



ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ВИТАМИН D

© Е.А. Пигарова*, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в глобальном масштабе, при этом в их развитии играют роль многочисленные факторы, такие как ограниченное воздействие солнечного света, недостаточное питание, заболевания ЖКТ, а также ожирение, которое затрагивает примерно 39% взрослого населения мира. Помимо своей канонической роли в функционировании скелета, витамин D модулирует адипогенез, а также секрецию и действие инсулина при диабете. Недостаточность витамина D, обусловленная ожирением, вероятно, связана со снижением биодоступности витамина D посредством синтеза в коже и из пищевых источников, что связано с его отложениями в жировых депо организма, тогда как прямое действие на адипогенез, по-видимому, реализуется в критические периоды жизни (пре- и постнатальные периоды). Витамин D напрямую регулирует гены, участвующие в путях секреции и действия инсулина. Широкая мировая распространенность дефицита витамина D может быть связана с высокой заболеваемостью СД 2 типа (СД2), а нормализация уровня витамина D у пациентов может быть эффективной стратегией по замедлению прогрессирования СД2 и его осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; колекальциферол; ожирение; сахарный диабет; высокодозный витамин D.

OBESITY, DIABETES AND VITAMIN D

© Ekaterina A. Pigarova*, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Vitamin D deficiency and insufficiency are widespread globally with multiple factors playing a role in their development. Such as limited exposure to sunlight, poor nutrition, gastrointestinal diseases, and obesity, which affects approximately 39% of the world's adult population. In addition to its canonical role in skeletal function, vitamin D modulates adipogenesis, insulin secretion, and action in diabetes. Vitamin D deficiency due to obesity is likely due to decreased bioavailability of vitamin D through synthesis in the skin and from dietary sources, which is associated with its deposition in body fat depots. While a direct effect on adipogenesis appears to be realized during critical periods of life (pre- and postnatal periods). Vitamin D directly regulates genes involved pathways of insulin secretion and action. The high worldwide prevalence of vitamin D deficiency may be associated with the high incidence of type 2 diabetes, and normalizing vitamin D levels in patients may be an effective strategy to slow the progression of type 2 diabetes and its complications.

KEYWORDS: vitamin D; cholecalciferol; obesity; diabetes mellitus; high-dose vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в глобальном масштабе, при этом в их развитии играют роль многочисленные факторы, такие как ограниченное воздействие солнечного света, недостаточное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ожирение, которое затрагивает примерно 39% взрослого населения мира [1]. В частности, одним из основных факторов, способствующих дефициту витамина D, является современный образ жизни, характеризующийся низкой физической активностью на открытом воздухе и последующим уменьшением пребывания на солнце. Диетические привычки также играют решающую роль в этиологии дефицита витамина D. Многие люди не получают достаточного количества продуктов, богатых витамином D, таких как жирные сорта рыбы, а также обогащенные продукты питания (молочные, хлеб и крупы), которые доступны далеко не во всех странах

мира. Этот дефицит питательных веществ еще больше усугубляется определенными диетическими предпочтениями и ограничениями, которые могут уменьшать разнообразие источников витамина D в рационе.

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D3 (колекальциферол) синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола в два этапа: на первом этапе под действием ультрафиолетового излучения с длиной волны 280–320 нм образуется превитамин D3, который на втором этапе изомеризуется в D3 в результате термочувствительного, но некаталитического процесса. Витамин D может быть также получен из пищи, растительной (D2, или эргокальциферол) или животной (D3). В большинстве продуктов, за исключением жирных сортов рыбы, содержится незначительное количество витамина D. Превитамин D3 не является активной молекулой, и для активации должен пройти два последовательных гидроксирования [2, 3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Два основных этапа метаболизма витамина D — 25- и 1 α -гидроксилирование — выполняются цитохром P450-зависимыми оксидазами смешанного действия. Эти ферменты находятся в эндоплазматическом ретикулуме (например, CYP2R1) или в митохондриях (например, CYP27A1, CYP27B1) [3].

Первое гидроксилирование происходит в положении C25, в результате чего образуется форма, обладающая наибольшим сродством к основному переносчику витамина D в крови, — витамин D-связывающему белку (DBP). Образование 25(OH)D происходит преимущественно в печени за счет CYP2R1, фермента, экспрессирующегося в основном в печени и яйцах, а также вследствие активности других ферментов, обладающих 25-гидроксилирующей активностью, в частности, CYP27A1, распространенного повсеместно в организме [4, 5].

В настоящее время для оценки статуса витамина D применяется общий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который включает 25(OH)D3 и 25(OH)D2, хотя растительное происхождение D2 не имеет для российской популяции существенного значения, поскольку уровни этой формы витамина вносят вклад менее 1 нг/мл в общие уровни 25(OH)D. 25(OH)D имеет длительный период полувыведения, этой формы больше всего в организме, и ее технически легко измерить, что делает 25(OH)D идеальной «кандидатурой» для оценки общего количества витамина D в организме [6, 7].

Витамин D превращается в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол, 1,25(OH)2D) путем 25-гидроксилирования в печени и 1 α -гидроксилирования в почках. Именно кальцитриол является стероидным гормоном (D-гормон) и способен связываться с рецептором витамина D (VDR). Заключительный этап 1 α -гидроксилирования строго регулируется для предотвращения гиперкальциемии [3]. В отличие от 25-гидроксилаз печени, почечная 1 α -гидроксилаза регулируется тремя гормонами: паратиреоидный гормон стимулирует ее, тогда как фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и сам 1,25(OH)2D ингибируют. 25(OH)D и 1,25(OH)2D дезактивируются и выводятся путем 24-гидроксилирования до 24,25(OH)2D, 1,24,25(OH)D, а также других неактивных метаболитов [4, 5].

Известно, что конверсия 25(OH)D в активную форму (1,25(OH)2D) может происходить не только в почках для нужд кальций-фосфорного обмена, но и экстракренально, для интра- и паракринного действия, от которого зависят

многочисленные внекостные (плейотропные) эффекты витамина D. В большей степени это определяется характером экспрессии 1 α -гидроксилазы и VDR в различных тканях, а данные о системной регуляции экстракренальной активности 1 α -гидроксилазы носят противоречивый характер, поскольку большое количество факторов, не относящихся к паратиреоидному гормону [3, 8, 9].

Рецептор витамина D относится к ядерным факторам транскрипции, обеспечивающим влияние витамина D на транскрипцию генов, промотеры которых имеют специфические ДНК-последовательности, так называемые витамин-D-чувствительные элементы. При связи с рецептором 1,25(OH)2D происходят изменения конформации VDR, делающие возможной его гетеродимеризации с X-ретиноидным рецептором и дальнейшим связыванием с витамин-D-чувствительным элементом ДНК и коактиваторами. Указанным геномным путем регулируются по меньшей мере 11 генов, отвечающих за гомеостаз минерального обмена в костной ткани (остеопонтин, остеокальцин, RANKL и другие; в том числе TRPV6, кальциевый канал, участвующий во всасывании кальция в кишечнике), а также порядка 300 генов, влияющих на клеточный цикл, иммунитет и метаболические процессы [10].

Некоторые эффекты витамина 1,25(OH)2D наблюдаются слишком рано для их объяснения изменением транскрипции и не ингибируются антагонистами лиганда геномного ответа. К быстрым эффектам витамина D относятся гормональная стимуляция кишечной абсорбции кальция, секреция инсулина панкреатическими β -клетками, влияние на скорость миграции человеческих эндотелиальных клеток в культуре, открытие потенциал-зависимых Cl каналов и экзоцитоз в культуре мышечных остеобластов, а также открытие быстрых Ca и Cl каналов в культуре мышечных клеток Сертоли [10, 11]. В настоящее время считается, что эти быстрые эффекты 1,25(OH)2D опосредованы связыванием с локализованным в плазматической мембране VDR или ассоциированным с мембраной стероид-связывающего белка быстрого ответа (1,25 D-MARRSBP), что приводит к активации различных цитоплазматических сигнальных путей (MAP или PKC-киназного) и активирует экзоцитоз или открытие кальциевых или хлорных каналов [12, 13]. Основные механизмы различных эффектов витамина D представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные механизмы различных эффектов витамина D

Table 1. New mechanisms for the effects of vitamin D

Наименование эффекта	Механизм действия
Геномные эффекты	Образовавшийся комплекс 1,25(OH)2D-рецептор витамина D (VDR)-рецептор ретиноидной кислоты X (RXR) транслицируется из цитоплазмы в ядро, где он связывается с элементом ответа VD (VDRE) на генах-мишенях. Следовательно, комплекс регулирует экспрессию множества генов, общее число которых исчисляется сотнями [3]
Негеномные эффекты	Активация мембранного VDR кальцитриолом инициирует быструю реакцию мембранного прайминга, запуская сигнальные пути, которые способствуют биологическим ответам [14]
Эпигенетические эффекты	Эпигенетические эффекты включают регуляцию микроРНК, метилирование ДНК, ацетилирование/деацетилирование гистонов и метилирование/деметилирование гистонов, которые в совокупности влияют на регуляцию экспрессии генов [15]

ОСОБЕННОСТИ АДИПОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА

Адиipoциты возникают из мультипотентных мезодермальных стволовых клеток (МСК), обнаруживаемых в строме жировой ткани. Их дифференцировка в зрелые адипоциты достигается в две фазы. Первая фаза называется детерминацией и заключается в стремлении МСК стать преадипоцитами. По сути, преадипоцитами являются фибробласты, дифференцировку которых можно стимулировать в адипоциты [16]. Вторая фаза — терминальная дифференцировка, или превращение преадипоцитов в зрелые адипоциты. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань (предназначена преимущественно для хранения жирных кислот) и бурая жировая ткань (для выработки тепла) [17]. И два основных компартмента: подкожная жировая клетчатка (ПЖК) и висцеральная жировая клетчатка (ВЖК).

Адипогенез включает каскад взаимодействий между многими сигнальными молекулами, основными из которых являются белки, связывающие энхансер ССАТ (C/EBP) и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ). Из 6 изоформ C/EBP C/EBP α , β и δ способствуют адипогенезу. C/EBP β и C/EBP δ индуцируются на ранних стадиях адипогенеза и вместе индуцируют экспрессию C/EBP α . Усиление экспрессии генов, участвующих в хранении липидов и адипогенезе, происходит через активацию PPAR γ и дальнейшую гетеродимеризацию с ретиноидным рецептором. Многие факторы транскрипции влияют на экспрессию C/EBP α и PPAR γ в адипоцитах. Положительными влияниями обладают преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5 (STAT5), фактор транскрипции, связывающий регуляторный элемент стерола 1с (SREBP1c), C/EBP η и крупн-подобный белок (KLF) 5 и 15 типов, а отрицательные эффекторы включают белок, гомологичный C/EBP (CHOP), KLF 2 и 7 типов, а также сайт интеграции MMTV бескрылого типа 10 b (Wnt10b) [18].

Жировая ткань постоянно находится в состоянии ремоделирования, которое происходит за счет увеличения размера (гипертрофия) или количества (гиперплазия) адипоцитов [19]. Процесс гиперплазии считается защитным, поскольку вновь дифференцированные адипоциты чувствительны к инсулину и обладают более высокой способностью запасать избыточную энергию, защищая другие органы от эктопического отложения жира. С другой стороны, гипертрофическое ожирение ассоциировано с нарушением адипогенеза, выраженным воспалением и фиброзом, повышением маркеров дисфункции жировой ткани [20].

При ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов, обнаруживаемых в ВЖК, которая связана с увеличением продукции и высвобождения провоспалительных цитокинов, что и является основным фактором развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома [17, 21]. ПЖК может также способствовать резистентности к инсулину и метаболическому синдрому посредством провоспалительного действия, изменения метаболизма жирных кислот, гипертрофии адипоцитов и снижения способности к ангиогенезу [22].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Жировая ткань со скелетными мышцами считаются основными структурами хранения жирорастворимого витамина D в организме человека. Высокие уровни витамина D были обнаружены в жировой ткани людей с ожирением, несмотря на его низкие значения в крови 25(OH)D [23]. Точный механизм, с помощью которого жировая ткань «удерживает» связанный витамин D, до конца не понятен, но его уровень в ПЖК людей с ожирением может многократно превышать значения в крови, — в исследовании Blum M. et al. соотношение составило 13,2 (102,8 vs 7,78 нмоль/л в ПЖК и крови соответственно) [24].

Все ферменты, метаболизирующие витамин D, — 25-гидроксилаза (CYP2R1, CYP27A1, CYP2J2), 1 α -гидроксилаза (CYP27B1) и катаболическая 24-гидроксилаза (CYP24A1) — экспрессируются в адипоцитах, что указывает на активную роль жировой ткани в метаболизме витамина D; это может объяснить низкий статус витамина D при ожирении [25, 26, 27].

Экспрессия этих ферментов не является одинаковой, а зависит от функционального состояния и дифференцировки адипоцита. Уровни экспрессии 25-гидроксилазы (CYP2J2) и 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) снижаются в жировых тканях при ожирении, а экспрессия VDR увеличивается при ожирении и положительно ассоциирована с экспрессией провоспалительных цитокинов [26, 27, 28]. Висцеральная жировая ткань в сравнении с ПЖК экспрессирует более высокие уровни CYP27A1 и сравнительно низкие уровни CYP27B1 и CYP2J2 [26]. Помимо этого, 1,25(OH)2D повышает экспрессию VDR в ВЖК у людей с ожирением, но не у худых индивидуумов [27]. Эти данные указывают на то, что местная активация витамина D, а также его действие в жировой ткани могут различаться в зависимости от степени ожирения, размера и соотношения жировых депо.

Известно, что преадипоциты тоже экспрессируют ферменты, метаболизирующие витамин D, а локально активированный 1,25(OH)2D может также модулировать адипогенез. Nimitphong H. et al. продемонстрировали, что 25(OH)D усиливает адипогенез в культуре стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека. Это указывает на то, что они могут генерировать активную форму витамина D из 25(OH)D. Этими же авторами было получено свидетельство превращения 25(OH)D в 1,25(OH)2D в культуральной среде этих клеток при инкубации 25(OH)D. При этом витамин D не увеличивал экспрессию CYP24A1, что позволяет предположить, что 25-гидроксилаза может быть нефункциональна в культуре стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека [25].

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА D ПРИ ПОХУДЕНИИ

В липидных каплях жировой ткани находится примерно 65% витамина D и 35% 25(OH)D [29]. Высокие концентрации витамина D в жировой ткани, как следствие его жирорастворимости и высокой липотропности, позволили предположить, что похудение может приводить к выраженному высвобождению витамина из жировых депо и формированию токсических уровней в крови.

Но исследования опровергают данные опасения. Действительно, небольшое увеличение, на 2,9 нг/мл, витамина D происходит при значимом снижении веса на 10–11,5%, но это является прямым следствием уменьшения объема циркулирующей крови, а не результатом высвобождения из жировых депо [30]. Примечательно, что в исследовании по изучению уровней 25(OH)D в сыворотке крови и уровней экспрессии ферментов, метаболизирующих витамин D, в ПЖК до и после 12-недельного применения низкокалорийной диеты [26], было продемонстрировано повышение экспрессии деградирующего фермента CYP24A1 на 79% по сравнению с исходным уровнем для разрушения избытка витамина D, высвобождаемого из жировой ткани [26].

ВИТАМИН D И ОЖИРЕНИЕ

Повышенная масса жировой ткани прямо коррелирует с нарушением метаболических процессов, но при этом также служит механизмом безопасного хранения излишков питательных веществ и предотвращения их накопления в других тканях, следовательно, правильное функционирование жировой ткани имеет решающее значение для поддержания метаболического благополучия [31]. Жировая ткань играет решающую роль в биосинтезе и расщеплении свободных жирных кислот и других питательных веществ, а также дополнительно модулирует метаболические функции других органов посредством секреции адипокинов, включая адипонектин и лептин [32]. Следовательно, сохранение равновесия между гипертрофией, пролиферацией, фиброзом и липолизом адипоцитов, наряду с нормальным синтезом и высвобождением адипокинов, имеет первостепенное значение для метаболического благополучия.

VDR играет важную роль в пролиферации и гипертрофии висцеральных адипоцитов. Он тесно связан с развитием центрального ожирения, что подтверждается исследованиями на человеке и животных моделях, включающих сверхэкспрессию VDR [33].

Исследования показывают, что витамин D оказывает как проадипогенные, так и антиадипогенные эффекты, которые опосредуются через VDR. В исследовании Kong J. et al. было показано, что 1,25(OH)2D ингибирует адипогенез посредством VDR-зависимого подавления экспрессии главного регулятора адипогенеза — PPAR γ [34]. В то же время 1,25(OH)2D стимулирует адипогенез в мезенхимальных стволовых клетках костномозгового происхождения (BM-MSC), полученных от мышей дикого типа, но не от мышей с нокаутированным геном VDR, а введение человеческого VDR в нокаутные клетки спасало проадипогенные эффекты 1,25(OH)2D [35].

Противовоспалительные свойства витамин D демонстрирует в печени, мышцах и жировой ткани, что проявляется ингибированием моноцитарного хемотактантного белка 1 (MCP-1) и рекрутирования макрофагов [36, 37, 38]. Гиповитаминоз D связан с гипометилированием генов адипокинов, ассоциированных с воспалением (BCL5, CXCL8, IL-12A), особенно при увеличении общей жировой массы, массы висцерального жира и нарушением чувствительности к инсулину [39, 40]. Также инфильтрация макрофагами ВЖК у лиц с ожирением демонстрирует дозозависимое увеличение по мере

усугубления дефицита витамина D [40]. И наоборот, было продемонстрировано, что нормализация статуса витамина D улучшает воспалительную реакцию, наблюдаемую в ВЖК у людей с ожирением [41]. Дефицит витамина D усиливает гипертрофию адипоцитов и рекрутирует макрофаги в жировую и в эпидидимальную жировую ткань, что приводит к повышенным уровням интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) при алиментарном ожирении у животных и связан со снижением активности сиртуина 1 (SIRT1) и АМФ-активированная протеинкиназа (AMPK), и это оказывает существенное влияние на энергетический обмен и реализацию воспалительных реакций [42, 43].

Ограничение витамина D в рационе у мышей в течение 12 недель приводит к значительному увеличению уровней NF- κ B в ВЖК [43]. Более того, у самок мышей с жирспецифическим снижением экспрессии VDR наблюдалось увеличение массы ВЖК, напоминающее фенотип дефицита витамина D [44]. В совокупности эти данные подчеркивают решающее значение витамина D в накоплении и воспалении ВЖК, предполагая, что он может служить важным регуляторным фактором в патогенезе центрального ожирения. Более того, комплекс витамина D с его рецептором VDR может играть роль в модуляции пути NLRP3/каспазы, представляющего важнейший компонент врожденной иммунной системы [45, 46].

ВИТАМИН D ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Основным звеном патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2), безусловно, являются ожирение и особенности функционирования жировой ткани, что предопределяет однонаправленное влияние витамина D при этих состояниях. Это связано со снижением массы и функции β -клеток поджелудочной железы, вызываемое множественными факторами, включающими глютокотоксичность, липотоксичность и воспаление [47]. β -клетки экспрессируют как VDR, 1 α -гидроксилазу (Cyp27b1), так и имеют элемент ответа на кальцитриол (VDRE) в промоторной области гена инсулинового рецептора человека, что подтверждает потенциальную роль витамина D в секреции инсулина [48].

Фундаментальные работы подтверждают, что витамин D регулирует синтез и секрецию инсулина посредством множества механизмов. Во-первых, активная форма витамина D (1,25(OH)2D) связывается с VDR и индуцирует гены, связанные с транспортом глюкозы, секрецией инсулина и клеточным ростом в β -клетках [49]. Во-вторых, витамин D может косвенно регулировать секрецию инсулина, влияя на внутриклеточную концентрацию кальция, который запускает высвобождение инсулина, способствуя мобилизации инсулиновых везикул и их экзоцитозу [50]. 1,25(OH)2D через активацию фосфокиназы А (PKA) приводит к деполяризации цитоплазматических мембран β -клеток, открытию кальциевых каналов и повышению его внутриклеточных уровней, активации фосфолипазы С (PLC) с повышенным высвобождением кальция из эндоплазматического ретикула и усилению экспрессии кальбиндина, кальций-связывающего белка, участвующего в поддержании концентрации внутриклеточного кальция [51]. Исследования *in vivo* на изолированных островках поджелудочной железы

показали, что дефицит витамина D приводит к снижению уровня инсулина в сыворотке крови и нарушению секреции инсулина β -клетками, а добавление витамина D способно восстановить секрецию инсулина, что указывает на прямую роль витамина D в регуляции секреторной функции островкового аппарата поджелудочной железы [51, 52, 53].

В периферических клетках-мишенях инсулина активные метаболиты витамина D могут повышать чувствительность к инсулину несколькими путями. Так, 1,25(OH) $_2$ D напрямую увеличивает чувствительность к инсулину, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов (INS-R) [54]. 1,25(OH) $_2$ D в инсулиночувствительных клетках взаимодействует с VDR, активируя комплекс VDR-X-рецептор ретиноевой кислоты, который, в свою очередь, связывается с элементом ответа на витамин D (VDRE) в промоторе гена инсулинового рецептора человека. Результатом является усиление транскрипционной активации гена рецептора инсулина (INSR), что увеличивает общее количество INS-R без изменения сродства лиганда к рецептору. 1,25(OH) $_2$ D также может повышать чувствительность к инсулину путем транскрипционной активации PPAR- δ , транскрипционного фактора, участвующего в регуляции метаболизма жирных кислот в скелетных мышцах и жировой ткани [55]. Косвенное влияние 1,25(OH) $_2$ D на чувствительность к инсулину может также осуществляться за счет его регуляции внеклеточной концентрации кальция и его потока через клеточные мембраны. Хорошо известно, что кальций необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в таких инсулин-чувствительных тканях, как скелетные мышцы и жировая ткань. При этом для оптимизации функций, опосредованных инсулином в клетках, важен очень узкий диапазон концентрации внутриклеточного кальция [56, 57]. Изменения внутриклеточного кальция в тканях-мишенях для инсулина могут способствовать периферической резистентности к инсулину за счет нарушения передачи сигнала гормона, что приводит к снижению активности транспортера глюкозы в клетки и развитию гипергликемии [58, 59, 60, 61].

Гиповитаминоз D может также влиять на резистентность к инсулину косвенно через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и через увеличение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), что ассоциировано с повышенной резистентностью к инсулину [62, 63].

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ВИТАМИНА D ПРИ ОЖИРЕНИИ И СД2

Было выдвинуто множество гипотез, объясняющих низкие уровни 25(OH)D при ожирении, но ключевым механизмом все же является секвестрация витамина D жировой ткани, которая служит увеличенным местом хранения витамина D и/или 25(OH)D, приводя к низким концентрациям 25(OH)D в плазме крови и более высокой потребности в витамине для достижения целевых уровней, чем у лиц без ожирения [64]. Недавний метаанализ показал, что ожирение снижает эффект от приема витамина D у пациентов с ожирением [64]. В нем было продемонстрировано, что концентрация витамина D в крови у пациентов с ожирением ниже в среднем на -15,3 нг/мл,

а увеличение доз витамина D не приводило к значительному увеличению концентрации 25(OH)D в плазме, что подчеркнуло необходимость особой стратегии оптимального приема витамина D для людей с ожирением. Также было показано, что одинаковая доза ультрафиолетового облучения кожи или прием одинаковой дозы витамина D приводят у пациентов с ожирением к достижению в два раза более низких концентраций 25(OH)D [64].

Было проведено несколько РКИ, различавшихся планом эксперимента (набранная популяция, 25(OH)D на исходном уровне, доза и продолжительность приема добавок витамина D и т. д.). Метаанализы на основе этих РКИ показали разнородные результаты: два метаанализа не смогли продемонстрировать положительного влияния добавок витамина D на различных параметры ожирения (ИМТ, жировая масса, процент жировой массы или безжировая масса тела) [65, 66], тогда как третий метаанализ указал на улучшение ИМТ и окружности талии после инициации терапии витамином D [67].

Нельзя исключать, что, как и закладка/дифференцировка/эпигенетическая модификация функций адипоцитов происходит во внутриутробном периоде, так и максимальное влияние витамина D происходит в этом критическом периоде развития и оставляет последствия на всю оставшуюся жизнь. Как было показано в множестве исследований, прием витамина D во время беременности снижает риск преэклампсии, гестационного диабета и рождения детей с низкой массой тела, а также связан с более низким ИМТ у детей в возрасте 3–6 лет [68]. В исследовании Hue J. et al. продемонстрировано, что дефицит витамина D у матери приводит к нарушениям метилирования ДНК в соматических клетках печени и зародышевых клетках (сперматозоидах) в течение двух последовательных поколений, и показано, что эти эпигенетические изменения связаны с различиями в массе тела и соотношении мышечной массы и жировой [69].

Влияние добавок витамина D на гликемию, инсулинорезистентность, СД изучалось во множестве исследований. Одноцентровое двойное слепое РКИ, проведенное среди не страдающих СД лиц, показало значительный положительный эффект приема витамина D на периферическую чувствительность к инсулину по сравнению с плацебо через шесть месяцев применения [70]. Аналогичный вывод был сделан в исследованиях, проведенных на субъектах с избыточным весом, дефицитом витамина D и субъектах с нарушением уровня глюкозы натощак [71, 72, 73, 74]. В работах, проведенных на женщинах с СД2 или с гестационным СД, которым давали добавки витамина D или плацебо, также подтверждено положительное влияние на улучшение углеводного обмена [75, 76]. В недавних метаанализах показана положительная роль витамина D у субъектов, не страдающих ожирением, а также предполагается, что прием добавок может способствовать реверсии предиабета к нормогликемии. У лиц с предиабетом прием витамина D снижает риск развития СД2 на 76% и увеличивает скорость реверсии предиабета к нормогликемии на 30% без повышения частот нежелательных явлений (камни в почках, гиперкальциемия, гиперкальциурия) [77, 78, 79].

Проведено несколько метаанализов, посвященных динамике параметров углеводного обмена у пациентов

с установленным диагнозом СД2, в рамках которых продемонстрировано, что витамин D оказывает значительное влияние на регулирование резистентности к инсулину, и существует значительная обратная связь между уровнем витамина D в сыворотке и инсулинорезистентностью [80, 81]. Отмечено, что прием витамина D в дозе минимум 4000 МЕ в сутки и достижение уровней 25(OH)D в крови статистически значимо снижает уровень глюкозы в плазме натощак, HbA_{1c} и HOMA-IR [81].

Прием витамина D положительно влияет на профилактику и лечение осложнений СД. Так, выявлена сильная связь между приемом витамина D в дозе 4000 МЕ и улучшением сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии и болевой формы диабетической нейропатии [82, 83]. В исследованиях также показано, что витамин D снижает развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. Показана сильная связь 25(OH)D с уровнем альбуминурии, прогрессированием диабетической болезни почек, а метаанализ подтвердил снижение микроальбуминурии при диабетической нефропатии и защиту пациентов с диабетической нефропатией от повреждения почек, не зависящее от эффектов снижения артериального давления и глюкозы [84, 85].

Таким образом, применение добавок витамина D и улучшение его концентрации в крови могут быть использованы как часть стратегии профилактики СД2. Ожидается, что добавление витамина D будет интегрировано в традиционные медицинские алгоритмы для предотвращения диабета 2 типа и смягчения бремени диабета для отдельных людей и общества.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., диагностика дефицита витамина D проводится с помощью определения в крови уровня 25(OH)D, суммарного для двух форм витамина — D3 и D2. Взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется поступление 800–1000 МЕ витамина в сутки.

При выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) лечение у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы витамина D3 400 000 МЕ, а коррекцию недостаточности (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–30 нг/мл) — с использованием половинной суммарной насыщающей дозы витамина D3, равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки для сохранения уровней целевого диапазона. Выбор схемы распределения указанных дозировок (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению. Пациентам с синдромами мальабсорбции, ожирением, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, может потребоваться прием более высоких доз для лечения дефицита витамина D (в 2–3 раза больше с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки) [87].

Одним из лекарственных препаратов колекальциферола для осуществления как профилактики, так и коррекции дефицита/недостаточности витамина D,

является препарат Солигамма, выпускающийся в виде таблеток малого размера, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 000 МЕ. Лечение дефицита витамина D у взрослых с помощью препарата Солигамма может осуществляться приемом 5 таблеток по 10 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 недель (соответствует дозе насыщения 400 000 МЕ). Коррекция недостаточных уровней витамина D в объеме 5 таблеток по 10 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4 недель (соответствует половинной дозе насыщения — 200 000 МЕ). У лиц с ожирением, синдромами мальабсорбции или при приеме препаратов, нарушающих всасывание или метаболизм витамина D, эти дозы должны быть повышены в 2–3 раза или увеличена длительность приема соответственно, при этом последний вариант является приоритетным. Для поддержания целевых уровней витамина достаточно после периода насыщения продолжать прием Солигаммы в дозе 10 000 МЕ (1 таблетка) 1 раз в неделю.

Обследование с комплексной оценкой параметров фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, Са общий, альбумин, креатинин, фосфор) рекомендуется проводить всем пациентам при исходном уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, а также определение уровня Са общего, скорректированного на альбумин, после окончания периода насыщения, что позволяет исключить первичный гиперпаратиреоз и редкие активирующие нарушения метаболизма витамина D. Контроль уровня витамина D в виде определения общего 25(OH)D необходимо проводить через 12–24 нед. от начала терапии. Фармакокинетика колекальциферола предопределяет отсроченное определение 25-гидроксилированной формы в крови на 3–7 дней, в связи с чем рекомендуется определение 25(OH)D в крови через 3 и более дней после приема доз более 10 000 МЕ [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо своей канонической роли в функционировании скелета, витамин D модулирует адипогенез, а также секрецию и действие инсулина при диабете. Недостаточность витамина D, обусловленная ожирением, вероятно, связана со снижением биодоступности витамина D посредством синтеза в коже и из пищевых источников, что связано с его отложениями в жировых депо организма, тогда как прямое действие на адипогенез, по-видимому, реализуется в критические периоды жизни (пре- и постнатальные периоды). Витамин D напрямую регулирует гены, участвующие в путях секреции и действия инсулина. Широкая мировая распространенность дефицита витамина D может быть связана с высокой заболеваемостью СД2, а нормализация уровня витамина D у пациентов может быть эффективной стратегией по замедлению прогрессирования СД2 и его осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Тема государственного задания «Новые технологии диагностики и дифференциальной диагностики первичного и вторичного остеопороза на фоне эндокринопатий и орфанных заболеваний скелета».

Конфликт интересов. Дзеранова Л.К. — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов.

Пигарова Е.А. — существенный вклад в подготовку и отбор материалов, написание статьи; Дзеранова Л.К. — существенный вклад в подготовку и отбор материалов, написание статьи.

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

- World Health Organization. Fact Sheet: Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin d metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabism*. 2022;19(1):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>
- Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(3):676. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030676>
- Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Povaliaeva A, Pigarova E, Zhukov A, Bogdanov V, Dzeranova L, et al. Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment. *Nutrients*. 2020;12(12):3873. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12123873>
- Szymczak-Tomczak A, Ratajczak AE, Kaczmarek-Ryś M, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(19):5715. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11195715>
- Marazziti D, Parra E, Palermo S, Barberi FM, Buccianelli B, et al. Vitamin D: A Pleiotropic Hormone with Possible Psychotropic Activities. *Curr Med Chem*. 2021;28(19):3843-3864. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867328666201210104701>
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):543-559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>
- Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signaling*. 2009;2(75):re4-re4. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.275re4>
- Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology*. 2004;18(11). doi: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0116>
- Nemere I, Safford SE, Rohe B, et al. Identification and characterization of 1,25D $_3$ -membrane-associated rapid response, steroid (1,25D $_3$ -MARRS) binding protein. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:281-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.031>
- Park CY, Han SN. Vitamin D and obesity. *Adv Food Nutr Res*. 2024;109:221-247. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.006>
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(4):662-667. doi: <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e50204>
- Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:145-171. doi: <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.145>
- Dix CF, Barclay JL, Wright ORL. The role of vitamin D in adipogenesis. *Nutr Rev*. 2018;76(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux056>. Erratum in: *Nutr Rev*. 2019;77(9):662. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz060>
- Sarjeant K, Stephens JM. Adipogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a008417; Dix CF, Barclay JL, Wright ORL. The role of vitamin D in adipogenesis. *Nutr Rev*. 2018;76(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux056>. Erratum in: *Nutr Rev*. 2019;77(9):662. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz060>
- Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-787. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:371-376; Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract*. 2020;14(6):553-567. doi: <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.6.553>
- Revelo XS, Luck H, Winer S, Winer DA. Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):93-101. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9288-1>
- Abate N, Chandalia M. Role of subcutaneous adipose tissue in metabolic complications of obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10:319-320. doi: <https://dx.doi.org/10.1089/met.2012.1502>
- Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu ZR, et al. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:2228-2234. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.170>
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
- Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee M-J. 25-Hydroxyvitamin D $_3$ and 1,25-Dihydroxyvitamin D $_3$ Promote the Differentiation of Human Subcutaneous Preadipocytes. Makishima M, ed. *PLoS One*. 2012;7(12):e52171. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052171>
- 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>
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Adipose Tissue Vitamin D Receptor Gene Expression: Relationship With Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E591-E595. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3016>
- Nguyen VT, Li X, Elli EF, et al. Vitamin D, inflammation, and relations to insulin resistance in premenopausal women with morbid obesity. *Obesity*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21131>
- Lu S, Cao ZB. Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients*. 2023;15(22):4832. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15224832>
- Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and meta-regression analysis. *Nutr Res*. 2016;36(3):201-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.11.013>
- Zammouri J, Vatić C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front. Endocrinol*. 2022;12:803189. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803189>
- Funcke J-B, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res*. 2019;60:1648-1697. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
- Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front Physiol*. 2014;5:228. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00228>
- Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Metab*. 2006;290(5):E916-E924. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>
- Narvaez CJ, Simmons KM, Brunton J, Salinero A, Chittur S V., Welsh JE. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J Cell Physiol*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24371>
- Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, Balcerzyk A, Śliwińska A. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:956. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>

37. Wang Y-C, Hsieh C-C, Kuo H-F, Tsai M-K, Yang S-N, Kuo C-H, et al. Effect of Vitamin D3 on Monocyte Chemoattractant Protein 1 Production in Monocytes and Macrophages. *Acta Cardiol. Sin.* 2014;30:144–150.
38. Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluian G, Nameni G, Shahabi P. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: The Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation*. 2017;40:1688–1697. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0610-9>
39. Borges CC, Salles AF, Brighenti I, Souza-Mello V, et al. Adverse effects of vitamin D deficiency on the PI3k/Akt pathway and pancreatic islet morphology in diet-induced obese mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;60:346–357. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500398>
40. Mirza I, Mohamed A, Deen H, Balaji S, Elsabbahi D, et al. Obesity-Associated Vitamin D Deficiency Correlates with Adipose Tissue DNA Hypomethylation, Inflammation, and Vascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:14377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214377>
41. Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried K, Lee M. Vitamin D Inhibits Adipokine Production and Inflammatory Signaling Through the Vitamin D Receptor in Human Adipocytes. *Obesity*. 2021;29:562–568. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23109>
42. Chang E, Kim Y. Vitamin D Insufficiency Exacerbates Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Decreases AMPK/SIRT1 Activity in Obese Rats. *Nutrients*. 2017;9:338. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040338>
43. Borges CC, Brighenti I, Aquila MB, Mandarim-De-Lacerda CA. Vitamin D restriction enhances periovular adipose tissue inflammation in a model of menopause. *Climacteric*. 2020;23:99–104. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1597841>
44. Matthews DG, D'angelo J, Drellich J, Welsh J. Adipose-specific Vdr deletion alters body fat and enhances mammary epithelial density. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016;164:299–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.035>
45. Wu M, Lu L, Guo K, Lu J, Chen H. Vitamin D protects against high glucose-induced pancreatic β -cell dysfunction via AMPK-NLRP3 inflammasome pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2022;547:111596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111596>
46. Huang J, An Q, Ju BM, Zhang J, Fan P, He L, Wang L. Role of vitamin D/VDR nuclear translocation in down-regulation of NF- κ B/NLRP3/caspase-1 axis in lupus nephritis. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108131>
47. Prentki M, Peyot ML, Masiello P, Madiraju SRM. Nutrient-Induced Metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic β -Cell. *Diabetes*. 2020;69:279–290. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0014>
48. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):205–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2013.09.010>
49. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Gysemans C, Brusgaard K, Naamane N, et al. Unraveling the effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ on global gene expression in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;136:68–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.10.017>
50. Doyle ME, Egan JM. Pharmacological Agents That Directly Modulate Insulin Secretion. *Pharmacol. Rev.* 2003;55:105–131. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.55.1.7>
51. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients*. 2023;15(8):1997. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081997>
52. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D Deficiency Inhibits Pancreatic Secretion of Insulin. *Science*. 1980;209:823–825. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6250216>
53. Bourslon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.* 1999;160:87–95. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1600087>
54. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.383>
55. 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 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol.* 2005;349(2):248–60
56. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(2):275–8; Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca $^{2+}$ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*. 2004;53(2):330–5
57. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1987;262(30):14385–8
58. Uryash A, Umlas J, Mijares A, Adams JA, Lopez JR. Enhancing Muscle Intracellular Ca $^{2+}$ Homeostasis and Glucose Uptake: Passive Pulsatile Shear Stress Treatment in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2023;11(10):2596. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102596>
59. Li D, Fu N, Wu H. Effect of vitamin D supplementation on various parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2023;9(4):396–404. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2023.133194>
60. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. In: *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1998. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1006880708475>
61. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 Phosphorylation by Intracellular Calcium in Adipocytes*. *Endocrinology*. 1991;129(6):3269–3273. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3269>
62. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1549–1555. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2438>
63. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.007>
64. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
65. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2014;15(6):528–537. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12162>
66. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(10):1345–1357. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0132-z>
67. Perna S. Is vitamin d supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med.* 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
68. Ma K, Wei SQ, Bi WG, Weiler HA, Wen SW. Effect of Vitamin D Supplementation in Early Life on Children's Growth and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(2):524. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020524>
69. Xue J, Schoenrock SA, Valdar W, Tarantino LM, Ideraabdullah FY. Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations. *Clin Epigenetics*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0276-4>
70. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):287–299. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0156>
71. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJP, Nanayakkara P, et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: A randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:152–160. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069260>
72. Nazarian S, Peter JVS, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl. Res.* 2011;158:276–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.05.002>
73. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:8. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>
74. Hanafy AS, Elkatawy HA. Beneficial Effects of Vitamin D on Insulin Sensitivity, Blood Pressure, Abdominal Subcutaneous Fat Thickness, and Weight Loss in Refractory Obesity. *Clin. Diabetes.* 2018;36:217–225. doi: <https://doi.org/10.2337/cd17-0099>

75. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pr.* 2003;57:258–261. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2003.tb10480.x>
76. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57:1798–1806. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3293-x>
77. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1650–1658. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1708>
78. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):355–363. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
79. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):687–709. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00472>
80. Lei X, Zhou Q, Wang Y, Fu S, Li Z, Chen Q. Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2023;13(1):12343. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39469-9>
81. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3097–3110. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024>
82. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18118. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018118>
83. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamed A, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819826890. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018819826890>
84. Huang B, Wen W, Ye S. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Albuminuria Progression of Diabetic Kidney Disease and Underlying Mechanisms By Bioinformatics Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:880930. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.880930>
85. Zhou T, Shen L, Li Z, Jia J, Xing H, Wang N, Jiao Q, Fan Y. Severe 25-Hydroxyvitamin D Deficiency May Predict Poor Renal Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:871571. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871571>
86. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 4–26. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Povaliaeva AA, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; ResearcherId: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Ожирение, сахарный диабет и витамин D // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 316–324. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13161>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK. Obesity, diabetes and vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):316–324. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13161>