

Л.Я. КЛИМОВ¹, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, В.А. КУРЬЯНИНОВА¹, к.м.н., И.Л. НИКИТИНА³, д.м.н., профессор, Т.Л. КАРОНОВА³, д.м.н., С.И. МАЛЯВСКАЯ⁴, д.м.н., С.В. ДОЛБНЯ¹, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА^{1,2}, А.В. ИВАНОВА¹, Р.А. АТАНЕСЯН¹, к.м.н., И.В. ТЕМИРХАНОВА¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

³Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: НАСКОЛЬКО ВЗАИМОСВЯЗАНЫ ДВЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ ПАНДЕМИИ

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ЧАСТЬ 1)

Постоянно увеличивающаяся в человеческой популяции частота избыточной массы тела и ожирения представляет существенную угрозу общественному здоровью. В статье представлен обзор литературы, посвящённый патофизиологическим аспектам взаимосвязи ожирения и недостаточности витамина D. Показана роль адипокинов (лептина, адипонектина), клеток иммунной системы, провоспалительных цитокинов в патогенезе ожирения и место витамина D в качестве эндокринного и паракринного регулятора процессов воспаления в жировой ткани. Продемонстрирована важная роль недостаточности витамина D в генезе инсулинорезистентности, лежащей в основе накопления жировой ткани и формировании метаболического профиля, характерного для ожирения. Показано прямое и опосредованное влияние витамина D на синтез инсулина в поджелудочной железе и чувствительность к нему инсулиновых рецепторов в тканях организма.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, некальциемические эффекты, инсулинорезистентность, адипокины, провоспалительные цитокины.

L.Y. KLIMOV¹, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., V.A. KURIANINOVA¹, PhD in medicine, I.L. NIKITINA³, MD, Prof., T.L. KARONOVA³, MD, S.I. MALYAVSKAYA⁴, MD, S.V. DOLBNYA¹, PhD in medicine, A.N. KASYANOVA^{1,2}, A.V. IVANOVA¹, R.A. ATANESYAN¹, PhD in medicine, I.V. TIMERKHANOVA¹

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

³Almazov North-Western Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

⁴North State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

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)

The prevalence of the excessive weight and obesity increasing in the human population is a significant concern to the public health. The article provides a literature review devoted to pathophysiologic aspects of the obesity and vitamin D deficiency interconnection. A role of adipokines (leptin, adiponectin), cells of the immune system, proinflammatory cytokines in the pathogenesis of obesity and place of vitamin D as an endocrine and paracrine regulator of inflammatory processes in the fatty tissue. An important role of the vitamin D deficiency in the genesis of the insulin resistance is shown that underlies the fatty tissue accumulation and formation of the metabolic profile characteristic of obesity. Direct and indirect vitamin D effect on the insulin synthesis in the pancreatic gland and sensitivity to it of insulin receptors in the body tissues is demonstrated.

Keywords: obesity, vitamin D, non-calcemic effects, insulin resistance, adipokines, proinflammatory cytokines.

Ожирение является одной из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения, причем в последние десятилетия отмечается экспоненциальный рост его распространенности, приобретающий в большинстве стран характер неинфекционной пандемии [1, 2]. По разным данным, в 2010 г. избыточный вес, ожирение и связанные с ними осложнения привели к смерти 4 млн человек в мире, у 4%

населения ежегодно снижается качество жизни, 4% становятся инвалидами [3]. По данным ВОЗ, в 2014 г. от избыточного веса страдали 39%, от ожирения – 13% населения Земли, при этом избыточный вес / ожирение имели 43 млн детей до 5 лет, а к 2020 г. их число достигнет 60 млн [2]. Неуклонный рост распространенности ожирения в будущем приведет к снижению продолжительности жизни [4].

Наибольшее количество детей и подростков с избыточным весом / ожирением встречается в экономически развитых странах, этот список возглавляют США. Распространенность ожирения среди детей и подростков в США резко выросла в период с 1970 по 2000 г. (от 6,5% до 18,0% детей и от 5,4% до 18,4% подростков) и в настоящий момент остается примерно на одном и том же уровне [5]. В экономически развитых странах Северной Европы (Дания, Швеция, Норвегия) частота ожирения в детском возрасте остается примерно на одном уровне среди коренных жителей и увеличивается среди иммигрантов [6]. Высокие темпы прироста ожирения у детей наблюдаются в странах со средним и низким уровнем дохода, эти страны повторяют динамику экономически развитых стран 40 лет назад. Лидером среди таких стран является Китай, распространенность ожирения среди девочек и мальчиков выросла с 0,45% и 0,16% в 1985 г. до 18,16% и 6,58% в 2014 г. соответственно [7]. В странах Восточной Европы (Болгария, Хорватия, Чехия, Венгрия, Латвия, Литва и др.), в Российской Федерации и Турции частота избыточной массы тела и ожирения составляет 14,4–19,2% среди мальчиков и 11,8–17,6% среди девочек [8].

Очевидно, что поиск причин столь стремительного нарастания частоты избыточной массы тела в популяции и попытки ограничить или как минимум снизить темпы роста распространенности ожирения в детском возрасте находятся в фокусе внимания различных специалистов.

Параллельно с актуализацией проблемы ожирения в детском возрасте на протяжении последних трех десятилетий наблюдается всплеск интереса к витамину D, а эпидемиологические исследования во всем мире демонстрируют важную роль этого микронутриента в регуляции гормонально-метаболического гомеостаза организма.

К внекостным (некальциемическим) эффектам витамина D относятся его разнообразные иммуотропные эффекты, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и биологически активных веществ. Участие витамина D играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы, механизмах секреции инсулина. Гиповитаминоз D и избыточное накопление жировой ткани оказывают взаимное негативное влияние, результатом которого вследствие избыточности метаболических процессов, ферментативных нарушений из-за сниженной активности гидроксилазы в инфильтрированной жиром печени являются накопление неактивных форм витамина D и снижение биодоступности витамина D [9, 10].

Витамин D при ожирении имеет прямые и косвенные механизмы влияния. Он влияет на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и системное воспаление. Прямое влияние витамина D и его паракринный эффект заключаются в активации VDR в β -клетках поджелудочной железы, экспрессии CYP27B1 и локальном синтезе $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [11, 12]. Кроме этого, витамин D позитивно

влияет на экспрессию инсулиновых рецепторов в периферических клетках. Витамин D уменьшает системный иммунный ответ благодаря модуляции экспрессии и активности цитокинов. Наконец, секреция инсулина и чувствительность к нему тканей является Ca^{2+} -зависимыми механизмами, а витамин D регулирует концентрацию Ca^{2+} в клетках и его прохождение через мембраны [13, 14]. Таким образом, влияние жировой ткани на метаболизм витамина D, с одной стороны, и его патогенетическая роль в механизмах формирования ожирения, с другой, являются взаимно обусловленными процессами.

Множество исследований посвящены снижению концентрации кальцидиола при ожирении. Известно, что одна «лишняя» единица ИМТ способствует снижению уровня $25(\text{OH})\text{D}$ на 1,15% [15]. Единого мнения относительно того, почему на фоне ожирения снижается уровень кальцидиола, не существует. Первой и до настоящего времени наиболее популярной гипотезой является точка зрения, что жировая ткань поглощает жирорастворимый витамин D [16]. При этом приводятся данные о том, что уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови имеет высокую обратную корреляцию с объемом жировой ткани и более слабую обратную корреляцию с ИМТ [15].

Другая гипотеза объясняет снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ при ожирении тем, что тучные люди, как правило, ведут малоподвижный образ жизни, имеют сниженную физическую активность, вследствие чего ограничивается длительность пребывания их на солнце и эндогенный синтез витамина D [17]. Вполне обоснованной выглядит точка зрения, что метаболизм витамина D и синтез $25(\text{OH})\text{D}$ нарушены в связи с формирующимся при ожирении стеатозом печени [18]. Другой версией является тот факт, что высокие уровни лептина и IL-6 нарушают синтез $25(\text{OH})\text{D}$, воздействуя на VDR рецепторы [19].

При увеличении массы тела, 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 (не гиперплазии), эктопическому отложению жира, гипоксии и хроническому стрессу, что в итоге приводит к нарушению секреции адипокинов [20]. Именно гипертрофия адипоцитов является ключевым звеном потери чувствительности клеток к инсулину [20]. Гипертрофированные адипоциты секретируют провоспалительные факторы: лептин, IL-6, IL-8, при этом снижается секреция инсулин-чувствительных адипокинов – адипонектина, IL-10 [21].

Адипокины синтезируются адипоцитами и оказывают влияние на углеводный и жировой обмен. В исследованиях *in vitro* было установлено, что Ca^{2+} и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулируют экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, что позволило предположить, что витамин D оказывает модулирующее влияние на экспрессию генов секреции лептина и адипонектина в частности. 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. 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) [21, 22].

Адипокины включают в себя адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), ингибитор активатора плазминогена I типа, трансформирующий фактор роста (TGF) I типа, резистин [21]. Адипокины регулируют гомеостаз жировой массы, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), липидный и углеводный метаболизм, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину [22].

Лептин – это белок, состоящий из 167 аминокислот, циркулирующий как в свободном, так и в связанном состоянии. Уровень циркулирующего лептина прямо пропорционален количеству жировой ткани. Лептин посредством рецепторов к лептину влияет на клетки-мишени и секретируется из адипоцитов. Лептин играет важную роль в регуляции сытости, аппетита, потребления пищи, репродуктивной функции и бесплодия, половом созревании и фертильности. В гипоталамусе лептин воздействует на центры аппетита, увеличивая анорексигенный эффект и уменьшая орексигенный [22]. Лептин повышает чувствительность к инсулину и защищает β -клетки поджелудочной железы от повреждения [23]. Лептин влияет на костную ткань, рост, развитие и функцию легких, гомеостаз, иммунные функции, тиреоидную функцию, реагирование (ответ) на стресс. Несколько исследований доказали связь между витамином D и лептином. В исследованиях *in vitro* витамин D сильно ингибировал секрецию лептина жировую тканью человека [24].

Адипонектин представляет собой полипептид, состоящий из 224 аминокислот, циркулирующий в крови в совокупности с 18 мономерами. Адипонектин обладает противовоспалительным действием. Идентифицировано два рецептора для адипонектина: Adipo-R1 и Adipo-R2. Первый в основном встречается в печени, второй – в мышцах. Через эти рецепторы адипонектин стимулирует киназу, которая позволяет улучшить чувствительность клеток к инсулину. При ожирении и других состояниях, проявляющихся ИР, уровень адипонектина снижается [25].

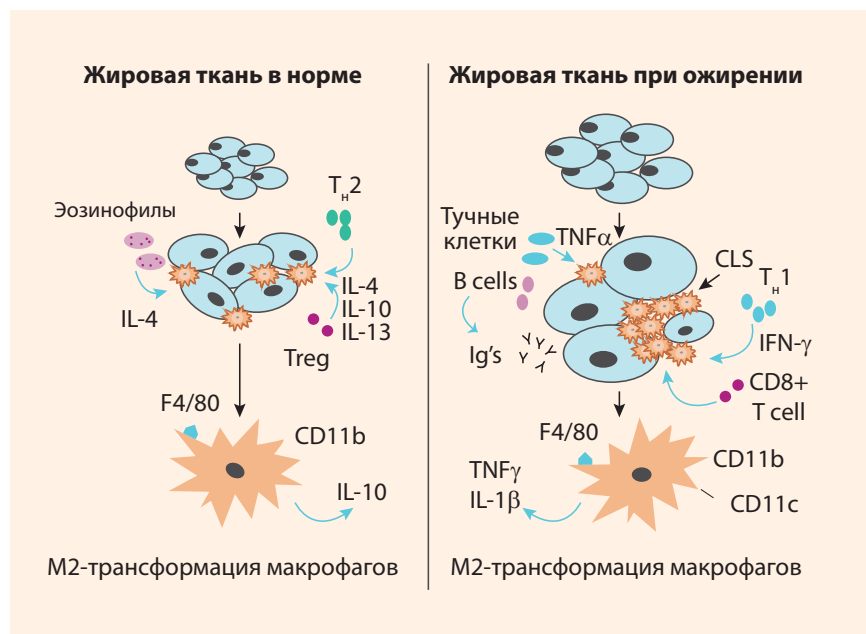
Резистин – наименее изученный из всех адипокинов, который снижает чувствительность к инсулину, при инсулинорезистентных состояниях его уровень повышается [26].

Жировая ткань является гетерогенной тканью, которая включает в себя предшественники адипоцитов (преадипоциты), нервные окончания, кровеносные сосуды и лейкоциты. Весь этот комплекс получил название «стромально-сосудистый комплекс». В 2003 г. Xu H. et al. [27] было продемонстрировано, что ожирение ассоциировано с большим количеством макрофагов в стромально-сосудистом комплексе жировой ткани.

Миграция макрофагов происходит в результате нарушения функции жировой ткани и повышения концентрации свободных жирных кислот [28], выработки адипоцитами белка хемоаттрактанта-1 и α 4-интегрина, способствующего адгезии макрофагов к эндотелиальной стенке и дальнейшему прохождению их через эндотелиальный барьер [29]. Другой хемоаттрактант – LTB4 способствует кумуляции нейтрофилов в жировой ткани. Он также вырабатывается адипоцитами вследствие избыточного потребления энергии [30].

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 патологическая M1-трансформация (дифференцировка) макрофагов. Классическая же M1-трансформация макрофагов происходит под воздействием T1-хелперов и IFN- γ или побочных продуктов бактерий. M1-макрофаги являются провоспалительными и секретируют TNF- α , IL-1 β , имеют огромный фагоцитарный и бактерицидный

Рисунок 1. Роль иммунной системы в здоровой жировой ткани и при ожирении [32]



потенциал [31]. Напротив, Т2-хелперы секретируют IL-4, IL-10, IL-13 и способствуют трансформации макрофагов по пути M2. M2-макрофаги имеют антипаразитарные функции, влияя на восстановление тканей и их ремоделицию, а также секретируют противовоспалительные медиаторы IL-10 [33].

Накопление макрофагов в жировой ткани и их воспалительная активность параллельно с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением являются ключевым звеном патогенеза СД 2 типа, сердечно-сосудистой патологии и НАЖБП [28].

Взаимодействие клеток иммунной системы в здоровой жировой ткани и при ожирении показано на *рисунке 1*.

Т-хелперы 2 типа продуцируют противовоспалительные интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13, которые активизируют M2-трансформацию макрофагов. M2-трансформация макрофагов всегда происходит под действием Т-регуляторных клеток, эозинофилов и с помощью IL-4. M2-макрофаги секретируют другие противовоспалительные медиаторы – IL-10, которые поддерживают чувствительность к инсулину в тканях.

При ожирении Т-хелперы 1 типа посредством IFN- γ стимулируют M1-трансформацию макрофагов, также повышается содержание других иммунных клеток – В-клеток, которые синтезируют Ig, что в совокупности поддерживает ИР. CD8 способствуют аккумуляции макрофагов и повышают экспрессию провоспалительных генов. В результате этого макрофаги скапливаются вокруг погибших адипоцитов, образуя структуры по типу «корон». M1-трансформированные провоспалительные макрофаги секретируют TNF- α , IL-1 β и маркер CD11c.

Ассоциированная с ожирением ИР сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β [34]. Провоспалительные цитокины активируют внутриклеточные пути воспаления, что приводит к активации Jan N-концевой киназы-1 (JNK1) и ингибированию $\kappa\beta$ -киназы- β (IKK β). Продукты внутриклеточной активации цитокинов снижают чувствительность рецепторов к инсулину, генерируя формирование ИР. Наличие активации киназ при ожирении свидетельствует о том, насколько тесно взаимосвязаны метаболические и иммунные процессы в жировой ткани. Показательно, что JNK1 и IKK β являются теми же киназами, которые активируются врожденным иммунным ответом, опосредованным Toll-подобными рецепторами (TLR), – стимулом для них являются липополисахариды (LPS), – стимулом для них являются липополисахариды (LPS) и насыщенные жирные кислоты (FA), приводит к активации JNK1 и IKK β . Эндоплазматический ретикулум (ER), стресс стимулируют FA. Избыток питательных веществ, микрогипоксия приводят к развернутой реакции белка (UPR). UPR включает в себя три основных пути: инозитол-требующий фермент (IRE)-1, протеинкиназа типа ER (PERK) и активирующий фактор транскрипции (ATF) α , и это все

Jan N-концевая киназа-1 (JNK1) и ингибитор киназы $\kappa\beta$ (IKK β) являются воспалительными сигнальными путями, которые способствуют ИР. Активация какого-либо пути приводит к фосфорилированию серина – белка субъединицы рецептора инсулина-1, что ослабляет действие инсулина. IKK β также фосфорилирует ингибитор ядерного фактора (NF- κ B), это позволяет ему транслоцироваться в ядро, связаться с ДНК и активировать

Рисунок 2. Различные сигнальные пути, способствующие или ингибирующие воспалительные сигналы (зеленые стрелки – активация, красные стрелки – ингибирование)

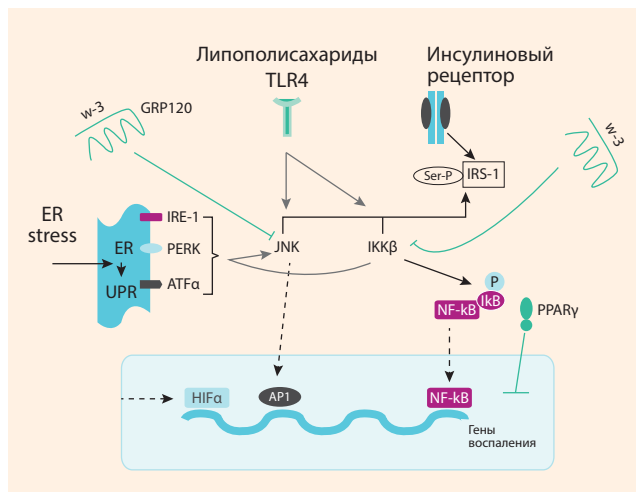
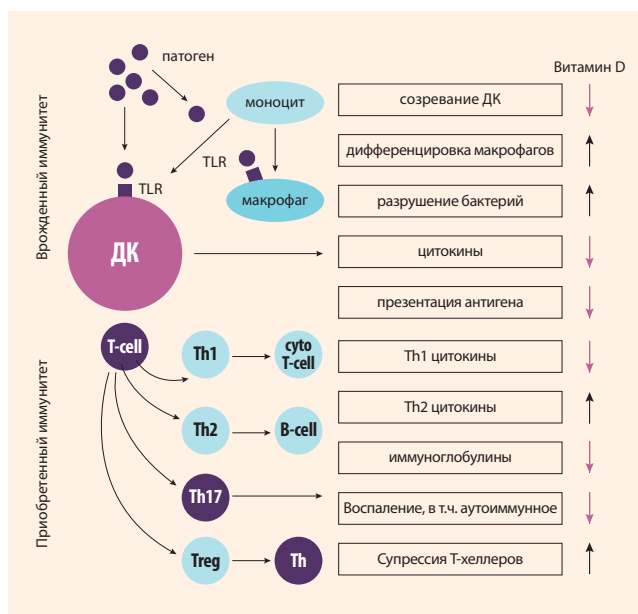


Рисунок 3. Влияние витамина D на разные звенья иммунной системы [37]



воспалительные медиаторы. JNK1 также может стимулировать транскрипцию воспалительных генов в сочетании с фактором активации транскрипции белка – 1 (AP-1). Toll-подобный рецептор-4 (TLR 4), который обычно связывает липополисахариды (LPS) и насыщенные жирные кислоты (FA), приводит к активации JNK1 и IKK β . Эндоплазматический ретикулум (ER), стресс стимулируют FA. Избыток питательных веществ, микрогипоксия приводят к развернутой реакции белка (UPR). UPR включает в себя три основных пути: инозитол-требующий фермент (IRE)-1, протеинкиназа типа ER (PERK) и активирующий фактор транскрипции (ATF) α , и это все

приводит к активации JNK1 и IKK β . Гипоксия также активирует фактор транскрипции – индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α), который индуцирует экспрессию различных генов-мишеней. С другой стороны, чувствительность к инсулину способствует активации рецептора Ω -3 жирной кислоты (GRP120), который ингибирует JNK1 и IKK β . PPAR γ также повышает чувствительность к инсулину, воздействуя на NF- κ B и AP-1 факторы и последующую экспрессию воспалительных генов [34].

Влияние витамина D на иммунную систему разнообразно и разнонаправленно [36]. Действие витамина D на разные звенья иммунного воспаления представлено на рисунке 3 [37].

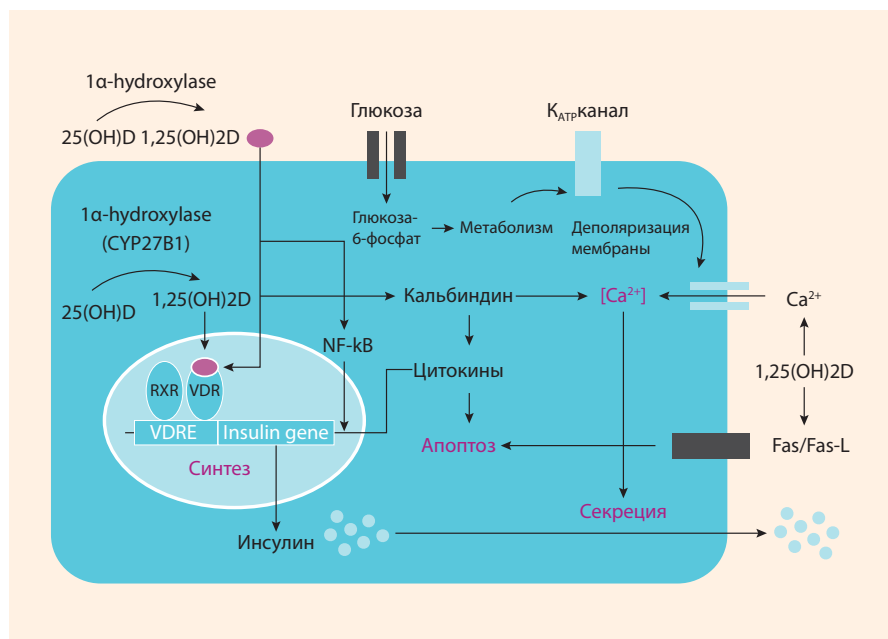
In vitro 1,25(OH) $_2$ D ингибирует хроническое иммунное воспаление, возникающее при ожирении [35]. Активный метаболит витамина D кальцитриол ингибирует провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8 [37].

На рисунке 4 представлен механизм действия витамина D на разные звенья патогенеза ожирения.

Витамин D, синтезированный в коже или поступивший с пищей, попадает в системный кровоток и подвергается метаболизму в печени и почках с образованием 1,25(OH) $_2$ D. Активный метаболит витамина D действует на почки, регулируя ренин-ангиотензиновую систему (РААС), осуществляет модуляцию врожденного и приобретенного иммунитета, а также оказывает влияние на жировую ткань, β -клетки поджелудочной железы, изменяет чувствительность клеток к инсулину и улучшает липидный профиль.

Результат влияния на поджелудочную железу и, в частности, β -клетки – увеличение экспрессии инсулиновых рецепторов, повышение чувствительности к инсулину. Витамин D, влияя на жировую ткань, способствует снижению глюконеогенеза, повышению уровня HDL-холестерина, изменению профиля адипокинов, повышает уровень лептина.

Рисунок 4. Влияние витамина D на секрецию инсулина [43]



Витамин D оказывает важный некальциемический эффект, модифицируя риск развития СД 2 типа, изменяя профиль секреции адипокинов, снижая иммунное воспаление, не снижая и не изменяя массу тела [38].

Влияние витамина D на секрецию инсулина и усиление ее при СД 2 типа (рис. 4) происходит следующим образом: с одной стороны, активный метаболит витамина D 1,25(OH) $_2$ D напрямую связывается с VDR-рецептором β -клеток поджелудочной железы и усиливает секрецию инсулина [33]. Другим механизмом усиления секреции являются переход неактивной формы витамина D в активную внутри β -клеток и затем внутриклеточное взаимодействие с VDR-рецептором [40]. Такой путь демонстрирует паракринный механизм действия витамина D.

Секреция инсулина является в том числе Ca-зависимым механизмом [41]. Витамин D влияет на функцию белка кальбиндина и выступает модулятором деполяризации стимулированного инсулина посредством перераспределения внутриклеточного кальция [42].

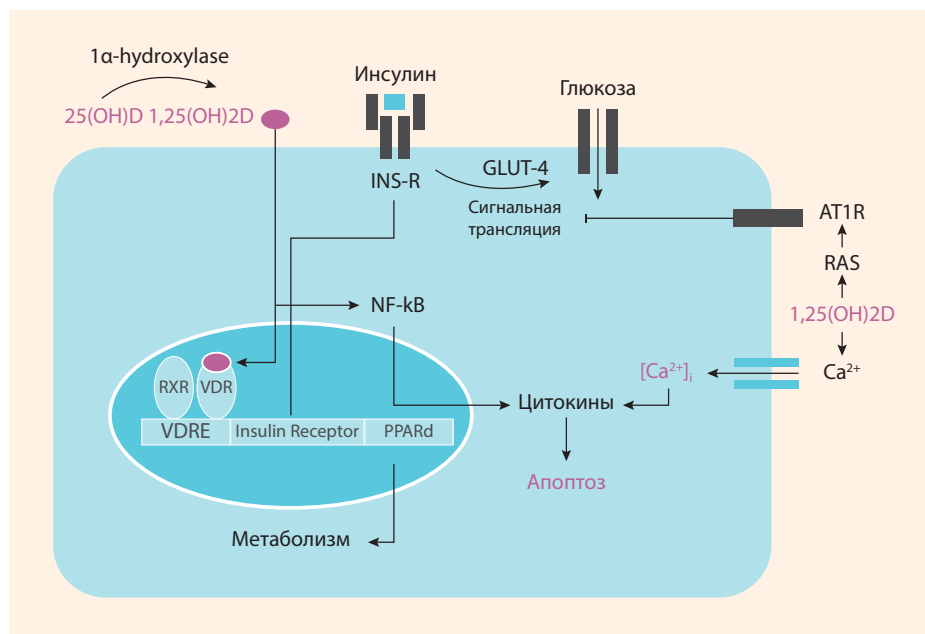
Влияние на чувствительность тканей и клеток к инсулину витамин D также оказывает с помощью нескольких взаимосвязанных процессов: во-первых, он стимулирует экспрессию генов чувствительности к инсулину [43], а во-вторых, он взаимодействует с VDR-рецептором, локализованным в ядре клетки (рис. 5). Результатом является усиление транскрипционной активации гена рецептора инсулина, увеличивающего общее количество рецепторов без изменения их сродства [44]. Еще одним механизмом, опосредующим влияние кальцитриола на повышение чувствительности к инсулину, является активация пероксисомного пролифератора рецептора дельта [41].

Закономерно, что гиповитаминоз D, сопровождающийся увеличением уровня паратиреоидного гормона, снижает чувствительность к инсулину, активирует липогенез и увеличивает жировую массу [46]. Косвенно витамин D влияет на резистентность к инсулину через РААС [47].

Витамин D снижает эффект системного воспаления у больных СД 2 типа посредством нескольких механизмов. 1,25(OH) $_2$ D защищает β -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза, оказывая влияние на экспрессию и активность цитокинов [48]. Активный метаболит витамина D влияет на регуляцию NF- κ B – основного транскрипционного фактора для ФНО- α . Он также блокирует дифференцировку дендритных клеток, ингибирует пролиферацию лимфоцитов [48].

Корреляционный анализ в группе детей с ожирением продемонстрировал следующее:

Рисунок 5. Влияние витамина D на чувствительность к инсулину [43]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема неуклонного роста частоты детского и подросткового ожирения, с которой столкнулось здравоохранение большинства развитых и развивающихся стран мира, является мультидисциплинарной, для ее решения требуются нетривиальные подходы. Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль.

Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья патогенеза ИР и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения.

- ИМТ имеет прямую корреляционную связь с уровнем лептина и индексом массы жира;
- ИМТ отрицательно коррелирует с уровнем 25(OH)D, индексом массы жира, ПТГ;
- уровень 25(OH)D имеет обратную корреляцию с ИМТ, индексом массы жира, ПТГ [49, 50].

нью патогенеза ИР и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 2011; 377: 557-567.
2. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92: 1257-1264.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2224-2260.
4. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1138-1145.
5. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*, 2002 Oct, 288: 1728-1732.
6. de Wilde JA, Verkerk PH, Middelkoop BJ. Declining and stabilising trends in prevalence of overweight and obesity in Dutch, Turkish, Moroccan and South Asian children 3-16 years of age between 1999 and 2011 in the Netherlands. *Arch. Dis. Child.*, 2014 Jan, 99: 46-51.
7. Zhang Y, Zhao J, Chu Z, Zhou J. Increasing prevalence of childhood overweight and obesity in a coastal province in China. *Pediatr. Obes.*, 2015 Sep 25.
8. Bodzars EB, Zsakai A. Recent trends in childhood obesity and overweight in the transition countries of Eastern and Central Europe. *Ann. Hum. Biol.*, 2014 May-Jun, 41: 263-270.
9. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab*, 2005, 31: 318-325.
10. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2244-2246.
11. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB Journal*, 2003, 17: 509-511.
12. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 84: 223-230.
13. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, 1967, 3: 47-49.
14. Wright DC, Hucker KA, Hollloszy JO, Han DH. Ca2C and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*, 2004, 53: 330-335.
15. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL, Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Stretten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouweland WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, 2013, 10(2): e1001383.
16. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000, Sep, 72(3): 690-693.
17. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, Mar, 103(3-5): 679-681.
18. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2007, 17(7): 517-524.
19. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, 2012, 20(7): 1444-1448.
20. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2014, 15: 277-287.
21. Klötting N1, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, 299: E506-E515.

22. Mantzoros CS et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, 301: E567-E584.
23. Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Manage.*, 2013, 3: 389-400.
24. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Bronczyk-Puzon A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(2): 260-264.
25. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995, 270: 2674-26749.
26. Stepan C, Bailey S, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409: 307-312.
27. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12): 1821-1830.
28. Altintas MM, Azad A, Nayer B et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *Journal of Lipid Research*, 2011, 52(3): 480-488.
29. Kosteli A, Sogari E, Haemmerle G et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(10): 3466-3479.
30. Fréral CC, Neels JG, Kummer C, Stepak M, Olefsky JM, Ginsberg MH. Blockade of 4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity. *Diabetes*, 2008, 57(7): 1842-1851.
31. Chakrabarti SK, Wen Y, Dobrian AD et al. Evidence for activation of inflammatory lipoxygenase pathways in visceral adipose tissue of obese Zucker rats. *American Journal of Physiology*, 2011, 300(1): E175-E187.
32. Goerdts S, Politz O, Schledzewski K et al. Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology*, 2000, 67(5-6): 222-226.
33. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3(1): 23-35.
34. Payal SP, Buras ED, Balasubramanyam A. The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2013, 64: 1-9.
35. Захарова И.Н., Малявская С.И., Звенигородская Л.А., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. Метаболический синдром у детей и подростков: взгляд педиатра: учебное пособие. ГБОУ ДПО РМАПО. 2016, 128 с.
36. Lemire J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 – a hormone with immunomodulatory properties. *Z. Rheumatol*, 2000, 59: 24-27.
37. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2010, 39(2): 365-379.
38. El-Hajj Fuleihan G. Can the sunshine vitamin melt the fat? *Metabolism*, 2012 May, 61(5): 603-10.
39. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*, 1994, 267(3 Pt 1): E356-360.
40. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89-90(1-5): 121-125.
41. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology*, 1995, 136(7): 2852-2861.
42. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, Fleischer N, Sharp GW, Christakos S. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem*, 1999 Nov 26, 274(48): 34343-34349.
43. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003 Feb, 84(2-3): 223-230.
44. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol*, 2005 Jun 3, 349(2): 248-260.
45. Gilsanz V, Kremer A, Mo AQ, Wren TA, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Apr, 95(4): 1595-1601.
46. Kong J, Chun Y Li. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290: E916-E924.
47. Enns JE, Taylor CG Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *Journal of Obesity*, 2011: 1-17.
48. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik DL, Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*, 2005 Apr, 146(4): 1956-1664.
49. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Ильина М.Н., Буданова М.В., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? *Артериальная гипертензия*. 2015, 21(4): 426-435.
50. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоциткинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина*, 2013, 3(20): 37-46.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru