

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D



© Л.А. Суплотова¹, В.А. Авдеева^{1*}, Л.Я. Рожинская²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Влияние на здоровье человека ожирения, как многофакторного и мультигенного расстройства, представляет собой достаточно сложную, междисциплинарную и вместе с тем чрезвычайно актуальную проблему современного общества. К числу многочисленных последствий ожирения, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни человека, относится и дефицит витамина D. Дефицит витамина D по праву считается немой, неинфекционно-метаболической пандемией XXI в. Его значимая роль в функционировании человеческого организма глубока и многогранна, поскольку витамин D является неотъемлемым регулятором транскрипционной активности генов, осуществляющих контроль над 3–5% генома человека. Среди экспертов медицинского сообщества не прекращаются дискуссии об отрицательном влиянии избыточной массы тела на уровень 25(OH)D, и также обсуждается противоположная гипотеза, в которой дефицит витамина D рассматривается в качестве независимого фактора риска развития ожирения. Анализируются как внешние причины формирования дефицита витамина D на фоне избыточного отложения жировой ткани, так и внутренние, метаболические процессы, лежащие в основе патогенетической ассоциации двух патологических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточный вес; витамин D.

TO THE QUESTION OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF OBESITY ON THE LEVEL OF VITAMIN D

© Liudmila A. Suplotova¹, Valeria A. Avdeeva^{1*}, Liudmila Y. Rozhinskaya²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The influence of obesity on human health, as a multifactorial and multigenic disorder, is a rather complex, interdisciplinary and at the same time extremely urgent problem of modern society. Vitamin D deficiency is one of the consequences of obesity that negatively affects a person's life expectancy. Vitamin D deficiency is rightfully considered a silent, non-infectious metabolic pandemic of the 21st century. Its significant role in the functioning of the human body is deep and multifaceted, since vitamin D is an integral regulator of the transcriptional activity of genes that control 3–5% of the human genome. There are ongoing discussions among experts in the medical community about the negative impact of obesity on 25 (OH) D levels, and the opposite hypothesis is also being discussed, where vitamin D deficiency is considered an independent risk factor for obesity. Both external causes of the formation of vitamin D deficiency against the background of excessive deposition of adipose tissue and internal metabolic processes underlying the pathogenetic association are analyzed two pathological conditions.

KEYWORDS: obesity; overweight; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ожирения как «болезни цивилизации» прежде всего обусловлена его интенсивным ростом [1], высоким риском развития сопутствующих заболеваний [2], большой частотой формирования тяжелых осложнений [3] и напрямую связана с недостаточно эффективными как немедикаментозными, так и лекарственными хирургическими методами лечения [4, 5]. Наряду с хорошо изученными и давно известными коморбидными состояниями, созвучными с висцеральным ожирением, к их числу за последние несколько десятилетий присоединился и дефицит витамина D как одна из глобальных медико-социальных проблем челове-

ства [6]. Избыточная масса тела и недостаточная обеспеченность витамином D — одни из наиболее значимых факторов риска развития неинфекционных хронических заболеваний, поддающихся коррекции [7]. Поскольку дефицит витамина D связан с абдоминальным ожирением, его можно использовать в качестве биомаркера дисметаболического состояния, связанного с избыточным накоплением жировой ткани (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром). Тем не менее его независимая роль в развитии и прогрессировании этих заболеваний еще не может быть исключена. Хотя вопрос о взаимосвязи между низким содержанием витамина D и ожирением все еще остается

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

дискуссионным [8], ряд клинических и экспериментальных исследований предоставили доказательства роли ожирения как причинного фактора риска развития дефицита витамина D [9].

Сбор информации для обзора литературы проводился при помощи полнотекстовых и библиографических баз данных (Springer, eLibrary, PubMed, Elsevier) с использованием соответствующих ключевых слов (витамин D, ожирение, избыточный вес, vitamin D, obesity, overweight), логических операторов (AND OR) и фильтров: 1) типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, метаанализы; 2) участники — люди. Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Как известно, основным источником витамина D (80–90%) для человека является синтез колекальциферола в коже под воздействием ультрафиолетового излучения [10]. В связи с этим низкую концентрацию 25(OH)D у лиц с ожирением можно объяснить меньшим воздействием солнечного излучения на кожные покровы, поскольку люди с избытком веса меньше времени проводят на солнце, чем лица с нормальной массой тела [11]. К дополнительным, отягощающим факторам риска развития дефицита витамина D относятся использование солнцезащитных средств и ношение закрытой одежды, которые могут уменьшать образование эндогенного витамина D более чем на 95% [12, 13]. При этом некоторые исследования подтвердили, что воздействие солнечного света на лиц с нормальным весом и ожирением не отличается [14, 15]. Однако из-за географических и климатических, культурных и религиозных различий воздействие солнца может оказывать существенное влияние на синтез витамина D и, следовательно, на уровень его сывороточной концентрации, в особенности у пациентов с ожирением.

Адекватное потребление витамина D с пищей — один из важных физиологических путей профилактики его дефицита и нормального протекания ряда биологических процессов [16–18]. Учитывая, что естественным образом витамин D присутствует в ограниченном количестве продуктов (определенные сорта жирной морской рыбы — лосось, сом, макрель, тунец, а также масло рыбьего жира и консервированные рыбные продукты), можно предположить, что питание вносит незначительный вклад в общее потребление витамина D [19]. К тому же неправильное питание при избытке веса, богатое насыщенными жирами и легкоусвояемыми углеводами, может привести к снижению потребления витамина D. Однако в исследовании Walsh J.S. и соавт. [14, 20] показано, что диетическое потребление витамина D не отличается у людей с ожирением и нормальным весом. Но, несмотря на это, в ряде развитых стран приняты программы по обогащению пищи витамином D [18], к наиболее распространенным относятся supplementation (дополнение) и fortification (обогащение). Так, например, в США, Канаде, Швеции и Финляндии витамином D

обогащают молочные продукты, различные виды соков и сорта хлеба, каши быстрого приготовления и хлопья для завтрака, а также детское питание [21]. Анализируя результаты фортификационных программ, стоит отметить исследование Jäskeläinen T. и соавт., проведенное в Финляндии, в котором отражен опыт непрерывного обогащения пищевых продуктов витамином D в течение 11 лет и зарегистрировано положительное влияние на уровень обеспеченности витамином D среди взрослого населения [22]. Тем не менее в сравнении с синтезом витамина D в коже под воздействием солнечного излучения питание имеет меньшее значение, хотя и его вклад в оптимальный уровень 25(OH)D нельзя исключать

СНИЖЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ 25(OH)D НА ФОНЕ ЕГО ДЕПОНИРОВАНИЯ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Основным патогенетическим механизмом, посредством которого ожирение отрицательно влияет на уровень 25(OH)D, является перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани ввиду его жирорастворимой природы, что приводит к снижению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Несмотря на то что в ряде исследований, проведенных еще в 80–90-е годы XX в., было продемонстрировано, что уровень предшественника витамина D в кожных покровах (7-дегидрохолестерола) при избытке массы тела сопоставим с его уровнем у лиц с нормальной массой тела, у людей с избыточным весом 25(OH)D распределяется в большем объеме, что снижает его концентрацию в сыворотке крови [11, 23–25]. 25(OH)D распределяется преимущественно в жировой ткани и в печени — «органах-мишенях», которые закономерно увеличиваются при ожирении [14]. Исследователями была описана сильная обратная связь между статусом витамина D и ожирением (как подкожным, так и висцеральным) [26]. Для уточнения механизмов, приводящих к дефициту витамина D при ожирении, в исследовании Worthman J. и соавт. проведено изучение сывороточной концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)₂D у 19 человек с ожирением (ИМТ (индекс массы тела) >30 кг/м²) и у 19 человек с нормальным ИМТ (≤25 кг/м²) в ответ на ультрафиолетовое облучение и пероральный прием эргокальциферола. Из полученных данных следует, что базальные уровни 25(OH)D у обследованных в обеих группах не различались, однако через 24 ч после однократного воздействия ультрафиолетового излучения уровень 25(OH)D в сыворотке у лиц с ожирением был на 57% ниже, несмотря на явно большую площадь поверхности тела, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7±1,4 нг/мл vs 15,3±2,1 нг/мл, p=0,0029) [27]. Подтверждение того, что снижение сывороточной концентрации 25(OH)D при ожирении является следствием тканевого перераспределения в большом проценте жировой ткани и, таким образом, формирует депо витамина D, было описано в работе Arunabh S. и соавт. В исследовании были включены 410 здоровых женщин от 20 до 80 лет с ИМТ 17–30 кг/м², у которых были исследованы уровень 25(OH)D и процент содержания жировой ткани по результатам рентгеновской денситометрии. В результате корреляционный анализ установил обратную отрицательную связь между процентом жировой ткани в организме и уровнем 25(OH)D [28]. Кроме этого, было

подсчитано, что наиболее низкие значения 25(OH)D имелись у обследованных с ожирением, что коррелирует с ИМТ ($r=-0,104$; $p<0,05$) и окружностью талии (ОТ) ($r=-0,239$; $p<0,05$) и подтверждает стратегию включения лиц с избыточным количеством жировой ткани в группу высокого риска по развитию дефицита витамина D. Полученные данные нашли подтверждение и в статистических расчетах: с увеличением ИМТ на 1 кг/м² уровень витамина D в среднем снижается на 0,148 нг/мл, а при увеличении ОТ на 1 см — на 0,119 нг/мл. Аналогичные результаты получены при исследовании связи уровня 25(OH)D и массы тела обследованных ($r=-0,130$; $p<0,05$): было установлено, что при увеличении массы тела на 1 кг уровень витамина D в среднем снижается на 0,060 нг/мл [29]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что степень ожирения, определяемая по ИМТ, массе тела и ОТ, — это параметры, ассоциированные с недостаточностью витамина D [30]. Однако если учесть тот факт, что перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани является единственной причиной низкого уровня 25(OH)D у людей, страдающих ожирением, то можно было ожидать, что потеря веса и, следовательно, снижение массы тела приведут к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Тем не менее исследования на этот счет демонстрируют противоречивые результаты. Некоторые из них действительно сообщают о повышении уровня сывороточной концентрации 25(OH)D на фоне потери массы тела [31, 32], в то время как часть исследователей отмечают статистически незначимое повышение уровня 25(OH)D в крови. Mason C. и соавт. [33] провели исследование потери веса с участием большого количества женщин постменопаузального периода с ожирением ($n=398$) и показали, что потеря веса достоверно повысила уровни 25(OH)D в сыворотке крови. При этом в группе женщин, которые потеряли более 15% своей массы тела, 25(OH)D увеличился на 7,7 нг/мл, что позволяет выдвинуть гипотезу о том, что существует «порог» потери веса, который может положительно изменить уровень 25(OH)D в крови [34].

Кроме этого, проведено исследование, целью которого было установить, могут ли низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови у людей с ожирением быть причиной изменения метаболизма витамина D. Результаты показали, что существует разница в экспрессии генов, ответственных за ферменты, участвующие на всех этапах метаболизма витамина D, у людей с нормальной массой тела и ожирением, что позволяет предположить, что жировая ткань, как метаболически активный эндокринный орган, участвует в превращении 25(OH)D, а не только пассивно накапливает жирорастворимые питательные вещества [34]. Фактически было обнаружено снижение экспрессии цитохрома P450 гена 2J2, кодирующего фермент 25-гидроксилазу, на 71% ($p<0,0001$) и снижение экспрессии цитохрома P450 гена 27B1, который кодирует фермент 1- α -гидроксилазу, на 49% ($p<0,05$) в жировой ткани в группе с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [15, 31]. Поскольку эти ферменты играют роль в определенных стадиях гидроксилирования и в превращении прогормонов в биоактивную форму, уменьшение кодирования гена будет означать дефицит биологически активной формы витамина D и снижение его воздействия на организм. Кроме этого,

различий в экспрессии цитохрома P450 гена 24A1, который кодирует фермент, ответственный за инактивацию 1,25(OH)₂D, не наблюдалось между группами с избыточной и нормальной массой тела. Тем не менее после потери веса экспрессия этого гена увеличилась на 79%. Эта активация генов после потери веса и подавления биоактивирующих генов при ожирении может свидетельствовать о вовлечении жировой ткани в метаболизм витамина D [34]. При этом полученные данные подтверждают, что перераспределение витамина D в большом количестве жировой ткани не является единственной причиной, по которой лицам с ожирением необходимы более высокие дозы витамина D для достижения целевых концентраций [15].

УМЕНЬШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ 25(OH)D НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

В основе метаболизма витамина D, как классического стероидного гормона, лежит процесс поэтапного, двухступенчатого гидроксилирования ввиду того, что синтезируемый под воздействием солнечного излучения и получаемый из продуктов питания витамин D биологически инертен. Первый этап метаболического гидроксилирования происходит в печени и заканчивается превращением в 25(OH)D. Однако на фоне поражения печеночной клетки при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), тесно ассоциированных с ожирением, скорость образования 25(OH)D в гепатоцитах снижается [35, 36]. НАЖБП представляет собой наиболее распространенную хроническую форму гепатопатии в мире, распространенность которой превышает 70% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом [37, 38]. В этих группах НАЖБП может значительно ухудшить метаболические исходы и в целом считается независимым фактором риска кардиоваскулярных катастроф [39, 40]. Тем не менее, помимо вмешательства в образ жизни, до настоящего времени доказанной и эффективной в отношении НАЖБП терапии не предложено [41, 42]. Некоторые обзоры [43], метаанализы [44] и экспериментальные исследования указывают на существование связи между низким уровнем циркулирующего 25(OH)D и НАЖБП, где показана прямая роль витамина D в модулировании воспаления и фиброгенеза печени, а также улучшении реакции печени на инсулин, что, вероятно, связано со специфическими рецепторами VDR, экспрессируемыми в печеночных клетках [45–47]. Наряду с этим, эпидемиологические данные о связи между недостаточной обеспеченностью витамина D и наличием НАЖБП [48–50] подтверждают обоснованность вмешательства, направленного на восстановление оптимальных уровней 25(OH)D в качестве терапевтического компонента лечения НАЖБП. Ряд исследователей указывают на тот факт, что концентрация 25(OH)D в плазме крови находится в обратно пропорциональной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [35]. Низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови коррелирует с наличием и тяжестью стеатоза печени и некротозовоспалительного повреждения при НАСГ [48, 49]. В крупном исследовании Chung G.E. и соавт., основанном на когортном анализе более чем

6000 человек, показано, что неалкогольный стеатоз печени находится в обратной корреляционной зависимости от содержания витамина D в диапазоне более >20 нг/мл ($OR=0,86$; 95% $CI=0,75-0,99$) [51]. Вместе с этим в пилотном исследовании Kitson M.T. и соавт. о влиянии уровня 25(OH)D на развитие НАСГ были получены противоположные данные [52]. Пациентам, включенным в исследование, выполнялась биопсия печени до и после 6-месячного приема еженедельных добавок колекальциферола в дозировке 25 000 МЕ, тем не менее, дополнительный прием витамина D не продемонстрировал какого-либо эффекта в снижении местного воспаления и фиброза или, по крайней мере, не оказал никакого воздействия на накопление жирового компонента внутри гепатоцитов. В свете этих результатов можно предположить, что отсутствие благоприятного воздействия 25(OH)D на НАСГ может быть частично объяснено наличием — наряду с увеличением доли печеночного жира — значимого фиброзного повреждения и хронического воспаления, что также было предложено экспериментально [53]. В свете анализа опубликованного материала и результатов проведенных к настоящему времени исследований может быть перспективным проведение дальнейших исследований касательно роли дотации витамина D при НАЖБП и НАСГ [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные данные исследований демонстрируют, что лица с избыточной массой тела имеют досто-

верно низкую сывороточную концентрацию 25(OH)D, при этом причинно-следственные взаимосвязи между двумя этими состояниями остаются не до конца изученными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жировой ткани на уровень 25(OH)D в сыворотке крови, с другой — его дефицит рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования ожирения [54]. Дальнейшее проведение исследований и накопление знаний по данной тематике, возможно, позволит расширить имеющиеся горизонты о патогенетических механизмах, лежащих в основе взаимного влияния дефицита витамина D и ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Суплотова Л.А. — редактирование актуальности и основного текста рукописи; Авдеева В.А. — написание основного текста рукописи; Рожинская Л.Я. — редактирование основного текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO. Obesity : Preventing and managing the global epidemic. World Health Organization: Technical Report Series. *WHO Tech Rep Ser* no 894. 2000.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
- Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T, et al. Comorbidity of Obesity and Pain in a General Population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. *J Pain*. 2007;8(5):430-436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.12.003>
- Stenberg K, Axelson H, Sheehan P, et al. Advancing social and economic development by investing in women's and children's health: a new Global Investment Framework. *Lancet*. 2014;383(9925):1333-1354. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62231-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62231-X)
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. 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>
- Lamendola CA, Ariel D, Feldman D, Reaven GM. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032060>
- Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(2):105-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.014>
- Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-349. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №2. — С. 3-10. [Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, et al. Narusheniya metabolizma vitamina D pri ozhireнии. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>
- Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x>
- Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2010;101(2):160-168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.03.006>
- Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389-394. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
- Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després J-P. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):464-470. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000315>
- Schmid A, Walther B. Natural Vitamin D Content in Animal Products. *Adv Nutr*. 2013;4(4):453-462. doi: <https://doi.org/10.3945/an.113.003780>
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1710S-1716S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1710S>
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010. 662 p.
- Wamberg L, Pedersen SB, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of Vitamin D Deficiency and Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Complications in Obesity: a Review. *Curr Obes Rep*. 2015;4(4):429-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0176-5>

20. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1465-1471. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120139>
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
22. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr*. May 2017;ajcn151415. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151415>
23. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(6):882-885. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.6.882>
24. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-1538. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
25. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Обмен кальция и витамина D при морбидном ожирении, в том числе у больных, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №5. — С. 3-8. [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. Calcium and vitamin D metabolism in the patients presenting with morbid obesity including those after biliopancreatic diversion bypass. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):3-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20115753-8>
26. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-248. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1011>
27. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
28. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):157-161. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020978>
29. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — № 2. — С. 69-74. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):69-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10162>
30. McGill A-T, Stewart JM, Lithander FE, et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>
31. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue — the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes*. 2013;37(5):651-657. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.112>
32. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, et al. Weight Loss Is Associated With Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight or Obese Women. *Obesity*. 2012;20(11):2296-2301. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.57>
33. Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):95-103. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015552>
34. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (B Aires)*. 2019;55(9):541. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>
35. 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002>
36. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):513-520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.015>
37. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
38. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care*. 2007;30(3):734-743. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1539>
39. Fabbri E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(36):15430-15435. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
40. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-1350. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>
41. Byrne CD, Targher G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetologia*. 2016;59(6):1141-1144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3910-y>
42. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, et al. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1225-1237. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1365599>
43. Barchetta I, Cimmini FA, Cavallo MG. Vitamin d supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: Present and future. *Nutrients*. 2017;9(9):1015. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9091015>
44. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):246-254. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
45. Beilfuss A, Sowa J-P, Sydor S, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2015;64(5):791-799. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307024>
46. Eliades M. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1718-1727. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1718>
47. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012;56(6):2180-2187. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25930>
48. Barchetta I, Angelico F, Ben M Del, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9(1):85. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-85>
49. Zhai H-L, Wang N-J, Han B, et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *Br J Nutr*. 2016;115(8):1352-1359. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516000386>
50. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes Surg*. 2016;26(10):2425-2432. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2123-2>
51. Chung GE, Kim D, Kwak M-S, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):146-151. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.146>
52. Kitson MT, Pham A, Gordon A, et al. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH: Table 1. *Gut*. 2016;65(4):717-718. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310417>
53. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2015;308(2):G112-G120. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2013>
54. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., и др. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т.18. — №1. — С. 25-31. [Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women. *Arterial Hypertens*. 2012;18(1):25-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-1-25-31>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Авдеева Валерия Александровна [Valeria A. Avdeeva, MD];** адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-9435>; eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. К вопросу о патогенетических механизмах влияния ожирения на уровень витамина D // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. – №2. – С. 169-174. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12578>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. To the question of the pathogenetic mechanisms of the influence of obesity on the level of vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):169-174. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12578>