

Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей

Н. Б. Куприенко^{1,2}, Н. Н. Смирнова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Смирнова Наталия Николаевна, ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.

E-mail: n-b-k@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
05.11.14 и принята к печати 20.12.14.*

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые механизмы плейотропного действия витамина D, значимости уровня 25 (ОН)D в плазме как индикатора обеспеченности организма витамином, вопрос о токсичности витамина D. Отражены современные представления о строении и функциях витамин D-рецептора, регуляции экспрессии витамин D-зависимых генов. Обсуждается адипогенная активность витамина D, роль его метаболитов, витамин D-связывающего протеина, фактора роста фибробластов-23 в регуляции жирового, углеводного и энергетического обмена. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований влияния дефицита витамина D на развитие инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек. Показаны перспективы клинического применения витамина D в ренопротекции, влияния на ренин-ангиотензиновую систему, модификации эффектов гена, ассоциированного с ожирением (FTO) у детей. Требуется дальнейшие исследования для выработки практических рекомендаций по применению витамина D при ожирении и метаболическом синдроме у детей.

Ключевые слова: витамин D, ожирение, кардиоренальные нарушения, дети.

Для цитирования: Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):48–58.

Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children

N. B. Kuprienko^{1,2}, N. N. Smirnova^{1,2}

¹ Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, Professor, Federal North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341, Russia.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Received 5 November 2014;
accepted 20 December 2014.

Abstract

The article reviews some pleiotropic effects of vitamin D, shows that plasma level of 25 (OH)D is an indicator of organism supplement with vitamin D. Also some issues of vitamin D toxicity are discussed. Novel ideas about structure and functions of vitamin D-receptor, regulation of vitamin D-dependent genes expression are presented. Adipogenic activity of vitamin D, the role of its metabolites, vitamin D-connecting protein, fibroblast growth factor-23 in regulation of lipid, carbohydrate and energy metabolism are discussed. The paper summarizes the data from pilot and clinical studies of vitamin D deficiency and its influence on the development of insulin resistance, cardiovascular and kidney diseases. Possible ways of clinical use of vitamin D as a renoprotector and modulator of renin-angiotensin system are shown, along with the modulating effects of gene cluster associated with obesity (FTO) in children. Further investigations aimed at the practical recommendations development regarding the use of vitamin D in obesity and a metabolic syndrome in children are anticipated.

Key words: vitamin D, obesity, cardiorenal disorders, children.

For citation: Kuprienko NB, Smirnova NN. Vitamin D, obesity and cardiorenal disorders risk in children. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):48–58.

Введение

Витамин D — «витамин солнца». Синтез про-витамина D в коже под влиянием солнечной энергии сопоставим по значимости с фотосинтезом в мире растений. Основные этапы метаболизма витамина D были хорошо известны уже в 70–80-е годы XX века. Он рассматривался как один из главных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена в организме человека и животных. В последние годы представления о роли витамина D значительно расширились. Помимо поддержания баланса кальция и фосфора, витамин D регулирует функцию почек, сердца, иммунной системы. Доказано его участие в подавлении воспаления, апоптоза, процессов образования фиброзной ткани. Витамин D играет существенную роль в поддержании гомеостаза путем регуляции секреции гормонов; доказано его участие в пролиферации и дифференцировке

клеток. Дефицит витамина D — широко распространенный дефект метаболизма. Накапливается всё больше клинических и экспериментальных данных о влиянии дефицита витамина D на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, злокачественных опухолей, рассеянного склероза, туберкулеза, аллергических заболеваний, патологии дыхательной системы. Недостаток витамина D ассоциирован со многими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа. Появились данные об определенной связи дефицита витамина D с шизофренией и депрессией [1]. Дефицит витамина D приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость.

Многочисленные эпидемиологические исследования говорят о широком распространении дефицита витамина D. По данным, опубликован-

ным в 2014 году, недостаток его наблюдается приблизительно у 25–57% населения США и более чем у 1 миллиарда людей по всему миру. Уровень плазменного 25 (ОН)D в пределах 20–29,9 нг/мл определялся как недостаток, ниже 20 нг/мл — как дефицит [2]. В Северо-западном регионе России уровень 25 (ОН)D ниже 75 нмоль/л наблюдается у 83,2%, а ниже 50 нмоль/л — у 50,4% жителей [3]. У детей дошкольного и школьного возраста распространенность дефицита витамина D в Москве составила 63,6%, а в Санкт-Петербурге — 43% [4].

Метаболизм витамина D

В последние годы уточнены условия, влияющие на этапы активации метаболитов витамина D, образованных в коже или всосавшиеся с пищей с помощью транспортного D-связывающего белка. В микросомах печени присоединение ОН-группы к 25-му углеродному атому D₂ и D₃ катализируют микросомальные и митохондриальные 25-гидроксилазы в присутствии НАДФН (никотинамиддинуклеотидфосфата) и молекулярного кислорода. Гидроксилазы, участвующие в метаболизме витамина D, принадлежат к обширному семейству цитохром-P450 зависимым монооксигеназам (англ. Cytochrome P450, CYP), включающему как активаторы, так и ингибиторы трансформации витамина D. Номенклатура цитохромов P450 введена группой ученых, возглавляемых D. Nelson. Классификация цитохромов выделяет два главных субтипа в зависимости от их локализации в клетке: микросомальные и митохондриальные. Их действие объединяется электронной транспортной цепью, включающей в том числе железосодержащую ферродоксинредуктазу. Специфическое действие цитохрома на структуру витамина D определяется его стереометрической структурой. На первом этапе активации участвуют несколько энзимов цитохрома-P450: CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 и, возможно, другие [5]. В митохондриях извитых канальцев почек 25-гидрокси-витамин D (кальцидиол) превращается в физиологически активный 1,25-дигидроксивитамин D кальцитриол. Основным ферментом, образующим активную форму — кальцитриол, является 1 α -гидроксилаза (CYP27B1). Доказано, что наряду с почками многие ткани продуцируют 1 α -гидролазу и способны локально конвертировать 25 (ОН)D₃ в активную форму 1,25 (ОН)₂D₃ [6].

Одним из главных регуляторов синтеза 1,25 (ОН)₂D₃ в почках называют фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23; Fibroblast Growth factor 23, FGF-23). ФРФ-23 — белок, синтезируемый остеоцитами и остеобластами. Доказана его ключевая роль

в метаболической оси «кость — парашитовидные железы — почки» и в регуляции обмена фосфора, кальция и витамина D [7]. Он действует главным образом как фосфатурический фактор, ингибируя экспрессию натрий/фосфат транспортеров типа II на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, что приводит к снижению реабсорбции фосфатов [8]. ФРФ-23 также угнетает синтез в почках активной формы витамина — 1,25 (ОН)₂D₃ путем подавления активности 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) и одновременно стимулирует энзим D-24-гидроксилазу (CYP24A1) [8, 9]. Эти эффекты объясняют его гипофосфатемическое действие, но ФРФ-23 может действовать и вне почки. Доказана его способность стимулировать экспрессию CYP27B1 и угнетать выработку паратгормона, что объясняет его потенциальную роль в регуляции локального экстраренального синтеза 1,25 (ОН)₂D₃ [10]. В последнее десятилетие появились данные о том, что уровень ФРФ-23 увеличен у пациентов с хронической болезнью почек, и что этот гормон имеет отношение к изменению минерального обмена и вторичному гиперпаратиреоидизму, развивающемуся при снижении почечной функции [11].

Гормональная активность кальцитриола в десятки раз выше, чем у кальцидиола; тем не менее, именно кальцидиол рассматривается как основная транспортная форма и как индикатор обеспеченности организма витамином D. Это связано, во-первых, с достаточно длительным периодом полураспада этого метаболита (около 3 недель, тогда как для кальцитриола — всего несколько часов); и, во-вторых, уровень 25 (ОН)D₃ в плазме превышает концентрацию активного 1,25 (ОН)₂D₃ в 1000 раз. Однако пока неясно, насколько уровень 25 (ОН)D₃ соответствует функциональной активности витамина D в органах-мишенях. В частности, нет прямой корреляции между уровнем 25 (ОН)D₃ в плазме и степенью минерализации костной ткани. Вместе с тем получена высокая степень ассоциации уровня свободного витамина D и витамина D, связанного не со специфическим белком, а с плазменным альбумином, с минеральной плотностью костей у молодых здоровых людей. Предполагается, что витамин D-связывающий протеин, являясь основным белком-переносчиком метаболитов витамина D и продлевая период их циркуляции в кровеносном русле, ингибирует биологическую активность 25 (ОН)D₃ и 1,25 (ОН)₂D₃. Эти данные свидетельствуют, что общий 25 (ОН)D₃ плазмы — не оптимальный индикатор обеспеченности организма витамином D. Пациенты с высоким уровнем витамин D-связывающего белка кажутся вполне обеспеченными витамином,

но реально могут иметь дефицит биологически активного витамина. Напротив, у пациентов с низким уровнем специфического белка-транспортера общий 25 (ОН)D₃ будет низким, но в действительности у них достаточно биологически активного витамина [12].

Несмотря на противоречивые представления о значимости уровня 25 (ОН)D в плазме как индикатора обеспеченности организма витамином, практическая оценка базируется именно на этом показателе. До сих пор не достигнута договоренность о том, какой уровень 25 (ОН)D в плазме считать нормой. Американское Общество эндокринологов и Международный фонд остеопороза считают оптимальным порогом для взрослых 75 нмоль/л. Институт Медицины США (ИОМ) принял за норму 50 нмоль/л. По последним данным, опубликованным в *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, концентрация 25 (ОН)D в плазме более 50 нмоль/л принята как оптимальная, уровень менее 25 нмоль/л указывает на тяжелый дефицит [13].

Не менее спорен вопрос о токсичности витамина D. Безопасным считается длительный прием витамина в суточной дозе 10 000 МЕ, или уровень 25 (ОН)D в плазме 240 нмоль/л [14]. Острое отравление витамином D считается редким, при приеме много больше, чем 10 000 МЕ, однако точная доза для острого отравления не установлена. Концентрация 25 (ОН)D в крови выше 375 нмоль/л связана с острой гиперкальциемией и гиперфосфатемией [15]. Тем не менее риск патологии в результате длительного приема больших доз не исключается. Доказан высокий риск развития рака поджелудочной железы при длительно поддерживаемом уровне 25 (ОН)D в крови выше 100 нмоль/л [16]. Европейский комитет по безопасности питания (European Food Safety Authority) недавно предложил максимальные безопасные дозы витамина D: для детей от 0 до 12 месяцев — 1000 МЕ/день; от 1 до 10 лет — 2000 МЕ/день; для подростков от 11 до 17 лет и взрослых — 4000 МЕ/день. Американский Институт Медицины (ИОМ) предлагает максимальную дневную дозу для младенцев от 0 до 6 месяцев — 1000 МЕ; для детей от 7 до 12 месяцев — 1500 МЕ; от 1 до 3 лет — 2500 МЕ; от 4 до 8 лет — 3000 МЕ; для подростков от 9 до 18 лет и взрослых — 4000 МЕ [17]. ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания) предупреждает, что исследований по токсичности витамина D очень мало и нет единого мнения о его токсических дозах [13].

Витамин D-рецептор

Плейотропное действие витамина D объясняется широким распространением его рецептора, присутствие которого доказано практически во всех тканях. Витамин D-рецептор (ВДР) — лиганд-зависимый транскрипционный фактор, принадлежащий к суперсемейству ядерных стероид/тиреоид гормональных рецепторов [18]. ВДР — протеин, включающий 427 аминокислот. Как все ядерные рецепторы, ВДР состоит из трех регионов с четко очерченными функциями для каждого.

На молекулярном уровне 1,25 (ОН)₂D₃ и его синтетические аналоги активируют ВДР, который образует гетеродимер с ретиноид-Х-рецептором (РХР). РХР — ядерный рецептор для 9-cis ретиноидной кислоты [9-cis retinoid acid], облигатный партнер ВДР при реализации функции кальцитриола. Гетеродимерный комплекс ВДР-РХР транслоцируется в ядро и связывается непосредственно с ДНК. В отсутствие стимулятора и лиганда большая часть ВДР находится в цитоплазме [19]. Активность RXR-VDR гетеродимера зависит от присутствия различных протеинов, называемых кофакторами. Кофакторы включают две функционально различные группы протеинов — коактиваторы и корепрессоры.

ВДР, лиганд-зависимый фактор транскрипции, способен регулировать экспрессию многих витамин D-зависимых генов. Витамин-D рецепторы взаимодействуют с 229 человеческими генами [20]. К генам, повышающим экспрессию под влиянием ВДР, относятся гены, регулирующие выработку остеокальцина, остеопонтина, рецептор активатора нуклеарного фактора Каппа (RANKL) и карбоангидразы II, участвующих в образовании внеклеточного костного матрикса и костном ремоделировании. Под стимулирующим влиянием ВДР находится фактор адгезии клеток β3-интегрин, опухолевый супрессор p21, кальбиндин-9 к, 24-гидроксилаза и ряд других генов. Ряд генов и, соответственно, их продуктов подавляется действием ВДР. Известные гиперпролиферативные и провоспалительные функции продуктов этих генов показывают, что многие терапевтические эффекты 1,25 (ОН)₂D₃ и его аналогов связаны с подавлением активности этих генов. Доказано, что ВДР — лиганды ингибируют экспрессию цитокинов, конкретно — интерлейкина-2 (ИЛ-2; Т-клетки и мононуклеарные клетки периферической крови, или PVMCs), ИЛ-12 (миеломоноциты), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерферон гамма (IFN-γ; PVMCs) и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF; PVMCs). К генам, репрессируемым 1,25 (ОН)₂D₃, продукты которых вызывают пролиферацию, относятся EGF-рецептор

(кератиноциты) и K16 (псориазные бляшки), клетки паразитовидных желез и PTHrP (остеобласты и кератиноциты). Недавно показано угнетающее действие витамина D на дендритные клетки [21]. Полиморфизм гена ВДР в сочетании с дефицитом витамина D является фактором риска развития миопии у детей, так как ген ВДР расположен рядом с локусом MYP3, который участвует в метаболизме коллагена I, являющегося основным компонентом склеры [22].

С иммуномодулирующими эффектами комплекса витамин D-рецептор тесно связано его антимикробное действие. Давно известна связь витамина D и туберкулеза. В конце XIX века была известна эффективность печени трески при лечении туберкулезных больных. В 1895 году датский врач и ученый Niels Finsen подвергал пациентов с кожными проявлениями волчанки ультрафиолетовому облучению и получил хороший результат в 95%. Это открытие принесло ему Нобелевскую премию в 1920 году. Ультрафиолетовое облучение стало общепринятым методом лечения туберкулеза. После открытия витамина D в 1930 году он был признан эффективным средством и применялся для лечения туберкулеза вплоть до широкого внедрения стрептомицина в 50-е годы XX века [23]. На поверхности эндотелиальных клеток представлены антимикробные пептиды (АМП) с широким спектром активности против бактерий, грибов и вирусов. Витамин D стимулирует экспрессию эндогенных АМП, таких как кателицидин (cathelicidin) и бета-дефензин (beta-defensin). Функция кателицидина не сводится к антимикробному действию, но касается и других аспектов регуляции воспаления и восстановления тканей. Пациенты с высоким уровнем кателицидина в 3,7 раза лучше переносят гемодиализ без инфекционных осложнений в течение года [24]. Наряду с антимикробным действием витамин D проявляет противовоспалительные свойства при рассеянном склерозе, сахарном диабете 1-го типа, ревматоидном артрите и болезни Крона.

Витамин D и ожирение

В настоящее время накопилось значительное число экспериментальных данных и клинических наблюдений, подтверждающих тесную связь кальцитропных гормонов и ФРФ-23 с энергетическим и жировым обменом. Эта проблема подробно освещена в обзоре Francisco J. A. de Paula и Clifford J. Rosen [25]. Комплекс кальцитриол-рецептор осуществляет связь минерального, жирового и энергетического обмена. Ожирение — комплекс метаболических расстройств, возникающих вследствие генетических aberrаций и внешнесредовых факторов.

Фенотипически оно характеризуется увеличением жировой массы и рядом метаболических, гормональных нарушений и воспалительных реакций. Эта сложная комбинация часто является прелюдией к сахарному диабету, сердечно-сосудистой патологии, нефропатии и повышенной ломкости костей из-за нарушения минерализации.

Высокая распространенность дефицита витамина D при ожирении не только у взрослых, но и в детской популяции показана в ряде исследований [26, 27].

В исследованиях на взрослой популяции подтверждены корреляции между уровнем адипоцитокинов и количеством жировой ткани, но не найдено значимых взаимосвязей между концентрацией адипоцитокинов и уровнем витамина D [28]. В диссертационном исследовании Т. Л. Кароновой (2014) показано, что у женщин с абдоминальным ожирением уровень 25 (ОН)D менее 50 нмоль/л повышает риск ожирения в 2,23 раза, риск снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности — в 2,6 раза; риск нарушения метаболизма глюкозы увеличивается в 5,29 раза при снижении уровня 25 (ОН)D менее 30 нмоль/л [3]. У детей при ожирении показаны взаимоотношения индекса жировой массы, уровня лептина со статусом витамина D и различия в роли адипоцитокинов, которые заключались в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (холестерин липопротеинов высокой плотности) фракциями липидного спектра [29].

У пациентов с ожирением имеются значительные отклонения в минеральном обмене. Жировая ткань блокирует провитамин D, уменьшая количество субстрата для синтеза 25 (ОН)D [30]. Уровень паратгормона и кальцитриола обычно повышен при ожирении [31]. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем 25 (ОН)D в крови и степенью инсулинорезистентности. Более того, некоторые наблюдения доказывают отрицательную взаимосвязь между 25 (ОН)D плазмы и сахарным диабетом 2-го типа. Однако авторы признают, что недостаточно данных, чтобы понять роль дефицита витамина D в развитии ожирения и инсулинорезистентности [32].

Корреляция между содержанием витамина D и инсулинорезистентностью в различных исследованиях неоднозначна: в одних найдена прямая связь [33], в других определяется лишь слабая значимость связей [34]. Muscogiuri и коллеги указали на роль ожирения, которое при многомерном анализе оказалось единственным предиктором низких уровней витамина D [35]. Раскрыты отрицательные эффекты низких концентраций 25 (ОН)D на уровни глюкозы

натошак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Влияние статуса витамина D на углеводный обмен показано в результатах исследования 2014 года, проведенного итальянскими учеными. Несмотря на то, что значимых отличий между уровнями витамина D у тучных пациентов с преддиабетом/сахарным диабетом и больных с нормальным содержанием глюкозы не было найдено, установлена обратная корреляция между уровнями 25 (ОН)D и гликированного гемоглобина, признанного маркера гомеостаза глюкозы. Также показана прямая корреляция уровней витамина D и холестерина липопротеинов высокой плотности [36]. Подтверждение противоатерогенного эффекта витамина D имеется и в других работах [37, 38].

В современной литературе дискутируется вопрос влияния паратиреоидного гормона (ПТГ), являющегося потенциально более значимым фактором, связанным с метаболическими отклонениями, чем уровни витамина D. ПТГ играет роль в увеличении сердечно-сосудистого риска через его эффекты на кровяное давление, инсулинорезистентность, гипергликемию и низкие уровни липопротеинов высокой плотности [39]. Но на сегодняшний день не накоплено достаточно информации для подтверждения этой теории, а данные исследований противоречивы [36, 39, 40–42].

Экспериментальные данные показали, что наиболее активный метаболит — кальцитриол, безусловно, обладает адипогенной активностью. 1,25 (ОН)₂D, повышая Ca²⁺ в цитозоле, стимулирует липогенез и подавляет липолиз. Увеличение концентрации Ca²⁺ в адипоцитах стимулирует синтез и активность синтазы жирных кислот (fatty acid synthase) [43]. В опытах на мышах специальных линий, у которых отсутствовал D-рецептор или 1α-гидроксилаза (knockout mice) и, соответственно, существовал тяжелый дефицит или резистентность к кальцитриолу, наблюдался «тощий» фенотип и лучший метаболический ответ на диабетогенную диету, чем у обычных мышей [44]. Более того, делеция одной аллели гена D-рецептора достаточна для формирования «тощего» фенотипа у мышей-самцов, но это не отражается на костной массе. Авторы предполагают, что умеренное снижение чувствительности к кальцитриолу больше влияет на энергетический обмен, чем на минерализацию костной ткани [45].

Другой гормон, играющий ключевую роль в регуляции минерального обмена, ПТГ, также напрямую связан с энергетическим обменом. Его уровень в крови прямо коррелирует с индексом массы тела, независимо от обеспеченности витамином D, и имеет тесную прямую связь с уровнем

лептина. Однако экспериментальные данные, подтверждающие или отвергающие влияние лептина на секрецию ПТГ, отсутствуют [46]. Установлена прямая зависимость между ПТГ и ФРФ-23 в крови. Баланс кальция, фосфора, уровень кальцитропных гормонов и ФРФ-23 непосредственно влияют на энергетический и жировой обмен. Обмен кальция тесно связан с системой циклического аденозинмонофосфата. Реакция клетки на внешние стимулы зависит от взаимодействия этих систем. В панкреатических β-клетках концентрация ионизированного кальция Ca²⁺ меняется в зависимости от уровня гликемии через аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительные калиевые каналы. Поток Ca²⁺ провоцирует экзоцитоз инсулиновых гранул [47]. Недавно была создана экспериментальная модель метаболического синдрома на крысах путем введения в рацион животных 20% раствора сахарозы. Через 24 недели у крыс развилось центральное ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия. β-клетки этих крыс обнаруживали повышенную чувствительность к АТФ по сравнению с контролем. Однако авторы отметили значительные колебания концентрации внутриклеточного Ca²⁺ по сравнению с β-клетками контрольной группы. Предполагается, что снижение потока Ca²⁺ может означать, что часть β-клеток истощена в результате длительной нагрузки сахаром [48]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа доказан повышенный уровень внутриклеточного Ca²⁺ в тромбоцитах, эритроцитах и адипоцитах. В адипоцитах крыс существует связь между высокой внутриклеточной концентрацией Ca²⁺ и сниженным инсулин-стимулированным усвоением глюкозы. Все эти данные указывают на то, что нарушение обмена кальция связано с нарушением секреции инсулина и с инсулинорезистентностью [49].

В продолжающемся в настоящее время исследовании испанских ученых Prevención Dieta Mediterránea (PREDIMED) показано, что увеличение концентраций кальция сыворотки связано с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, избыточный вес/ожирение, курение, артериальная гипертензия и дислипидемия). Авторы делают вывод, что повышенный уровень кальция сыворотки крови является независимым предиктором развития сахарного диабета 2-го типа [50].

Другой важнейший компонент органических молекул — фосфор — также тесно связан с энергетическим метаболизмом. В отличие от кальция, уровень фосфора в циркуляторном русле не посто-

янен и зависит от возраста, пола, диеты, кислотно-основного баланса и гормонального фона. Почти весь фосфор находится в костной ткани; только 0,1% его существует в виде неорганических фосфатных анионов во внеклеточных жидкостях. Тем не менее регуляция уровня плазменного фосфора чрезвычайно важна, так как нарушение его гомеостаза вызывает целый ряд обменных нарушений. В частности, изменение концентрации фосфора в крови вызывает нарушение чувствительности тканей к инсулину и оксидативный стресс. Кальцитропный гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике. ПТГ и ФРФ-23 оказывают мощный фосфатурический эффект. Лептин стимулирует продукцию ФРФ-23 остеоцитами. Первичные физиологические эффекты ФРФ-23 — стимуляция фосфатурии путем подавления натрий/фосфат котранспортера на люминальной мембране проксимального канальца и уменьшение образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ за счет подавления активности почечной 1α -гидролазы. ФРФ-23 — признанный компонент гормональной обратной связи между костной тканью и почкой, понижающий уровень фосфора в крови за счет прямого фосфатурического эффекта и опосредованно, снижая его всасывание за счет подавления синтеза кальцитриола [51].

Имеются исследования, указывающие, что статус витамина D мог бы модифицировать эффекты гена, ассоциированного с ожирением (FTO) у детей. Обследование 1088 детей в возрасте до 10 лет в западной Бразилии показало, что FTO rs9939609 связан с увеличением веса у детей и эффекты генотипа более выражены среди детей с дефицитом витамина D [52].

Липотоксичность — патогенетический феномен, связанный с ожирением и метаболическим синдромом. Абдоминальная жировая ткань продуцирует большое количество циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Низкий уровень адипонектина, резистентность тканей к лептину, цитокины, секретируемые адипоцитами и макрофагами, инфильтрирующими жировую ткань, препятствуют захвату СЖК митохондриями, препятствуют их окислению и способствуют накоплению СЖК в клетках. Биохимические механизмы, вовлеченные в этот процесс, включают активацию протеинкиназы C, оксидативный стресс, активацию фактора некроза Каппа-B (NF-kB). Все эти реакции вызывают воспаление, апоптоз и некроз клеток [53].

D-рецептор присутствует на макрофагах и дендритных клетках, что предполагает важную роль витамина D в воспалительных реакциях. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может синтезироваться обоими типами

клеток, поскольку и макрофаги, и дендритные клетки продуцируют 25-гидролазу и 1α -гидролазу. В макрофагах и дендритных клетках синтез 1α -гидролазы регулируется медиаторами воспаления, такими как интерферон (IFN)- γ и липополисахарид [54]. Макрофаги синтезируют большое количество цитокинов, в том числе ФНО- α . Способность к транскрипции гена ФНО- α в значительной мере зависит от активации некротического фактора NF-kB — мощного регулятора иммунного, воспалительного и стрессового ответа [55]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активирует ингибитор NF-kB (IkB- α) и тем оказывает противовоспалительное действие [56]. Инкубация изолированных моноцитов с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, вовлеченных в развитие инсулинорезистентности, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [57]. Экспериментальные данные подтверждают участие витамина D в модулировании воспалительного ответа. Основываясь на клинических и эпидемиологических данных, представляется, что витамин D в первую очередь влияет на секрецию инсулина и чувствительность к нему и во вторую — на воспаление [58].

По результатам клинических исследований детей 7–18 лет с ожирением дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) встречался в 55,2% случаев, и были выявлены значимые ассоциации с возрастом, индексом массы тела, уровнем систолического артериального давления и уменьшением липопротеинов высокой плотности [59]. Низкий уровень витамина D и адипонектина у детей и подростков ассоциирован с ожирением и увеличением кардиометаболических рисков [60].

Дефицит витамина D и риск кардиоренальных нарушений

Исследования по нескольким направлениям подтверждают гипотезу, что дефицит витамина D вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек. В журнале *Lancet Diabetes and Endocrinology* недавно опубликованы результаты уникального менделеевского рандомизированного исследования 146 581 пациента, где показано, что дефицит витамина D может иметь причинную связь с увеличением риска развития артериальной гипертензии [61]. Экологические наблюдения доказывают широкое распространение артериальной гипертензии и патологии сердечно-сосудистой системы в областях, удаленных от экватора. Метаанализ показал, что дополнительное назначение витамина D снижает риск кардиоваскулярной патологии [61–63]. По заключению американских врачей, основанному на долгосрочном наблюдении за 946 пациентами со стабильной кар-

диоваскулярной патологией, дефицит витамина D способствует ее проявлению и прогрессированию. Авторы считают низкий уровень 25 (ОН)D в плазме фактором риска, не зависящим от социально-демографических особенностей, коморбидной патологии и образа жизни пациентов. Установлено, что паратгормон опосредует эту связь. Наиболее значим дефицит витамина D для пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек и альбуминурией [2].

Активный витамин D находится в отрицательной обратной связи с ренин-ангиотензиновой системой, играющей ключевую роль в регуляции артериального давления, уровня электролитов и объема жидкости в организме. У пациентов с низким уровнем активного витамина D в плазме существует повышенный риск развития артериальной гипертензии или заболеваний, связанных с высокой активностью ренина плазмы [2, 64, 65]. Исследования на *knockout*-мышях с низкой экспрессией D-рецептора выявили повышенный уровень ренина и ангиотензина II в крови, что в свою очередь вызвало значительный подъем артериального давления, гипертрофию миокарда и задержку жидкости [66].

Механизмы взаимоотношений дефицита витамина D и кардиоваскулярных рисков связаны с функциональными последствиями воздействия витамина D на рецепторы клеток сосудистого эндотелия, кардиомиоцитов, клеток гладких мышц кровеносных сосудов, моноцитов, фагоцитов. Прямое влияние на артериальную стенку витамина D может защитить от атеросклероза путем уменьшения поглощения холестерина макрофагами и формирования пенистых клеток, уменьшения пролиферации клеток гладких мышц кровеносных сосудов и снижения экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках [67]. Кроме того, юкстагломерулярные клетки нефрона являются клетками-мишенями витамина D, и прямое снижение экспрессии ренина было подтверждено *in vitro* [68]. Изучение взаимосвязи дефицита витамина D и факторов кардиоваскулярного риска у подростков (12–19 лет) показал, что более важным предиктором кардиоваскулярных рисков у детей является не сам уровень витамина D или паратиреоидного гормона, а уровень кальция в крови [69].

Кальцитриол оказывает ингибирующий эффект на фибробласты интерстиция почек и тем самым замедляет развитие почечного интерстициального фиброза. Исследования, посвященные нефропатии, показали, что активная форма витамина D является ренопротектором за счет противовоспалительного и противифиброзного эффекта [70–72].

По мнению Thomas Manley — научного директора Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation), имеется достаточно оснований считать, что низкий уровень витамина D является предиктором появления альбуминурии [73]. Эффект витамина D изучен на экспериментальной модели гентамицин-индуцированного острого повреждения почек у крыс. Оказалось, что витамин D не влияет на гистологическую структуру почки. Его положительный эффект опосредован влиянием на ренин-ангиотензиновую систему и уменьшением оксидативного стресса [74]. Существует и обратная связь — снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к уменьшению продукции 1,25 (ОН)₂D из 25 (ОН)D. Механизм влияния низкой скорости клубочковой фильтрации на катаболизм витамина D остается неясным [75].

Ранее нами был опубликован обзор [76], в котором обсуждалась взаимосвязь многочисленных патогенетических факторов, действующих на работу почки при ожирении; в том числе отмечено своеобразие нефропатии ожирения у детей. Приведенные данные позволяют выдвинуть гипотезу, что дефицит витамина D у детей может являться дополнительным и, возможно, одним из триггерных факторов, способствующих развитию нефропатии при ожирении. Необходимы дальнейшие исследования для проверки данного предположения и обоснования применения препаратов витамина D для нефропротекции при ожирении.

Заключение

По современным представлениям активная форма витамина D занимает особое место, участвуя практически во всех видах обмена. Помимо участия в метаболизме костной ткани, витамин D активно вмешивается в углеводный, жировой, энергетический обмен, влияя на сердечно-сосудистую систему, работу почек, модулируя иммунные реакции, реакции воспаления, пролиферации, дифференцировки тканей, апоптоза. Дефицит витамина D повышает риск развития метаболического синдрома при ожирении. Существует единодушное мнение всех исследователей о необходимости выработки конкретных схем коррекции дефицита витамина D для детей и подростков. Однако остается много нерешенных вопросов. Основные проблемы: отсутствие четких критериев оптимального уровня витамина D в крови, отсутствие представлений о токсических дозах и побочных эффектах от приема препаратов. Необходимы дополнительные экспериментальные исследования и клинические наблюдения для выработки практических рекомендаций по использованию «витамина солнца».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN Nephrology*. 2013;2013: Article ID 898125. 6 p. doi:10.5402/2013/898125.
- Welles CC, Whooley MA, Karumanchi SA et al. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(11):1279–1287. doi: 10.1093/aje/kwu059.
- Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.02. Первый Санкт-Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. СПб; 2014:34 с.: ил., табл. — Библиогр.: с. 26–33(57 назв.). [Karonova TL. Metabolic and molecular genetic aspects of the metabolism of vitamin D and risk of cardiovascular disease in women abstract dis. ...Dr. med. Sciences: 14.01.05, 14.01.02. First Pavlov State Medical University of St Petersburg. SPb; 2014:34 p.: ill., table. — Bibliogr.: S. 26–33 (57 titles). In Russian].
- Ивашкина Т. М., Котова Т. Н., Хлехлина Ю. В., Ермаков А. И., Берестовская В. С. Выявление дефицита витамина D3 у дошкольников и школьников Москвы и Санкт-Петербурга. *Клин. лаб. диагностика*. 2011;11:22–24. [Ivashkina TM, Kotova TN, Khlekhlina JV, Ermakov A, Berestovskaya VS. Identification of deficiency of vitamin D3 in preschool children and schoolchildren in Moscow and St. Petersburg. *Klin Lab Diagnostics*. 2011;11:22–24. In Russian].
- Glennville J, Prosser DE. The activating enzymes of vitamin D metabolism (25 and 1 α -Hydroxylases). Academic Press. 2011;3:23–42.
- Van Driel M., Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG. Evidence for auto/paracrine actions of Vitamin D in bone: 1 α -hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J*. 2006;20(13):2417–2419.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18 (6):1637–1647.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19 (3):429–435.
- Razzaque MS. Does FGF23 toxicity influence the outcome of chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009;24 (1):4–7.
- Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195(1):125–131.
- Lafage-Proust MN. Does the down regulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients? *Kidney Int*. 2010;77(5):390–392.
- Zerwekh JE. Blood biomarkers of Vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1087S–1091S.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population: consensus statement. *J Peadiatric Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Editors Dietary reference intakes for calcium and vitamin D / Institute of medicine (US) committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium;. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. [Internet]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/\(date of access — 26.10.2014\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/(date of access — 26.10.2014)).
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248–254. doi: 10.1056/NEJMcpl1009570.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172(1):81–93. doi: 10.1093/aje/kwq120.
- EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J*. 2012;10(7):2813 [45 pp.]. doi:10.2903/j.efs.2012.2813.
- Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY, Nagpal S. Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2003;3(3):193–204.
- Barsony J, Pike JW, DeLuca HF, Marx SJ. Immunocytology with microwave-fixed fibroblasts shows 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 dependent rapid and estrogen-dependent slow reorganization of vitamin D receptors. *J Cell Biol*. 1990;111(6 Pt 1):2385–2395.
- Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010;20(10):1352–1360.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Non-calcemic action of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*. 2005;26 (5):662–687.
- Баннур Р., Войтович А. Н., Ларионова В. И. Роль рецептора к витамину D и его генетического полиморфизма в прогнозировании течения миопии у детей. *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(3):27–33. [Bannur R, Wojtowicz AN, Larionova VI. Role of the vitamin D receptor and its genetic polymorphism in the prediction of the course of myopia in children. *Ophthalmic statements*. 2010;3(3):27–33. In Russian].
- Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3–5):793–798.
- Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect*. 2009;48(4):418–424.
- Paula FJA, Rosen CJ. Bone remodeling and energy metabolism: new perspectives. *Bone research*. 2013;1(1):72–84. doi: 10.4248/BR201301005.
- Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011;11:95. doi: 10.1186/1471–2458–11–95.
- Çizmecioglu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoglu O, Hatun Ş. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(2):89–96. doi: 10.4008/jcrpe.v1i2.43.
- Каронова Т. Л., Гринева Е. Н., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Красильникова Е. И., Никитина И. Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58 (6):19–23. [Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasilnikova EI, Nikitina IL. Levels of vitamin D and its relationship with the amount of adipose tissue and the content of adipocytokines in women of reproductive age. *Problemy Endokrinologii = The Problems of Endocrinology*. 2012;58(6):19–23. In Russian].
- Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Гринева Е. Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей

- со сниженным уровнем витамина D и ожирением. *Лечащий врач*. 2014;3:10. [Nikitina I.L., Todiyeva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. To a question of metabolic violations at children with the reduced level of vitamin D and obesity. *Attending Physician*. 2014; 3:10. In Russian].
30. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–693.
 31. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(2):225–232.
 32. Bellia A, Marinoni G, D'Adamo M, Guglielmi V, Lombardo M, Donadel G et al. Parathyroid hormone and insulin resistance in distinct phenotypes of severe obesity: a cross-sectional analysis in middle-aged men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4724–4732.
 33. Lind L, Hänni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):894–901.
 34. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*. 2008;24(3):279–285.
 35. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A et al. 25-hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity*. 2010;18(10):1906–1910.
 36. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Tagliaferri A et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(57). doi:10.1186/1475–2840–13–57.
 37. Karhapää P, Pihlajamäki J, Pörsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemelä O et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med*. 2010;268(6):604–610.
 38. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159–1165.
 39. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):41–48.
 40. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):947–954. doi:10.1530/EJE-09–0496.
 41. Roislien J, Van Calster B, Hjeltnes J. Parathyroid hormone is a plausible mediator for the metabolic syndrome in the morbidly obese: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:17. doi: 10.1186/1475–2840–10–17.
 42. Тодиева А. М., Никитина И. Л., Каронова Т. Л., Васильева Е. Ю., Буданова М. В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(3):15–21. [Todiyeva A.M., Nikitina I.L., Karonova T.L., Vasilieva E.Y., Budanova M.V. Vitamin D and the metabolic status at children and teenagers with obesity. *Questions of children's dietology*. 2013; 11(3):15–21].
 43. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. Mechanism of intracellular calcium ([Ca²⁺]_i) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J*. 2001;15(13):2527–2529.
 44. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E, Chan M, Welsh J. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology*. 2009;150(2):651–661.
 45. de Paula FJ, Dick-de-Paula I, Bornstein S, Rostama B, Le P, Lotinun S et al. VDR haploinsufficiency impacts body composition and skeletal acquisition in a gender-specific manner. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(3):179–191.
 46. Cheng SP, Doherty GM, Chang YC, Liu CL. Leptin: the link between overweight and primary hyperparathyroidism? *Med Hypotheses*. 2011;76(1):94–96.
 47. Rorsman P, Renstrom E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003;46(8):1029–1045.
 48. Velasco M, Larqué C, Gutiérrez-Reyes G, Arredondo R, Sanchez-Soto C, Hiriart M. Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels and calcium currents in pancreatic β -cells. *Islets*. 2012;4(4):302–311.
 49. Marcinkowski W, Zhang G, Smogorzewski M, Massry SG. Elevation of (Ca²⁺)_i of renal proximal tubule cells and downregulation of mRNA of PTH-PTHrP, V1a and AT1 receptors in kidneys of diabetic rats. *Kidney Int*. 1997;51(6):1950–1955.
 50. Becerra-Tomás N, Estruch R, Bulló M, Casas R, Díaz-López A, Basora J et al. Increased serum calcium levels and risk of type 2 diabetes in individuals at high cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3084–91. doi: 10.2337/dc14–0898.
 51. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91–104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339.
 52. Lourenço BH, Qi L, Willett WS, Cardoso MA. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood ACTION Study Team. *Diabetes*. 2014;63(2):808–814. doi: 10.2337/db13–1290.
 53. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2775–2791.
 54. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D-3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101.
 55. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773.
 56. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13(1):11–22.
 57. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile-1,25-Dihydroxyvitamin D-works as anti-inflammatory. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2007;77(1):47–57.
 58. Chagas CE, Borges MS, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes review. *Nutrients*. 2012;4(1):52–67. doi: 10.3390/nu4010052.
 59. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejadi G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(7):817–823.
 60. Kardas F, Kendirci M, Kurtoglu S. Cardiometabolic risk factors related to vitamin d and adiponectin in obese children and adolescents. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:503270. doi: 10.1155/2013/503270.
 61. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, LifeLines Cohort Study investigators, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):719–729. doi: 10.1016/S2213–8587(14)70113–5.
 62. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):315–323. doi: 10.7326/0003–4819–152–5–201003020–00010.

63. Afzal S, Nordestgaard BG. Low vitamin D and hypertension: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):682–684. doi:10.1016/S2213–8587(14)70119–6.

64. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochemistry.* 2003;88(2):327–331.

65. Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):77–81. [Dudinskaya E. N., Tkachyova O. N. Role of vitamin D in development of arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012;11(3):77–81. In Russian].

66. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clinical Investigation.* 2002;110(2):229–238. doi:10.1172/JCI200215219.

67. Chen SC, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Gardner DG. A role for the cell cycle phosphatase Cdc25a in vitamin D-dependent inhibition of adult rat vascular smooth muscle cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;122(5):326–332.

68. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1):125–132.

69. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart.* 2011;97(4):315–320. doi:10.1136/hrt.2010.203224.

70. Foltyn VN, Bendikov I, De Miranda J, Panizzutti R, Dumin E, Shleper M et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha, beta-elimination activity. *J Biol Chem.* 2005;280(3):1754–1763.

71. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3382–3393.

72. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting Vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(9):1741–1752.

73. Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Sikaris KA et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and the 5-year incidence of CKD. *Am. J. Kidney Diseases.* 2013;62(1):58–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.010.

74. Hur E, Garip A, Camyar A, Ilgun S, Ozisik M, Tuna S et al. The effects of vitamin d on gentamicin-induced acute kidney injury in experimental rat model. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:313–528. doi: 10.1155/2013/313528.

75. de Boer IH, Sachs MC, Chonchol M, Himmelfarb J, Hoofnagle AN, Ix JH et al. Estimated GFR and circulating 24,25-dihydroxyvitamin D3 concentration: a participant-level analysis of 5 cohort studies and clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;64(2):187–197. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.015.

76. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Нефропатия ожирения в педиатрии. *Нефрология.* 2013;6:37–45. [Smirnova NN, Kupriyenko NB. Obesity-related nephropathy in pediatrics. *Nephrology.* 2013;6:37–45. In Russian].

Информация об авторах

Куприенко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Смирнова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Natalya B. Kupriyenko, MD, PhD, Associate Professor, Junior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatrics Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Federal North-West Medical Research Centre, Associate Professor of Pediatrics, Pediatrics Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, Professor, Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatrics Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Federal North-West Medical Research Centre, Head, Pediatrics Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.