9 ммоль/л, уровень HbA1c = 6,0–6,5%. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) определялась при уровне постприандиальной глюкозы (ППГ)  $\geq 7,8$  ммоль/л и < 11,0 ммоль/л [8];

- гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio Rad); метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program);

- диагноз СД 2 устанавливался при уровне ГПН  $\geq 7$  ммоль/л, уровне ППГ  $\geq 11,1$  ммоль/л; и/или при уровне HbA1c  $\geq 6,5$  ммоль/л [9];

- уровень витамина D3 (25(OH)D3) определялся с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Недостаточный уровень витамина D3 определялся при следующих значениях в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Дефицит витамина D у взрослых» (2016 год): (25(OH)D3) = 20–30 нг/мл, дефицит витамина D3 определялся при значениях (25(OH)D3) [10];

- определение ДТ в лейкоцитах крови на геномной ДНК проводилось на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» методом ПЦР в реальном времени. Единица измерения — условные единицы [11];

- анализ АТ на чисто изолированной моноцитарной фракции клеток крови проводился на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» методом теломерной полимеразной реакции с последующей амплификацией ПЦР в реальном времени с использованием усилителя Mastercycler (Eppendorf, Германия). Единица измерения — условные единицы;

- для оценки состояния сосудистой стенки проводилось измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) методом аппланационной тонометрии согласно рекомендациям по измерению степени жесткости артерий 2012 г. [12]. Повышенной СРПВ считалось значение < 10 м/с [13];

- оценка комплекса интима-медиа (КИМ) проводилась с помощью дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). ТКИМ измеряли как расстояние между просветом сосуда и адвентией. Нормальным показателем ТКИМ считалось менее 0,9 мм [14].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова—Смирнова. Для сравнения групп использовали критерии Манна—Уитни или Краскела—Уоллиса — для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или  $\chi^2$  Пирсона — для качественных. Взаимосвязи между количественными переменными анализировали при помощи корреляционного анализа по Спирмену; между качественными и порядковыми — при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов и 95% доверительного интервала. Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки состояния углеводного обмена все 305 пациентов были разделены на три группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: здоровые (без нарушений углеводного обмена,  $n = 175$ ), лица с ИР (индекс НОМА-IR  $\geq 2,5$ ),  $n = 80$  и пациенты с СД 2 ( $n = 50$ ). Средний возраст пациентов без нарушений углеводного обмена составил  $48,82 \pm 13,87$  года, у лиц с ИР —  $53,04 \pm 12,8$  года, а в группе с СД 2 —  $58,4 \pm 7,90$  года. Длительность СД 2 у пациентов с диабетом составила  $0,9 \pm 0,09$  года.

Из 305 пациентов исследуемых групп у 248 было проведено исследование уровня витамина D3 (25(OH) D3).

Отмечается достоверное снижение уровня витамина D3 по мере нарастания нарушений углеводного обмена (Таблица 1).

Далее пациенты были разделены на 3 группы: лица с нормальным уровнем витамина D3 ( $\geq 30$  нг/мл), группа с недостаточностью витамина D3 (20–30 нг/мл) и группа с дефицитом витамина D3 (0–20 нг/мл). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,478$ ). Соотношение мужчин/женщин в группах статистически достоверно не различалось ( $p = 0,470$ ). Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 2.

По мере нарастания дефицита витамина D3 отмечались увеличение содержания ГПН, HbA1c и его повышенной концентрации, индекса НОМА, нарушений углеводного обмена вплоть до СД 2, более высокие значения СРПВ. АТ в группе с дефицитом витамина D3 была достоверно ниже, чем в группах с его недостаточностью и нормальным содержанием.

В Таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа связи уровня витамина D3 с другими параметрами для обеих групп. Выявлены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D с ДТ и АТ, достоверные

отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня витамина D и СРПВ, ТКИМ, с показателями углеводного обмена, ИМТ, ОТ и ОБ, с уровнями САД и ДАД, длительностью СД 2, возрастом и СРБ. Не выявлено взаимосвязей с АСБ, показателями окислительного стресса.

Однофакторный регрессионный анализ показал:

- увеличение длительности СД на 1 год достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,4 раза (на 40%) (95% ДИ 1,61–1,69;  $p < 0,001$ );
- повышение уровня HbA1c достоверно повышает риск выраженного дефицита витамина D3 в 1,72 раза (на 72%) (95% ДИ 1,16–2,56;  $p = 0,007$ );
- повышенный уровень ГПН увеличивает риск дефицита витамина D в 1,47 раза (на 47%) (95% ДИ 1,17–1,85;  $p = 0,001$ );
- факт наличия СД 2 увеличивает риск дефицита витамина D3 в 4,5 раза (95% ДИ 1,78–11,7;  $p = 0,002$ );
- дефицит витамина D3 увеличивает риск повышения СРПВ в 2,7 раза (95% ДИ 1,72–11,3;  $p = 0,001$ );
- дефицит витамина D3 увеличивает риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раза (95% ДИ 1,76–10,4;  $p = 0,001$ ), (Таблица 4).

В дальнейшем был проведен множественный линейный регрессионный анализ с взаимодействием факторов, где в качестве зависимой переменной использовался уровень витамина D3, а наличие СД 2, СРПВ, ГПН и HbA1c — как независимые переменные. В результате выявлено, что из всех указанных параметров независимо связаны с уровнем витамина D3 лишь наличие СД 2, СРПВ, уровень HbA1c и наличие «коротких» теломер (Таблица 5).

ROC анализ выявил взаимосвязи ИМТ (0,634,  $p < 0,001$ ), длительности СД 2 (0,651,  $p = 0,022$ ), ТКИМ справа (0,614,  $p = 0,004$ ), КИМ слева (0,605,  $p = 0,008$ ), СРПВ (0,605,  $p < 0,001$ ), HbA1c (0,588,  $p = 0,022$ ) и наличия дефицита витамина D3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что одним из важнейших факторов риска снижения синтеза холекальциферола в коже является географическая широта проживания. У людей, проживающих выше  $37^\circ$  северной широты и ниже  $37^\circ$  южной широты, не происходит образования холекальциферола в коже как минимум на протяжении 3–4 месяцев в году [15]. Исходя из этого практически вся территория России, благодаря своему географическому положению, является зоной высокой распространенности дефицита витамина D3.

В нашем исследовании всего у 18 пациентов из 248 (7,2%) выявлено нормальное содержание уровня витамина D3 (более 30 нг/мл). У 92,8% исследуемых определялись недостаточность или дефицит витамина D3, что согласуется с данными эпидемиологических исследований. Недостаточность и дефицит витамина D3 являются довольно распространенной проблемой как в мире, так и в России [16, 17].

Таблица 1

**Уровень витамина D3 в зависимости от степени инсулиночувствительности в исследуемых группах**

Показатель	Здоровые (n = 138)	ИР (n = 69)	СД 2 (n = 41)	P*
25(ОН)D3, нг/мл	19,7 [16,0; 25,1]	16,0 [13,25; 21,2]	12,3 [10,1; 18,4]	<0,001

\*p — критерий Краскела — Уоллиса

Таблица 2

**Клиническая характеристика участников в исследуемых группах в зависимости от уровня витамина D3**

Показатель	Норма (≥30 нг/мл), n = 18	Недостаточность (20–30 нг/мл) n = 74	Дефицит (<20 нг/мл), n = 156	P*
Мужской пол	33,3%	28,4%	28,6%	0,470
Возраст, лет	41,4	49,5	52,1	0,478
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2	26,8	28,8	0,399
ОТ, см	83,5	87,6	91,6	0,793
ОТ/ОБ	0,83	0,84	0,86	0,582
ТКИМ справа, мм	0,64	0,67	0,78	0,067
ТКИМ слева, мм	0,63	0,68	0,74	0,227
Макс ТКИМ, мм	0,65	0,70	0,80	0,095
Наличие АСБ, %	25%	43,5%	60%	0,076
СРПВ, м/с	9,9	10,1	11,5	0,527
СРПВ более 10 м/с, %	47,1%	52,9%	68,4%	<b>0,004</b>
НbA1c, %	5,2%	5,2%	6,03%	<b>0,008</b>
НbA1c≥6,5%	0	5,6%	45%	<b>&lt;0,001</b>
Глюкоза исх, ммоль/л	5,3	5,2	6,9	<b>0,01</b>
ИРИ исх, мЕд/л	7,7	8,1	10,3	0,517
ППГ, ммоль/л	6,3	5,3	6,3	0,352
Индекс НОМА	1,79	1,98	3,43	0,16
НОМА>2,5, %	16,7%	23,3%	42,9%	<b>0,022</b>
ДТ, усл. ед	9,98	9,83	9,81	0,575
АТ, усл. ед	0,62	0,62	0,36	<b>0,038</b>
ИР, %	16,7%	13,5%	4%	0,504
ПреСД, %	0	9,5%	19%	0,172
СД, %	5,6%	5,4%	42,9%	<b>&lt;0,001</b>

\*p — критерий Краскела — Уоллиса

Таблица 3

**Взаимосвязь уровня витамина D3 с другими параметрами в исследуемой группе**

Показатель	25(ОН)D3, нг/мл	P
Возраст, годы	-0,187	<b>0,003</b>
Длительность СД, годы	-0,312	<b>&lt;0,001</b>
САД, мм рт. ст.	-0,146	<b>0,022</b>
ДАД, мм рт. ст.	-0,138	<b>0,029</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,246	<b>&lt;0,001</b>
ОТ, см	-0,197	<b>0,002</b>
ОБ, см	-0,129	<b>0,042</b>
ОТ/ОБ	-0,176	<b>0,006</b>
ГПН, ммоль/л	-0,371	<b>&lt;0,001</b>
НbA1c, %	-0,212	<b>0,001</b>
Длина теломер	0,178	<b>0,005</b>
АТ	0,262	<b>0,001</b>
НОМА	-0,270	<b>&lt;0,001</b>
СРПВ, м/с	-0,264	<b>&lt;0,001</b>
ТКИМ справа, мм	-0,222	<b>0,001</b>
ТКИМ слева, мм	-0,185	<b>0,004</b>
Сумма АСБ	-0,121	0,06

Значение коэффициента корреляции Спирмена

Таблица 4

**Однофакторный линейный регрессионный анализ зависимости уровня витамина D3 от наличия и длительности СД 2, HbA1c, с повышенным уровнем ГПН, СРПВ и наличием «коротких» теломер как независимых переменных**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Длительность СД 2	1,4	1,61–1,69	<0,001
HbA1c ≥ 6,5%	1,72	1,16–2,56	0,007
ГПН ≥ 6,1 ммоль/л	1,47	1,17–1,85	0,001
Наличие СД 2	4,70	1,78–11,7	0,002
СРПВ ≥ 10 мм/с	2,7	1,72–11,3	0,001
ДТ ≤ 9,52	3,6	1,76–10,4	0,001

Таблица 5

**Множественный линейный регрессионный анализ зависимости уровня витамина D3 от СД 2, СРПВ, ГПН и HbA1c как независимых переменных**

Параметр	B	Стандартная ошибка	P
СД	1,431	0,11	0,0001
СРПВ, м/с	0,075	2,11	0,017
ГПН, ммоль/л	0,169	1,62	0,004
HbA1c, %	0,062	7,40	0,001
ДТ ≤ 9,52	1,154	0,09	0,0001

Физиологические уровни витамина D3 необходимы не только для регуляции кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. В мировой литературе имеются неоспоримые убедительные доказательства его потенциальной роли в патогенезе и предупреждении различных хронических неинфекционных заболеваний — от онкологических до сердечно-сосудистых, аутоиммунных и метаболических нарушений [18, 19, 20].

Снижение концентрации витамина D3 менее 20 нг/мл определяет повышенный риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, СД 2, ожирения, а также дислипидемии [21].

Немногие работы были посвящены изучению роли дефицита витамина D3 в развитии нарушенной толерантности к глюкозе или диабета. Но в ходе данных исследований было показано: дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе ИР, СД 2 через воздействие на инсулиночувствительность в клетках-мишенях (печень, скелетные мышцы и адипоциты) или через улучшение функциональной активности β-клеток [22]. Кроме того, адекватная концентрация витамина D ассоциирована с защитой β-клеток от иммунных атак не только напрямую, но и косвенно — путем воздействия на различные иммунные клетки [23]. Синергическая взаимосвязь витамина D и адипонектина также значительно улучшает инсулиночувствительность как исходно [24], так и на фоне дополнительно приема добавок с витамином D [25].

В ходе изучения процессов старения артериальной стенки многие исследователи сошлись на ключевых особенностях: изменения на органном уровне заключаются в расширении диаметра аорты, утолщении сосудистой стенки за счет утолщения интимы

и в увеличении жесткости артерий [26]. На тканевом уровне отмечается снижение эластичности артерий в результате нарушения функции стволовых клеток, накопления кальция и конечных продуктов гликирования, развития дисфункции эндотелия. В некоторых случаях эти изменения развиваются ускоренно, в других — гораздо медленнее.

Несомненно, основную роль в развитии инволютивных возрастных изменений сосудов играет кальцинирование. Установлена определенная обратная взаимосвязь между кальцинированием сосудистой стенки и степенью минерализации костной ткани. Это явление получило название кальцификационного парадокса [27]. Одним из ключевых участников этого парадокса является наличие дефицита витамина D3. В условиях недостаточности витамина D происходит фенотипическая трансформация гладкомышечной клетки и клеток эндотелия в условиях гиперфосфатемии в остеобластоподобные клетки, которые усиленно экспрессируют маркеры остеорезорбции и остеогенеза [28]. Однако этот механизм еще мало изучен при «успешном» старении, что является предметом будущих исследований.

Основным патоморфологическим признаком сосудистого старения считается увеличение сосудистой жесткости за счет трансформации молодых и здоровых, как эластичный воздушный шар, сосудов — в старые и потенциально больные, напоминающие жесткую автомобильную шину. Неоспоримую роль в эти изменения вносят все описанные выше патологические процессы: кальцинирование сосудов, отложение конечных продуктов гликирования, с образованием неразрушимых перемычек между волокнами коллагена, фрагментация и уменьшение количества эластина.

То есть повышенная жесткость артерий является кульминацией возрастных и/или патологических нарушений и приводит к серьезным гемодинамическим осложнениям. Результатом снижения эластичности артерий и увеличения их жесткости является увеличение СРПВ, как показано в данном исследовании.

Ранее роль дефицита витамина D3 широко обсуждалась в утолщении КИМ. Результаты нашего исследования приносят вклад в понимание патогенетической роли дефицита витамина D3 и развития артериосклероза.

В рамках данного исследования полученные результаты свидетельствуют о том, что дефицит витамина D3 вносит самостоятельный вклад в нарушения углеводного обмена и процессы старения сосудов. Однако причинно-следственная связь остается неясной. Одна из доминирующих теорий в настоящее время — теломерная теория старения. Роль витамина D3 в процессах репликативного клеточного старения является следствием его многочисленных функций в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и регуляции длины теломер и активности теломеразы.

Richards и соавт. были первыми, кто продемонстрировал положительную корреляцию между сыровоточным 25(OH)D3 и ДТ у людей, которая оставалась значимой и после поправки на возраст. В своем исследовании они проанализировали 2160 женщин из группы Twins UK. После множественных корректировок по возрасту, сезону измерения витамина D3, менопаузальному статусу, применению гормонозаместительной терапии и физической активности разница в ДТ между самым высоким ( $124 \pm 37,3$  нмоль/л) и самым низким ( $40,9 \pm 11$  нмоль/л) уровнем концентрации 25(OH)D3 был эквивалентен 5-летнему теломерному старению [29].

Эти первоначальные результаты были подтверждены последующим исследованием, выполненным Liu и соавт. [30]. В этом исследовании были проведены анализы 1424 женщин из исследования Nurses' Health Study, и результаты показали положительную корреляцию между ДТ и концентрациями 25(OH)D3. Логистический регрессионный анализ доказал зависимость от концентрации витамина D3.

Это обосновано в работе L. Yu и соавт. [31], которые доказывают, что предыдущие исследования показали противоречивые результаты для ассоциаций между витамином D и нарушениями углеводного обмена [32, 33, 34].

В нашей работе благодаря множественному линейному регрессионному анализу была установлена независимая связь между уровнем витамина D3 только лишь с наличием СД 2, СРПВ и уровнем HbA1c.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность ИР ассоциирована со степенью снижения уровня витамина D3. Дефицит витамина D3 ( $\leq 20$  нг/мл) связан с наличием сахарного диабета 2 типа (ОШ 1,43;  $p < 0,001$ ), повышенным уровнем

гликированного гемоглобина (ОШ 7,41;  $p = 0,001$ ) и увеличивает риск повышения СРПВ в 2,7 раза и риск выявления «коротких» теломер в 3,6 раза.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Благодарности.** Коллектив авторов благодарит Кругликову А.С., Плохову Е.В., Пыхтину В.С., Гомыранову Н.В., Выгодина В.А., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Скворцова Д.А., Институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского (является одним из важнейших научных и образовательных подразделений Московского государственного университета им М.В. Ломоносова) за помощь в проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами, 2013: Доклад о состоянии здравоохранения в мире. / ВОЗ. 2013. — 205 с. ISBN: 978 92 4 156459 5
2. Gardner, J.P. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition / J.P. Gardner, S. Li, S.R. Srinivasan et al // Circulation. — 2005. — Vol. 111(17). — P. 2171–21717. doi: 10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0
3. Facchini, F.S. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases / F.S. Facchini, N. Hua, F. Abbasi et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001. — Vol. 86(8). — P. 3574–3578. doi: 10.1210/jcem.86.8.7763.
4. Nilsson, P.M. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha et al. // J Hypertens. — 2013. — Vol. 31(8). — P. 1517–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4b
5. Blackburn, E.H. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging / E.H. Blackburn, C.W. Greider, J.W. Szostak // Nat Med. — 2006. — Vol. 12(10). — P. 1133–8. doi: 10.1038/nm1006-1133
6. Wimalawansa, S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome / S.J. Wimalawansa // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2018. — Vol. 175. — P. 177–189. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
7. Madeira, I.R. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children]. / I.R. Madeira, C.N. Carvalho, F.M. Gazolla, et al. // Arq Bras Endocrinol Metabol. — 2008. — Vol. 52(9). — P. 1466–73. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302008000900010.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание одиннадцатое. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. // 2022. — Москва.
9. Gaede, P. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, et al. // N Engl J Med. — 2003. — Vol. 348(5). — P. 383–93. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
10. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита

витамина D у взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2016;62(4):60-84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

11. Cawthon, R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. / R.M. Cawthon // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30(10). — P. e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.

12. Van Bortel, L.M. Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie, et al. // *J Hypertens.* — 2012. — Vol. 30(3). — P. 445–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

13. Nandakumar, J. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. / J. Nandakumar, T.R. Cech. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* — 2013. — Vol. 14(2). — P. 69–82. doi: 10.1038/nrm3505.

14. Mancia, G. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *J Hypertens.* — 2013. — Vol. 31(7). — P. 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

15. Hagenau, T. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. / T. Hagenau, R. Vest, T.N. Gissel, et al. // *Osteoporos Int.* — 2009. — Vol. 20(1). — P. 133–40. doi: 10.1007/s00198-008-0626-y.

16. Торопцова, Н.В. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская. // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 43(1). — С. 36–39. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2005-554>

17. Каронова, Т.Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей Санкт-Петербурга и Петрозаводска. / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, И.Л. Никитина и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2013 – № 16(3). — С. 3–7. <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>

18. Stojanovic, O.I. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. / O.I. Stojanovic, M. Lazovic, M. Lazovic et al. // *Arch Med Sci.* — 2011. — Vol. 7(2). — P. 179–88. doi: 10.5114/aoms.2011.22066

19. Summerday, N.M. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. / N.M. Summerday, S.J. Brown, D.R. Allington et al. // *J Pharm Pract.* — 2012. — Vol. 25(1). — P. 75–84. doi: 10.1177/0897190011421839.

20. Székely, J.I. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. / J.I. Székely, A. Pataki. // *Expert Rev Respir Med.* — 2012. — Vol. 6(6). — P. 683–704. doi: 10.1586/ers.12.57

21. Дудинская, Е.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. / Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11. № 4. — С. 93–100.

22. Chiu, K.C. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. / K.C. Chiu, A. Chu, V.L. Go, M.F. Saad. // *Am J Clin Nutr.* — 2004. — Vol. 79(5). — P. 820–5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.

23. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Остеопороз и остеопатии. 2014; 17(3):27-30. <https://doi.org/10.14341/osteo2014327-30>

24. 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, B. Dawson-Hughes. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30(4). — P. 980–6. doi: 10.2337/dc06-1994.

25. Walsh, K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. / K. Walsh, // *Circ J.* — 2009. — Vol. 73(1). — P. 13–8. doi: 10.1253/circj.cj-08-0961.

26. Capri, M. The genetics of human longevity / M. Capri, S. Salvioli, F. Sevini et al. // *Ann N Y Acad Sci.* — 2006. — Vol. 1067. — P. 252–263. doi: 10.1196/annals.1354.033

27. Стражеско, И. Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Vol. 11(4). — P. 93–100

28. Baños, G. Insulin resistance and the metabolic syndrome. In: Yao EB, editor. *Insulin Resistance: New Research* / G. Baños, M. El Hafidi, I. Pérez-Torres et al // USA: Nova Biomedical Books Publishers. — 2009. — P. 49–97.

29. Richards, J.B. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. / J.B. Richards, A.M. Valdes, J.P. Gardner, et al. // *Am J Clin Nutr.* — 2007. — Vol. 86(5). — P. 1420–5. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1420.

30. Liu, J.J. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. / J.J. Liu, J. Prescott, E. Giovannucci et al. // *Am J Epidemiol.* — 2013. — Vol. 177(12). — P. 1411–7. doi: 10.1093/aje/kws435.

31. Yu, L. Association between vitamin D and prediabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. / L. Yu, Y. Zhai, S. Shen. // *Medicine (Baltimore).* — 2020. — Vol. 99(8). — P. e19034. doi: 10.1097/MD.00000000000019034.

32. Szymczak-Pajor, I. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. / I. Szymczak-Pajor, J. Drzewoski, A. Śliwińska. // *Int J Mol Sci.* — 2020. — Vol. 21(18). — P. 6644. doi: 10.3390/ijms21186644.

33. Sacerdote, A. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Vitamin D. / P. Dave, V. Lokshin, et al. / A. Sacerdote // *Curr Diab Rep.* — 2019. — Vol. 19(10). — P. 101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y

34. de Jongh, R.T. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. / R.T. de Jongh, N.M. van Schoor, P. Lips // *Mol Cell Endocrinol.* — 2017. — Vol. 453. — P. 144–150. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.005.