

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

© Егшатын Л.В.^{1,2}¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, г. Москва²ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Существуют данные об участии витамина D в модуляции воспалительной реакции и развитии сахарного диабета. Поскольку активация провоспалительных биомаркеров и цитокинов препятствует нормальному обмену веществ и нарушает синтез инсулина и чувствительность тканей к нему, предполагается, что витамин D может влиять на гомеостаз липидов и глюкозы путем модуляции воспалительной реакции и ренин-ангиотензиновой системы. В статье представлен обзор литературы, обобщающий данные о механизмах влияния дефицита витамина D на метаболические нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, сахарный диабет, инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение, артериальное давление, ренин-ангиотензиновая система.

NON-CLASSICAL EFFECTS OF VITAMIN D

© Egshatyan L.V.^{1,2}¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Some studies support the involvement of vitamin D in modulating the inflammatory response and developing diabetes. Since the activation of inflammatory biomarkers, cytokines and pathways interferes with normal metabolism and disrupts proper insulin signaling and insulin resistance, it is hypothesized that vitamin D could influence lipid and glucose homeostasis by modulating inflammatory response and renin-angiotensin system. In this review discussed the mechanisms of the influence of vitamin D on metabolic disease.

KEYWORDS: vitamin D, type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic disease, blood pressure, renin-angiotensin system.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D – важный жирорастворимый микронутриент, который человек получает при воздействии солнечных лучей, с пищей, а также при использовании различных лекарственных препаратов.

Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃), как и другие стероидные гормоны, синтезируется из холестерина. Для витамина D ретикулоциты являются местом депо и обеспечивают поддержание необходимого уровня активных форм в течение 2–3 мес. Из ретикулоцитов он постепенно транспортируется в гепатоциты. Частично местом депо для кальцидиола (25(OH)D₃) являются жировая и мышечная ткани [1–3]. В связи с этим выявлено, что среди лиц обоих полов (n=2126), независимо от возраста, при увеличении индекса массы тела наблюдается снижение уровней 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃. Дефицит витамина D чаще всего отмечался при показателе индекса массы ≥ 40 кг/м² (у 32% женщин, 46% мужчин) [4].

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены не только в почках, но минимум в 40 органах и тканях организма человека, и ряд из них (примерно 17) обладают 1-альфа-гидроксилазной активностью и, следовательно, способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D в активную форму – кальцитриол [5].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Биологические эффекты кальцитриола можно разделить на классические – кальцитропные, регулирующие фосфорно-кальциевый гомеостаз, и неклассические. Исследования последних лет активно указывают на связь между витамином D и избыточным весом, инсулиночувствительностью тканей, снижением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нарушением углеводного обмена, он также считается предиктором развития метаболического синдрома и связан с высоким риском смертности [6–9].

Kamezaki и соавт. [10], исследовав 1202 японских мужчины среднего возраста (44 $\pm$ 10 лет), показали высокую распространенность метаболического синдрома в зимний период года. По критериям Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment), Международной федерации диабета (IDF), японского общества внутренней медицины (Japanese Society of Internal Medicine) распространенность зимой метаболического синдрома составила 3,8%; 15,1% и 12,4%, а летом – 3,2%; 10,7% и 8,4% соответственно. Изменения артериального давления также коррелировали с сезонными изменениями распространенности метаболического синдрома.



Влияние кальцитриола на ренин-ангиотензиновую систему в настоящее время рассматривается в качестве основного механизма кардио- и нефропротективного его действия. В крупном исследовании NHANES III показано, что средние значения систолического артериального давления на 3 мм рт.ст., а диастолического – на 1,6 мм рт.ст. были ниже у пациентов с уровнем 25(OH) D3 – в среднем 85,7 нмоль/л по сравнению с пациентами с уровнем в среднем 40 нмоль/л [11].

Мета-анализ 28 исследований с включением 99 745 пациентов показал, что при высоком уровне 25(OH)D в сыворотке крови наблюдается снижение риска кардиометаболических нарушений на 43% (OR 0,57, 95% ДИ 0,48–0,68) [12].

Крупномасштабное европейское исследование EMAS (2012 г.) выявило положительную корреляцию концентрации 25(OH)D с уровнем тестостерона крови и отрицательную – с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона с поправкой на возраст пациентов [13].

Показано, что компенсация недостаточности витамина D улучшает метаболический контроль. Например, мета-анализ 21 проспективного исследования (n=76 220, из них 4996 с сахарным диабетом 2 типа (СД2)) выявил, что высокие концентрации 25(OH)D ассоциированы с низким риском развития СД2 независимо от пола, продолжительности наблюдений, размера выборки, метода определения 25(OH)D. Увеличение уровня 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л приводит к снижению риска развития СД2 на 4% (95% ДИ 3–6; $P < 0,0001$) [14]. В другом мета-анализе 8 исследований потребление витамина D в дозе 500 МЕ и более в день приводит к снижению риска развития СД2 на 13% по сравнению с потреблением менее 200 МЕ в день. Пациенты с уровнем 25(OH)D > 25 нг/мл имели на 43% меньший риск развития СД2 по сравнению с пациентами с уровнем 25(OH)D < 14 нг/мл [15].

В своем исследовании R. Krause и соавт. подвергли УФ-излучению пациентов с артериальной гипертензией 3 раза в неделю в течение 6 нед. Они выявили, что наряду с увеличением уровня 25(OH)D3 в плазме (с 26 до 100 нмоль/л) происходило снижение давления на 6 мм рт. ст. [16].

Следует отметить, что наличие ассоциаций между концентрацией витамина D и метаболическими нарушениями не выявляет причинно-следственную связь, и компенсация дефицита не всегда приводит к уменьшению проявлений метаболического синдрома. Например, в недавно проведенном исследовании, где в качестве основного статистического метода использовали менделеевскую рандомизацию [17], авторы, оценивая гены, контролирующие синтез и метаболизм витамина D в крови: DHCR7 (синтез), CYP2R1 (печеночное 25-гидроксилирование), DBP (транспорт) и CYP24A1 (катаболизм), не обнаружили связи между различными вариантами гена и риском развития СД2. Также не было найдено ассоциаций между уровнем витамина D и гликированным гемоглобином, глюкозой натощак и глюкозой через 2 ч, также инсулином натощак. В других же исследованиях назначение высоких доз витамина D и компенсация дефицита не показали долгосрочный эффект гликемического контроля при СД2 [18–20].

Несмотря на разногласия, на сегодняшний день активно изучается и обсуждается важность статуса витами-

на D в поддержании физиологически здоровой поджелудочной железы и печени, что представляет большой терапевтический интерес.

ВИТАМИН D И ПЕЧЕНОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

При доминировании поступления глюкозы над потребностью происходит усиление липогенеза *de novo* с развитием хронического вялотекущего воспаления и инсулинорезистентности на уровне печени [21]. Исследования показали, что стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) тесно связан с нарушением обмена веществ. В частности, печеночный ЭР-стресс способствует глюконеогенезу, липогенезу и снижению инсулиночувствительности жировой, печеночной и мышечной ткани [22].

Поскольку предполагается, что дисрегуляция 5'АМФ-активируемой киназы (АМФК), контролирующей энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты, ассоциирована с развитием метаболического синдрома, предполагается, что ее активация может стать терапевтической мишенью. АМФК активируется путем фосфорилирования через серин/треонин (Ser/Thr) киназу или Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую бета киназу (CaMKK β) [23]. Антидиабетическое действие активации печеночной АМФК заключается в ингибировании липогенеза, синтеза холестерина и триглицеридов, глюконеогенеза [24]. Активация печеночной АМФК ингибирует активность Foxo1 [25], что приводит к снижению печеночного ЭР-стресса и уменьшению выраженности жирового гепатоза и инсулинорезистентности. Кроме того, АМФК препятствует возникновению инсулиновой резистентности за счет регуляции проведения инсулинового сигнала, что обеспечивается активацией специфического трансмембранного рецептора инсулина-1 с тирозинкиназной активностью (ISR-1) [26]. Выявлено, что субстрат IRS1, как и некоторые другие белки регуляции углеводного и жирового метаболизма, находится под контролем витамина D. Клинические исследования показали, что дефицит кальцитриола независимо связан с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [27,28]. Внутриклеточное накопление токсических метаболитов неэтерифицированных жирных кислот (ацетил-КоА, диацилглицерол, церамиды) вызывает тяжелую инсулинорезистентность вследствие нарушения передачи инсулинового сигнала и множества стадий обмена глюкозы [29]. Циркулирующие неэтерифицированные жирные кислоты способны вызывать развитие хронического воспаления и инсулинорезистентности путем прямой активации Toll-подобных рецепторов. При активации врожденного иммунитета и, например, повышении уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) ингибируется эффект инсулина как *in vitro*, так и *in vivo*, что приводит к формированию инсулинорезистентности. И, наоборот, снижение уровня ФНО- α приводит к уменьшению печеночной инсулинорезистентности у *ob/ob*-мышей путем уменьшения активности таких киназ, как JNK (Jun-N-terminal kinase) и IKK β (inhibitor of K-kinase β) [30].

Одним из механизмов этиопатогенетического воздействия витамина D на метаболический синдром яв-

ляется нормализация процессов воспаления. Выявлено, что кальцитриол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и способствует увеличению числа Т-регуляторных клеток, экспрессирующих белок цитотоксических Т-лимфоцитов 4, вместе с адипонектином улучшает чувствительность тканей к инсулину [31].

Протеомный анализ у детей с ожирением и разными уровнями 25(OH)D: менее 15 нг/мл (n=18) и более 30 нг/мл (n=24) выявил 53 белка, которые достоверно отличались между группами. Среди этих белков был также адипонектин, снижение которого связано с развитием ожирения и СД. При назначении препаратов витамина D в дозе 3000 МЕ/нед в течение 12 мес. и коррекции дефицита витамина D выявлено увеличение уровня адипонектина ($p < 0,02$) [32].

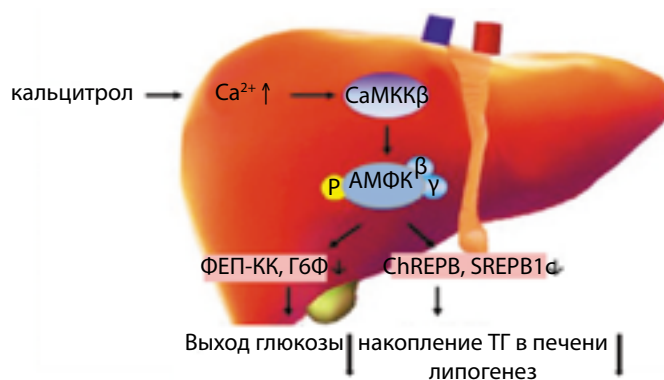
Существует теория, что увеличение уровня паратиреоидного гормона при гиповитаминозе D стимулирует активность 1- α гидроксилазы, способствуя компенсаторному повышению цитозольного 1,25(OH) $_2$ D, который увеличивает внутри адипоцитов концентрацию ионов кальция и активность липопротеидной липазы [33]. С другой стороны, выявлена обратная корреляция между чувствительностью к инсулину и уровнем паратиреоидного гормона у здоровых добровольцев [34]. Следовательно, вторичный гиперпаратиреоз может быть медиатором инсулинорезистентности, ассоциированной с недостатком витамина D [35].

У мышей с удаленными рецепторами лептина показано, что лептин и его родственник рецептор могут также регулировать почечный синтез CYP27b1 и 1,25(OH) $_2$ D [36].

Исследования, изложенные выше, дают основание предположить, что витамин D может влиять на печеночный липогенез и глюконеогенез. Такие его эффекты могут быть опосредованы различными витамин D-опосредованными факторами, такими как АМФК-кальмодулин и/или Akt/Notch сигнальный путь, а также путем косвенного воздействия на ЭР-стресс. В своем исследовании Leung и соавт. [37] на основании предварительно полученных данных показали, что высокие дозы кальцитриола улучшают аномальные печеночные показатели липидного и углеводного обмена как *in vitro* (1–10 нМ в HepG2 клетках), так и *in vivo* (0,5–2,5 мкг/кг в течение 2 дней у db/db мышей) в моделях инсулинорезистентности без каких-либо токсических эффектов кальцитриола. Кроме того, они провели эксперименты, показывающие, что увеличение цитозольного кальцитриола в HepG2 клетках активирует Ca $^{2+}$ /CaMKK β /АМФК путь, в результате чего происходит регуляция обмена липидов и глюкозы. Авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения, что кальцитриол в супрафизиологических концентрациях может уменьшить накопление печеночных триглицеридов и выход глюкозы, по крайней мере частично, через активацию Ca $^{2+}$ /CaMKK β /АМФК сигналинга при инсулинорезистентных состояниях (рис. 1).

ВИТАМИН D И ФУНКЦИЯ В-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глюкозо- и липотоксичность при СД приводят к качественным и количественным изменениям островков



ФЕП-КК – фосфоенолпируват-карбоксикиназа
Г6Ф – глюкозо-6-фосфатаза
ChREBP – белок, связывающий элемент, чувствительный к углеводам
SREBP-1c – белок-1c, связывающий элемент, регулирующий стеролы
CaMKK β – Ca $^{2+}$ /кальмодулин-зависимая бета киназа
АМФК – 5'АМФ-активируемая киназа
Рис. 1. Адаптировано Leung и соавт. [37]. Влияние витамина D на липогенез, синтез и накопление триглицеридов и глюконеогенез в печени.

поджелудочной железы (ПЖ) в результате окислительного стресса, ЭР-стресса и воспаления [38]. Большое значение придается ЭР-стрессу как ключевому звену в патогенезе СД2. Существуют сигнальные пути, играющие важную роль в секреции инсулина, обеспечении количества и качества β -клеток. Активация инсулинового сигнального каскада и индукция активности киназы Akt наблюдается при постпрандиальной гипергликемии в ответ на выброс инсулина β -клетками, а при инсулинорезистентности способствует компенсаторному росту β -клеток [39, 40].

Выявлено, что ЭР-стресс влияет на снижение эффекта Akt и активацию Jun-NH2-терминальной киназы, что, в конечном счете, приводит к апоптозу β -клеток [41]. Эти выводы поддерживают идею, что Akt является очень перспективным объектом для сохранения функции и количества островковых клеток.

Исследования последних лет показывают, что, помимо классической ренин-ангиотензиновой системы (РАС), осуществляющей свое действие через активацию ангиотензина (АТ) II и его рецепторов, обнаружена альтернативная РАС, противостоящая АТ II, включающая образование АТ-(1-7). Недавние исследования показали, что АТ-(1-7) модулирует инсулинорезистентность в клетках скелетных мышц путем влияния на активность Akt сигналинга [42]. В 2002 г. была выявлена локализация компонентов РАС (проренина, ангиотензиногена, АПФ, АТ1- и АТ2-рецепторов) непосредственно в β -клетках ПЖ [43]. Усиление инсулинорезистентности тканей при воздействии АТ II осуществляется вследствие ингибирования инсулиноопосредованного транспорта глюкозы в ткани и стимуляции митогенного и пролиферативного действия инсулина [44].

Экспериментальные данные [45] убедительно свидетельствуют о том, что АТ II специфически блокирует секрецию инсулина β -клетками путем соединения с АТ1-рецепторами, снижает кровоток β -клеток и активирует окислительный стресс. В связи с чем, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает

относительный риск развития СД2 у лиц с метаболическим синдромом, также останавливает прогрессирование СД [46]. Блокада AT1-рецепторов в жировой ткани приводит к увеличению количества небольших инсулинчувствительных адипоцитов, способных накапливать липиды, вследствие чего инфильтрация липидами висцеральных органов и мышечной ткани снижается. Применение антагониста AT1-рецепторов олмесартана способствует уменьшению размера адипоцитов и снижению инсулинорезистентности [47]. Экспериментально показано, что как глюкагонподобный пептид-1, так и кандесартан (селективный антагонист AT1-рецепторов) предотвращают индуцированный глюкозо-липотоксичностью апоптоз β -клеток при СД, влияя на систему фосфоинозид-3-киназа/Akt/FOXO1 [48].

Таким образом, вполне вероятно, витамин D как лиганд PAC оказывает защитный эффект на β -клетки через активацию Akt-сигнализации. Также установлено, что витамин D действует как негативный регулятор экспрессии ренина, а активация VDR снижает активность PAC. Однако не все клинические исследования выявили взаимосвязь между концентрацией витамина D и активностью PAC и давления [49].

Несколько экспериментальных работ показали, что витамин D действует как прямой отрицательный эндокринный регулятор PAC, подавляя гены, отвечающие за синтез ренина и AT II, что, в свою очередь, нормализует уровень АД и размеры сердца [50]. Также показано, что недостаток рецепторов витамина D способствует повышению секреции ренина и образованию циркулирующего в плазме AT II, развитию артериальной гипертензии и вызывает повышенное потребление воды. По данным Pfeifer M. и соавт., терапия витамином D в течение 18 нед у лиц с артериальной гипертензией снижала показатели АД, активность ренина плазмы и уровень AT II [51].

Li и соавт. исследовали механизм, лежащий в основе отношений между витамином D и PAC, используя генетические модели животных. Авторы выдвинули гипотезу, что витамин D является сильным ингибитором экспрессии ренина *in vivo*. Эта гипотеза была проверена на обычных или нормальных мышах, т.е. содержащих рецепторы витамина D и так называемых VDR-0 мышах (мутантных), т.е. имеющих дефектные рецепторы, либо не имеющих их вовсе. Было выявлено, что уровень мРНК ренина в почках VDR-0 мышей был в 3 раза выше в отличие от мышей с нормальным VDR. Соответственно, уровень

AT II в плазме у VDR-0 мышей был в 2,5 раза выше. Значения систолического и диастолического давления были гораздо выше (более 20 мм рт. ст.) у VDR-0 мышей по сравнению с таковыми у обычных. Терапия лозартаном и каптоприлом приводила к нормализации показателей артериального давления. Они также в своей работе для воспроизведения дефицита витамина D у нормальных мышей использовали диетический стронций в качестве блокатора биосинтеза 1,25(OH)2D3. Через 4 нед терапии стронцием у мышей развилась гипокальциемия, косвенно указывающая на снижение уровня 1,25(OH)2D3. Как и ожидалось, у мышей при снижении витамина D значительно повысилась экспрессия мРНК ренина. Для окончательного подтверждения теории этим мышам была проведена терапия кальцитриолом. Выявлено, что после использования 2 доз препарата экспрессия ренина снизилась на 35%, а после назначения 5 доз – на 50%. Кроме того, на культурах клеток экспериментально установлено, что кальцитриол непосредственно подавляет транскрипцию гена ренина по VDR-зависимому механизму [52]. Таким образом, в этом исследовании авторы предоставили данные как *in vivo*, так и *in vitro* о том, что витамин D действительно является потенциально негативным регулятором PAC.

Таким образом ингибирование PAC островков ПЖ повышает глюкозо-индуцированную секрецию инсулина и улучшает гликемический контроль. Механизмы, лежащие в основе этого эффекта, включают повышение интраостровковой перфузии крови, уменьшение оксидативного стресса и улучшение баланса β -клеточной пролиферации/апоптоза. Между тем, витамин D необходим для нормальной секреции инсулина и снижения почечной секреции ренина. Выявлено, что гиповитаминоз D приводит к дефектной секреции инсулина, снижению гомеостаза глюкозы, а также к повышению риска развития СД2 во всех возрастных группах, учитывая повышенную активность PAC островков при гипергликемии снижает инсулярную функцию и выживание β -клеток в условиях гипергликемии [53–56].

Для изучения влияния витамина D на регуляцию функции и выживание островков через подавление PAC ПЖ [57,58], экспериментально *ex vivo* оценен эффект кальцитриола на экспрессию компонентов PAC в островках при норме, гиповитаминозе D и у VDR нокаут-мышей в физиологических условиях и при гипергликемии. Выявлено, что индуцированную гипергликемией экспрес-

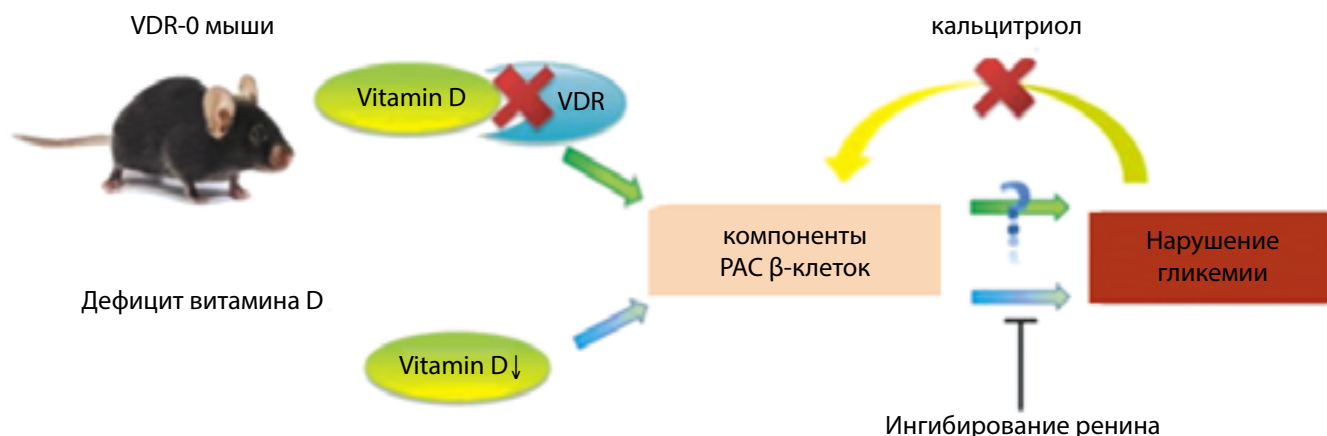


Рис. 2. Адаптировано Leung и соавт. [58]. Индуцированную гипергликемией экспрессию компонентов PAC можно предотвратить кальцитриолом.

сию компонентов PAC можно предотвратить и исправить назначением кальцитриола (рис. 2); поскольку у VDR нокаут мышей выявляется гиперактивность PAC островков, по сравнению с контрольными животными [59]. С другой стороны, у мышей с диет-индуцированным гиповитаминозом D выявлено нарушение толерантности к глюкозе и повышенная экспрессия компонентов PAC [60].

ВИТАМИН D И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ученым удалось значительно продвинуться в разработке альтернативной терапии СД, суть которой состоит в трансплантации большим β -клеток ПЖ – бета-клеточная заместительная терапия или использование полученных с помощью генно-инженерной технологии псевдо- β -клеток. Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса. Однако существующие протоколы дифференциации являются сложными, трудоемкими и дорогостоящими, поэтому существует насущная потребность в альтернативных протоколах для продвижения β -клеточной пролиферации, дифференциации и созревания [61].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей. Влияние кальцитриола на β -клетки способствует подавлению секреции хемокинов, которые обладают деструктивным влиянием на β -клетки. Обследование 129 детей и подростков с СД 1-го типа, проведенное в Швейцарии, показало, что у 87% из них уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл), в то время как у 60,5% он оказался ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) [62].

Открытие рецепторов витамина D в β -клетках послужило предпосылкой к изучению его влияния на метаболизм глюкозы. К настоящему времени известно, что лечение животных с индуцированным СД1 при помощи витамина D замедляет развитие инсулита и уменьшает апоптоз β -клеток, а добавление больших доз витамина D в пищу детям приводит к снижению риска развития СД1 [63]. Считается, что эффект витамина D на клетки ПЖ может быть опосредован взаимодействием со специ-

фическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов, а также прямой регуляцией витамином D внутриклеточного уровня кальция и, соответственно, секреции инсулина.

В этой связи была создана система изоляции и культура панкреатических клеток-предшественников (ПКП), полученных из эмбриональных человеческих клеток ПЖ. Эти клетки-предшественники имели высокую способность к пролиферации и дифференцировке при культивировании в соответствующем дифференцирующем коктейле. Их дифференциация поддерживалась морфогенами, или факторами роста, связанными с развитием ПЖ человека, такими как, например, PDZ домен-содержащий белок-2 [64] и AT II, а также витамины A и D [65]. Витамин A является хорошо известным модулятором β -клеточной дифференцировки, а витамин D влияет на секрецию инсулина β -клетками; как витамин A, так и D влияют через гетеродимеризацию ретиноидного X-рецептора [66].

Было показано, что рецептор ретиноевой кислоты, VDR и RXR экспрессируются в ПКП у эмбриона в первом триместре и что все транс-ретиновые кислоты и кальцитриол могут (каждая по отдельности) повышать жизнеспособность и выживаемость ПКП [65]. Безусловно необходимы дальнейшие исследования, но эти данные уже свидетельствуют, что витамин A и D участвуют в развитии ПКП и, следовательно, их добавление может быть рассмотрено в протоколах по выращиванию культуры β -клеток с целью трансплантации у пациентов с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет поднимают вопрос о необходимости дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей между метаболическим синдромом и витамином D и целесообразности поддержания адекватного статуса витамина D с целью уменьшения выраженности метаболических нарушений.

Поскольку не все исследования выявили ассоциации между гиповитаминозом D и метаболическими нарушениями, для окончательного нивелирования несоответствия результатов необходимы дальнейшие крупные многоцентровые рандомизированные клинические исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689S-1696S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006;116(8):2062-2072. doi: 10.1172/jci29449
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3713-3720.
- Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern. Med. Rev.* 2010;15(3):199-222.
- Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy Obesity Predicts Poor Vitamin D Status in Mothers and Their Neonates. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(11):2437-2442. doi: 10.1093/jn/137.11.2437.
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228-1230. doi: 10.2337/diacare.28.5.1228.
- Alvarez JA, Ashraf A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2010;2010:1-18. doi: 10.1155/2010/351385.
- Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of Vitamin D With Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1379-1381. doi: 10.2337/dc09-2321.
- Kamezaki F, Sonoda S, Tomotsune Y, et al. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence. *Hypertens. Res.* 2010;33(6):568-572. doi: 10.1038/hr.2010.32.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutri-

- tion Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007;20(7):713-719. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
12. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65(3):225-236. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
 13. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2011;166(1):77-85. doi: 10.1530/eje-11-0743.
 14. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1422-1428. doi: 10.2337/dc12-0962.
 15. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
 16. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet.* 1998;352(9129):709-710. doi: 10.1016/s0140-6736(05)60827-6.
 17. Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3(1):35-42. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70184-6.
 18. Ryu O-H, Lee S, Yu J, et al. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. *Endocr. J.* 2014;61(2):167-176. doi: 10.1507/endocr.EJ13-0356.
 19. Elkassaby S, Harrison LC, Mazzitelli N, et al. A randomised controlled trial of high dose vitamin D in recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014;106(3):576-582. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.030.
 20. Krul-Poel YHM, Westra S, ten Boekel E, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1420-1426. doi: 10.2337/dc15-0323.
 21. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29(1):415-445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
 22. Hotamisligil GS. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. *Cell.* 2010;140(6):900-917. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034.
 23. Carling D, Sanders MJ, Woods A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases. *Int. J. Obes.* 2008;32(54):S55-S59. doi: 10.1038/ijo.2008.124.
 24. Long YC. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J. Clin. Invest.* 2006;116(7):1776-1783. doi: 10.1172/jci29044.
 25. Barthel A, Schmoll D, Krüger K-D, et al. Regulation of the Forkhead Transcription Factor FOXO1a by Glucose Starvation and AICAR, an Activator of AMP-Activated Protein Kinase. *Endocrinology.* 2002;143(8):3183-3183. doi: 10.1210/endo.143.8.8792.
 26. Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *The FASEB Journal.* 2011;25(5):1664-1679. doi: 10.1096/fj.10-173492.
 27. Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Is it more than just an association? *Hepatology.* 2013;58(3):1166-1174. doi: 10.1002/hep.26390.
 28. Li Z. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;37(2):343-350. doi: 10.1053/jhep.2003.50048.
 29. Farese Robert V, Zechner R, Newgard Christopher B, Walther Tobias C. The Problem of Establishing Relationships between Hepatic Steatosis and Hepatic Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):570-573. doi: 10.1016/j.cmet.2012.03.004.
 30. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):980-986. doi: 10.2337/dc06-1994.
 31. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology.* 2009;183(9):5458-5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217.
 32. Palau F, Walker GE, Ricotti R, et al. Pediatric Obesity and Vitamin D Deficiency: A Proteomic Approach Identifies Multimeric Adiponectin as a Key Link between These Conditions. *PLoS One.* 2014;9(1):e83685. doi: 10.1371/journal.pone.0083685.
 33. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Glucose Intolerance Among Arab Americans. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1373-1375. doi: 10.2337/dc09-2199.
 34. McCarty MF. Vitamin D, parathyroid hormone, and insulin sensitivity. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;80(5):1451-1452. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1451.
 35. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med. Hypotheses.* 2003;61(5-6):535-542. doi: 10.1016/s0306-9877(03)00227-5.
 36. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007;463(1):118-127. doi: 10.1016/j.abb.2007.02.031.
 37. Leung P. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016;8(12):147. doi: 10.3390/nu8030147.
 38. Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2000(113):3-13.
 39. Jetton TL, Lausier J, LaRock K, et al. Mechanisms of Compensatory -Cell Growth in Insulin-Resistant Rats: Roles of Akt Kinase. *Diabetes.* 2005;54(8):2294-2304. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2294.
 40. Martinez SC, Tanabe K, Cras-Meneur C, et al. Inhibition of Foxo1 Protects Pancreatic Islet -Cells Against Fatty Acid and Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis. *Diabetes.* 2008;57(4):846-859. doi: 10.2337/db07-0595.
 41. Srinivasan S, Ohsugi M, Liu Z, et al. Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis Is Partly Mediated by Reduced Insulin Signaling Through Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt and Increased Glycogen Synthase Kinase-3 in Mouse Insulinoma Cells. *Diabetes.* 2005;54(4):968-975. doi: 10.2337/diabetes.54.4.968.
 42. Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013;378(1-2):15-22. doi: 10.1016/j.mce.2012.04.011.
 43. Lam KY, Leung PS. Regulation and expression of a renin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;146(4):567-572.
 44. Folli F, Saad MJA, Velloso L, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2009;107(02):133-139. doi: 10.1055/s-0029-1212088.
 45. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia.* 2004;47(2):240-248. doi: 10.1007/s00125-003-1295-1.
 46. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Internal Medicine.* 2014;174(5):773. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
 47. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J. Hypertens.* 2004;22(10):1977-1982.
 48. Wang H-W, Mizuta M, Saitoh Y, et al. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells. *Metabolism.* 2011;60(8):1081-1089. doi: 10.1016/j.metabol.2010.11.004.
 49. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure. *J. Hypertens.* 2017;35(4):822-829. doi: 10.1097/hjh.0000000000001220.
 50. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063-1069. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.087288.
 51. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001;86(4):1633-1637. doi: 10.1210/jcem.86.4.7393.
 52. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002;110(2):229-238. doi: 10.1172/jci0215219.
 53. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism Mediates Uncoupling Protein 2-Driven Oxidative Stress and Ameliorates Pancreatic Islet β -Cell Function in Young Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2007;9(7):869-878. doi: 10.1089/ars.2007.1590.

54. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015;108(2):201-209. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.036.
55. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;61(4):337-348. doi: 10.1159/000342771.
56. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2004;89-90:387-392. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004.
57. Cheng Q, Leung PS. An update on the islet renin-angiotensin system. *Peptides.* 2011;32(5):1087-1095. doi: 10.1016/j.peptides.2011.03.003.
58. Leung PS, Boucher BJ. The Role of Vitamin D in Modulation of the Pancreatic Renin-Angiotensin. *Angiotensin Research Progress.* 2008:201.
59. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia.* 2011;54(8):2077-2081. doi: 10.1007/s00125-011-2100-1.
60. Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia.* 2012;56(3):553-562. doi: 10.1007/s00125-012-2801-0.
61. S. Leung P, Y. Ng K. Current Progress in Stem Cell Research and its Potential for Islet Cell Transplantation. *Curr. Mol. Med.* 2013;13(1):109-125. doi: 10.2174/156652413804486232.
62. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med. Wkly.* 2010. doi: 10.4414/smw.2010.13091.
63. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet.* 2001;358(9292):1500-1503. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06580-1.
64. Leung KK, Suen PM, Lau TK, et al. PDZ-Domain Containing-2 (PDZD2) Drives the Maturity of Human Fetal Pancreatic Progenitor-Derived Islet-Like Cell Clusters With Functional Responsiveness Against Membrane Depolarization. *Stem Cells and Development.* 2009;18(7):979-990. doi: 10.1089/scd.2008.0325.
65. Ng KY, Ma MT, Leung KK, Leung PS. Vitamin D and Vitamin A Receptor Expression and the Proliferative Effects of Ligand Activation of These Receptors on the Development of Pancreatic Progenitor Cells Derived from Human Fetal Pancreas. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2010;7(1):53-63. doi: 10.1007/s12015-010-9146-1.
66. Zwaka T, Öström M, Löffler KA, et al. Retinoic Acid Promotes the Generation of Pancreatic Endocrine Progenitor Cells and Their Further Differentiation into β -Cells. *PLoS One.* 2008;3(7):e2841. doi: 10.1371/journal.pone.0002841.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н. [**Lilit V. Egshatyan**, PhD] адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; <http://orcid.org/ORCID: 0000-0001-8817-1901> eLibrarySPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D. // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — №. 1 — С.12-18. doi: 10.14341/OMET2018112-18

TO CITE THIS ARTICLE:

Egshatyan LV. Non-classical effects of vitamin D. Obesity and metabolism. 2018;15(1):12-18. doi: 10.14341/OMET2018112-18