

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-056.527

Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией

**Е. В. Цветкова, Т. Л. Каронова, Е. Ю. Васильева,
В. Н. Солнцев, Е. Н. Гринева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Цветкова Елена Васильевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)702–68–00.
E-mail: etsvetkova86@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
08.09.18 и принята к печати 20.10.18.*

Резюме

Актуальность. Некоторые исследования последних лет показали, что терапия препаратами из группы статинов, используемая для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), может оказывать влияние на уровень 25(ОН)D крови. Однако данные о наличии такой связи остаются весьма противоречивыми. **Цель исследования** — оценить влияние терапии аторвастатином на уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением и дислипидемией. **Материалы и методы.** В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 41 до 57 лет с наличием абдоминального ожирения и дислипидемии. Основную группу составили 45 женщин, имеющих более двух факторов риска ССЗ, которым назначена терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки, группу сравнения — 21 женщина. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводились антропометрические измерения (масса тела, рост, расчет индекса массы тела, окружность талии, окружность бедер), лабораторные (липидный спектр, глюкоза плазмы крови, С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа) и инструментальные методы исследования (систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление). **Результаты.** По результатам проведенного исследования, дефицит витамина D выявлен у 62,1 % обследованных. На фоне терапии аторвастатином отмечалось как значимое снижение атерогенных липопротеинов, так и повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в среднем на 6,2 нг/мл (40,3 %). Нами не выявлено связей между повышением концентрации 25(ОН)D и снижением общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридами ($p > 0,05$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки на протяжении 6 месяцев ассоциирована как со снижением атерогенных липопротеинов, так и с повышением концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови.

Ключевые слова: 25(ОН)D, абдоминальное ожирение, дислипидемия, аторвастатин

Для цитирования: Цветкова Е. В., Каронова Т. Л., Васильева Е. Ю., Солнцев В. Н., Гринева Е. Н. Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):562–569. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-562-569

Atorvastatin therapy and serum 25(OH)D level in women with abdominal obesity and dyslipidemia

E. V. Tsvetkova, T. L. Karonova, E. Y. Vasilyeva,
V. N. Solntsev, E. N. Grineva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena V. Tsvetkova,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, Russia,
197341.
Phone/fax: +7(812)702-68-00.
E-mail: etsvetkova86@gmail.com

Received 8 September 2018;
accepted 20 October 2018.

Abstract

Objective. Recent studies showed that statin therapy in patients with cardiovascular diseases (CVD) could increase serum 25(OH)D level. However, data remain unclear. **The aim** of the study was to assess serum 25(OH)D level in patients with abdominal obesity and dyslipidemia before and after atorvastatin therapy. **Design and methods.** We included 66 women, aged 41 to 57 years, with abdominal obesity and dyslipidemia. The group 1 included 45 women with more than two CVD risk factors and received atorvastatin treatment, and the group 2 (control group) included 21 women. All patients underwent anthropometric measurements (body weight, height, body mass index, waist and hip circumferences), laboratory (serum lipid profile, fasting plasma glucose, C-reactive protein, alaninaminotransferase and aspartataminotransferase, creatine-phosphokinase levels) and instrumental methods (diastolic and systolic blood pressure) at baseline and after six months. **Results.** Our study showed vitamin D deficiency in 62,1 % participants. Atorvastatin therapy was associated with the decrease in atherogenic lipoproteins and increase in serum 25(OH)D level by 6,0 ng/ml (40,3 %). We did not find correlations between increase in 25(OH)D level with a decrease in total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides ($p > 0,05$). **Conclusions.** Our study shows that 6-month therapy with atorvastatin (40 mg per day) associated with the decrease in atherogenic lipoprotein levels and increase in serum 25(OH)D concentration.

Key words: 25(OH)D, abdominal obesity, dyslipidemia, atorvastatin

For citation: Tsvetkova EV, Karonova TL, Vasilyeva EY, Solntsev VN, Grineva EN. Atorvastatin therapy and serum 25(OH)D level in women with abdominal obesity and dyslipidemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):562-569. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-562-569

Введение

В течение последних десятилетий в качестве наиболее эффективных гиполипидемических препаратов в клинической практике широко используются ингибиторы 5-гидрокси-метилглутарил-кофермент-А редуктазы (5-ГМГ-КоА), к которым относятся препараты группы статинов [1]. Статины зарекомендовали себя как средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Так, по данным исследователей, в США в 2010 году около четверти

взрослого населения (около 58 млн человек) уже принимали, а 12,8 млн человек могли рассматриваться как потенциальные кандидаты для терапии статинами. За период с 1994 по 2008 годы потребление статинов во всем мире значительно выросло, и только в США за этот период времени оно увеличилось с 1,6 до 12,5 % [4]. В России такие статистические данные до настоящего времени отсутствуют, однако известно, что в 2012 году среди больных атеросклерозом только 7 % получали статины [5]. Длительное использование этих пре-

паратов в медицинской практике позволило изучить не только их гиполипидемическое действие, но и выявить новые плеiotропные эффекты этого класса. К одному из таких возможных эффектов можно отнести положительное влияние на уровень 25(OH)D в сыворотке крови. В настоящее время хорошо изучена взаимосвязь дефицита витамина D с различными заболеваниями, включая патологию сердечно-сосудистой системы, онкологические и аутоиммунные заболевания [6–10]. По данным ВОЗ, в 2008 году недостаточность и дефицит витамина D зарегистрированы у 30–50 % жителей Земли [11]. По результатам отечественных исследователей, дефицит и недостаточность витамина D встречается у 80 % исследуемой популяции [12]. Связь между приемом статинов и уровнем обеспеченности витамином D описана лишь в некоторых исследованиях [11–14]. Однако механизмы, при помощи которых они влияют на уровень 25(OH)D, изучены не до конца. В определенной степени их взаимосвязь можно объяснить особенностями метаболизма витамина D в печени. Известно, что образование 25(OH)D и метаболизм статинов происходят с участием фермента системы цитохрома P450 — CYP3A4. Связывание активного сайта этого фермента с ингибиторами 5-гидроксиметилглутарил-кофермента А (5-ГМГ-КоА) может опосредованно повышать концентрацию 25(OH)D в крови при условии достаточной инсоляции [15]. Однако влияние на уровень 25(OH)D со стороны статинов нельзя рассматривать как класс-эффект. На сегодняшний день имеются сведения, свидетельствующие, что только аторвастатин и розувастатин (но не флувастатин и симвастатин) обладают такими свойствами [16]. В то же время некоторые исследователи предполагают, что прием ингибиторов 5-ГМГ-КоА может оказывать и противоположный эффект, а именно — снижать уровень 25(OH)D путем уменьшения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) сыворотки крови, который является основным носителем витамина D в кровяном русле [17]. Доказательством этому могут служить результаты метаанализов, обобщившие результаты исследований последних лет, посвященных изучению связи между терапией статинами и уровнем 25(OH)D, которые не дают однозначного ответа на вопрос, влияют или нет статины, и если влияют, то каким образом, на уровень витамина D [18, 19].

Цель исследования — оценить влияние терапии аторвастатином на уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с нарушениями липидного обмена.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Санкт-Петербурге на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 41 до 57 лет (средний возраст — 50,7 года), с абдоминальным ожирением и дислипидемией, подписавших информированное согласие, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все пациентки исходно были разделены на две группы и обследованы дважды с интервалом 6 месяцев по идентичной программе. В основную группу было включено 45 женщин с абдоминальным ожирением, дислипидемией и дополнительными факторами риска ССЗ, среди которых рассматривались курение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. Им была назначена терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки (АЛСИ Фарма, Россия). Пациентки, у которых установлены только абдоминальное ожирение и дислипидемия (14 человек) или в сочетании с еще одним фактором риска (7 человек), но которые отказались от терапии статинами или не переносили данное лечение, составили группу сравнения (всего 21 женщина). Им были рекомендованы гипохолестериновая диета и соблюдение регулярной физической активности, согласно Международным рекомендациям и Рекомендациям Российского кардиологического общества и Научного общества атеросклероза [20, 21]. Критериями исключения из исследования являлись: исходная терапия гиполипидемическими препаратами; терапия препаратами витамина D; посещение солярия и длительное пребывание в странах с повышенной инсоляцией; клинически значимые заболевания печени, почек, которые могли бы оказать влияние на метаболизм витамина D; прием глюкокортикостероидов, а также случаи, при которых противопоказана терапия статинами. Включение пациентов в исследование осуществляли в период сентябрь–май с исключением летних месяцев года.

Диагноз ожирения устанавливался на основании показателя индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле Кеттле. Согласно Рекомендациям ВОЗ, ожирение I степени диагностировали при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², ожирение II степени — при ИМТ 35,0–39,9 кг/м², ожирение III степени — при ИМТ более 40,0 кг/м² [19–21]. Диагноз абдоминального ожирения устанавливался на основании показателя окружности талии (ОТ), равного или превышающего 80 см [22]. Также проводилось измерение окружности бедер (ОБ) и рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ.

Показатели липидного спектра крови оценивались стандартным ферментативным методом с использованием набора реактивов для анализатора Roche Diagnostics Cobas Integra 400 (Германия). Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF), за дислипидемию принимались повышение значений общего холестерина (ОХС) более 5,2 ммоль/л, или уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, или уровня ХС ЛПНП более 2,5 ммоль/л или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,2 ммоль/л [22]. Тип дислипидемии оценивался согласно критериям Фредриксона [23].

Оценка 25(ОН)D в сыворотке крови проводилась иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(ОН)D < 20 нг/мл, недостаточность — при уровне 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл, за нормальный уровень обеспеченности витамина D принималась концентрация, равная или более 30 нг/мл [24]. Изменение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне наблюдения считалось значимым тогда, когда исходное значение показателя, соответствующее диапазону дефицита витамина D, переходило в диапазон недостаточности или нормы, а при исходном значении, соответствующем недостаточности витамина D, — в диапазон нормы.

Биохимический анализ крови — уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) — проводился с помощью кинетического метода на анализаторе Abbot Architect c-440 (США).

Динамика изменений показателя x характеризовалась величиной относительного изменения dx в процентах (%): $dx = (x_2 - x_1) / x_1 \times 100\%$, где

x_1 — исходное значение, а x_2 — значение через 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v7 (StatSoft, USA, Tulsa, OK). Учитывая небольшой размер групп и отличие распределений большинства количественных показателей от нормального, сравнение групп по этим показателям проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, а характеристики групп описывались с помощью медианы и квартилей. Изменение показателей оценивалось с помощью критерия Вилкоксона. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты исследования показали, что женщины основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличались по антропометрическим показателям (ОТ, соотношение ОТ/ОБ, ИМТ) и уровню артериального давления (табл. 1).

Было выявлено, что из всех, включенных в исследование, у 48 женщин (69,5%) диагностировано ожирение I степени, у 18 женщин — ожирение II степени (23,2%), у трех женщин (4,3%) — ожирение III степени.

Необходимо отметить, что в основной группе ожирение II степени встречалось несколько чаще, чем у женщин группы сравнения (29 и 19% соответственно), но различие было незначимо ($p = 0,39$).

Исходные показатели липидного профиля и уровень 25(ОН)D у обследованных женщин представлены в таблице 2. Выявлены значимые различия в исходном уровне ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Показатель	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p-значение
Возраст, годы	52 (50; 54)	51 (47; 53)	0,39
ИМТ, кг/м ²	32,4 (31,0; 36,1)	32,1 (31,3; 34,9)	1,00
ОТ, см	101 (96; 106)	98 (90; 102)	0,44
ОТ/ОБ	0,87 (0,82; 0,90)	0,85 (0,81; 0,87)	0,21
САД, мм рт. ст.	125 (120; 130)	130 (120; 145)	0,26
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	80 (75; 80)	0,37
Менопауза, n (%)	36 (80,0%)	11 (52,4%)	0,04
Курение, n (%)	12 (26,7%)	3 (14,3%)	0,35
АГ, n (%)	39 (86,7%)	4 (19,1%)	< 0,001
СД/НТГ, n (%)	25 (55,6%)	0 (0,0%)	< 0,0001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 2

ИСХОДНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Показатель	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p-значение
ОХС, ммоль/л	6,9 (6,4; 7,6)	5,9 (5,8; 6,2)	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,1)	3,8 (3,0; 4,2)	0,0002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 (0,88; 1,32)	1,30 (0,80; 1,40)	0,76
ТГ, ммоль/л	1,68 (1,26; 2,56)	1,75 (1,09; 1,85)	0,58
АЛТ, ммоль/л	23,7 (17,2; 30,2)	18,0 (14,4; 26,0)	0,14
АСТ, ммоль/л	24,8 (18,9; 32,9)	20,9 (18,5; 29,4)	0,50
КФК, Ед/л	115,0 (102,0; 151,0)	121,3 (103,0; 146,3)	0,48
25(ОН)D, нг/мл	18,5 (14,9; 22,3)	21,1 (14,1; 25,5)	0,26

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатамино-трансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

Таблица 3

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Группа 1 (n = 45)	p1	Группа 2 (n = 21)	p2	p2–1
ИМТ	–1,1 (–2,6; 0,3)	0,008	–2,9 (–4,6; –1,9)	0,004	0,02
ОТ/ОБ	0,0 (–2,3; 1,0)	0,09	0,0 (–2,3; 1,2)	0,63	0,53
ОХС	–26,9 (–35,7; –16,1)	< 0,0001	–5,1 (–9,4; –3,3)	0,0004	< 0,0001
ХС ЛПНП	–45,1 (–55,2; –36,8)	< 0,0001	–9,5 (–15,2; –3,7)	0,004	< 0,0001
ХС ЛПВП	58,3 (22,2; 100,0)	< 0,0001	27,3 (0,0; 87,5)	0,006	0,13
ТГ	–27,8 (–49,4; –11,9)	< 0,0001	–1,1 (–16,7; 11,8)	0,79	0,0002
Глюкоза	–6,5 (–12,1; 2,4)	0,0005	–3,4 (–6,6; 3,9)	0,38	0,08
АЛТ	–7,5 (–26,7; 12,6)	0,07	–5,5 (–17,9; 17,7)	0,26	0,86
АСТ	–8,4 (–19,9; 17,5)	0,25	–5,6 (–21,2; 11,7)	0,38	0,90
КФК	–2,6 (–23,3; 5,3)	0,08	–11,8 (–28,3; –2,3)	0,002	0,09

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатамино-трансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; p1 — значимость изменений в основной группе; p2 — значимость изменений в группе сравнения; p2–1 — значимость различий между группами.

Таблица 4

КОНЦЕНТРАЦИЯ 25(ОН)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИСХОДНО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметр	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p2
Концентрация 25(ОН)D исходно, нг/мл	18,5 (14,9; 22,3)	21,1 (14,1; 25,5)	0,26
Концентрация 25(ОН)D через 6 месяцев лечения, нг/мл	24,5 (21,5; 29,5)	19,8 (15,8; 24,1)	0,008
p1	< 0,0001	0,39	
Относительные изменения 25(ОН)D, %	40,3 (15,9; 73,9)	10,1 (–5,5; 30,2)	0,0002

Примечание: 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; p1 — значимость различий внутри группы; p2 — значимость различий между группами.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови выявил преобладание дислипидемии II типа у обследованных женщин, из них тип IIa встречался у 38 человек, тип IIb — у 30 человек, у 8 женщин имели место смешанные варианты нарушений липидного обмена.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови исходно находился в диапазоне 10,4–27,1 нг/мл и в среднем составил $19,4 \pm 4,5$ нг/мл. Дефицит витамина D выявлен у 41 (62,1 %) женщины, у 25 человек (37,9 %) диагностирован недостаток витамина D. Нормальный уровень 25(OH)D крови не выявлен ни у одной включенной в исследование женщины. Средний уровень 25(OH)D в группах исследования значимо не отличался ($p = 0,26$) (табл. 2).

Через 6 месяцев наблюдения установлено изменение показателя ИМТ в обеих группах. На фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг в сутки наблюдалось значимое снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы и повышение уровня ХС ЛПВП крови. В то же время у женщин группы сравнения, не получавших терапию статинами, также отмечались снижение ОХС, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, однако изменение этих показателей было менее значимым, чем в основной группе исследования (табл. 3).

Анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии аторвастатином выявил, что у 18 женщин уровень 25(OH)D из диапазона дефицита витамина D перешел в недостаток, у двух женщин концентрация 25(OH)D, исходно соответствующая дефициту, повысилась до нормального значения, а у 7 женщин, имевших на момент включения недостаток витамина D, на фоне терапии уровень 25(OH)D достиг нормы. Таким образом, на фоне 6 месяцев терапии аторвастатином в дозе 40 мг в сутки у 27 человек (60 %) наблюдался значимый прирост 25(OH)D. У остальных 18 женщин основной группы наблюдения на фоне лечения хоть и имелось повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, но, как и у лиц группы сравнения, оно было незначительным. В среднем в основной группе лечения через 6 месяцев терапии аторвастатином прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови составил 40,3 %, или 6,2 нг/мл. В то же время в группе сравнения изменений данного показателя не наблюдалось (табл. 4).

Несмотря на значимый прирост 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии аторвастатином, результаты корреляционного анализа не выявили значимой связи между повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови и снижением ОХС, ХС ЛПНП и ТГ ($p > 0,05$). Также анализ таких факторов, как возраст, ИМТ, ОТ, факт курения и его длительность,

наличие АГ или нарушений метаболизма глюкозы, показал, что ни один из них или сочетание факторов не оказывали влияние на изменение показателя 25(OH)D у обследованных женщин на фоне терапии аторвастатином.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показали наличие связи между терапией аторвастатином в дозе 40 мг в сутки и повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией. До настоящего времени нет единых представлений о механизмах таких связей. В литературе обсуждается существование нескольких возможных вариантов. Так, известно, что статины, представляющие собой препараты группы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, подразделяются на липофильные и гидрофильные [25, 26]. Аторвастатин относится к липофильным статинам и подвергается метаболизму в кишечнике и печени с помощью фермента CYP3A4 [27]. В то же время первоначальный этап синтеза витамина D из 7-деоксихолестерола происходит в печени с образованием промежуточной неактивной формы — 25(OH)D под влиянием того же фермента — CYP3A4 [28]. Связывание аторвастатина с активным сайтом фермента CYP3A4, возможно, приводит к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [29]. Другой механизм был предположен командой исследователей во главе с S. E. Makariou (2012) и заключается в ингибировании статинами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы, которое приводит к накоплению 7-дегидрохолестерола, увеличивая пул субстрата для дальнейшего синтеза витамина D [15]. Кроме этого, имеются предположения о возможном усилении экспрессии мембранных рецепторов тонкого кишечника (SR-BI, CD36, NPC1L1) под влиянием аторвастатина, которые участвуют в переносе холестерина через мембраны энтероцитов [30]. Как известно, всасывание витамина D в кишечнике является не просто диффузным пассивным процессом, а носит активный характер, в котором принимают участие вышеперечисленные переносчики, и терапия статинами может напрямую оказывать влияние на скорость данного процесса. Подтверждением этому являются результаты экспериментальных исследований, показавших 50-процентное усиление активности мПНК SR-BI у кроликов при терапии аторвастатином в течение 6 недель. При проведении такого же эксперимента *in vitro* установлено, что индукция экспрессии мПНК SR-BI под действием аторвастатина носит дозозависимый характер. Так, при концентрации аторвастатина в крови 0,1,

1,0 и 10 нмоль/л отмечалось увеличение активации экспрессии мРНК SR-BI на 76,2; 105,8 и 161,9% соответственно ($p < 0,01$) [31]. Таким образом, оба механизма терапии аторвастатином могут приводить к увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Однако, как показали результаты настоящего исследования, не у всех лиц, получающих одинаковую дозу аторвастатина, наблюдалась положительная динамика концентрации 25(OH)D крови. Известно, что наличие ожирения и степень его выраженности могут оказывать негативное влияние на уровень обеспеченности витамином D и, возможно, сказываться на приросте 25(OH)D [32]. К сожалению, результаты данной работы, как и данные некоторых других исследователей [19], не выявили влияния таких факторов, как возраст, значение ОТ, ИМТ, факт курения, наличие АГ и нарушений метаболизма глюкозы на динамику уровня 25(OH)D у женщин, получавших аторвастатин, что делает необходимым поиск других, в том числе генетических, маркеров, а также проведение дальнейших исследований с включением большего числа обследованных, включая и лиц мужского пола.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки может обладать плеiotропным эффектом в виде повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Такой эффект, безусловно, необходимо учитывать в клинической практике, так как больным с ожирением при совместном использовании статинов и препаратов витамина D может понадобиться меньшая доза для лечения недостатка или дефицита витамина D.

Выводы

1. Дефицит и недостаток витамина D широко представлены у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией.

2. Терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки на протяжении 6 месяцев ассоциирована не только со снижением концентрации атерогенных фракций липидов, но и с повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией, имеющих исходно дефицит и недостаток витамина D.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диа-

бета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The paper is supported by the Russian Scientific Foundation (Project 17-75-30052) «Personalized therapy of obesity and type 2 diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction».

Список литературы / References

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–1839. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4
2. Busch N, Kelsberg G, Kendall SK, Krist A. Do statins reduce the risk of stroke? *J Fam Pract*. 2004;53(7):567–586. doi:10.1056/NEJMoa061894
3. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FA et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. doi:10.1001/jama.2016.15450
4. Quek RGW, Fox KM, Wang L, Li L, Gandra SR, Wong ND. A US claims-based analysis of real-world lipid-lowering treatment patterns in patients with high cardiovascular disease risk or a previous coronary event. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):495–500. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.035
5. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;8(2):61–94. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77 [Russian recommendations on diagnostics and corrections of lipid exchange disturbances with the purpose to prevent and to treat atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2012;8(2):61–94. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77].
6. 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;33(6):1371–1375. doi:10.2337/dc09-2199
7. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896–911. doi:10.4239/wjd.v6.i7.896
8. DeMille DM, Piscitelli M, Ocker A, Vuong C, Hartner L, Lynch MP. Vitamin D deficiency in the oncology setting. *J Community Support Oncol*. 2014;12(1):13–19. doi:10.12788/jco.0004
9. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *J Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):256–266. doi:10.1007/s12016-012-8342-y
10. Каронова Т. Л., Цветкова Е. В., Ключина А. А., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Костарева А. А. и др. Уровень 25(OH) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе АраI полиморфизма гена рецептора витамина D. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):67–75. [Karonova TL, Tsvetkova EV, Klushina AA, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Kostareva AA et al. Vitamin D and components of metabolic syndrome in women of reproductive age with different genotypes of vitamin D receptor gene AраI polymorphism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):67–75. In Russian].
11. Lee JH, O'Keefe JH, Donald DB, Hensrud D, Michael MP, Holick F. Vitamin D Deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949–1956. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.050
12. Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и др. Распространенность

дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатии. 2013; 16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7 [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation among residents of St Petersburg and Petrozavodsk. Osteoporosis and Osteopathy. 2013;16(3):3–7. In Russian. doi:10.14341/osteo201333-7].

13. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова М.В., Галкина О.В. и др. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2012;18(1):25–31. [Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, Belyaeva OD, Budanova MV, Galkina OV et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):67–75. In Russian].

14. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? Cardiovasc Drugs Ther. 2009;23(4):295–299. doi:10.1007/s10557-009-6181-8

15. Makariou SE, Liberopoulos EN, Agouridis AP, Challa A, Elisaf M. Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on serum vitamin D levels. Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17(4):382–386. doi:10.1177/1074248412439470

16. Holc MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353–373. doi:10.4065/81.3.353

17. Xu Y, Hashizume T, Shuhart MC, Davis CL, Nelson WL, Sakaki T et al. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3): implications for drug-induced osteomalacia. Mol Pharmacol. 2006;69(1):56–65. doi:10.1002/jbmr.1839

18. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2017;47(1):93–101. doi:10.1111/eci.12698

19. Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, Ferretti G, Della Corte C, Nobili V. Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. Curr Pharm Des. 2017;23(6):861–869. doi:10.2174/1381612822666161006150542

20. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs 092

21. Global Database on Body Mass index. BMI Classification. Source: Adapted from WHO 1995, WHO 2000 and WHO 2004. doi:10.1097/NT.0000000000000092

22. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, International Diabetes Federation, 2006. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.

23. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM et al. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-. Available from: www.endotext.org.

24. Holc MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–281. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S

25. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, Ata N, Akin KO, Kucukazman M et al. STATIN-D study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D.

Cardiovasc Ther. 2011;29(2):146–152. doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x

26. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. Clin Pharmacokinet. 1993;24(3):195–202. doi:10.2165/00003088-199324030-00002

27. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. QJM. 2012;105(5):487–491. doi:10.1093/qjmed/hcs001

28. Lees RS, Lees AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. N Engl J Med. 1995;333(10):664–665. doi:10.1056/NEJM199509073331015

29. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? Lancet. 2006;368(9529):83–86. doi:10.1016/S0140-6736(06)68971-X

30. Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bott R, Nowicki M, Landrier JF et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. Mol Nutr Food Res. 2011;55(5):691–702. doi:10.1002/mnfr.201000553

31. Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, Ye HJ, Wu J. Effect of atorvastatin on SR-BI expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. Clin Chim Acta. 2006;365(1–2):119–124. doi:10.1016/j.cca.2005.08.006

32. Kavarić S, Vuksanović M, Bozović D, Jovanović M, Jeremić V, Radojčić Z et al. Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Vojnosanit Pregl. 2013;70(2):163–169.

Информация об авторах

Цветкова Елена Васильевна — аспирант Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клиническо-диагностической лабораторией ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования Института экспериментальной медицины ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Elena V. Tsvetkova, MD, PhD Student, Endocrinology Institution, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Y. Vasilyeva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Vladislav N. Solntsev, Senior Scientist, Scientific Research Laboratory of Mathematical Modeling, Experimental Medicine Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre.