УДК 615.21:616-008.9

[1]Кузнецова А.Ф., [2]Слободенюк Т.Ф.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой медицинский центр г.Читы», 5-ое поликлиническое подразделение, 672030, г. Чита, ул. Труда, 20;
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39-а.

Резюме. *Результаты исследований последних лет позволяют говорить о наличии пандемии дефицита витамина D. В многочисленных популяционных исследованиях была обнаружена взаимосвязь между ожирением и дефицитом витамина D.*
Одной из возможных причин развития дефицита витамина D при ожирении считают снижение его биодоступности за счет увеличения депонирования в жировой ткани и активации метаболизма с образованием неактивных форм витамина D, а также развитие неалкогольной жировой болезни печени, приводящей к снижению синтеза 25(OH)D в гепатоцитах.
Дефицит витамина D может способствовать прогрессированию ожирения или препятствовать снижению массы тела. В условиях дефицита витамина D развивается вторичный гипопаратиреоз, приводящий к компенсаторной активации синтазы жирных кислот в адипоцитах и стимуляции липогенеза. Витамин D снижает экспрессию гена этого фермента, тормозит дифференцировку и гипертрофию адипоцитов. Витамин D оказывает модулирующее влияние на экспрессию генов секреции лептина и адипокина.
Ожирение, особенно висцеральное, сопровождается развитием локального воспаления в жировой ткани. При нормальной концентрации витамина D в сыворотке крови уменьшается количество провоспалительных цитокинов в жировой ткани.
Ключевые слова: *витамин D, ожирение, адипокины, провоспалительные цитокины, воспаление.*

[1]Kuznetsova A. F., [2]Slobodenyuk T. F.

THE CORRELATION BETWEEN OBESITY AND DEFICIENCY OF VITAMIN D

[1]Regional Medical Center, 5-th Outpatient Department, 20, Trud St., Chita, 672030;
[2]Chita State Medical Academy, 39A, Gorky street, Chita, 672000

Abstract. *The results of recent studies show a pandemic of vitamin D deficiency. However in numerous studies an obesity and vitamin D deficiency correlation was found.*
One of the possible reasons of the vitamin D deficiency growth in obesity is its bioavailability decrease due to a depositing increase of fatty tissue and metabolism activation with the inactive forms of vitamin D. The obesity is accompanied with the development of non-alcoholic fatty liver disease leading to a decrease in the synthesis of 25 (OH) D in hepatocytes.
Vitamin D deficiency can contribute to the obesity development or prevention of weight loss. The vitamin D deficiency results to a secondary hypoparathyroidism development, a compensatory activation of fatty acid synthase in adipocytes and lipogenesis stimulation. Vitamin D reduces the expression of this enzyme gene, inhibits the differentiation and hypertrophy of adipocytes. Vitamin D has a modulating effect on the expression of leptin and adipokin secretion genes.
The obesity especially visceral is accompanied with the development of local inflammation in adipose tissue/ When the level of vitamin D is normal the number of pro-inflammatory cytokines is decreased in the adipose tissue.
Key words: *vitamin D, obesity, adipokines, pro-inflammatory cytokines, inflammation.*

На протяжении последних десятилетий представления о роли витамина D в организме человека значительно изменились. Проведенные исследования свидетельствуют, что витамин D не только регулирует фосфорно-кальциевый метаболизм, но и участвует в процессах клеточной дифференцировки, апоптоза, нейропротекции, иммунного ответа [1, 2]. Появляется все больше доказательств его потенциальной роли в профилактике различных хроничес-

ких неинфекционных заболеваний. При нормальном уровне витамина D в сыворотке крови, отмечается снижение риска развития сахарного диабета 2 типа на 55% (9 исследований), сердечно-сосудистых заболеваний на 33% (16 исследований), метаболического синдрома на 51% (8 исследований) [3]. Однако исследования обеспеченности витамином D населения в различных странах показали высокую распространенность его недостаточности и дефицита, как в северных, так и южных регионах. На сегодняшний день недостаточность витамина D затрагивает значительную часть населения мира, включая детей, подростков, взрослых, беременных, кормящих женщин и пожилых людей. Дефицит витамина D в настоящее время наблюдается более чем у 1 млрд. человек в мире. Во многих странах мира дефицит витамина D рассматривают как «немую эпидемию» [4, 5].

Ожирение является еще одной серьезной проблемой современного здравоохранения. В последние десятилетия отмечается экспоненциональный рост его распространенности, приобретающий в большинстве стран характер неинфекционной пандемии [6, 7]. По данным экспертов ВОЗ, в 2014 г. более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а свыше 600 млн. человек страдали от ожирения, избыточный вес/ожирение имели 43 млн детей до 5 лет. Предполагается, что к 2030 г. количество взрослых людей с ожирением достигнет 1,12 млрд., а 2,16 млрд. будет иметь избыточный вес, число детей с ожирением достигнет 60 млн. [8, 9].

В структуре ожирения более 95% случаев составляет первичное ожирение, представляющее собой самостоятельное заболевание. Столь интенсивный рост числа лиц, страдающих ожирением, обусловлен увеличением потребления высококалорийных продуктов, в том числе фастфуда и сладких газированных напитков. За период с 1970-х по середину 1999-х гг. было отмечено значимое повышение потребления высококалорийной пищи как составляющей ежедневного рациона с 20% до 40%, что было подтверждено в эпидемиологических исследованиях [10]. К факторам, способствующим развитию ожирения, относится также сокращение времени и характера физической активности в сторону гиподинамии, урбанизация образа жизни в целом. Мировые и российские эксперты отмечают, что ущерб от ожирения сопоставим с ежегодными потерями экономики из-за вооруженных конфликтов или из-за курения. По данным, опубликованного доклада консалтинговой компании McKinseyGlobalInstitute, борьба с ожирением обходится населению Земли в 2 трлн долларов ежегодно. Каждый год от болезней, связанных с излишним весом или ожирением, умирает 2,6 млн. человек. По разным данным, у 4% населения ежегодно снижается качество жизни, 4% населения Земли становятся инвалидами. Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, гипертонии, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение часто приводит к ухудшению качества жизни и депрессии [8]. Такие данные заставляют рассматривать ожирение как серьезную медико-социальную проблему. Очевидно, что поиск причин столь стремительного нарастания избыточной массы тела в популяции и попытки ограничить или как минимум снизить темпы роста распространенности ожирения находятся в фокусе внимания различных специалистов.

Источники витамина D и его метаболизм в организме человека. Витамин D традиционно относится к группе жирорастворимых витаминов. Однако, в отличие от всех других витаминов, он не является собственно витамином в классическом смысле. Это обусловлено рядом свойств: нативный витамин D не проявляет биологическую активность; не является кофактором ни одного из известных ферментов; самостоятельно синтезируется в организме; за счет двухступенчатого метаболизма в организме он превращается в активную форму; действие активной формы витамина D проявляется далеко от места своего непосредственного образования; он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих органов и тканей. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, поэтому и получил название D-гормон [11].

Метаболизм витамина D хорошо изучен. Существуют два пути поступления витамина D в организм: с пищей и путем образования в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей.

С пищей в организм человека поступает витамин D в виде эргокальциферола (D_2). Основными его поставщиками являются продукты из злаковых растений, сливочное масло, молоко, яичный желток, печень трески, тунца, тюленя. Попав в организм, эргокальциферол всасывается в тонком кишечнике с помощью желчных кислот. Большая его часть попадает в лимфу с хиломикронами, но довольно значительная часть всасывается непосредственно в воротную вену печени. Витамин D_2 метаболизируется с образованием производных, оказывающих сходное с метаболитами витамина D_3 действие. С пищей витамин D поступает в относительно небольших количествах – не более 5-10% от потребности. Поэтому некоторые авторы (Lawson D., 1979) указывают, что потребляемый с пищей витамин D можно не принимать в расчет при выяснении причин дефицита витамина D.

Основной источник витамина D– эндогенное образование витамина D_3. Это достаточно сложный процесс, состоящий из нескольких стадий. На первом этапе происходит биосинтез сквалена и холестерина, затем холестерин превращается в 7-дегидрохолестерин (провитамин D_3),который находится в глубоких слоях эпидермиса. 7-дегидрохолестерин содержит конъюгированную систему двойных связей в В-кольце. Под влиянием коротковолнового (290–315 нм) ультрафиолетового облучения спектра В инициируется целая серия реакций, приводящая к расщеплению связи В-кольца стероидного ядра в положении C_9-C_{10}, с образованием превитамина D_3, имеющего уже секостероидную структуру. Превитамин D_3 образуется быстро, и его концентрация достигает максимума уже через несколько часов после воздействия ультрафиолетового света. Это время зависит от пигментации эпидермиса, возраста кожи и интенсивности облучения. Превитамин D_3 под влиянием тепла изомеризуется в витамин-препрогормон D_3 (холекальциферол). Образовавшийся в коже холекальциферол и поступивший с хиломикронами из кишечника эргокальциферол с помощью витамин D-связывающего белка (BDCБ) переносится в печень, где при участии фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1, CYP2R1) осуществляется первое гидроксилирование его молекулы в положении C_{25}. В результате образуется прогормон 25-гидроксивитамин D (кальцидиол или эркальцидиол) - 25(OH)D. Гидроксилирование витамина D в печени представляет собой полностью субстратзависимый процесс [11].

Образующийся 25(OH)D является основной циркулирующей формой витамина D. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является отражением D-витаминного статуса организма. Единых данных относительно оптимального уровня 25(OH)D, измеряемого в сыворотке крови, нет. Однако, по мнению большинства экспертов, уровни витамина 25(OH)Dв плазме крови более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л) соответствуют нормальному содержанию витамина D, уровни 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) – недостаточности витамина D, уровни 10-20 нг/мл (27-50 нмоль/л) – дефициту витамина D, а уровни менее 10 нг/мл (менее 27 нмоль/л) – глубокому дефициту и авитаминозу [12].

Образовавшийся 25(OH)D связывается с сывороточным BDCБ и транспортируется к почкам. Дальнейший путь превращения 25(OH)D происходит в клетках проксимальных канальцев почек под действием митохондриальных оксидаз – 24-гидроксилазы и 1α- гидроксилазы. Гидроксилирование 25(OH)D приводит к образованию гормональной формы витамина D_3 – $1,25(OH)_2D_3$ или альтернативного метаболита – $24,25(OH)_2D_3$. 1α–гидроксилаза присутствует также в эпидермисе, плаценте, костях, макрофагах, предстательной железе, головном мозге, небольшие ее количества присутствуют также в молочной железе, легких. Тем не менее, почки остаются главным источником $1,25(OH)_2D_3$ в крови. Продукцию этого метаболита почками стимулируют паратиреоидный гормон (ПТГ), на концентрацию которого в крови в свою очередь по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D_3, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на 1α-гидроксилазу и процесс 1α-гидроксилирования оказывают и другие факторы. К числу этих факторов относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, гормон роста через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), а ингибирует активность 1α-гидроксилазы высокие уровни кальция и фосфата в сыворотке, глюкокортикостероидные гормоны, фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23).

Гормональная форма витамина D оказывает многообразные биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими витамин D-рецепторами (VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов. Рецепторы к 1,25-дигидроксивитамину D_3 (VDR) обеспечивают способность генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях. В настоящее время считается, что витамин D через свои рецепторы участвует в регуляции примерно 10% всех генов человека. Этим объясняется многообразие эффектов витамина D в периферических органах и тканях. На уровень 25(OH)D в сыворотке крови оказывают влияние пигментация кожи, инсоляция, географическая широта территории постоянного проживания, время года, использование закрытой одежды и солнцезащитных кремов, пожилой возраст, характер питания, прием медикаментов, синдром мальабсорбции. В настоящее время группой риска по дефициту витамина D считаются также лица, страдающие ожирением.

Ожирение – один из факторов дефицита витамина D в крови. В последние годы многочисленные популяционные исследования в различных этнических и возрастных группах обнаружили взаимосвязь между ожирением и дефицитом витамина D [13]. В больших когортных исследованиях было показано, что повышение процента жировой массы и высокие значения индекса массы тела (ИМТ) имеют высокую отрицательную корреляцию с уровнем 25(OH)D в сыворотке. Было выявлено, что одна «лишняя» единица ИМТ способствует снижению уровня 25(OH)D на 1,15% [14].

Популяционное исследование, проведенное в Норвегии, также показало наличие стойкой обратной корреляции повышения ИМТ с уровнем 25(OH)D в сыворотке. Более 50% норвежских детей и подростков с избытком массы тела имели низкий уровень сывороточного 25(OH)D, а у 19% отмечался дефицит витамина D [15]. По данным Национального исследования питания и здоровья (2003–2006 гг.), распространенность дефицита витамина D, определявшегося как уровень 25(OH)D< 20 нг/мл, среди детей с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением и тяжелым ожирением в США составляет 21, 29, 34 и 49% соответственно [16].

Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D является очевидной, однако причинно-следственные отношения между ними остаются плохо изученными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жировой ткани на уровень витамина D в сыворотке крови, с другой стороны, дефицит витамина D рассматривают в качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования ожирения.

Наиболее часто дефицит витамина D испытывают лица, страдающие морбидным ожирением (до 60% случаев). Первой и до настоящего времени наиболее популярной гипотезой, почему на фоне ожирения снижается уровень кальцидиола, является точка зрения, что жировая ткань поглощает жирорастворимый витамин D. Чтобы уточнить механизмы, приводящие к дефициту витамина D при ожирении, Wortsman J. и соавт. изучили сывороточную концентрацию D_2, D_3 и 25(OH)D у лиц с ожирением и нормальной массой тела в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола (50000 МЕ) [17]. В исследовании приняли участие 19 здоровых лиц (ИМТ≤25) и 19 лиц с ожирением (ИМТ>30). Все пациенты были европеоидами и имели тип кожи II и III. В норме пик сывороточной концентрации витамина D_3 наблюдается через 24 часа после воздействия ультрафиолетового излучения, поэтому пробы крови брали за час до ультрафиолетового облучения и спустя сутки. Изменения концентрации витамина D_3 в течение этого периода характеризуют синтез витамина в коже и транспорт его из кожи в кровоток. Базальные концентрации витамина D_3 при ожирении и в группе контроля значимо не различались. Однако при ожирении прирост концентрации витамина D_3 после ультрафиолетового облучения был существенно ниже, чем в группе контроля (6,7±1,4 нг/мл vs 15,3±2,1 нг/мл, p=0,0029). То есть, несмотря на то, что при ожирении площадь поверхности тела больше, увеличение концентрации витамина D_3 после УФ-облучения при ожирении оказалось на 57% ниже, чем у лиц без ожирения.

В ряде исследований, проведенных в 80–90-е годы, было показано, что содержание в коже предшественника витамина D_3 7-дегидрохолестерола при ожирении не изменяется, так же как не страдает сам процесс образования витамина [18]. То есть снижается транспорт из

кожи в кровь. Можно предположить, что при ожирении подкожный жир растворяет в себе большее количество витамина, продуцируемого в коже.

Оценка биодоступности витамина D_2 при пероральном приеме проводилась следующим образом: после забора крови натощак пациенты получали 50000 МЕ эргокальциферола и не принимали пищу в течение последующего часа. Забор крови проводился спустя 6, 10 и 24 часа после приема эргокальциферола. Различий в базальном уровне D_2 и D_3 между группами не отмечалось. Однако исходный уровень 25(OH)D на фоне ожирения был снижен, а уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) повышен. Пиковые концентрации витамина D_2 были практически одинаковыми, тогда как кинетика 25(OH)D имела существенные отличия: его пиковая концентрация после перорального назначения эргокальциферола была значимо ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, что подобный механизм (то есть депонирование витамина в большом объеме жировой ткани) отвечает и за снижение биодоступности витамина D_2, поступающего с пищей. Таким образом, при статистической обработке были выявлены две наиболее выраженные корреляции между массой тела и пиковой концентрацией витамина D_2 после приема per os, и между массой тела, концентрацией витамина D_3 после ультрафиолетового облучения.

Подтверждением гипотезы о том, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении является следствием тканевого перераспределения в большом объеме жировой ткани, являются и результаты работы, проведенной Arunabh S. и соавт. [19]. В этой работе была изучена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин. В результате обследования 410 женщин с ИМТ от 17 до 30 была установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D.

Другими же исследователями было показано, что у пациентов с ожирением через один месяц после проведенного баллонирования желудка наблюдалось транзиторное повышение уровня 25(OH)D в крови. Вместе с тем спустя один год от момента хирургического вмешательства концентрация витамина D возвращалась к исходным значениям. Таким образом, результаты исследований подтверждают возможность депонирования 25(OH)D в жировой ткани и кратковременное повышение его уровня в крови в результате снижения веса.

Еще одна возможная причина снижения уровня витамина D у пациентов с ожирением заключается в малоактивном образе жизни, который они ведут, и пониженной инсоляцией по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес, что, безусловно, негативно сказывается на этапе образования предшественников витамина D в коже [13].

Наличие в адипоцитах рецепторов к витамину D и специфических ферментов, участвующих в его метаболизме, увеличивает возможность снижения его биодоступности за счет катаболизма витамина D в жировой ткани с образованием его неактивной формы – 24,25-дигидроксивитамина D.

В дополнении к этому, ожирение часто сопровождается развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), приводящей к снижению скорости синтеза 25(OH)D в гепатоцитах. TargherG. и соавт. указывают на тот факт, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови находится в обратной пропорциональной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [20]. В другом исследовании было выявлено, что уровень витамина D в среднем на 9 нг/мл был ниже у детей со стеатогепатитом, чем у детей НАЖБП в стадии жирового гепатоза, и на 9 нг/мл ниже у детей с 2 степенью фиброза по сравнению с нулевой степенью [21].

В последние годы установлено, что жировая ткань, долгое время считавшаяся резервной тканью, оказалась полноценным эндокринным органом. Жировые клетки, а также клетки сосудистой стромы жировой ткани участвуют в высвобождении молекул, обладающих аутокринными и паракринными эффектами. Адипоциты выделяют лептин и адипонектин, гормоны, участвующие в контроле гомеостаза энергии. Оказалось, что лептин может проявлять отрицательное воздействие на ферменты конечного этапа синтеза кальцитриола в почках, на синтез активной формы витамина D в периферических тканях, в том числе и в жировой ткани [2].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что ожирение может способствовать снижению образования витамина D, увеличению его депонирования и ускоренному разрушению в адипоцитах, что ведет к уменьшению концентрации кальцидиола в сыворотке крови. Это сопровождается не только снижением эффектов витамина D, но и может оказывать непосредственное влияние на количество жировой ткани или, по крайней мере, препятствовать снижению массы тела. Исследования последних лет подтвердили, что прием витамина D может способствовать снижению массы тела, уменьшению риска осложнений ожирения и сопровождающих его заболеваний, хотя имеющиеся к настоящему времени данные противоречивы. Еще в 1987 г. в исследованиях S. Ljunghall и соавт. было установлено, что лица, получавшие малые дозы витамина D, имели более низкую массу тела, чем группа сравнения, получавшая плацебо [22]. В исследованиях R.Ortega и соавт. показано, что в ходе наблюдения за женщинами с ожирением, получавшими лечение низкокалорийной диетой, исходно высокий уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ассоциирован с более успешным снижением веса, чем у лиц с низким уровнем витамина D [23]. Схожие результаты были отмечены D. Teegarden и соавт., которые оценили эффективность низкокалорийной диеты у лиц с ожирением в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Было установлено, что при использовании низкокалорийной диеты исходно высокий уровень витамина D был предиктором эффективного снижения массы тела через 12 недель лечения [24].

В то же время в других исследованиях достоверной взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и степенью снижения веса выявлено не было. Так, M. Sneve и соавт. сообщили об отсутствии значимого снижения веса у 400 больных с избыточным весом и ожирением, которые в течение года принимали большие дозы витамина D [25]. Рандомизированное клиническое исследование эффективности назначения витамина D подросткам с ожирением показало, что прием 4000 МЕ/сутки витамина D_3 в течение 6 месяцев значительно повышает чувствительность к инсулину [26]. Лечение холекальциферолом в течение 1 года положительно влияет на показатель гликемии натощак и уровень диастолического АД, но не приводит к значительным изменениям ИМТ [27].

Механизмы влияния витамина D на жировую ткань. В условиях дефицита витамина D в выворотке крови возрастает уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). По данным ряда исследователей, встречаемость вторичного гиперпаратиреоза у лиц с морбидным ожирением достигает 50%. В современной литературе дискутируется вопрос влияния ПТГ, как потенциально более значимого фактора, чем витамин D, на метаболические отклонения. Но на сегодняшний день не накоплено достаточно информации для подтверждения этой теории, а данные исследований противоречивы [1, 28]. ПТГ оказывает стимулирующее влияние на активность 1-αгидроксилазы, способствуя компенсаторному повышению цитозольного 1,25(OH)D и Ca^{2+}. Цитозольный кальций повышает синтез и активность синтазы жирных кислот. Это приводит к активации процессов липогенеза и торможению процессов липолиза, дальнейшему нарастанию степени ожирения, поддержанию порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Вторичный гиперпаратиреоз может быть предиктором инсулинорезистентности, ассоциированной с недостатком витамина D [1].

Имеются исследования, указывающие, что статус витамина D может модифицировать эффекты гена, ассоциированного с ожирением (FTO) у детей. Обследование 1088 детей в возрасте до 10 лет в западной Бразилии показало, что FTOrs9939609 связан с увеличением веса у детей и эффекты генотипа более выражены среди детей с дефицитом витамина D [29, 30].

Жировая ткань является гетерогенной тканью, которая включает в себя адипоциты, предшественники адипоцитов (преадипоциты), нервные окончания, кровеносные сосуды и лейкоциты. Весь этот комплекс получил название «стромально-сосудистый комплекс». При положительном энергетическом балансе количество жировой ткани неизбежно нарастает, меняются ее распределение, клеточный состав и функции. Увеличение объема жировой ткани в организме приводит к изменению ее физиологии, развитию гипертрофии адипоцитов, эктопическому отложению жира, гипоксии и хроническому стрессу, что в итоге приводит к нарушению секреции адипокинов. Именно гипертрофия адипоцитов является ключевым зве-

ном потери чувствительности клеток к инсулину. Исследования, проведенные in vitro, показали, что 1,25(OH)D тормозит дифференцировку адипоцитов. Кроме того, оказалось, что 1,25(OH)2D подавляет экспрессию гена фермента синтетазы свободных жирных кислот, являющейся важным компонентом липогенеза.

Жировая ткань является источником адипокинов (лептина, адипонектина и др.), которые оказывают влияние на углеводный и жировой обмен. В исследованиях белкового спектра у детей с ожирением, имеющих дефицит витамина D и нормально им обеспеченных, выявлено прямое влияние кальцитриола на повышение уровня адипонектина, что позволяет сделать вывод о том, что адипонектин является ключевым во взаимном влиянии витамина D и прогрессировании ожирения у детей. Адипонектин играет важную роль в нивелировании атеросклероза, хронического воспаления, некоторых кардиометаболических факторов риска [31]. В исследованиях in vitro витамин D выражено ингибировал секрецию лептина жировой тканью [32]. По мнению большинства авторов, адипокины (лептин, адипонектин) – важный предиктор чувствительности к инсулину, опосредованно снижающий глюконеогенез в печени, повышающий транспорт глюкозы в мышцы, коррелирующий со снижением уровня витамина D и находящийся в обратной зависимости с инсулинорезистентностью (ИР).

В последние годы было продемонстрировано, что при ожирении происходит интенсивная инфильтрация макрофагами стромально-сосудистого комплекса и активация процессов воспаления в жировой ткани. Миграция макрофагов в жировую ткань возникает в результате повышения концентрации свободных жирных кислот в адипоцитах, выработки адипоцитами моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и α4-интегрина, облегчающих адгезию макрофагов к эндотелиальной стенке и дальнейшему прохождению их через эндотелиальный барьер. Повышенная секреция лептина адипоцитами также способствует увеличению количества макрофагов в жировой ткани, облегчая их проникновение посредством стимуляции ангиогенеза [33, 34]. Накопление макрофагов происходит в висцеральном пуле жировой ткани. Макрофаги, мигрирующие в жировую ткань, проходят дифференцировку, при этом направление их дифференцировки зависит от объема жировой ткани и, соответственно, концентрации генерируемых ею адипокинов. При избытке жировой ткани происходит M1-трансформация (дифференцировка) макрофагов под воздействием T1-хелперов и IFN-γ. M1-макрофаги являются провоспалительными и секретируют TNF-α, IL-6, IL-1β. Провоспалительные цитокины включают внутриклеточные пути воспаления, что приводит к активации JanN-концевой киназы-1 (JNK1) и ингибитора κβ-киназы-β (IKKβ). IKKβ фосфорилирует ингибитор ядерного фактора (NF-κβ), что позволяет NF-κβ транслоцироваться в ядро и активировать воспалительные медиаторы. Напротив, Т-хелперы 2 типа продуцируют противовоспалительные интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13, которые активизируют M2-трансформацию макрофагов. M2-макрофаги секретируют противовоспалительные медиаторы – IL-10. Накопление макрофагов в жировой ткани и их воспалительная активность с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением являются ключевым звеном патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа, кардиоваскулярной патологии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При воспалении адипоциты выделяют в большом количестве белки острой фазы, включая С-реактивный белок.

Сравнительно недавно было доказано наличие в жировой ткани Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов, которые играют важную роль в подавлении воспаления [35, 36]. Treg в норме составляют до 50–70% всех CD4+-клеток жировой ткани, в отличие от других тканей (включая селезенку, лимфатические узлы, легкие, печень), в которых численность Treg в норме не превышает 15% всех CD4+ лимфоцитов. Примечательно, что висцеральная жировая ткань отличается высокой аккумуляцией Treg по сравнению с подкожным жировым депо. Однако при развитии ожирения их количество значительно снижается. Было показано, что Treg в жировой ткани составляют отдельную клеточную субпопуляцию, отличную от Treg, обнаруживаемых на периферии и других тканях [35]. Treg-лимфоциты висцеральной жировой ткани отличаются высокой экспрессией PPAR-γ, который является важным молекулярным регулятором их функциональной активности. При стимуляции PPAR-γ-рецепторов

содержание Treg в жировой ткани увеличивается [37]. При висцеральном ожирении характерна повышенная экспрессия рецептора PPAR-α, активация которого приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов IFN-γ и TNF-α, в то время как рецепторы PPAR-γ участвуют в подавлении воспаления [38]. Специфичность Т-клеточных рецепторов (TCR) на Treg-лимфоцитах жировой ткани отличается от Treg на периферии и в лимфоидных органах, а также от TCR нерегуляторных клеток жировой ткани. Перенос Treg-лимфоцитов мышам с ожирением приводил к увеличению чувствительности к инсулину у животных, в то время как инактивация Treg вызывала спонтанное нарушение внутриклеточной передачи сигнала инсулина в жировой ткани, печени и мышцах [35].

Исследование in vitro показало, что протективное действие Treg в отношении инсулинорезистентности может быть связано с их способностью продуцировать IL-10 и таким образом подавлять локальное воспаление в жировой ткани [39]. M2-трансформация макрофагов всегда происходит под действием Treg клеток и с помощью IL-4.

Обычно количество Treg-лимфоцитов обратно взаимосвязано с количеством Т-лимфоцитов-хелперов 17-го типа (Th17-лимфоцитов), обладающих провоспалительными свойствами. Факторы дифференцировки Th17 и Treg обладают антагонистической природой, их экспрессия является взаимоисключающей. До недавнего времени сведения о Th17 в жировой ткани отсутствовали. Однако в последних публикациях появились данные, свидетельствующие об избыточной активации Th17 в жировой ткани при ожирении. Так, у мышей на диете с высоким содержанием жиров было зарегистрировано увеличение содержания CD4+IL-17+-Т-клеток в жировой ткани [39]. Стволовые клетки жировой ткани при добавлении к фракции мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (фракция включала все клетки крови с несегментированными ядрами: лимфоциты и моноциты) in vitro способствовали увеличению секреции IL-17. Кроме того, секреция IL-17 свойственна клеткам из стромально-сосудистой фракции жировой ткани пациентов с ожирением, но отсутствует у лиц с нормальным весом. Это свидетельствует в пользу активации Th17-лимфоцитов при ожирении. При этом количество Th17-лимфоцитов увеличивается исключительно в висцеральной жировой ткани «метаболически компрометированных» лиц с ожирением, в то время как у пациентов с ожирением и нормальным метаболическим профилем, а также у пациентов с нормальным весом активации Th17 выявлено не было [40]. Висцеральное ожирение сопровождается развитием локального воспаления в жировой ткани, при котором снижаются выработка адипонектина и содержание противовоспалительных Treg лимфоцитов, а продукция лептина и провоспалительных Th17-лимфоцитов, напротив, увеличивается. Это способствует развитию инсулинорезистентности и окислительного стресса и приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска [36].

Несколько исследований in vitro показали, что кальцитриол ингибирует хроническое воспаление в жировой ткани [41, 42]. В работе Gunasekar P. и др. обнаружено, что у свиней с уровнем 25(OH)D в сыворотке выше 30 нг/мл наблюдалось уменьшение провоспалительных макрофагов M1 и увеличение противовоспалительных макрофагов M2 в эпикардиальной жировой ткани. Это может быть связано с угнетением витамином D выработки IFN-γ, что тормозит дифференцировку макрофагов в тип M1 [43].

В работе KaiYin и соавт. [44] показано, что дефицит витамина D являлся причиной увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в эпикардиальной жировой ткани, которая в сочетании с увеличением воспалительного клеточного инфильтрата, подтверждает противовоспалительное действие витамина D в эпикардиальной жировой ткани. В исследованиях in vitro показано, что агонисты VDR снижают провоспалительную продукцию цитокинов человеческими мононуклеарными клетками крови [45].

Иммуномодулирующая роль витамина D проявляется в подавлении выработки MCP-1, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-17, IL-1β в моноцитах, в увеличении числа Treg клеток, играющих решающую роль в подавлении иммунного ответа Т-эффекторных клеток [46]. Повышение числа Treg клеток, вероятно, связано с увеличением экспрессии ядерного рецептора PPAR-γ под влиянием витамина D [47].

Цитокины, продуцируемые Т-клетками, также контролируют метаболизм витамина D в макрофагах. Например, IFNγ-цитокинТ-хелпера - повышает концентрацию в макрофагах CYP27B1, стимулирующего превращение $25(OH)D_3$ в его активный метаболит – кальцитриол, а цитокины Th2 (ИЛ-4), напротив, инициируют превращение $25(OH)D_3$ в неактивный метаболит $24,25(OH)2D_3$. Витамин D уменьшает высвобождение цитокинов и воспаление висцеральной жировой ткани посредством ингибирования передачи сигналов активированного ядерного фактора NF-κβ [48]. Кальцитриол при взаимодействии с VDR действует непосредственно на Т-лимфоциты и ингибирует их пролиферацию. Исследования NHANESIII продемонстрировало, что при сывороточном уровне кальцидиола выше 21 нг/мл снижается концентрация С-реактивного белка [49].

Дендритные клетки (ДК) являются наиболее высокоиммуногенными антиген-презентирующими клетками. Как известно, VDR экспрессируются макрофагами и дендритными клетками, что позволяет предположить, что витамин D играет важную роль в модуляции воспалительных ответов. И те, и другие клетки экспрессируют ферменты витамина D — 25- и 1α-гидроксилазу. Ряд исследований показали, что с помощью VDR кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность ДК человека [50]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения толерогенных свойств ДК с помощью кальцитриола включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86); увеличение ингибирующих иммуноглобулинподобных транскриптов-3 и повышение секреции лиганда хемокина 22 и IL-10. Улучшение толерогенных свойств ДК кальцитриолом приводит к стимуляции Treg клеток.

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что пациенты с ожирением имеют низкую концентрацию витамина D в крови, между тем причинно-следственные взаимосвязи между этими состояниями до настоящего времени остаются до конца не выясненными. Однозначного ответа на вопрос, является ли дефицит витамина D пусковым механизмом увеличения массы жира или следствием ожирения, до сих пор не получено. Дальнейшие исследования, возможно, позволят расширить имеющиеся представления о патогенетических механизмах взаимодействия ожирения и дефицита витамина D.

Список литературы:

1. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Витамин D, ожирение и риск кардиальных нарушений у детей. Артериальная гипертензия. 2015. 21 (1). 48-58.
2. Егшатян Л.В. Неклассические эффекты витамина D. Ожирение и метаболизм. 2018. 15 (1). 12-8. doi: 10.14341/omet2018112-18.
3. Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. Сахарный диабет. 2018. 21 (4). 301-6. doi: 10.14341/DM9583.
4. Бизунок Н.А., Крючок В.Г., Агейчик О.Г. Современные представления о дефиците витамина D, средствах его профилактики и лечения. Лечебное дело. 2017. 2. 14-23.
5. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018. 21 (4). 32-7. doi: 10.17116/profmed201821432.
6. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Малявская С.И., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Иванова А.В., Атанесян Р.А., Темирханова И.В. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии (Часть 1.) Медицинский совет. 2017. 19. 214-20. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220.
7. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции. Ожирение и метаболизм. 2018. 15 (2). 11-6. doi: 10.14341/omet9491.

8. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994-2012 гг. Вопросы питания. 2015. 84 (3). 57-60.
9. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. Ожирение и метаболизм. 2018. 15 (2). 17-22. doi: 10.14341/omet8782.
10. Журтова И.Б., Иванова М.З. Проблемы рационального питания детей и подростков и сопутствующие им эндокринные нарушения. Фарматека. 2018. 4. С. 54-8.
11. Шестерикова В.В., Иванова И.Е., Стержанова Н.В. Современный взгляд на витамин D. Лечение и профилактика. 2014. 9 (1). 57-61.
12. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М. 2015. 75.
13. Шмонина И.А., Андреева А.Т., Байрамов А.А., Беляева О.Д., Каронова Т.Л. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения. Consilium Medicum. 2016. 4. 49-52.
14. Vimaleswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T., Cooper J.D., Dastani Z., Li R., Houston D.K., Wood A.R., Michaëlsson K. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional. Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013. 10 (2). e1001383. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383.
15. Lagunova Z., Porojnicu A.C., Lindberg F.A., Aksnes L., Moan J. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight. Pediatr. Diabetes. 2011. 12 (2). 120-6. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00672.x.
16. Turer C.B., Lin H., Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. Pediatrics. 2013. 131 (1). 152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
17. 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. 72 (3). 690-93. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
18. Need A., Morris H., Horowitz M. Effects of skinthikness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 1993. 58 (6). 882–85. doi: 10.1093/ajcn/58.6.882.
19. Arunabh S., Pollak S., Yeh J., Aloia J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. 88 (1). 157–61. doi: 10.1210/jc.2002-020978.
20. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2007. 17 (7) 517–24. doi: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002.
21. Mohamed A.A., Abdel G.M., Hakeem G.L., Mostafa A., Khattab R.A., Abdalla A.M., Fotoh L.E., Mazary A.A., Sayed M.A., Fadil A.M. Assessment of Vitamin D status in a group of Egyptian children with non alcoholic fatty liver disease (multicenter study). Nutr. Metab. (Lond). 2016. 19. 43-53. doi: 10.1186/s12986-016-0112-z.
22. Ljunghall S., Lind L., Lithell H., Skarfors E., Selinus I., Sørensen O.H., Wide L. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-age men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. Acta. Med. Scand. 1987. 222. 361–7.doi: 10.1111/j.0954-6820.1987.tb10684.x.
23. Ortega R.M., Lopez-Sobaler A.M., Aparicio A., Bermejo L.M., Rodríguez-Rodríguez E., Perea J.M., Andrés P. Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2009. 79. 71–7. doi: 10.1024/0300-9831.79.2.71.
24. Teegarden D., White K.M., Lyle R.M., Zemel M.B., Van Loan M.D., Matkovic V., Craig B.A., Schoeller D.A. Calcium and diary product modulation of lipid utilization and energy expenditure. Obesity. 2008. 16. 1566–72. doi: 10.1038/oby.2008.232.
25. Sneve M., Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. Eur. J. Endocrinol. 2008. 159 (6). 675–84. doi: 10.1530/EJE-08-0339.
26. Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., Peterson C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2013. 97 (4). 774-81. doi: 10.3945/ajcn.112.050013.

27. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. PLoS ONE. 2014. 9 (1). e83685. doi: 10.1371/journal.pone.0083685.
28. Bellan M., Guzzaloni G., Rinaldi M., Merlotti E., Ferrari C., Tagliaferri A., Pirisi M., Aimaretti G., Scacchi M., Marzullo P. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. Cardiovasc. Diabetol. 2014. 13 (57). 13-7. doi:10.1186/1475-2840-13-57.
29. Lourenco B.H., Qi L., Willett W.C., Cardoso M.A. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. Diabetes. 2014. 63 (2). 808-14. doi: 10.2337/db13-1290.
30. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма rs9939609 гена FTO. Ожирение и метаболизм. 2017. 14 (4). 46-50. doi: 10.14341/OMET2017446-50.
31. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. Metabolism. 2013. 6212. 1697-9. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.009.
32. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Brończyk-Puzoń A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzińska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. Cent. Eur. J. Immunol. 2014. 39 (2). 260-4. doi: 10.5114/ceji.2014.43732.
33. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Иванов С.В., Учасова Е.Г., Белик Е.В., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. Ожирениеиметаболизм. 2017. 14 (4). 38-45. doi: 10.14341/OMET2017438-45.
34. Chahirou Y., Mesfioui A., Ouichou A., Hessni A. Адипокины: механизмы метаболических и поведенческих расстройств. Ожирениеиметаболизм. 2018. 15 (3). 14-20. doi: 10.14341/OMET9430.
35. Cipolletta D. Adipose tissue-resident regulatory T cells: phenotypic specialization, functions and therapeutic potential. Immunology. 2014. 142 (4). 517-25. doi: 10.1111/imm.12262.
36. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. Ожирение и метаболизм. 2017. 14 (3). 3-10. doi: 10.14341/OMET201733-10.
37. Lee B-C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2014. 1842 (3). 446-62. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.017.
38. Arredouani M.S. New insights into androgenic immune regulation. Oncoimmunology. 2014. 3 (9). e954968. doi: 10.4161/21624011.2014.954968.
39. Moser M., Chen Y. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. PLoS One. 2014. 9 (3). e92450. doi: 10.1371/journal.pone.0092450.
40. Eljaafari A., Robert M., Chehimi M., Chanon S., Durand C., Vial G., Bendridi N., Madec A.M., Disse E., Laville M., Rieusset J., Lefai E., Vidal H., Pirola L. ATP-induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity. The Journal of Immunology. 2016. 196 (8). 3287-96. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
41. Gao D., Trayhurn P., Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. Int. J. Obes. Lond. 2013. 37 (3). 357–65. doi: 10.1038/ijo.2012.53.
42. Wamberg L., Cullberg K., Rejnmark L. Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial. Horm. Metab. Res. 2013. 45 (6). 456–62. doi: 10.1055/s-0032-1331746.
43. Gunasekar P., Swier V.J., Fleegel J.P., Boosani C.S., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D and macrophage polarization in epicardial adipose tissue of atherosclerotic swine. PLoS One. 2018. 13 (10). e0199411. doi: 10.1371/journal.pone.0199411.
44. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases. Journal of Inflammation Research. 2014. 7. 69–87. doi: 10.2147/JIR.S63898.

45. Егшатян Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Остеопороз и остеопатии. 2014. 17 (3). 27-30.
46. Jeffery L.E., Burke F., Mura M. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 and IL-2 combine to inhibit T- cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T- cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J. Immunol. 2009. 183 (9). 5458–67. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217.
47. Hoseini R., Damirchi A., Babaei P. Vitamin D increases PPAR-γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. Nutrition. 2017. 36. 54-9. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.010.
48. Moreno-Santos I., Castellano-Castillo D., Lara M.F., Fernandez-Garcia J.C., Tinahones F.J., Macias-Gonzalez M. IGFBP-3 interacts with the vitamin D receptor in insulin signaling associated with obesity in visceral adipose tissue. Int. J. Mol. Sci. 2017. 18 (1). E2349. doi: 10.3390/ijms18112349.
49. Amer M., Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). Am. J. Cardiol. 2012. 109 (2). 226–30. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.032.
50. Zakharova I., Klimov L. Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnya S., Kasyanova A., Atanesyan R., Stoyan M., Todieva A., Kostrova G., Lebedev A. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. 10. 103-5. doi: 10.3389/fendo.2019.00103.

References

1. Kupriyenko N.B., Smirnova N.N. Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children. Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]. 2015. 21 (1). 48-58. in Russian.
2. Egshatyan L.V. Non-classical effects of vitamin D. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2018. 15 (1). 12-8. doi: 10.14341/omet2018112-18. in Russian.
3. Stepanova A.P., Karonova T.L., Bystrova A.A., Bregovskiy V.B. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. Sakharnyy diabet [Diabetes]. 2018. 21 (4). 301-6. doi: 10.14341/DM9583. in Russian.
4. Bizunok N.A., Kryuchok V.G., Ageychik O.G. Current understanding about vitamin D deficiency, preparations for its prevention and treatment. Lechebnoye delo [Medical cause]. 2017. 2. 14-23.in Russian.
5. Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. Profilakticheskaya meditsina [Preventive medicine]. 2018. 21 (4). 32-7. doi: 10.17116/profmed201821432. in Russian.
6. Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kur'yaninova V.A., Nikitina I.L., Karonova T.L., Malyavskaya S.I., Dolbnya S.V., Kas'yanova A.N., Ivanova A.V., Atanesyan R.A., Temirkhanova I.V. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemias are interconnected. Vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (Part 1). Meditsinskiy sovet [Medical advice]. 2017. 19). 214-20. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220. in Russian.
7. Logvinova O.V., Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda O.V., Kremneva E.I., Troshina E.A., Mazurina N.V., Suponeva N.A., Tanashyan M.M., Dedov I.I., Piradov M.A. Modern concepts of the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2018. 15 (2). 11-6. doi: 10.14341/omet9491. in Russian.
8. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Peskova E.V. Gender and age characteristics and the trends in prevalenceof obesity in the adult population in Russia during the 1994-2012 period. Voprosy pitaniya [Nutrition issues]. 2015. 84 (3): 50-7. (in Russian)
9. Men'shikova L.V., Babanskaya E.B. Age and sex epidemiology of obesity. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2018. 15 (2). 17-22. doi: 10.14341/omet8782. in Russian.

10. Zhurtova I.B., Ivanova M.Z. Problems of rational nutrition of children and adolescents and associated endocrine disorders. Farmateka [Farmateka]. 2018. 4. 54-8. in Russian.
11. Shesterikova V.V. Ivanova I.E., Sterzhanova N.V. The actual views on vitamin D. Lecheniye i profilaktika [Treatment and prevention]. 2014. 9 (1). 57-61. in Russian.
12. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical guidelines. Moscow, 2015. 75. in Russian.
13. Shmonina I.A., Andreeva A.T., Bayramov A.A., Belyaeva O.D., Karonova T.L. Vitamin D deficiency: cause or consequence of obesity? Consilium Medicum. 2016. 4. 49-52. in Russian.
14. Vimaleswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T., Cooper J.D., Dastani Z., Li R., Houston D.K., Wood A.R., Michaëlsson K. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional. Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013. 10 (2). e1001383. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383.
15. Lagunova Z., Porojnicu A.C. Lindberg F.A., Aksnes L., Moan J. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight. Pediatr. Diabetes. 2011. 12 (2). 120-6. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00672.x.
16. Turer C.B., Lin H., Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. Pediatrics. 2013. 131 (1). 152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
17. 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. 72 (3). 690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
18. Need A., Morris H., Horowitz M. Effects of skinthikness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 1993. 58 (6). 882–5. doi: 10.1093/ajcn/58.6.882.
19. Arunabh S., Pollak S., Yeh J., Aloia J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. 88 (1). 157–61. doi: 10.1210/jc.2002-020978.
20. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2007. 17 (7). 517–24. doi: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002.
21. Mohamed A.A., Abdel G.M., Hakeem G.L., Mostafa A., Khattab R.A., Abdalla A.M., Fotoh L.E., Mazary A.A., Sayed M.A., Fadil A.M. Assessment of Vitamin D status in a group of Egyptian children with non alcoholic fatty liver disease (multicenter study). Nutr. Metab. (Lond). 2016. 19. 43-53. doi: 10.1186/s12986-016-0112-z.
22. Ljunghall S., Lind L., Lithell H., Skarfors E., Selinus I., Sørensen O.H., Wide L. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-age men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. Acta. Med. Scand. 1987. 222. 361–7.
23. Ortega R.M., Lopez-Sobaler A.M., Aparicio A., Bermejo L.M., Rodríguez-Rodríguez E., Perea J.M., Andrés P. Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2009. 79. 71–8.
24. Teegarden D., White K.M., Lyle R.M., Zemel M.B., Van Loan M.D., Matkovic V., Craig B.A., Schoeller D.A.Calcium and diary product modulation of lipid utilization and energy expenditure. Obesity. 2008. 16. 1566–72.
25. Sneve M., Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. Eur. J. Endocrinol. 2008. 159 (6). 675–84. doi: 10.1530/EJE-08-0339.
26. Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., Peterson C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2013. 97 (4). 774-81. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.050013.
27. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. PLoS ONE. 2014. 9(1). e83685. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083685.

28. Bellan M., Guzzaloni G., Rinaldi M., Merlotti E., Ferrari C., Tagliaferri A., Pirisi M., Aimaretti G., Scacchi M., Marzullo P. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. Cardiovasc. Diabetol. 2014. 13 (57). 13-7. doi:10.1186/1475-2840-13-57.
29. Lourenco B.H., Qi L., Willett W.C., Cardoso M.A. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. Diabetes. 2014. 63 (2). 808-14. doi: 10.2337/db13-1290.
30. Lapik I.A., Gapparova K.M., Sorokina E.Yu., Grigor'yan O.N. The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients basing on studying of the polymorphism rs9939609 of the FTO gene. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2017. 14 (4). 46-50. doi: 10.14341/OMET2017446-50. in Russian.
31. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. Metabolism. 2013. 62 (12). 1697-9. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.009.
32. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Brończyk-Puzoń A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzińska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. Cent. Eur. J. Immunol. 2014. 39 (2). 260-4. doi: 10.5114/ceji.2014.43732.
33. Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Ivanov S.V., Uchasova E.G., Belik E.V., Fanaskova E.V., Karetnikova V.N., Kokov A.N., Barbarash O.L. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2017. 14 (4). 38-45. doi: 10.14341/OMET2017438-45. in Russian.
34. Chahirou Y., Mesfioui A., Ouichou A., Hessni A. Adipokines: mechanisms of metabolic and behavioral disorders. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2018. 15 (3). 14-20. doi: 10.14341/OMET9430. in Russian.
35. Cipolletta D. Adipose tissue-resident regulatory T cells: phenotypic specialization, functions and therapeutic potential. Immunology. 2014. 142 (4). 517-25. doi: 10.1111/imm.12262.
36. Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshel'skaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. Ozhireniye i metabolism [Obesity and metabolism]. 2017. 14 (3). 3-10. doi: 10.14341/OMET201733-10. in Russian.
37. Lee B-C, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2014. 1842 (3). 446-62. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.017.
38. Arredouani M.S. New insights into androgenic immune regulation. Oncoimmunology. 2014. 3(9). e954968. doi: 10.4161/21624011.2014.954968.
39. Moser M., Chen Y. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. PLoS One. 2014. 9 (3). e92450. doi: 10.1371/journal.pone.0092450.
40. Eljaafari A., Robert M., Chehimi M., Chanon S., Durand C., Vial G., Bendridi N., Madec A.M., Disse E., Laville M., Rieusset J., Lefai E., Vidal H., Pirola L. ATP-induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity. The Journal of Immunology. 2016. 196 (8). 3287-96. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
41. Gao D., Trayhurn P., Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. Int. J. Obes. Lond. 2013. 37(3). 357–65. doi: 10.1038/ijo.2012.53.
42. Wamberg L., Cullberg K., Rejnmark L. Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial. Horm. Metab. Res. 2013. 45 (6). 456–62. doi: 10.1055/s-0032-1331746.
43. Gunasekar P., Swier V.J., Fleegel J.P., Boosani C.S., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D and macrophage polarization in epicardial adipose tissue of atherosclerotic swine. PLoS One. 2018. 13 (10). e0199411. doi: 10.1371/journal.pone.0199411.
44. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases. Journal of Inflammation Research. 2014. 7. 69–87. doi: 10.2147/JIR.S63898.

45. Egshatyan L.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. The role of vitamin d in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases. Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and osteopathy]. 2014. 17 (3). 27-30. in Russian.
46. Jeffery L.E., Burke F., Mura M. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 and IL-2 combine to inhibit T- cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T- cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J. Immunol. 2009. 183(9). 5458–67. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol. 0803217.
47. Hoseini R., Damirchi A., Babaei P. Vitamin D increases PPAR-γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. Nutrition. 2017. 36. 54-59. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.010.
48. Moreno-Santos I., Castellano-Castillo D., Lara M.F., Fernandez-Garcia J.C., Tinahones F.J., Macias-Gonzalez M. IGFBP-3 interacts with the vitamin D receptor in insulin signaling associated with obesity in visceral adipose tissue. Int. J. Mol. Sci. 2017. 18 (1). E2349. doi: 10.3390/ijms18112349.
49. Amer M., Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). Am. J. Cardiol. 2012. 109 (2). 226–30. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.032.
50. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnya S., Kasyanova A., Atanesyan R., Stoyan M., Todieva A., Kostrova G., Lebedev A. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. 10. 103-5. doi: 10.3389/fendo.2019.00103.