

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2024.01.021

2022 欧洲男女更年期协会维生素 D 与更年期健康立场声明解读

庞娜, 徐春琳*

(河北医科大学第二医院妇科, 石家庄 050051)

【摘要】 越来越多的证据表明维生素 D 对很多组织器官都可以产生作用。除骨质疏松症外, 维生素 D 缺乏还与心血管疾病、糖尿病、癌症、感染和神经退行性疾病有关。2022 年欧洲男女更年期协会(EMAS)发布了维生素 D 与更年期健康的立场声明。该立场声明通过综述维生素 D 对骨骼健康、心血管疾病、癌症、感染及更年期健康影响的研究, 从而对之前 EMAS 发布的立场声明进行了更新。本文对立场声明的主要内容进行了简要解读。

【关键词】 维生素 D; 更年期; 骨骼健康; 心血管疾病; 癌症

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Interpretation of the 2022 EMAS vitamin D and menopausal health position statement

PANG Na, XU Chun-lin*

Department of Gynecology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051

【Abstract】 There is increasing evidence that vitamin D has widespread tissue effects. In addition to osteoporosis, vitamin D deficiency is also associated with cardiovascular disease, diabetes, cancer, infections and neurodegenerative diseases. In 2022, the European Menopause and Andropause Association (EMAS) issued a position statement on vitamin D and menopausal health. This statement updates the previous statement issued by EMAS by sorting out the research on the effects of vitamin D on skeletal health, cardiovascular disease, cancer, infections and menopausal symptomatology. This paper briefly explains the main contents of the position statement.

【Key words】 Vitamin D; Menopause; Skeletal health; Cardiovascular disease; Cancer

(J Reprod Med 2024, 33(1):129-134)

绝经后妇女维生素 D 缺乏症的原因主要包括皮肤中紫外线诱导的维生素 D 合成降低、日光暴露少、皮肤黝黑、皮肤老化、饮食摄入不足、肾脏合成骨化三醇的能力降低、肥胖、吸收不良和某些药物(例如抗惊厥药、抗逆转录病毒药物)的影响。维生素 D 缺乏已成为一个全球性的问题。2022 年欧洲男女更年期协会(EMAS)发布了维生素 D 与更年期健康的立场声明(以下简称“立场声明”)^[1]。该立场声明列出了关于维生素 D 缺乏与更年期健康(骨骼和非骨骼方面)之间关系的最佳证据, 并对补充维生素 D 在绝经期骨骼/非骨骼健康方面的关系进行了讨论。本文对该立场声明的主要内容解读如下。

一、骨骼健康

维生素 D 缺乏与骨量低和骨折风险增加有关。25-羟维生素 D[25-(OH)-D]与一般人群骨折风险

之间的负相关性仅在关于 25-(OH)-D < 24 ng/ml (< 60 nmol/L) 受试者的 Meta 分析中得到证实, 近 50% 有骨折史或骨质疏松症的绝经后妇女 25-(OH)-D 浓度 < 15 ng/ml (< 37.5 nmol/L)^[2]。在妇女健康倡议(WHI)研究中也观察到该相关性与跌倒次数、身体功能、虚弱、肾功能和性类固醇激素浓度无关; 25-(OH)-D 浓度每降低 10 ng/ml (25 nmol/L), 骨折风险增加 33%; 此外, 维生素 D 缺乏也与绝经后女性骨密度(BMD)降低相关, 与种族无关。

维生素 D 补充剂只有与钙结合时才能降低骨折风险, 且抗骨折益处老年人群中最为明显。需要注

【收稿日期】 2023-06-14; **【修回日期】** 2023-08-24

【作者简介】 庞娜, 女, 河北邯郸人, 硕士研究生, 妇科学专业。
(* 通讯作者)

意的是,维生素 D 补充剂对骨折风险也存在着 U 型影响。补充高剂量维生素 D,每月 60 000~100 000 U 或每日 >4 000 U,往往会增加骨折风险,尤其是在没有维生素 D 缺乏的个体中^[3]。这可能与这部分人群的下肢功能下降和跌倒风险增加有关。另一项 Meta 分析未发现补充维生素 D(剂量范围为每日 300 U 至每月 100 000 U)对没有维生素 D 缺乏、骨质疏松或既往骨折的成人有任何益处^[4]。

立场声明指出:补充维生素 D 对没有维生素 D 缺乏症或骨折风险低的绝经后妇女不具有抗骨折作用。任何年龄的绝经后骨质疏松症和/或骨折高危妇女,当血清 25-(OH)-D 浓度低(<20 ng/ml 或 <50 nmol/L)时,应考虑应用维生素 D 联合钙补充。立场声明也推荐一种综合考虑体质量指数(BMI)及治疗依从性的量身定制的方法,定期评估(间隔 3~6 个月)以检查 25-(OH)-D 浓度是否超过阈值 20 ng/ml(50 nmol/L),并维持该阈值,通常需每日剂量为 2 000~4 000 U(肥胖患者剂量范围为每日 4 000~6 000 U)。同时,应鼓励至少持续 3~5 年从膳食来源或钙补充剂中摄入 1 000~1 200 mg 钙以使骨骼健康方面获益最大。这样的钙每日摄入量不会增加心血管疾病或肾结石的风险。

二、心血管疾病

维生素 D 缺乏与心血管疾病危险因素患病率增加和心血管事件发生率增加相关。横断面和队列研究支持维生素 D 缺乏与普通人群中心血管疾病危险因素之间存在相关性,如高血压、血脂异常、高血糖和代谢综合征^[5]。对 10 项前瞻性研究($n=58\ 262$)和 19 项横断面研究($n=90\ 535$)进行的 Meta 分析^[6]显示,与研究中的最低浓度相比,25-(OH)-D 浓度最高的组中高血压风险较低;然而,这在 ≤55 岁的女性中效果明显,而在年龄较大的女性中并不明显。2007~2010 年国家健康和营养检查调查(NHANES)的横断面分析重复了这一发现,在绝经后女性中未观察到 25-(OH)-D 与高血压风险之间的相关性。关于 57 项横断面研究($n=210\ 575$)和 2 项队列研究($n=8\ 494$)的 Meta 分析^[7]证实了浓度最高与最低的 25-(OH)-D 对甘油三酯的防护作用[OR = 0.81, 95% CI (0.74, 0.89)],与年龄无关;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)也是如此[OR = 0.82, 95% CI (0.76, 0.89)];但 25-(OH)-D 浓度与总胆固醇(TC)或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)之间无相关性。

维生素 D 水平和胰岛素抵抗之间存在负相关

性,且维生素 D 缺乏的患者相比维生素 D 充足的患者患 2 型糖尿病的风险增加;此外,维生素 D 缺乏也与绝经后妇女患代谢综合征风险增加有关,与雌二醇浓度无关;25-(OH)-D 浓度与心血管疾病(包括冠状动脉粥样硬化性心脏病和卒中)的患病率和死亡率呈负相关,尤其在严重维生素 D 缺乏[25-(OH)-D < 10 ng/ml (< 25 nmol/L)]的情况下最为明显^[8]。

补充维生素 D 可能对绝经后妇女的血脂谱有一定的影响。补充维生素 D(每日摄入量在 300~4 000 U)可降低甘油三酯浓度,当补充时间 < 26 周时,HDL-C 和 TC 都会升高;当每日剂量 > 400 U 时,维生素 D 可降低 LDL-C。这可能与维生素 D 对钙的调节作用影响脂肪酸氧化以及对血脂相关酶的作用有关。另外,立场声明也指出,不论年龄、基线维生素 D 状态或维生素 D 剂量高低,补充维生素 D 对收缩压或舒张压没有显著影响。

补充维生素 D 可能改善绝经后女性的代谢综合征,尤其是在甘油三酯和胰岛素抵抗方面,但对身体成分和体重没有显著影响。补充维生素 D 还可降低糖尿病前期患者的 2 型糖尿病发生率,尤其是在非肥胖患者和维生素 D 补充日剂量 ≥ 2 000 U 的患者中^[9]。然而,根据几项 Meta 分析^[10-12]和 VITAL 研究^[13],维生素 D 补充剂(剂量范围为每月 400~100 000 U)不会降低总心血管事件、心肌梗死、卒中和心血管或全因死亡率的风险。

立场声明指出:维生素 D 缺乏与心血管疾病危险因素(如代谢综合征、2 型糖尿病和致动脉粥样硬化性血脂异常)患病率增加和心血管事件发生率增加相关,且心血管事件发生率增加独立于上述心血管疾病危险因素之外。尽管维生素 D 对葡萄糖代谢、甘油三酯和 HDL-C 控制有一定的益处,但补充维生素 D 并不能降低这种风险。

三、癌症

维生素 D 缺乏与几种类型癌症的发病率和死亡率增加有关。来自病例对照和前瞻性队列研究的证据支持维生素 D 缺乏与癌症之间存在相关性。研究显示,与最低浓度相比,25-(OH)-D 最高浓度[>25~30 ng/ml(62.5~75.0 nmol/L)]的人群患结肠直肠癌和肺癌风险分别降低 48% 和 84%^[14-15]。根据一项 Meta 分析,25-(OH)-D 浓度最高的组(>20 ng/ml 或 >30 ng/ml; >50 nmol/L 或 >75 nmol/L)的女性患乳腺癌的风险为 15%,与 25-(OH)-D 浓度最

低的组(<10 ng/ml 或 <20 ng/ml; <25 nmol/L 或 <50 nmol/L)相比降低了 35%^[16]。25-(OH)-D 浓度最低的绝经后女性的总体死亡率和癌症特异性死亡率高于浓度最高的绝经后妇女^[17], 风险比(hazard rate, HR)分别为 1.52[95%CI(1.22, 1.88)]和 1.74[95%CI(1.23, 2.40)]。然而, 维生素 D 缺乏与患卵巢癌风险增加无关, 对于其他妇科癌症也无确切结论。在英国生物库的前瞻性研究中, 与 25-(OH)-D 浓度 >20 ng/ml (>50 nmol/L)相比, 严重维生素 D 缺乏与全因死亡率和癌症相关死亡率增加相关。

关于补充维生素 D 对癌症发病率和癌症相关死亡率影响的研究存在异质性。补充维生素 D(剂量范围为每日 400 U 至每 4 个月 100 000 U, 通常为每日 2 000 U)可降低结直肠癌的发病率并延长患者的生存期^[18-19], 对肺癌、乳腺癌或卵巢癌的发病率没有显著影响。但美国预防服务工作组的最新系统综述并未显示维生素 D 对降低癌症发病率有任何有益影响(维生素 D 剂量范围为每日 400 U 至每月 100 000 U 或每 3 个月 150 000 U)。Cochrane Meta 分析报告维生素 D 可使癌症相关死亡率略有下降, 但仅在女性人群中进行的研究并未证实这一点^[13]。VITAL 研究也证实在 5.3 年的随访中, 每日摄入 2 000 U 剂量的维生素 D 补充剂有降低癌症相关死亡率的倾向[HR = 0.83, 95%CI(0.67, 1.02)], 如果不考虑该研究前两年的随访, 这种倾向性则更为显著[HR = 0.75, 95%CI(0.59, 0.96)]。

立场声明指出: 维生素 D 缺乏可能与几种癌症的发病率和死亡率增加有关, 如结直肠癌、肺癌和乳腺癌, 但与卵巢癌风险增加无关, 与其他妇科癌症之间的关系也并不确切。补充维生素 D 对癌症预后没有显著影响, 只会使癌症相关死亡率略有下降。

四、感染和炎症

维生素 D 缺乏与急性呼吸道感染和患自身免疫性疾病有关。维生素 D 缺乏可能会对免疫系统产生不利影响, 从而增加感染风险, 包括急性呼吸道感染和罹患许多自身免疫性疾病, 如风湿性关节炎、I 型糖尿病、炎症性肠病和自身免疫性甲状腺疾病等。严重维生素 D 缺乏也与呼吸系统疾病死亡率增加存在相关性。在 2019 年冠状病毒病(COVID-19)期间, 维生素 D 缺乏者的死亡率和住院率高于维生素 D 充足者^[20], 但维生素 D 对 COVID-19 感染风险无任何影响^[21]。

关于补充维生素 D 对急性呼吸道感染风险的影响, 研究数据并不一致。一项 Meta 分析显示无

论 25-(OH)-D 基线浓度如何, 补充维生素 D 都有适度的获益, 但仅限于剂量范围为每日 400~1 000 U、持续时间 ≤ 12 个月和入组时年龄 <16 岁的参与者[OR = 0.92, 95%CI(0.86, 0.99)]^[22]。而另一项最近的 Meta 分析却没有得出这种结论^[23]。

每日 2 000 U 的维生素 D 剂量可降低自身免疫性疾病患病风险, 但对类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、银屑病和自身免疫性甲状腺疾病的患病风险没有显著影响^[24]。

补充维生素 D 可将因 COVID-19 入住重症监护室的风险降低 54%~65%(单次剂量范围为 50 000~200 000 U, 维持剂量范围为每日 800 U 至每周 10 000 U 或每月 50 000 U), 但关于 COVID-19 感染风险和死亡率方面的研究结论并不一致^[25-27]。

立场声明提到: 维生素 D 缺乏与感染风险增加相关。补充维生素 D 可适度降低感染风险, 特别是进入重症监护室的风险。但必须强调研究设计、持续时间、人群和维生素 D 用量的高度异质性。

五、更年期症状

维生素 D 缺乏可能对睡眠障碍、抑郁、性和关节疼痛等产生负面影响。很少有研究考察维生素 D 缺乏对更年期症状(如血管舒缩)的影响。对 WHI 钙和维生素 D(WHI CAD)试验中的 530 名女性[平均年龄(66.2 ± 6.8)岁]进行的横断面分析显示, 调整年龄后, 25-(OH)-D 浓度与更年期症状(包括潮热、盗汗、心跳加速、睡眠障碍、情绪健康和精力/疲劳)之间无相关性。另一项关于绝经后女性($n = 210$)的横断面研究显示, 校正年龄和绝经持续时间后, 与无潮热症状的女性相比, 有潮热症状的女性维生素 D 缺乏症的患病率更高^[28]。绝经后女性的维生素 D 缺乏症还与睡眠障碍(包括睡眠质量差、睡眠持续时间短和嗜睡)、抑郁症(尤其是年龄 ≤ 60 岁的女性)和性功能障碍的患病率增加相关。

很少有研究探讨补充维生素 D 对绝经期症状(血管舒缩、神经认知、生理、性和泌尿生殖)的影响。来自 WHI CAD 试验的数据中, 17 101 名绝经后妇女(50~79 岁)被随机分到碳酸钙 1 000 mg 加维生素 D 400 U 组, 17 056 名到安慰剂组。该试验结果显示, 在更年期症状方面, 如睡眠障碍、情绪健康、精力/疲劳、潮热或盗汗, 无论是总体上还是个别方面, 两组之间没有显著差异。最近的一项随机对照研究显示, 与安慰剂相比, 服用异黄酮(剂量为每日 40 mg)、钙(剂量为每日 500 mg)、维生素 D(剂量为每日 300 U)

和菊粉(剂量为每日 3 g)治疗 12 个月后的女性在血管舒缩、性和体能方面评分均有所改善^[29]。维生素 D 补充剂对抑郁症以及睡眠质量没有明显改善作用。每天摄入维生素 D 2 000 U 对认知能力下降没有明显影响。但与安慰剂相比,无论是日剂量 1 000 U 的阴道栓剂,还是每周 60 000 U 的口服维生素 D 补充剂都可使绝经后生殖泌尿综合征患者受益^[30]。口服剂量为每周 40 000 U 的麦角钙化醇 12 周后,可使外阴阴道萎缩症状有所改善^[31]。

立场声明指出,维生素 D 缺乏可能与更年期症状(包括潮热、睡眠障碍、抑郁、性功能障碍)风险增加有关,但证据并不确凿,因为这些证据并非来自专门在绝经后妇女或有记录的维生素 D 缺乏症妇女中进行的研究。无论是作为一个总体还是作为个体症状,补充维生素 D 除了对外阴阴道萎缩症状有适度改善,对绝经期其他症状没有明显影响。

维生素 D 缺乏对绝经期骨骼和非骨骼健康的影响总结见表 1。

六、文献的批判性评价和未来展望

该立场声明分析了随机对照研究和观察性研究之间明显差异的原因,其中包括:绝大多数随机对照研究是在非维生素 D 缺乏的个体中进行的,但这些个体通常健康状况良好,患心血管疾病和骨折风险相对较低;对结局(如心血管疾病和癌症)有益的研究持续时间相对较短;在给予高间歇剂量的研究中,无法估计 25-(OH)-D 和甲状旁腺激素浓度潜在波动的作用。维生素 D 缺乏与不良健康结局之间的关联可能是由混杂因素或反向因果关系造成的:慢性疾病或临床前疾病或其他因素可能导致维生素 D 缺乏,反之亦然(例如,由于疾病或肥胖导致的身体缺乏活动可能会减少阳光照射)^[32-34]。

立场声明指出,25-(OH)-D 浓度 ≥ 20 ng/ml (≥ 50 nmol/L)为维持最佳骨骼健康所必需。当维生素 D 补充剂量为每日 800~2 000 U,且仅与钙(剂量范围为每日 1 000~1 200 mg)同时给药时,对严重维生素 D 缺乏的老年人[25-(OH)-D $< 10 \sim 12$ ng/ml ($< 25 \sim 30$ nmol/L)]而言,这种推荐摄入量具有适度的抗骨折和减少跌倒风险的作用,但需要高依从性和 > 3 年的持续剂量补充。对于 25-(OH)-D 浓度 > 20 ng/ml (> 50 nmol/L)且骨折风险较低的绝经后妇女补充维生素 D 并无益处。维生素 D 补充剂不推荐用于治疗绝经后症状(包括潮热、盗汗、抑郁、睡眠障碍、性功能障碍),以及心血管疾病或癌症的预防。

表 1 维生素 D 缺乏和维生素 D 补充对绝经后骨骼和非骨骼健康的影响

健康风险	与 25-(OH)-D 浓度的相关性	补充维生素 D 的效果
骨折风险	负相关性	只有与钙联合使用时 ↓; U 形效应的证据
骨密度	负相关性	↑/□
绝经后症状(总体)	无相关性	□ ^a
个体绝经相关症状(潮热、盗汗、心跳加速、情绪健康、精力/疲乏)	无相关性	□
关节疼痛	负相关性	□ ^a
睡眠障碍	结果不一致	□
抑郁	负相关性	□
性功能障碍	负相关性	□
外阴阴道萎缩	无相关性	↓
动脉高压	无相关性	□
甘油三酯	负相关性	↓
高密度脂蛋白胆固醇	正相关性	↓
总胆固醇	无相关性	□
低密度脂蛋白胆固醇	无相关性	□
代谢综合征	负相关性	↓
血糖	负相关性	↓
胰岛素抵抗	负相关性	↓
2 型糖尿病/前驱糖尿病	负相关性	↓ ^b
冠状动脉粥样硬化性心脏病	负相关性	□
卒中	负相关性	□
心血管疾病死亡率	负相关性	□
结直肠癌	负相关性	□
肺癌	负相关性	□
乳腺癌	负相关性(?)	□
卵巢癌、子宫内膜癌或宫颈癌	无相关性	□
癌症死亡率	负相关性	↓
急性呼吸道感染	负相关性	↓/□
自身免疫性疾病	负相关性	↓/□
COVID-19	负相关性	↓ ^c

注: ↓降低; □ 无影响; ? 不确定; a 维生素 D3 每日 18 400 U 与番茄红素、虾青素和柑橘生物类黄酮组合的益处; b 对于 BMI > 30 kg/m² 或 ≥ 60 岁且维生素 D 剂量 \geq 每日 1 000~2 000 U 的患者,存在有利效果的证据; c 补充维生素 D 可能会降低住院风险,但不会降低 COVID-19 的感染或死亡风险。

维生素 D 对非骨骼健康方面的效应可能需要较高的 25-(OH)-D 浓度 [$>30 \text{ ng/ml} (>75 \text{ nmol/L})$]。维生素 D 的生物利用度也会受到载体物质和肠道微生物的影响。与粉末或乙醇溶剂相比,以油溶剂为载体的 25-(OH)-D 浓度更高 (>4 倍)。25-(OH)-D 浓度的季节性变化与骨骼和非骨骼效应的潜在相互作用可能是另一个混杂因素。

该立场声明也提到了一些今后的研究应阐明的尚未解决的问题:需要对绝经后妇女进行维生素 D 缺乏症的筛查;开始补充维生素 D 的最佳 25-(OH)-D 阈值 [$<10 \text{ ng/ml} (<25 \text{ nmol/L})$ 、 $<20 \text{ ng/ml} (<50 \text{ nmol/L})$ 或 $<30 \text{ ng/ml} (<75 \text{ nmol/L})$];维生素 D 替代和维生素 D 补充之间的区别;每周或每日摄入的最佳剂量和持续时间;钙和维生素 D 联合的独特益处;获得在骨骼和非骨骼健康方面益处的最佳 25-(OH)-D 剂量范围(下限和上限)。

七、总结

维生素 D 缺乏,尤其是严重的维生素 D 缺乏,会损害绝经期骨骼健康,并与低 BMD 和骨折风险增加有关;维生素 D 缺乏可能会加重绝经期症状,尽管证据并不充分,也不是来自专门针对绝经后妇女的研究;维生素 D 缺乏与心血管危险因素增加有关,主要是代谢综合征、2 型糖尿病和血脂异常;维生素 D 缺乏,尤其是严重的维生素 D 缺乏,与心血管事件(冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中、死亡)、癌症(即结直肠、肺和乳腺)和感染(包括 COVID-19)风险增加独立相关。

关于维生素 D 补充,不同研究在研究人群、基线维生素 D 状况、维生素 D 剂量、钙的联合给药和干预持续时间方面存在异质性;剂量为每日 800~2 000 U(每日 20~50 μg)的维生素 D 仅在与钙(剂量范围为每日 1 000~1 200 mg)同时给药时才能有抗骨折的益处,尤其是对老年人群和严重维生素 D 缺乏者;随机对照研究没有显示维生素 D 补充剂对外阴阴道萎缩之外的绝经期症状的影响;补充维生素 D 可能对血脂和葡萄糖稳态有一定的益处;立场声明也指出,补充维生素 D 可略降低总体癌症相关死亡率,原因可能是维生素 D 的抗炎作用以及对肿瘤细胞的凋亡作用,但立场声明也提到补充维生素 D 对心血管事件或癌症预后的风险没有明显影响;补充维生素 D 可能降低 COVID-19 感染的严重程度(在感染风险和死亡率方面存在不一致)。

【参 考 文 献】

- [1] Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health[J]. *Maturitas*, 2023, 169: 2-9.
- [2] Lv QB, Gao X, Liu X, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 39849-39858.
- [3] Anagnostis P, Bosdou JK, Kenanidis E, et al. Vitamin D supplementation and fracture risk: evidence for a U-shaped effect[J]. *Maturitas*, 2020, 141: 63-70.
- [4] Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2018, 319: 1600-1612.
- [5] Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: a novel agent for reducing cardiovascular risk? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8: 720-730.
- [6] Ke L, Mason RS, Kariuki M, et al. Vitamin D status and hypertension: a review[J]. *Integr Blood Press Control*, 2015, 8: 13-35.
- [7] Bahadorpour S, Hajhashemy Z, Saneji P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and dyslipidemia: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies [J]. *Nutr Rev*, 2022, 81: 1-25.
- [8] Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, et al. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies[J]. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol*, 2012, 32: 2794-2802.
- [9] Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43: 1650-1658.
- [10] Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4: 765-776.
- [11] Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD007470.
- [12] O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, et al. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2022, 327: 2334-2347.
- [13] Cummings SR, Rosen C. VITAL findings - A decisive verdict on vitamin D supplementation[J]. *N Eng J Med*, 2022, 387: 368-370.
- [14] Feng Q, Zhang H, Dong Z, et al. Circulating 25-

- hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96: e8613.
- [15] Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: a meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies[J]. *Cri Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63: 1-17.
- [16] Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, et al. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 9039.
- [17] Vrieling A, Seibold P, Johnson TS, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival; influence of tumor characteristics and lifestyle factors? [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134: 2972-2983.
- [18] Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123: 1705-1712.
- [19] Xu Y, Qian M, Hong J, et al. The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36: 1329-1344.
- [20] Wang Z, Joshi A, Leopold K, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin. Endocrinol(Oxf)*, 2022, 96: 281-287.
- [21] Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis [J]. *Cri Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62: 1308-1316.
- [22] Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 276-292.
- [23] Cho HE, Myung SK, Cho H. Efficacy of vitamin D supplements in prevention of acute respiratory infection; a meta-analysis for randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 818.
- [24] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial [J]. *BMJ*, 2022, 376: e066452.
- [25] Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of vitamin D supplementation on COVID-19 related outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 2134.
- [26] Tentolouris N, Samakidou G, Eleftheriadou I, et al. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38: e3517.
- [27] Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Expert Rev Anti infect Ther*, 2022, 20: 907-913.
- [28] Arslanca T, Korkmaz H, Arslanca SB, et al. The relationship between vitamin D and vasomotor symptoms during the postmenopausal period [J]. *Clin Lab*, 2020, 66. doi: 10. 7754/ Clin. Lab. 2019. 191116.
- [29] Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AMC, et al. Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *Prz Menopauzalny*, 2018, 17: 32-38.
- [30] Riaz H, Ghazanfarpour M, Taebi M, et al. Effect of vitamin D on the vaginal health of menopausal women: a systematic review [J]. *J Menopausal Med*, 2019, 25: 109-116.
- [31] Kamronrithisorn T, Manonai J, Vallibhakara SA, et al. Effect of vitamin D supplement on vulvovaginal atrophy of the menopause [J]. *Nutrients*, 2020, 12: 2876.
- [32] Anagnostis P, Paschou SA, Goulis DG. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risk [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2: 1281-1282.
- [33] Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations- an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18: 101.
- [34] Lucas A, Wolf M. Vitamin D and health outcomes: then came the randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2019, 322: 1866-1868.

[编辑:郭永]