



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Precision Nutrition and Health—Article

维生素D补充对心脏代谢危险因素影响的效应修饰因素——一项系统综述与荟萃分析

安鹏^{a, #}, 宛思彤^{a, #}, 王朗润^{a, #}, 徐天成^b, 许腾^a, 王永辉^c, 刘晋^d, 李可基^e, 王希璠^{f, *}, 何晶晶^{a, *}, 刘思敏^{g, *}

^a Food Laboratory of Zhongyuan, Luohe 462300, China

^b School of Food and Health, Beijing Technology & Business University, Beijing 100048, China

^c Institute of Environmental and Operational Medicine, Tianjin 300050, China

^d Systems Engineering Institute, Beijing 100010, China

^e Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

^g Center for Global Cardiometabolic Health, Departments of Epidemiology, Medicine, and Surgery, Brown University, Providence, RI 02912, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 December 2023

Revised 12 April 2024

Accepted 15 July 2024

Available online 26 July 2024

关键词

维生素D
心脏代谢危险因素
荟萃分析
种族文化差异
肥胖症

摘要

关于维生素D补充对心脏代谢危险因素的影响, 现有研究结果仍没有一致结论。主要原因在于, 已报道的研究结果中存在较大异质性, 因此需要进一步研究以识别异质性的来源和潜在的效应修饰因素。本研究进行了一项系统综述与荟萃分析, 纳入了截至2024年3月发布的随机对照试验(RCT), 这些试验报告了维生素D补充对心脏代谢危险因素影响的效应估计值及参与者的相关基线协变量。对99项RCT的17 656名参与者进行分析, 使用随机效应模型计算干预组相对于对照组的加权平均值差异及95%置信区间(CI)。总体而言, 与安慰剂相比, 维生素D补充[剂量中位数为3320国际单位(IU)·d⁻¹; 剂量范围40~120 000 IU·d⁻¹]对收缩压[SBP; -2.04(95% CI, -3.50, -0.59)mmHg; 1 mmHg = 0.133 kPa]、舒张压[DBP; -3.00(95% CI, -3.61, -2.39)mmHg]、总胆固醇[TC; -0.12(95% CI, -0.21, -0.03)mmol·L⁻¹]、空腹血糖[FBG; -0.13(95% CI, -0.20, -0.05)mmol·L⁻¹]、糖化血红蛋白[A1C; -0.09%(95% CI, -0.13%, -0.05%)]和空腹血糖胰岛素[FBI; -7.61(95% CI, -11.93, -3.30)pmol·L⁻¹]均具有积极效果。维生素D的益处在于非西方人群、基线25-羟基维生素D(25[OH]D)低于15.0 ng·mL⁻¹、非肥胖[体重指数(BMI) < 30 kg·m⁻²]和年纪较大(年龄>50岁)的参与者中最为显著。本研究的结果强调了制定个性化维生素D干预策略的必要性, 需全面考虑个体特征(如民族文化背景、年龄、BMI和外周循环25[OH]D水平)、干预剂量和干预持续时间, 以改善心脏代谢健康结局。

© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 背景

尽管医学在心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的预防和治疗方面取得了进展, 但CVD仍然是导致发病和死亡的首要原因[1]。维生素和矿物质补充剂被广泛用

于预防CVD [2], 尤其是近年来备受关注的维生素D [3]。维生素D可以通过饮食或外源性补充剂[如维生素D3 (胆钙化醇) 或维生素D2 (麦角钙化醇)], 也可以通过皮肤内源性合成维生素D3来获得[4]。充足的维生素D摄入和适度的阳光照射对于预防维生素D缺乏是必要的。

* Corresponding authors.

E-mail addresses: wangxfan@126.com (X. Wang), hejingjing89@cau.edu.cn (J. He), simin_liu@brown.edu (S. Liu).

These authors contributed equally to this work.

2095-8099/© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: Engineering 2024, 42(11): 99-107

引用本文: Peng An, Sitong Wan, Langrun Wang, Tiancheng Xu, Teng Xu, Yonghui Wang, Jin Liu, Keji Li, Xifan Wang, Jingjing He, Simin Liu. Modifiers of the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.07.010>

大量观察性研究一致表明，血清 25-羟基维生素 D (25[OH]D) 水平反映的外周循环维生素 D 水平与 CVD 的风险显著呈负相关，同时与亚临床炎症、内皮功能障碍、高血压、糖尿病和血脂异常等疾病相关[5–10]。机制研究揭示了核维生素 D 受体在内皮细胞和心肌细胞中的存在，提示维生素 D 水平与 CVD 风险之间可能存在潜在联系[9–10]。

然而，维生素 D 补充在预防 CVD 风险的大型随机对照试验 (RCT) 结果却并不一致[3–4,11]。有学者推测，血浆 25[OH]D 水平与 CVD 风险之间的关系可能受到其他压力和健康相关变量的修饰[12]。例如，肥胖个体的 25[OH]D 水平远低于非肥胖个体，这可能是因为维生素 D 在脂肪组织中的分布较少。此外，肥胖个体对维生素 D 补充的响应较弱，在给予与非肥胖个体同等剂量的维生素 D 补充时，其血液循环维生素 D 水平的升高幅度较小，提示可能需要更高剂量的维生素 D 补充[13]。此外，年龄在决定维生素 D 补充的效果中也起着重要作用。老年人由于其较低的血清 25[OH]D 水平，更易受到维生素 D 缺乏的影响。

最近，一项随访时间为 3.3 年，纳入了 1256 名日本男性和女性参与者的 RCT 研究显示，维生素 D 水平与 2 型糖尿病 (T2D) 发生率之间存在有利的关联[风险比 (hazard ratio, HR): 0.69 (95% CI, 0.51~0.95)] [11]。相反，另一项在美国开展的、涉及 33 951 名来自女性健康倡议研究项目 (Women's Health Initiative) 的绝经后女性的研究表明，维生素 D 在七年随访期内对 T2D 的发生率没有影响[HR: 1.01 (95% CI, 0.94~1.10)] [12]。最近，一项涵盖 4190 名参与者的荟萃分析汇总了来自日本[HR: 0.69 (95% CI, 0.50~0.95)]、美国[HR: 0.88 (95% CI, 0.75~1.04)] 和挪威[HR: 0.90 (95% CI, 0.69~1.18)] 的三项 RCT 研究，结果提示维生素 D 补充对糖尿病前期个体的糖尿病风险降低有保护作用[14]。然而，这项荟萃分析中报告的汇总统计数据可能未能充分考虑民族文化背景等潜在修饰因素的影响。

为了进一步阐明现有维生素 D 补充的 RCT 研究中异质性的具体来源，我们进行了本次荟萃分析，并评估了维生素 D 补充是否改善了心脏代谢危险因素。

2. 材料与方法

根据系统评价和荟萃分析的优选报告条目指南[15]，本研究方案已在国际前瞻性系统评价注册中心注册 (PROSPERO: CRD42022315165) [16]。本荟萃分析中纳入的 RCT 研究均已获得相关伦理委员会的伦理批准。

2.1. 检索策略

本荟萃分析纳入了截至 2024 年 3 月 26 日发表的 RCT 研究，检索自 PubMed、Web of Science 和 Embase 数据库，遵循预先制定的检索策略。为进行系统检索，使用了以下关键词：(“vitamin D” OR “ergocalciferols” OR “cholecalciferol” OR “calcitriol” OR “calcifediol” OR “25-hydroxyvitamin D 2”) AND (“blood pressure” OR “blood lipid” OR “cholesterol” OR “triglyceride” OR “blood glucose”)。检索到的文章评估了维生素 D 对血压 [收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)]、血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC); 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C); 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C); 甘油三酯 (triglyceride, TG)] 和糖代谢参数 [空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG); 糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, A1C); 空腹血糖胰岛素 (fasting blood insulin, FBI)] 的影响，进一步纳入审阅。

2.2. 纳入标准与排除标准

纳入标准如下：文章为英文写作；研究对象为人类；研究方法为 RCT，且有对照组或安慰剂组；试验中明确干预措施是通过食物或饮料补充维生素 D。

排除标准如下：无随机化；无相关的血压、血脂和糖代谢参数结局；未报告或无法计算结局的平均变化或标准差 (standard deviation, SD)；使用食物、饮料或提取物但未明确是补充维生素 D 的研究；干预持续时间少于一周；对于研究维生素 D 对 CVD 风险因素的影响的试验，参与者为有严重 CVD、精神障碍或其他严重疾病的患者。

2.3. 研究选择

两名评审员独立进行文献检索并筛选相关的已发表文章。所有选中的文章由第三位评审员重新审查，争议通过小组讨论解决。

2.4. 数据提取

从符合条件的研究中提取的信息包括：第一作者的姓氏、发表年份、研究人群所在地、研究设计类型、干预组和对照组的参与者数量、参与者的健康状况及协变量 (包括年龄、干预饮食、对照饮食、干预剂量和干预持续时间)。对于未报告基线和结局心脏代谢危险因素均值差异 SD 的研究，通过以下公式估算 SD 值： $SD\ change = \sqrt{(SD_{baseline}^2 + SD_{endpoint}^2)/2}$ [17]。如果原始文献中的结果数据以图表形式呈现，则使用 WebPlotDigitizery (网址：<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>) 估算数值。

2.5. 偏倚风险评估

采用 Cochrane 协作手册推荐的方法[18]和 RevMan 软件（版本 5.4）评估偏倚风险。使用六个类别评估偏倚风险：选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚。

对每个心脏代谢危险因素的质量评分采用推荐的 GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation）方法[19]，评分为高、中、低或非常低。GRADE 的初始质量评分默认为高，并根据预设的字段排序，字段包括偏倚风险（超过 20%）、不一致性（ $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$ ； I^2 描述的是总变异中由研究间异质性引起的百分比， $P < 0.1$ 表示 I^2 具有统计学意义）、间接性（结果的普适性限制）、不精确性[95% 置信区间（CI）覆盖了最小重要差异，例如，血压为 2 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）[20]、血脂为 0.1 mmol·L⁻¹ [21]、A1C 为 0.5% [22]、FBG 为 0.56 mmol·L⁻¹ [23] 或 10 mg·dL⁻¹、FBI 为 5 pmol·L⁻¹ [24]] 以及发表偏倚（小研究效应显著）。

2.6. 统计分析

效应量根据 Cochrane 指南[17]评估。使用随机效应模型计算心脏代谢危险因素的效应量，表达为加权平均值差异和 95% CI。使用 I^2 统计量检测纳入研究的异质性， $P < 0.1$ 表示显著异质性， $I^2 > 50\%$ 被视为明显异质性的证据[25–26]。随后，基于民族文化背景（西方或非西方）、基线 25[OH]D 水平（ < 15.0 或 ≥ 15.0 ng·mL⁻¹）、体重指数（BMI； < 30 或 ≥ 30 kg·m⁻²）、维生素 D 剂量（ < 3320 或 ≥ 3320 IU）、年龄组（ < 50 或 ≥ 50 岁）以及干预持续时间（ < 3 或 ≥ 3 个月）进行亚组分析。民族文化背景根据参与者所在国家的地理位置定义为西方或非西方。具体来说，欧洲、北美洲和南美洲的国家被归类为西方国家，而亚洲、大洋洲和非洲的国家则被归类为非西方国家。使用中位数值将其他亚组分析因素转换为二分类变量。使用 Meta 回归分析检测亚组之间的异质性。通过漏斗图的可视化审查和 Egger 线性回归检验（ $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚）评估可能的发表偏倚[27]。通过逐一排除个别研究来评估各研究对总体效应量的贡献进行敏感性分析[28]。所有统计分析使用 RevMan（版本 5.4）和 Stata/SE（版本 17.0）软件进行。

3. 结果

3.1. 研究筛选和纳入试验特征

通过综合检索，共获得 1585 篇文章（图 1）。在删除重复后的 842 篇文章中，经过标题和摘要筛查，有 577 篇

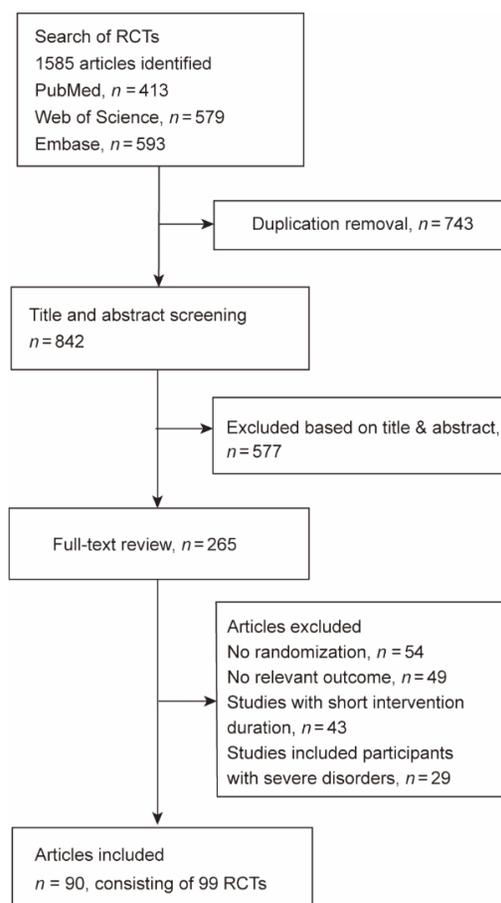


图 1. 研究筛选的流程。

被确定为与研究无关，其余 265 篇文章根据预先制定的纳入和排除标准进行了评估。排除了其中缺乏随机化的研究（ $n = 54$ ）、未报告相关结果的研究（ $n = 49$ ）、在研究心脏代谢危险因素时包含有严重代谢性疾病患者的研究（ $n = 29$ ）、干预持续时间少于一周的研究（ $n = 43$ ），最终剩余 90 篇文章（99 项研究）用于数据提取和分析。纳入研究的特征见附录 A 中的表 S1。

最终分析纳入了 99 项研究，涵盖了总计 17 656 名参与者，年龄范围为 6~75 岁（年龄中位数：50.35 岁），参与者分别来自西方国家（ $n = 48$ ）和非西方国家（ $n = 51$ ）。参与者基线 25[OH]D 的范围为 5.59~35.01 ng·mL⁻¹（中位数：15.00 ng·mL⁻¹）；45 项研究报告了基线 25[OH]D 水平 < 15.0 ng·mL⁻¹，44 项研究报告了 ≥ 15.0 ng·mL⁻¹。参与者的 BMI 范围为 2.72~37.9 kg·m⁻²（中位数：30.0 kg·m⁻²），其中 51 项研究报告了中位 BMI < 30.0 kg·m⁻²，32 项研究报告了 ≥ 30.0 kg·m⁻²。维生素 D 的剂量范围为 40~120 000 IU·d⁻¹（剂量中位数：3200 IU·d⁻¹），47 项研究使用了 < 3320 IU·d⁻¹ 的剂量，48 项研究使用了 ≥ 3320 IU·d⁻¹ 的剂量。干预持续时间从 6 周到 7 年不等。

3.2. 维生素D补充对血压的影响及潜在修饰因素

共分析了52项符合条件的RCT研究，涉及11 317名参与者，以评估维生素D补充对血压的影响（图2）。结果显示，维生素D补充（剂量中位数：3320 IU·d⁻¹）显著降低了整个研究人群的SBP和DBP。

亚组分析结果显示，无论参与者来自西方国家还是非西方国家，无论他们年轻（< 50岁）或年长（≥ 50岁）或者采用不同的干预持续时间（< 3个月或≥ 3个月），SBP和DBP均显著降低。值得注意的是，在基线25[OH]D <

15.0 ng·mL⁻¹、BMI < 30 kg·m⁻²和维生素D补充剂量≥ 3320 IU·d⁻¹的参与者中，维生素D显著降低了SBP和DBP，但在相应亚组的其他参与者中未观察到显著效应。此外，无论高剂量（≥ 3320 IU·d⁻¹）还是低剂量（< 3320 IU·d⁻¹）维生素D，均显著降低了参与者的DBP。

3.3. 维生素D补充对血脂的影响及潜在修饰因素

共分析了58项符合条件的RCT研究，涉及8401名参与者，以评估维生素D补充对血脂水平的影响（图3）。

Outcome	Number of Studies	n (Inter, Ctrl)	WMD (95% CI)	Blood pressure (mmHg)	I ² (%)	GRADE	P _{publication bias}	P _{meta-regression}
SBP (mmHg)								
Total population	52	11313 (5769, 5544)	-2.04 (-3.50, -0.59)	→	100.00	Low ^{ab}	0.539	—
Westerners	28	8938 (4594, 4344)	-1.38 (-2.51, -0.24)	→	78.00	Low ^{ab}	0.021	—
Non-Westerners	24	2375 (1175, 1200)	-0.49 (-0.87, -0.10)	•	76.00	Low ^{ab}	0.453	0.450
Baseline 25[OH]D < 15.0 ng·mL ⁻¹	29	4435 (2331, 2104)	-0.97 (-1.42, -0.52)	•	81.00	Low ^{ab}	0.392	—
Baseline 25[OH]D ≥ 15.0 ng·mL ⁻¹	19	4343 (2169, 2174)	-2.40 (-5.33, 0.52)	→	98.00	Low ^{ab}	0.710	0.232
BMI < 30 kg·m ⁻²	26	5039 (2509, 2530)	-2.37 (-4.39, -0.34)	→	100.00	Low ^{ab}	0.504	—
BMI ≥ 30 kg·m ⁻²	20	2022 (1002, 1020)	-1.13 (-3.44, 1.17)	→	73.00	Low ^{ab}	0.030	0.262
Vitamin D dosage < 3320 IU	29	5363 (2688, 2675)	-1.71 (-4.12, 0.70)	→	100.00	Low ^{ab}	0.488	—
Vitamin D dosage ≥ 3320 IU	22	5925 (3066, 2859)	-2.25 (-3.67, -0.84)	→	88.00	Low ^{ab}	0.215	0.634
Age < 50 a	24	3928 (2081, 1847)	-0.5 (-0.87, -0.12)	•	73.00	Low ^{ab}	0.020	—
Age ≥ 50 a	22	4194 (2093, 2101)	-3.84 (-6.63, -1.05)	→	97.00	Low ^{ab}	0.113	0.137
Intervention duration < 3 months	24	3665 (1962, 1703)	-3.27 (-5.06, -1.48)	→	82.00	Low ^{ab}	0.030	—
Intervention duration ≥ 3 months	27	5491 (2731, 2760)	-0.31 (-0.61, -0.01)	•	59.00	Low ^{ab}	0.178	0.224
DBP (mmHg)								
Total population	52	11317 (5773, 5544)	-3.00 (-3.61, -2.39)	+	99.00	Moderate ^a	0.181	—
Westerners	27	8867 (4559, 4308)	-1.08 (-2.05, -0.12)	→	87.00	Low ^{ab}	0.774	—
Non-Westerners	24	2379 (1179, 1200)	-0.38 (-0.67, -0.10)	•	71.00	Low ^{ab}	0.053	0.146
Baseline 25[OH]D < 15.0 ng·mL ⁻¹	29	4439 (2335, 2104)	-4.66 (-5.58, -3.73)	+	99.00	Moderate ^a	0.366	—
Baseline 25[OH]D ≥ 15.0 ng·mL ⁻¹	19	4343 (2169, 2174)	-0.48 (-1.25, 0.29)	→	49.00	Low ^{ab}	0.015	0.334
BMI < 30 kg·m ⁻²	26	5050 (2518, 2532)	-4.15 (-4.98, -3.32)	+	99.00	Moderate ^a	0.002	—
BMI ≥ 30 kg·m ⁻²	20	2022 (1002, 1020)	-0.73 (-1.98, 0.52)	→	64.00	Low ^{ab}	0.090	0.344
Vitamin D dosage < 3320 IU	29	5363 (2688, 2675)	-3.43 (-4.53, -2.32)	+	99.00	Moderate ^a	0.016	—
Vitamin D dosage ≥ 3320 IU	22	5929 (3070, 2859)	-2.25 (-3.34, -1.16)	→	90.00	Low ^{ab}	0.067	0.868
Age < 50 a	23	3851 (2043, 1808)	-1.12 (-1.51, -0.72)	•	88.00	Low ^{ab}	0.023	—
Age ≥ 50 a	22	4194 (2093, 2101)	-5.66 (-11.32, 0)	→	99.00	Low ^{ab}	0.234	0.640
Intervention duration < 3 months	23	3535 (1897, 1638)	-2.21 (-3.73, -0.68)	→	85.00	Low ^{ab}	0.003	—
Intervention duration ≥ 3 months	27	5495 (2735, 2760)	-4.01 (-4.95, -3.07)	+	99.00	Moderate ^a	0.017	0.476

^a Rated down for inconsistency.

^b Rated down for imprecision; P_{meta-regression} values were meta-regression of different subgroups (location of study, baseline of 25[OH]D, BMI, and dose of vitamin D).

图2. 维生素D对血压的补充作用。Inter: 干预组; Ctrl: 对照组; WMD: 加权平均值差异。

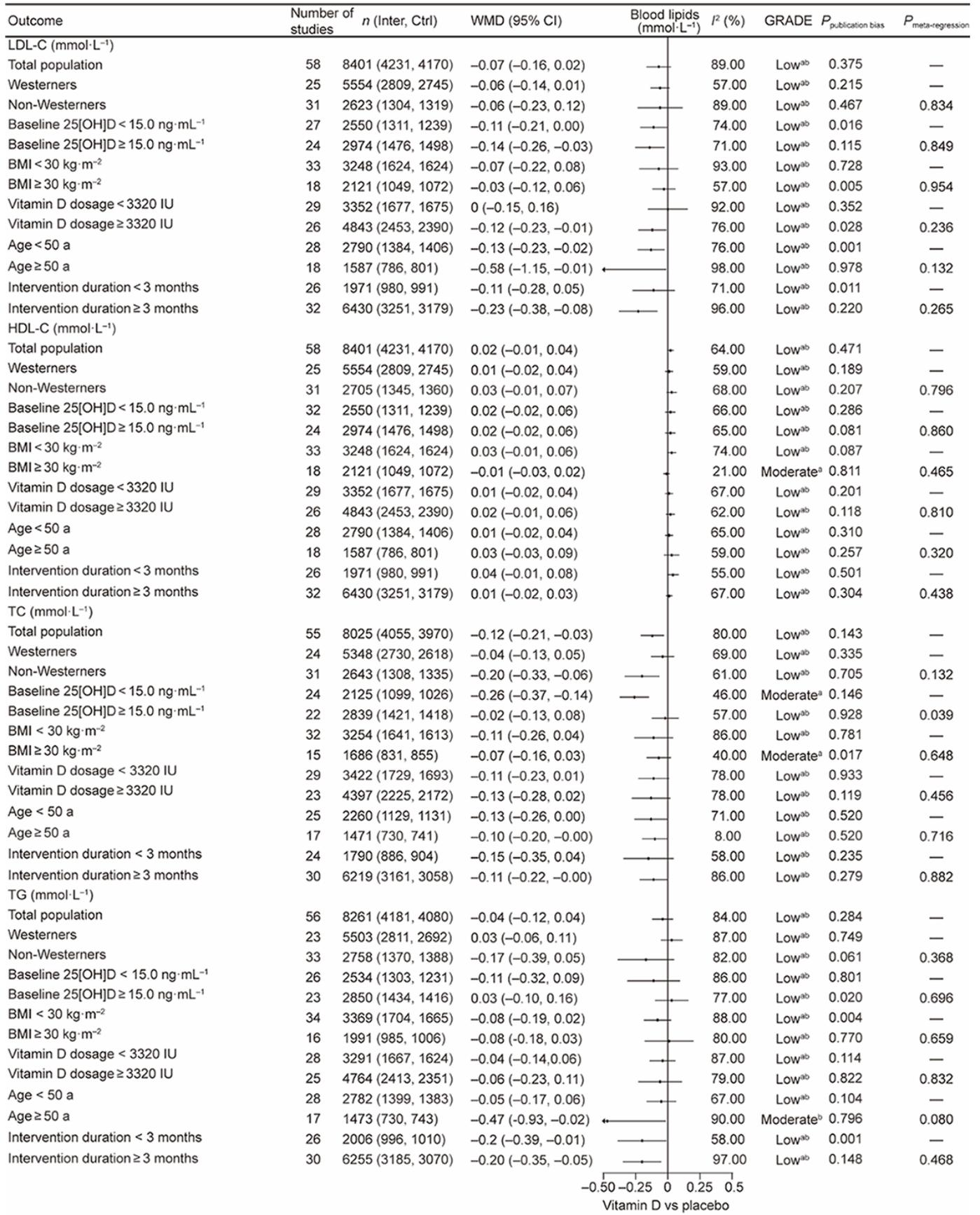


图3. 维生素D对血脂的补充作用。

结果显示, 维生素D补充显著降低了TC水平, 而LDL-C、HDL-C和TG水平在整个研究人群中未受到显著影响。

亚组分析显示, 在基线循环25[OH]D水平较高 ($\geq 15.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、维生素D剂量较高 ($\geq 3320 \text{ IU}$)、干预持续时间较长 (≥ 3 个月) 以及所有年龄组的参与者中, LDL-C水平显著降低。TC水平在非西方人群中有所改善, 但在西方人群以及在基线循环25[OH]D水平较低 ($< 15.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、干预持续时间较长 (≥ 3 个月) 及年龄较大 (≥ 50 岁) 的参与者中未见显著变化。此外, 维生素D对TG水平的降低作用在年龄较大 (≥ 50 岁) 的参与者中较为明显, TG水平在维生素D干预持续时间较长和较短的组别中均有明显下降

Meta回归分析表明, 在基线25[OH]D水平不同亚组之间, 维生素D补充对TC水平的效应存在显著差异 ($P_{\text{meta-regression}} = 0.039$)。

3.4. 维生素D补充对糖代谢状态的影响及潜在修饰因素

共分析了46项符合条件的RCT研究, 涉及6343名参与者, 以评估维生素D对糖代谢状态的影响 (图4)。结果显示, 维生素D补充显著降低了总人群的所有血糖相关指标。

根据民族文化背景分组, 维生素D在非西方人群中降低了所有血糖相关指标, 而在西方人群中未见明显效果。进一步的亚组分析显示, 在基线循环25[OH]D水平较低、BMI较低、维生素D补充剂量较高、年龄较大和干预持续时间较长的参与者中, 维生素D补充显著降低了所有血糖相关指标。低剂量的维生素D补充也降低了FBG和FBI水平。此外, 短期维生素D干预显著降低了A1C和FBI水平。

Meta回归分析表明, 基线25[OH]D水平 ($P_{\text{meta-regression}} = 0.005$) 和BMI ($P_{\text{meta-regression}} = 0.045$) 不同的亚组之间, 维生素D补充对FBI的降低效果存在显著差异。

4. 讨论

本研究评估了维生素D补充在改善心脏代谢危险因素方面的有效性, 并探讨了民族文化背景 (西方与非西方)、基线25[OH]D水平、BMI、维生素D剂量、年龄和干预持续时间在CVD一级预防中的修饰作用。研究结果表明, 维生素D补充显著改善了整个研究人群的SBP、DBP、所有血糖相关指标和TC水平。维生素D干预心脏代谢危险因素的效果在非西方人群以及基线循环25[OH]D水平较低、BMI较低、年龄较大以及干预持续时间较长的个体中表现更为明显, 尤其是血糖相关指标。

民族文化背景对维生素D补充效果的修饰效应可能由多种原因导致, 并具有重要的临床意义。首先, 维生素D受体基因的多态性在不同种族群体中可能存在差异, 这可能影响个体对维生素D干预的反应, 正如之前的研究所示[29]。其次, 根据本研究中的血清维生素D水平[西方人: (14.79 ± 4.32) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 非西方人: (12.27 ± 7.19) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$] 以及之前研究的报道[14,30] [如日本: (20.9 ± 6.1) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 挪威: (24.0 ± 8.8) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 美国: (28.0 ± 10.2) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$], 非西方人群的血清维生素D水平较低, 因此更可能从维生素D补充中受益。本研究的分析结果也支持了这一假设, 尤其是在基线血清25[OH]D水平不同的参与者中观察到的增量效应。此外, 之前钙补充干预脑卒中的研究也表明, 只有低至中等钙摄入量的亚洲人群才会从补钙中受益, 而在钙摄入量较高的美国或欧洲人群中则未见明显效果[31]。这些发现共同支持了民族文化背景可能是维生素D水平的重要修饰因素的假设, 表明非西方人群需要更多的维生素D以维持心脏代谢健康。

体型差异, 特别是BMI, 也被识别为维生素D补充对心脏代谢危险因素效应的其他修饰因素。值得注意的是, BMI较低的个体在本研究中从维生素D补充中获得了更明显的益处。肥胖会抑制CYP2R1酶的生物活化作用, 从而导致25[OH]D的消耗, 而减重则能增强CYP2R1的表达[32]。在超重或肥胖个体中, 维生素D可能因无法充分转化为25[OH]D而导致个体表现出较低的疗效, 从而减少了完全激活维生素D对胰岛 β 细胞的益处[33]。在一项早期研究中, 补充维生素D减少了26%基线BMI较低的参与者的T2D发病风险, 而在BMI高于或接近 $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的参与者中则未观察到显著效果[14]。这些发现与本研究的结果一致, 即在BMI较低 ($< 30.0 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) 的参与者中, SBP和血糖显著改善, 而在BMI较高 ($\geq 30.0 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) 的参与者中则未见改善。

血清25[OH]D水平随着年龄的增长而趋于下降[34], 这或许可以解释为什么本研究中维生素D补充对年龄较大人群心脏代谢危险因素展现出更为显著的保护效果。该结果得到了其他相关证据的支持。比如, 维生素D缺乏与50~65岁人群中的高甘油三酯血症呈正相关[35]。除了增加CVD风险外, 较低维生素D水平的老年人群还面临着骨骼健康问题的进一步恶化[36]。考虑到老年人群在饮食、阳光暴露等方面的复杂性, 美国医学研究所 (Institute of Medicine) 已将老年人每日推荐维生素D摄入量上调至 $800 \text{ IU}\cdot\text{d}^{-1}$ [37]。

一些干预研究已表明, 较高剂量的维生素D可能比低剂量在减少T2D发生率方面更为有效[14,30], 这与我们

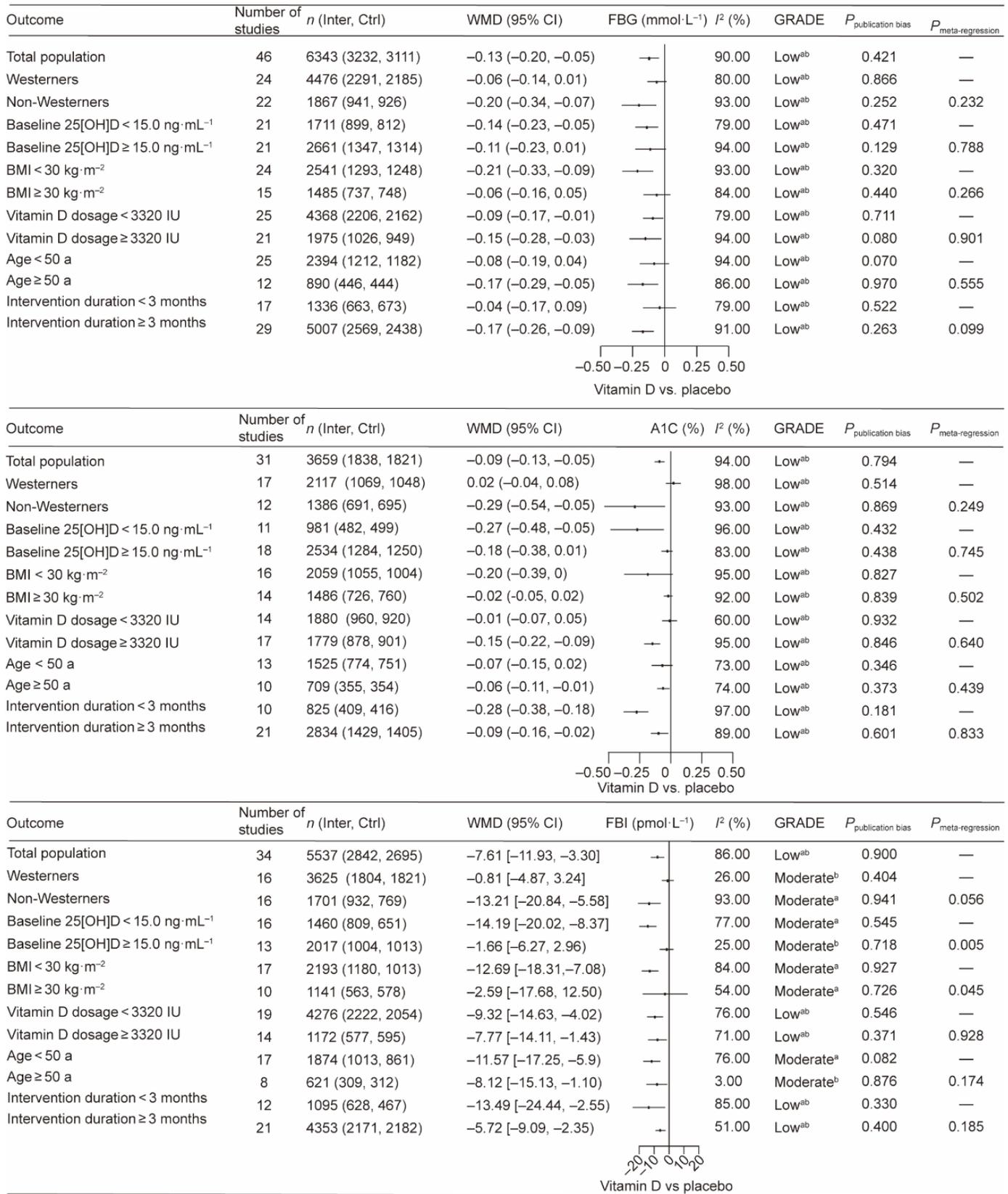


图4. 维生素D对血糖控制的补充作用。

的结果一致。我们发现，较高剂量的维生素D补充（≥ 3320 IU·d⁻¹）在改善SBP、LDL-C和A1C方面表现出更

显著的益处，此外，较长时间的干预对LDL-C、TC和FBG水平的改善效果也优于较短时间的干预。值得注意的是，

2011年美国医学研究所的“钙和维生素D膳食参考摄入量审查委员会”将成人每日维生素D摄入上限设定为4000 IU·d⁻¹ [38], 考虑到安全剂量研究数据的不足, 这一数值可能偏于保守。因此, 为验证我们这一假设, 即较高剂量的维生素D补充可以降低心脏代谢风险, 亟须进行精心设计的高质量干预研究。

其他因素, 如镁状态, 也可能是潜在的影响维生素D干预效果的因素。已有研究表明, 镁对维生素D的合成和代谢具有影响。例如, 1 α -羟化酶等关键酶在将维生素D转化为活性1,25(OH)₂D的过程中, 其酶活性是存在镁依赖性的[39–40]。这一维生素D和镁之间的相互作用, 得到了观察性研究[41–42]和干预研究[43]的支持。此外, 充足的镁摄入量能够缓解维生素D缺乏及其相关的不良健康效应[44]。调查数据显示, 西方人每日镁摄入量(中位数: 358.6 mg)高于非西方人(中位数: 246 mg) [45–49], 这表明西方人群可能较少患有维生素D缺乏症, 并且患有维生素D缺乏相关并发症也较少。遗憾的是, 在纳入本荟萃分析的众多干预研究中, 镁摄入量和基线镁水平的数据大多未被详细探讨。

在解读本次分析结果时, 必须考虑一些局限性。首先, 目前缺乏关于维生素D对心血管事件和T2D发生率改善的证据, 这使得我们很难解释本研究中获得的修饰因素是否改善了CVD事件的发生。其次, 一些RCT的干预周期不够长, 这可能会对结果的可靠性构成了一定影响。再次, 证据显示大多数结果存在较高的异质性和显著的不一致性, 这可能是由于纳入的RCT研究在干预持续时间、维生素D干预剂量和干预周期等方面的差异所致。本研究的主要目标是在相对健康个体中探究维生素D补充对于改善心脏代谢危险因素和预防CVD发生的效果。由于CVD的发展进程较慢, 目前尚无足够证据进行统计分析, 以探讨维生素D对CVD事件的影响。鉴于临床结果不一致和现有证据的不足, 关于维生素D补充在CVD患者中的潜在益处仍然存在不确定性和争议。为进一步增强有关于维生素D补充在改善心脏代谢危险因素方面有效性的证据, 迫切需要高质量、长期的、精心设计的干预研究。

5. 结论

本研究的结果表明, 维生素D对降低血压、血脂和血糖具有益处。然而, 维生素D的益处在一些特定的亚组中表现得更为突出, 这些亚组包括非西方人群、基线循环25[OH]D水平较低(< 15.0 ng·mL⁻¹)、BMI较低

(< 30 kg·m⁻²)、年龄较大(≥ 50岁)或接受较长干预周期(≥ 3个月)的个体。我们的研究结果表明, 非西方人群、肥胖群体和老年人群需要摄入更高的维生素D来维持心血管健康。因此, 在设计针对这些人群的个性化干预策略时, 应考虑在较长时间内提供较高剂量的维生素D。

致谢

本研究得到了国家重点研发计划(2023YFF1105201)、中国乳制品工业协会乳品科技创新基金(CDIAKCJJ-MN-2023-001)、国家高水平医院临床研究基金(bj-2023-72)和教育部“111”项目(B18053)的资助。

Compliance with ethics guidelines

Peng An, Sitong Wan, Langrun Wang, Tiancheng Xu, Teng Xu, Yonghui Wang, Jin Liu, Keji Li, Xifan Wang, Jingjing He, and Simin Liu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.07.010>.

References

- [1] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al.; the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; CouncilStroke. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(21):e984–1010.
- [2] Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159(12):824–34.
- [3] Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4(8):765–76.
- [4] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al.; the VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33–44.
- [5] Schneider AL, Lutsey PL, Selvin E, Mosley TH, Sharrett AR, Carson KA, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Neurol* 2015;22(8):1220–7.
- [6] Chin K, Zhao D, Tibuakuu M, Martin SS, Ndumele CE, Florido R, et al. Physical activity, vitamin D, and incident atherosclerotic cardiovascular disease in whites and blacks: the ARIC study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4):

- 1227–36.
- [7] Lutsey PL, Michos ED, Misialek JR, Pankow JS, Loehr L, Selvin E, et al. Race and vitamin D binding protein gene polymorphisms modify the association of 25-hydroxyvitamin D and incident heart failure: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *JACC Heart Fail* 2015;3(5):347–56.
- [8] Michos ED, Reis JP, Post WS, Lutsey PL, Gottesman RF, Mosley TH, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: the NHANES-III linked mortality files. *Nutrition* 2012;28(4):367–71.
- [9] Carbone F, Liberale L, Libby P, Montecucco F. Vitamin D in atherosclerosis and cardiovascular events. *Eur Heart J* 2023;44(23):2078–94.
- [10] Chen X, Wan Z, Geng T, Zhu K, Li R, Lu Q, et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2023;46(2):270–7.
- [11] Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2(6):608–16.
- [12] Muscogiuri G, Barrea L, Altieri B, Di Somma C, Bhattoa HP, Laudisio D, et al. Calcium and vitamin D supplementation. Myths and realities with regard to cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17(6):610–7.
- [13] Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, et al. Association of body weight with response to vitamin D supplementation and metabolism. *JAMA Netw Open* 2023;6(1):e2250681.
- [14] Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2023;176(3):355–63.
- [15] Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al.; the PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647.
- [16] An P, Wan S, Luo Y, Luo J, Zhang X, Zhou S, et al. Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;80(24):2269–85.
- [17] Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
- [18] Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10(10):ED000142.
- [19] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6.
- [20] Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; the American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47(2):296–308.
- [21] Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118(20):2047–56.
- [22] Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Groenier KH, Slingerland RJ. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. *Neth J Med* 2014;72(9):462–6.
- [23] Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000;101(17):2047–52.
- [24] Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, Cheung A, Khan TA, Blanco S, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;374:n1651.
- [25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557–60.
- [26] Jackson D, White IR, Riley RD. Quantifying the impact of between-study heterogeneity in multivariate meta-analyses. *Stat Med* 2012;31(29):3805–20.
- [27] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629–34.
- [28] Tobias A. Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *Stata Technical Bull* 1998;8(47):sbe26.
- [29] Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism* 2012;61(3):293–301.
- [30] Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):2857.
- [31] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary calcium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97(5):951–7.
- [32] Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBMR Plus* 2020;4(11):e10397.
- [33] Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci* 2020;21(18):6573. [34] Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4–8.
- [35] Cheng YL, Lee TW, Lee TI, Kao YH, Wu CY, Chen YJ. Sex and age differences modulate association of vitamin D with serum triglyceride levels. *J Pers Med* 2022;12(3):440.
- [36] Wang D, Yang Y. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and osteoporosis in postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2023;18:619–27.
- [37] Gallagher JC, Rosen CJ. Vitamin D: 100 years of discoveries, yet controversy continues. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(5):362–74.
- [38] Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- [39] Risco F, Traba ML. Influence of magnesium on the *in vitro* synthesis of 24, 25-dihydroxyvitamin D3 and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Magnes Res* 1992;5(1):5–14.
- [40] Risco F, Traba ML. Possible involvement of a magnesium dependent mitochondrial alkaline phosphatase in the regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-and 25-hydroxyvitamin D3-24R-hydroxylases in LLC-PK1 cells. *Magnes Res* 1994;7(3-4):169–78.
- [41] Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med* 2013;11(1):187.
- [42] Mursu J, Nurmi T, Voutilainen S, Tuomainen TP, Virtanen JK. The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and risk of disease death in men: modification by magnesium intake. *Eur J Epidemiol* 2015;30(4):343–7.
- [43] Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, Franke AA, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108(6):1249–58.
- [44] Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther* 2019;26(1):e124–32.
- [45] Kirii K, Iso H, Date C, Fukui M, Takakoshi A; the JACC Study Group. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* 2010;29(2):99–106.
- [46] Shah SC, Dai Q, Zhu X, Peek Jr RM, Smalley W, Roumie C, et al. Associations between calcium and magnesium intake and the risk of incident gastric cancer: a prospective cohort analysis of the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) diet and health study. *Int J Cancer* 2020;146(11):2999–3010.
- [47] Liu S, Liu Q. Personalized magnesium intervention to improve vitamin D metabolism: applying a systems approach for precision nutrition in large randomized trials of diverse populations. *Am J Clin Nutr* 2018;108(6):1159–61.