

Уровень 25(ОН) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе AraI полиморфизма гена рецептора витамина D

Т.Л. Каронова^{1,2}, Е.В. Цветкова¹, А.А. Ключина¹, Е.П. Михеева²,

О.Д. Беляева², А.А. Костарева¹, Е.Н. Гринёва¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Каронова Т.Л. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Цветкова Е.В. — младший научный сотрудник Института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Ключина А.А. — старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Михеева Е.П. — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беляева О.Д. — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Костарева А.А. — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Гринёва Е.Н. — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: karonova@mail.ru (Каронова Татьяна Леонидовна).

Резюме

Актуальность. Исследования последних лет показали высокую распространенность дефицита 25(ОН) витамина D и его взаимосвязь с метаболическими болезнями. Однако взаимоотношения между уровнем витамина D, а также генетически обусловленным состоянием его рецептора и частотой встречаемости метаболического синдрома (МС) или отдельных его компонентов остаются противоречивыми. **Цель настоящего исследования** — оценить взаимосвязь уровня 25(ОН) витамина D в сыворотке крови с компонентами МС у женщин, носителей различных генотипов AraI полиморфизма гена рецептора витамина D. **Результаты** исследования выявили наличие недостатка/дефицита витамина D у 83,4 % обследованных женщин, при этом уровень 25(ОН)D и масса тела были связаны обратной корреляционной зависимостью. Было установлено, что у женщин с дефицитом витамина D риск наличия ожирения, дислипидемии был значительно выше, чем у лиц, имеющих нормальный уровень витамина D. Помимо этого, у женщин с дефицитом витамина D наблюдалась тенденция к увеличению риска наличия нарушений метаболизма глюкозы, в то время как частота встречаемости артериальной гипертензии и МС в целом не зависела от уровня обеспеченности витамином D. Распределение AA, Aa и aa генотипов и встречаемость A- и a-аллелей AraI полиморфизма гена рецептора витамина D не различались у женщин репродуктивного возраста и в общей популяции. Встречаемость МС в целом и отдельных его компонентов значимо не отличались у носителей различных генотипов гена рецептора витамина D, но в то же время увеличение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности чаще наблюдалось у носителей A-аллеля AraI полиморфизма данного гена. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что у женщин репродуктивного возраста дефицит витамина D и носительство A-аллеля AraI полиморфизма его рецептора могут представлять собой неклассические факторы риска развития нарушений метаболизма.

Ключевые слова: недостаток/дефицит витамина D, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, полиморфизм гена рецептора витамина D, метаболический синдром.

Vitamin D and components of metabolic syndrome in women of reproductive age with different genotypes of vitamin D receptor gene ApaI polymorphism

T.L. Karonova^{1,2}, E.V. Tsvetkova¹, A.A. Klushina¹, E.P. Mikheeva²,
O.D. Belyaeva², A.A. Kostareva¹, E.N. Grineva¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, Department of Internal Diseases with the Course of Endocrinology № 1, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. E-mail: karonova@mail.ru (Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Leading Researcher at the Research Laboratory of Clinical Endocrinology with the group of Neuroendocrinology at Endocrinology Institution at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. Recent studies suggest high prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic disturbances. However, the available data regarding the relationship between vitamin D level, vitamin D receptor gene polymorphisms and components of metabolic syndrome seem to be contradictory. We examined the interrelations between serum 25(OH)D and vitamin D receptor gene ApaI polymorphism with the parameters of metabolic syndrome. **Results** of the study showed that 83,4 % of the study population had vitamin D deficiency/insufficiency and vitamin D level inversely correlated with body weight. Correlation analysis showed that women with vitamin D deficiency had higher risk of obesity and decreased high-density lipoproteins level than women with normal 25(OH)D level. Moreover, women with vitamin D deficiency showed a tendency for having impaired glucose metabolism. We did not find significant associations between vitamin D level and blood pressure and metabolic syndrome. AA, Aa and aa genotypes prevalence and A/a allele incidence of ApaI vitamin D receptor gene polymorphism did not differ significantly in study population and control group. A allele carriers had higher total cholesterol and low-density lipoproteins levels than other genotypes carriers. **Conclusion.** Our results showed that vitamin D deficiency and A allele of vitamin D receptor gene ApaI polymorphism might possibly be an unconventional risk factor for metabolic diseases.

Key words: vitamin D insufficiency/deficiency, obesity type 2 diabetes mellites, dyslipidemia, vitamin D receptor gene polymorphism, metabolic syndrome.

Статья поступила в редакцию: 06.02.13. и принята к печати: 12.02.13.

Введение

В последние годы все большее внимание исследователей стал привлекать факт частого сочетания дефицита витамина D и метаболических нарушений. Результаты проведенных исследований показали, что у больных ожирением довольно часто наблюдается низкий уровень витамина D в сыворотке крови, а количество адипоцитов увеличивается в условиях дефицита витамина D [1–3]. В то же время имеются указания на наличие взаимосвязи между низким уровнем витамина D и показателями метаболизма глюкозы: повышением уровня глюкозы плазмы, снижением показателя чувствительности тканей к инсулину и повышением риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД) [4–7]. Отдельные исследователи показали, что в условиях достаточного обеспечения витамином D риск развития (МС) практически в два раза ниже, чем у лиц, имеющих его дефицит или недостаток [8]. В настоящее время считается, что внескелетные эффекты витамина D могут быть объяснены как его

участием в поддержании внутриклеточного кальциевого обмена, так и наличием рецепторов к витамину D во многих органах и тканях, активируя которые, он выполняет роль транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию большого количества генов [9–13]. Большинство исследователей считают, что генетически детерминированное состояние рецепторов витамина D играет немаловажную роль в развитии патологических состояний. Так, результаты проведенных работ показали наличие ассоциации между полиморфизмами гена рецептора витамина D и риском развития онкологических заболеваний [14], СД 1-го и 2-го типов [15, 16], дислипидемии [17], а также артериальной гипертензии (АГ) [18]. В то же время в других работах были продемонстрированы противоположные данные [19, 20]. Таким образом, противоречивость результатов и отсутствие единого представления о роли витамина D в патогенезе метаболических нарушений диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования — оценить взаимосвязь уровня 25(ОН) витамина D в сыворотке крови с компонентами МС у женщин, носителей различных генотипов AraI полиморфизма гена рецептора витамина D.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова) и кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» в период с 2009 по 2012 год были обследованы женщины репродуктивного возраста, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, не имеющие в анамнезе СД, клинически значимых заболеваний печени, почек, желудочно-кишечного тракта, отрицательно влияющих на процессы метаболизма витамина D. Критериями исключения из исследования явились регулярная инсоляция, прием препаратов, содержащих соли кальция, и витамин D.

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, веса, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ), измерение окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) стандартными методами. На основании показателей роста и веса был рассчитан показатель ИМТ по формуле A. Quetelet: масса тела/рост² (кг/м²). При этом за нормальную массу тела принимали значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточную массу тела — от 25 до 29,9 кг/м², а ожирение — более 30 кг/м². За абдоминальное ожирение (АО), согласно рекомендациям Международной Федерации Диабета, принималось значение ОТ > 80 см [21].

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора ImmunoChem-2100 и коммерческих реактивов

(Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Согласно большинству имеющихся рекомендаций, в проведенном исследовании за нормальную обеспеченность витамином D принимали значения 25(ОН) D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нМоль/л, недостаточную — при значениях от 50 до 75 нМоль/л; значения ниже 50 нМоль/л расценивали как дефицит [22].

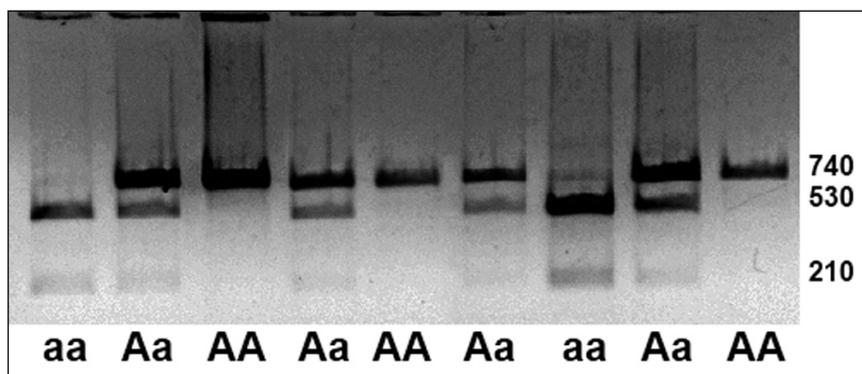
Показатели липидного спектра сыворотки крови определяли стандартным ферментативным методом на аппарате UniCel DxС 800 (США). Дислипидемией считались изменения в виде повышения уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [23].

Уровень глюкозы плазмы оценивался глюкоксидазным методом, содержание инсулина в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом на аппарате Access с использованием коммерческих реактивов (Beckman Coulter, Великобритания). У 190 женщин был проведен стандартный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением уровней глюкозы через 120 минут после нагрузки глюкозой.

Измерение артериального давления (АД) проводилось в положении сидя согласно правилам измерения АД. В соответствии с критериями Международной Федерации Диабета, Европейского общества по изучению артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов уровень артериального давления, превышающий 130/85 мм рт. ст., расценивался как наличие АГ [21, 24].

Идентификации AraI полиморфизма гена рецептора витамина D проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (рис. 1). Геномная ДНК для исследования выделялась из лейкоцитов периферической крови методом фенольной

Рисунок 1. Электрофореграмма продуктов амплификации гена рецептора витамина D после обработки рестриктазой AraI в 1,5-процентном агарозном геле



Примечание: генотип AA — 740 п.н.; Aa — 740, 530, 210 п.н.; aa — 530, 210 п.н.

экстракции с последующим проведением ПЦР на приборе для амплификации «Dyad» (BioRad) с использованием Taq полимеразы (Silex) в объеме реакционной смеси 50 мкл. Электрофоретический анализ продуктов ПЦР производился в 1,5-процентном агарозном геле после рестрикционного анализа эндонуклеазой AраI (Fermentas). Группу сравнения составили 123 донора, обследованных в ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова (мужчины и женщины, средний возраст — $25,2 \pm 6,1$ года). Эта группа лиц расценена как общая популяция, для которой было проведено генетическое исследование AраI полиморфизма гена рецептора витамина D.

Полученные данные представлены в процентном соотношении или в виде средней \pm ошибка средней ($M \pm m$). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 5.5). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью метода χ^2 . Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты

В исследование были включены 500 женщин в возрасте от 23 до 55 лет (средний возраст $43,7 \pm 0,3$ года). Наличие избыточного веса или ожирения было выявлено в 79,8 % случаев (399 человек), в то время как нормальный ИМТ имели лишь 20,2 % женщин (101 человек). У 79,4 % (397 человек) был установлен абдоминальный тип ожирения со средним значением ОТ $91,8 \pm 0,6$ см.

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных женщин варьировала от 6,2 до 134,0 нМоль/л и в среднем составила $48,5 \pm 0,9$ нМоль/л.

В настоящем исследовании за нормальный уровень витамина D были приняты показатели более или равные 75 нМоль/л. У 83,4 % обследованных выявлен его недостаток или дефицит, и только 16,6 % женщин имели нормальные его показатели. Установлено, что у женщин с нормальным весом среднее значение 25(OH)D было существенно выше $52,5 \pm 2,8$ нМоль/л, чем у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² — $44,8 \pm 2,0$ нМоль/л ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил, что у женщин с низким уровнем витамина D в сыворотке крови ИМТ был значительно выше ($r = -0,35$, $p < 0,01$) по сравнению с женщинами с нормальным уровнем обеспеченности витамином D. В то же время в группе лиц с ожирением дополнительно были установлены отрицательные связи между уровнем 25-гидроксиовитамина D и окружностью талии ($r = -0,12$, $p < 0,05$), весом ($r = -0,14$, $p < 0,05$) и ИМТ ($r = -0,12$, $p < 0,05$).

При исследовании липидного спектра сыворотки крови нарушение липидного обмена было диагностировано у 40 % обследованных женщин. В общей популяции средние значения показателей общего холестерина (ОХС) составили $5,36 \pm 0,05$ мМоль/л, ХС-ЛПНП — $3,47 \pm 0,05$ мМоль/л, ХС ЛПВП — $1,45 \pm 0,02$ мМоль/л, а уровень ТГ — $1,24 \pm 0,03$ мМоль/л. Все показатели содержания атерогенных фракций липопротеинов в сыворотке крови были значительно выше в группе женщин с АО по сравнению с женщинами с показателями ОТ менее или равными 80 см (табл. 1). При сопоставлении показателей липидного спектра крови и уровня 25(OH)D значимых взаимосвязей выявлено не было. Однако у лиц с дефицитом витамина D — 25(OH)D менее 50 нМоль/л — увеличивался риск снижения уровня ХС ЛПВП (табл. 2).

При оценке показателей гликемии плазмы крови натощак и через 2 часа на фоне проведения стандартного ГТТ у 4,4 % обследованных был впервые

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Показатели липидного спектра сыворотки крови	Группы			
	Общая популяция	Женщины с ОТ ≤ 80 см	Женщины с ОТ > 80 см	p
ОХС, мМоль/л	$5,36 \pm 0,05$	$5,11 \pm 0,09$	$5,45 \pm 0,05$	$< 0,01$
ХС ЛПНП, мМоль/л	$3,47 \pm 0,05$	$3,10 \pm 0,13$	$3,55 \pm 0,06$	$< 0,01$
ХС ЛПВП, мМоль/л	$1,45 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,02$	$< 0,05$
ТГ, мМоль/л	$1,24 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,04$	$< 0,001$

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

**РИСК [OR, CI 95 %] НАЛИЧИЯ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D**

Таблица 2

	25(OH)D ≥ 75 нМоль/л	25(OH)D < 75 нМоль/л	25(OH)D < 50 нМоль/л
ОТ > 80 см	1	1,87 [0,99–3,54]	2,23 [1,15–4,30]
Ожирение	1	1,86 [0,88–3,95]	2,25 [1,05–4,85]
Ожирение 2–3 ст.	1	1,59 [0,53–4,85]	2,15 [0,70–6,64]
НТГ + СД 2	1	1,03 [0,53–2,00]	1,07 [0,54–2,12]
СД 2	1	1,52 [0,34–6,80]	1,64 [0,36–7,50]
Снижение ХС ЛПВП	1	2,16 [0,88–5,32]	2,6 [1,04–6,49]
Повышение уровня ТГ	1	1,29 [0,55–3,05]	1,40 [0,58–3,38]
АГ	1	1,16 [0,52–2,59]	1,01 [0,44–2,30]

Примечание: ОТ — окружность талии; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД 2 — сахарный диабет 2-го типа; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; АГ — артериальная гипертензия; 25(OH)D — 25-гидрокси-витамин D.

выявлен СД 2-го типа, у 28,6 % — нарушенная толерантность к глюкозе или повышенная глюкоза натощак и 67,0 % имели нормальные показатели гликемии. Как нами было продемонстрировано ранее, женщины с недостатком или дефицитом витамина D имели более высокие значения гликемии после приема глюкозы, но в то же время более низкие значения уровня инсулина и показателя чувствительности периферических тканей к инсулину, по сравнению с женщинами без дефицита витамина D [3]. У лиц, имеющих сниженную концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови (ниже 75 нМоль/л), отмечена тенденция к увеличению риска нарушений метаболизма глюкозы, по сравнению с женщинами, имеющими высокую обеспеченность витамином D (табл. 2).

При измерении офисного давления среднее АД составило 124,6 ± 0,7 / 80,1 ± 0,5 мм рт. ст. и было существенно выше у лиц с ожирением, чем без него (p < 0,001). Наличие АГ было выявлено у 20,4 % обследованных женщин (102 человека) и не зависело от возраста обследованных. Результаты проведенного исследования показали, что АГ с одинаковой частотой была представлена в группах женщин с различным уровнем обеспеченности витамином D (p > 0,05).

На основании результатов проведенного исследования, согласно рекомендациям IDF [21], у 188 женщин был выявлен МС, частота которого составила 47,4 % от общего числа лиц с абдоминальным ожирением и 37,6 % от общей популяции. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста наиболее часто (в 65,9 % случаев) абдоминальное ожирение сочеталось с двумя мета-

болическим нарушениями: повышением уровня глюкозы плазмы и снижением уровня ХС ЛПВП; повышением уровня глюкозы плазмы и АГ или снижением ХС ЛПВП и повышением уровня ТГ. Сочетание абдоминального ожирения с тремя метаболическими нарушениями встречалось реже (в 29,3 % случаев), а полный МС наблюдался менее чем в 5 % случаев. Характеристика обследованных женщин в зависимости от наличия или отсутствия МС представлена в таблице 3.

Как видно из представленных данных, лица с метаболическим синдромом МС имели более высокие показатели гликемии, более высокие уровни атерогенных фракций липопротеинов в сыворотке крови и значения АД, в то же время уровень 25(OH)D в сыворотке крови в сопоставимых группах значимо не отличался.

Несмотря на широкое распространение недостатка витамина D в исследованной популяции, не выявлено увеличения частоты встречаемости МС в целом у лиц с дефицитом витамина D. Однако при определении шансов риска развития отдельных компонентов МС в зависимости от уровня 25(OH)D было установлено, что при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже 50 нМоль/л у женщин репродуктивного возраста был значительно выше риск наличия ожирения [OR 2,25 95 % CI (1,05–4,85)] и снижения ХС ЛПВП [OR 2,6 95 % CI (1,04–6,49)] по сравнению с лицами, имеющими уровень 25(OH)D выше 75 нМоль/л (табл. 3).

Генотип полиморфизма ApaI гена рецептора витамина D был определен у 402 женщин. Распределение AA, aa и Aa генотипов и встречаемость A- и a-аллелей ApaI полиморфизма гена рецептора вита-

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Параметры	Женщины с абдоминальным ожирением	Метаболический синдром (+)	Метаболический синдром (-)	p
Возраст, годы	43,7 ± 0,31	44,82 ± 0,47	43,03 ± 0,41	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 0,28	31,54 ± 0,42	27,9 ± 0,35	< 0,001
ОТ, см	91,8 ± 0,6	98,92 ± 0,81	87,58 ± 0,80	< 0,01
Глюкоза плазмы, мМоль/л	5,64 ± 0,06	6,20 ± 0,13	5,30 ± 0,05	< 0,01
ОХС, мМоль/л	5,40 ± 0,05	5,60 ± 0,09	5,28 ± 0,06	< 0,01
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,47 ± 0,05	3,66 ± 0,09	3,34 ± 0,10	< 0,05
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,44 ± 0,02	1,21 ± 0,03	1,58 ± 0,03	< 0,001
ТГ, мМоль/л	1,27 ± 0,03	1,70 ± 0,07	1,01 ± 0,02	< 0,001
САД, мм рт. ст.	125,9 ± 0,8	133,8 ± 1,4	121,2 ± 1,0	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,8 ± 0,6	85,9 ± 0,9	77,8 ± 0,7	< 0,001
25(ОН)D, нМоль/л	49,31 ± 1,19	46,56 ± 1,89	50,58 ± 1,50	> 0,05
Инсулин, МЕ/мл	13,17 ± 0,49	17,72 ± 1,01	10,5 ± 0,43	< 0,001
ISI (0,120)	7,69 ± 0,22	6,76 ± 0,23	7,57 ± 0,20	< 0,05

Примечание: ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; 25(ОН)D — 25-гидрокси-витамин D; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

мина D в исследуемой популяции и группе контроля значимо не различались (табл. 4) и соответствовали распределению Харди-Вайнберга.

При сопоставлении показателей ОТ, ИМТ, АД, уровня 25(ОН)D, глюкозы, инсулина у носителей различных генотипов АраI полиморфизма гена рецептора витамина D значительных различий получено не было (табл. 5). Вместе с тем у носителей А-аллеля — как у гомозигот (АА), так и у гетерозигот (Аа) — показатели ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови были существенно выше, чем у гомозигот носителей аа-генотипа ($p < 0,05$).

Обсуждение

Как известно, наличие рецепторов витамина D во многих тканях и органах (желудочно-кишечный тракт, почки, кардиомиоциты, эндокринные железы, клетки репродуктивной системы, иммунной системы, альвеолы, поджелудочная железа и другие) делает возможным участие кальцитриола в патогенезе развития внескелетных болезней [7]. С момента открытия рецепторов витамина D в 1974 году и до настоящего времени опубликовано большое количество работ, посвященных эффектам витамина D и взаимосвязи между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и риском развития онкологических, аутоиммунных, метаболических болезней [12, 25]. Исследования последних лет

показали, что чем выше концентрация 25(ОН)D, тем более выраженный его плеiotропный эффект наблюдается в периферических тканях [9, 10, 26]. В настоящее время все больше исследователей пытаются связать с дефицитом витамина D не отдельные метаболические состояния, а их комплекс. К последнему можно отнести МС, представляющий собой, согласно рекомендациям Международной Федерации Диабета, сочетание абдоминального ожирения и как минимум двух из следующих состояний: уровень ТГ сыворотки крови натощак $\geq 1,7$ мМоль/л, ХС ЛПВП менее 1,29 мМоль/л (у женщин), АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или ранее диагностированная гипертензия, глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ мМоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа [21]. Тот факт, что больные с МС имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца, СД 2-го типа, определяет медико-социальную значимость данного состояния в настоящее время, а открытие новых факторов риска позволяет не только расширить представление о патогенезе, но и определить стратегию профилактических и лечебных мероприятий.

Результаты проведенной работы, как и большинство других исследований, показали высокую распространенность дефицита витамина D в популяции обследованных женщин [2, 3, 5, 9, 12, 25]. В настоящее время не вызывает сомнения наличие

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ А И а АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

Генотипы и встречаемость аллелей	Группы	
	Общая популяция (n = 123)	Женщины репродуктивного возраста (n = 402)
AA	25 % (n = 30)	23,9 % (n = 96)
aa	18,3 % (n = 22)	19,4 % (n = 78)
Aa	59,2 % (n = 71)	56,7 % (n = 228)
A-аллель	0,53	0,52
a-аллель	0,47	0,48

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОТИПА ARAI ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

Параметры	AA-генотип (n = 96) 1	Aa-генотип (n = 228) 2	AA + Aa генотипы 3	Aa-генотип (n = 78) 4	p (1–4) (3–4)
ИМТ, кг/м ²	30,16 ± 0,71	30,46 ± 0,45	30,33 ± 0,38	30,72 ± 0,76	нз
ОТ, см	93,72 ± 1,58	95,57 ± 1,00	94,93 ± 0,85	95,49 ± 1,89	нз
Глюкоза плазмы, мМоль/л	5,68 ± 0,13	5,80 ± 0,13	5,76 ± 0,10	5,74 ± 0,14	нз
ОХС, мМоль/л	5,49 ± 0,15*	5,53 ± 0,08	5,52 ± 0,07*	5,14 ± 0,15	< 0,05
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,47 ± 0,13*	3,37 ± 0,07	3,54 ± 0,06*	3,25 ± 0,12	< 0,05
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,40 ± 0,05	1,37 ± 0,03	1,38 ± 0,02	1,36 ± 0,05	нз
ТГ, мМоль/л	1,46 ± 0,10	1,32 ± 0,05	1,36 ± 0,05	1,40 ± 0,08	нз
САД, мм рт. ст.	131,2 ± 2,4	129,6 ± 1,3	130,0 ± 1,2	127,2 ± 2,4	нз
ДАД, мм рт. ст.	80,7 ± 1,6	81,6 ± 0,9	81,3 ± 0,8	81,3 ± 1,6	нз
25(ОН)D, нМоль/л	54,39 ± 3,31	49,88 ± 2,42	51,11 ± 1,96	49,86 ± 4,27	нз
Инсулин, МЕ/мл	14,68 ± 1,59	15,07 ± 0,79	14,94 ± 0,72	16,61 ± 1,37	нз

Примечание: ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; 25(ОН)D — 25-гидрокси-витамин D; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p < 0,05 при сопоставлении параметров у носителей AA- тлт AA + Aa генотипов с aa-генотипом; нз — различия незначимы.

тесных взаимосвязей между снижением уровня витамина D и увеличением количества жировой ткани в организме, однако причинно-следственные взаимоотношения между ожирением и дефицитом витамина D остаются до конца неясными и требуют проведения дальнейших исследований [1, 2, 26–28]. Результаты данной работы показали, что у женщин репродуктивного возраста при показателях 25(ОН)D в сыворотке крови ниже чем 50 нМоль/л отмечено значительное увеличение риска ожирения [OR 2,25 95 % CI (1,05–4,85)], в то время как более высокие значения витамина D (50–75 нМоль/л) не оказывали на это существенного влияния.

Как известно, ожирение, особенно висцеро-абдоминального типа, приводит к развитию инсулинорезистентности и играет ключевую роль в патогенезе развития СД 2-го типа [29–31]. При анализе показателей параметров метаболизма глюкозы в общей популяции обследованных женщин с отсутствием анамнеза СД нами не были выявлены значимые взаимосвязи между уровнем глюкозы и 25(ОН)D сыворотки крови. Однако у лиц с избыточным весом и ожирением по результатам анализа были установлены не только значимые связи, свидетельствующие о нарушении метаболизма глюкозы, чувствительности тканей к инсулину, но и взаимосвязи между этими по-

казателями и обеспеченностью витамином D. Хорошо известно, что СД 2-го типа представляет собой заболевание, в основе которого лежит не только нарушение чувствительности периферических тканей к действию инсулина, но и дефект секреции инсулина β -клетками [15, 16]. Известно, что витамин D может напрямую контролировать секрецию инсулина через взаимосвязь со своими специфическими ядерными рецепторами, расположенными в β -клетках поджелудочной железы, а также через регуляцию внутриклеточного уровня кальция [32]. Расчет шансов риска наличия нарушений метаболизма глюкозы в общей популяции показал, что у женщин, имеющих недостаток или дефицит витамина D, риск СД 2-го типа был в 1,5 раза выше, чем у женщин с нормальным уровнем обеспеченности витамином D.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови выявил значимые различия между уровнем как ОХС, так и ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и уровнем ТГ у лиц с абдоминальным ожирением и без него. Было установлено, что степень обеспеченности витамином D не влияла на показатели липидного спектра крови у обследованных женщин. Однако результаты проведенного исследования показали, что у женщин с дефицитом витамина D отмечается более высокий риск снижения уровня ХС ЛПВП [OR 2,6 95 % CI (1,04–6,49)] по сравнению с теми, у которых содержание 25(OH)D в сыворотке крови было выше 75 нМоль/л. В литературе отсутствует единое мнение о роли дефицита витамина D в формировании дислипидемии, при этом полученные нами результаты сопоставимы с результатами некоторых из проведенных исследований [19, 33–35].

Анализ показателей АД, как систолического, так и диастолического, не выявил значимых взаимосвязей между наличием АГ и степенью обеспеченности витамином D. Однако в литературе в последнее время довольно часто обсуждается возможная роль дефицита витамина D в патогенезе развития как гипертензии, так и нарушений ремоделирования миокарда [36, 37]. Считается, что возможный эффект витамина D на сердечно-сосудистую систему во многом опосредуется через регуляцию экспрессии гена ренина, что в условиях дефицита витамина D приводит к увеличению концентрации ренина [38]. В цели настоящего исследования не входила оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и анализ вклада уровня витамина D в нарушение работы РААС.

Считается, что эффекты витамина D во многом зависят от структурных особенностей гена его рецептора. Данный ген расположен на большом плече

12-й хромосомы (12q) [6], имеет протяженность 16 кб, состоит из 11 экзонов [39]. К настоящему времени описано более 470 одиночных нуклеотидных полиморфизмов, по мнению ряда авторов, некоторые из полиморфных областей могут быть кандидатными локусами, связанными с развитием метаболических заболеваний: остеопороз, дислипидемия, АГ, СД 2-го типа. К наиболее изученным полиморфизмам относят — rs10735810 (FokI), расположенный во 2-м экзоне; rs1544410 (BsmI), расположенный в 8-м интроне; rs731236 (TaqI) и rs7975232 (AraI), расположенные в 9-м экзоне и 9-м интроне [40].

В настоящем исследовании проводилось изучение AraI полиморфизма гена рецептора витамина D. Было установлено, что распределение генотипов AA, Aa, aa и встречаемость A- и a-аллелей гена рецептора витамина D значимо не различались у обследованных женщин и в общей популяции (табл. 4). У обследованных женщин репродуктивного возраста встречаемость A-аллеля была 0,53, а встречаемость a-аллеля — 0,47, что совпадает с данными, полученными при изучении других популяционных групп [41, 42].

Как и ожидалось, носительство различных вариантов генотипа AraI полиморфизма гена рецептора витамина D не оказало влияния на уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Однако при сопоставлении наличия метаболических нарушений в зависимости от генотипа было установлено, что у гомозигот по a-аллелю уровни ОХС и ХС ЛПНП были значимо ниже, чем у носителей AA или Aa генотипов. В то же время различий в показателях ИМТ, АД, гликемии, инсулина, а также в частоте встречаемости метаболических расстройств (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, АГ) или МС в целом среди носителей AA, Aa и aa генотипов AraI полиморфизма гена рецептора витамина D выявлено не было. Результаты исследований по изучению вклада полиморфизмов гена рецептора витамина D в развитие внескелетных заболеваний в настоящее время остаются противоречивыми. Так, некоторые исследователи выявили взаимосвязь между единичными нуклеотидными полиморфизмами данного гена и нарушением метаболизма глюкозы, а также риском развития СД 2-го типа [43, 44], в то время как другие не установили таких зависимостей [41, 45, 46]. Что касается МС в целом, результаты ряда исследований свидетельствуют, что ни уровень 25(OH)D, ни полиморфизмы его рецептора не являются независимым фактором риска его развития [20, 35, 41, 45]. Таким образом, при проведении исследований в различных популяционных группах получены достаточно противопо-

речивые результаты, что требует проведения более масштабных клинических исследований по оценке влияния каждого генного варианта в конкретной популяции.

Выводы

Согласно вышесказанному, можно сформулировать следующие основные выводы:

– дефицит витамина D, хотя и ассоциирован с отдельными метаболическими нарушениями, но у женщин репродуктивного возраста не является фактором риска развития МС в целом;

– уровень 25(OH)D в сыворотке крови, при котором увеличивается риск развития ожирения, атерогенной дислипидемии в общей популяции и нарушений метаболизма глюкозы в группе женщин, страдающих ожирением, — ниже 50 нМоль/л;

– распределение генотипов AA, Aa, aa, встречаемость A- и a-аллелей ApaI полиморфизма гена рецептора витамина D значимо не различаются у женщин репродуктивного возраста и в общей популяции;

– встречаемость МС в целом и отдельных его компонентов значимо не отличается у носителей различных генотипов гена рецептора витамина D. В то же время увеличение уровней общего ХС и ХС ЛПНП чаще наблюдается у носителей A-аллеля ApaI полиморфизма данного гена.

Полученные данные позволяют причислить дефицит витамина D и носительство A-аллеля ApaI полиморфизма его рецепторов к неклассическим факторам риска развития метаболических внескелетных болезней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin d levels // *Intern. Med. J.* — 2009. — Vol. 39, № 4. — P. 256–258.
2. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72, № 3. — P. 690–693.
3. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И. и др. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2 типа у женщин репродуктивного возраста // *Артериальная гипертензия.* — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 25–32. / Karonova T.L., Mikheeva E.P., Krasilnikova E.I., Belyaeva O.D., Budanova M.V., Galkina O.V., Grineva E.N. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — Vol. 18, № 1. — P. 25–32 [Russian].
4. Pinelli N., Jaber L., Brown M., Herman W. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome,

and glucose intolerance among Arab Americans // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 1371–1375.

5. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 6. — P. 2017–2029.

6. McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E. et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity // *Nutrition J.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1–5.

7. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 5. — P. 820–825.

8. Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28, № 5. — P. 1228–1230.

9. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 2. — P. 471–478.

10. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 94, № 1. — P. 26–34.

11. Clements T., Garrett K., Zhou X., Pike J., Haussler M., Dempster D. Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in target cells // *Endocrinology.* — 1988. — Vol. 122. — P. 1224–1230.

12. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 1535–1541.

13. Reis J.P., Muhlen D., Miller E.D. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 41–48.

14. Köstner K., Denzer N., Müller C.S., Klein R., Tilgen W., Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature // *Anticancer Res.* — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 3511–3536.

15. Wang Q., Xi B., Reilly K.H., Liu M., Fu M. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39, № 10. — P. 9405–9414.

16. Vélayoudom-Céphise F.L., Larifla L., Donnet J.P. et al. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metabolism.* — 2011. — Vol. 37, № 6. — P. 540–545.

17. Filus A., Trzmiel A., Kuliczowska-Plaksej J. et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome // *Informa Health Care.* — 2008. — Vol. 11, № 3. — P. 134–139.

18. Swapna N., Vamsi U.M., Usha G., Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D Receptor (VDR) gene for essential hypertension // *Indian J. Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 17, № 3. — P. 201–206.

19. Shanker J., Maitra A., Arvind P. et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study // *Coron. Artery Dis.* — 2011. — Vol. 22, № 5. — P. 324–332.

20. Tworowska-Bardzińska U., Lwow F., Kubicka E. et al. The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 24, № 9. — P. 14–18.

21. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/web-data/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

22. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–281.
23. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society // *EAS Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 14. — P. 1769–1818.
24. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1751–1762.
25. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // *Mayo Clin Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353–373.
26. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E. et al. Vitamin D(3) in fat tissue // *Endocrine.* — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 90–94.
27. Maetani M., Maskarinec G., Franke A.A., Cooney R.V. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in women // *Nutrition Cancer.* — 2009. — Vol. 61, № 2. — P. 225–231.
28. Menendez C., Lage M., Peino R. et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue // *J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 170, № 2. — P. 425–431.
29. Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P., VanItallie T.B. The escalating pandemic of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164, № 3. — P. 249–258.
30. Solomon C.G., Manson J.E. Obesity and mortality: a review of the epidemiological data // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 66, suppl. S. — P. 1044S–1050S.
31. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // *Профилактич. клинич. медицина.* — 2010. — № 3–4 (36–37). — С. 15–26. / Krasilnikova E.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrova A.A. et al. Metabolic cardiovascular syndrome // *Prevention and Clinical Medicine [Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina].* — 2010. — № 3–4 (36–37). — P. 15–26 [Russian].
32. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, № 3. — P. 650–656.
33. Zittermann A., Gummert J.F., Börgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* — 2011. — Vol. 17, № 9. — P. 933–942.
34. Baker J.F., Mehta N.N., Baker D.G., Toedter G., Shults J., Von Feldt J.M. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis // *Am. J. Med.* — 2012. — Vol. 125, № 10. — P. 1036.e9–1036.e15
35. Guasch A., Bullo M., Rabassa A. et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 149. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.cardiab.com/content/11/1/149>
36. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 828–832.
37. Reis J.P., Von Muhlen D., Miller E.R., Michos E.D., Appel L.J. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 124, № 3. — P. 371–379.
38. Wang T.J., Pencina M.J., Both S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 503–511.
39. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene.* — 2004. — Vol. 338, № 2. — P. 143–156.
40. Arai H., Miyamoto K.-I., Taketani Y. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japan women // *J. Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12, № 6. — P. 915–921.
41. Malecki M.T., Frey J., Moczulski D., Klupa T., Kozek E., Sieradzki J. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2003. — Vol. 111, № 8. — P. 505–509.
42. Bid H.K., Mishra D.K., Mittal R.D. Vitamin D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2005. — Vol. 6, № 2. — P. 147–152.
43. Hitman G.A., Mannan N., McDermott M.F. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47, № 4. — P. 688–690.
44. Boucher B.J., Mannan N., Noonan K., Hales C.N., Evans S.J. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians // *Diabetologia.* — 1995. — Vol. 38, № 10. — P. 1239–1245.
45. Ye W.Z., Reis A.F., Dubois-Laforgue D.A., Bellanne-Chantelot C., Timsit J., Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145, № 2. — P. 181–186.
46. Dilmec F., Uzer E., Akkafa F., Kose E., van Kuilenburg A.B. Detection of VDR gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population // *J. Diabetes Complications.* — 2010. — Vol. 24, № 3. — P. 186–191.