

Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением?

И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, М. Н. Ильина,
М. В. Буданова, Е. Ю. Васильева, Т. Л. Каронова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 16.09.15.

Резюме

Актуальность. Дефицит витамина D широко распространен в мире и ассоциирован с изменениями костной ткани и с плеiotропными эффектами. Взаимосвязи между ожирением, уровнем 25 (ОН)D и риском метаболических и кардиоваскулярных осложнений продолжают обсуждаться. **Цель исследования** — оценка влияния терапии витамином D на ожирение и уровень адипоцитокинов, ассоциированных с метаболическими и кардиоваскулярными факторами риска. **Материалы и методы.** В исследование включены 66 детей школьного возраста с ожирением, у которых оценена обеспеченность витамином D (средний возраст — $12,6 \pm 2,2$ года; ИМТ — $32 \pm 6,22$ кг/м², уровень 25 (ОН)D — $16,7 \pm 5,58$ нг/мл). В группе с подтвержденным низким уровнем 25 (ОН)D изучено влияние лечения витамином D в дозах 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев (группа лечения 3 месяца) и 2000 МЕ/сут в течение 6 месяцев (группа лечения 6 месяцев). Оценивались динамика индекса массы тела (ИМТ), уровня адипонектина, лептина, липидного и углеводного метаболизма, чувствительности к инсулину (индекс НОМА, Homeostatic model assessment). **Результаты.** Дефицит витамина D широко представлен среди детей и подростков Санкт-Петербурга независимо от массы тела. Лечение витамином D детей с ожирением в дозах 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки в течение 3 и 6 месяцев приводило к нормализации медианы 25 (ОН)D, возрастанию уровня адипонектина, повышению чувствительности к инсулину и позитивным изменениям липидного спектра. Однако вышеописанные изменения не сопровождалось снижением медианы ИМТ и плазменного уровня лептина, значительно повышенного у детей с ожирением. Ухудшение некоторых показателей через 6 месяцев терапии по сравнению с 3 месяцами применения витамина D могло свидетельствовать о снижении приверженности лечению во втором триместре исследования. **Выводы.** Применение витамина D в дозах 1500 и 2000 МЕ/сут в течение 6 месяцев ликвидирует дефицит витамина D, нормализуя плазменный уровень 25 (ОН)D, у 40% детей. Это сопровождается повышением уровня адипонектина, снижением индекса НОМА и триглицеридов у большинства детей с ожирением, не влияя существенно на степень ожирения и снижение массы тела. Повышение уровня 25 (ОН)D оказывает благоприятное

влияние на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска, не приводя к значимому снижению массы тела и редукции ожирения у детей.

Ключевые слова: витамин D, ожирение, дети и подростки, адипонектин, лептин

Для цитирования: Никитина И.Л., Тодиева М.М., Ильина М.Н., Буданова М.В., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? Артериальная гипертензия. 2015;21(4):426–335. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-426-435.

Experience of vitamin D supplementation — is it possible to influence the metabolic and cardiovascular risk in obese children?

I. L. Nikitina, A. M. Todieva, M. N. Ilina, M. V. Budanova, T. Yu. Vasileva, T. L. Karonova

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina L. Nikitina,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street, St Pe-
tersburg, 197341 Russia.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 15 August 2015; accepted
16 September 2015.

Abstract

Background. Obese adolescents are at a greater risk of vitamin D deficiency, which is related to bone and metabolic changes. Vitamin D deficiency is associated with a higher prevalence of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **Objective.** To evaluate efficacy and safety of 3- and 6-month therapy with 1500 IU and 2000 vitamin D months in obese children and adolescents, and to assess whether increased circulating 25-hydroxyvitamin D (25 (OH)D) level is associated with improved markers of insulin sensitivity and resistance, serum leptin and adiponectin levels and reduction of body mass index (BMI). **Design and methods.** Altogether 66 obese children and adolescents (mean age — $12,6 \pm 2,2$ years; BMI — $32 \pm 6,22$ kg/m², 25 (OH)D: $16,7 \pm 5,58$ ng/ml) were recruited from the Pediatric Endocrinology Unit from Almazov North-West Medical Research Centre and were assigned to receive either vitamin D3 (1500 IU/day and then 2000 IU/day) as a part of their standard care. Anthropometric parameters, adipokines (leptin, adiponectin), fasting glucose, insulin, triglyceride levels and HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) were measured at baseline and at 2 follow-up visits at 3 and 6 months. **Results.** Vitamin D deficiency has a high prevalence in both obese and non-obese children from St Petersburg. Vitamin D 1500 IU per day was prescribed to obese children for 3 months followed by 2000 IU per day during subsequent 3 months. At 3 and 6 months vitamin D supplementation was associated with an increase in the serum levels of 25 (OH)D, adiponectin and insulin sensitivity. However, BMI and serum leptin level remained unchanged in the majority of children. The unfavourable changes in some of the indices in 6 month might be due to the decreased adherence to treatment. **Conclusions.** Diet vitamin D supplement (1500 and 2000 IU/day) is effective to normalize plasma level of 25 (OH)D in 40% of children. It leads to an increase in adiponectin level and a decrease in HOMA-IR and triglyceride level, but it does not affect BMI. Diet vitamin D supplement may be an effective additional approach to obesity management associated with the favourable metabolic and cardiovascular effects.

Key words: vitamin D, obesity, children, adiponectin, leptin

For citation: Nikitina IL, Todieva AM, Ilina MN, Budanova MV, Vasileva TYu, Karonova TL. Experience of vitamin D supplementation — is it possible to influence the metabolic and cardiovascular risk in obese children? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):426–335. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-426-435.

Введение

Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, несомненно, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плеiotропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения остаются понятными не до конца. Избыток жировой ткани может сопровождаться накоплением неактивных форм витамина D вследствие избыточности катаболических процессов, депонированием их в жировой ткани, а также ферментативными нарушениями вследствие снижения гидроксилазной активности в инфильтрированной жиром печени. Наряду с этим витамин D может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани вследствие высокой плотности рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе. В то же время повышение уровня паратгормона в ответ на низкое обеспечение витамином D способно самостоятельно активировать процессы липогенеза и, тем самым, приводить к увеличению жировой ткани и ожирения [1–4]. Однако следует отметить, что современная наука еще достаточно далека от полного понимания как процессов, происходящих в жировой ткани, так и механизмов взаимодействия и взаимного влияния между отдельными биологическими агентами и субстратами, определяющими количественные и качественные тенденции адипогенеза и ассоциированных с ним метаболических изменений. Известно, что жировая ткань является активно функционирующим органом, продуцирующим жирные кислоты, гормоны, адипокины и цитокины — лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), резистин, интерлейкины (ИЛ) и другие. Адипокины выполняют многочисленные функции и включены в биологические и психологические процессы. Они регулируют гомеостаз жировой массы, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), липидный и углеводный метаболизм, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину. Увеличение количества жировой ткани ведет к формированию инсулинорезистентности (ИР); при этом гипертрофированные адипоциты повышают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ 6 и 1), что, в свою очередь, ведет к активации макрофагального звена и запускает воспалительную реакцию. Данные процессы сопро-

вождаются снижением уровня адипонектина, что в целом составляет суть патогенеза ожирения [5]. Роль адипокинов, в первую очередь адипонектина и лептина, широко исследуется как в связи с уточнением патогенеза ожирения, так и с точки зрения понимания их роли в трансляционном сигналинге с витамином D и другими биологически активными агентами. Адипонектин продуцируется жировой тканью и модулирует ряд метаболических процессов, особенно углеводный и липидный обмен. В ряде исследований доказана протективная роль адипонектина в отношении атеросклероза, сахарного диабета и воспаления за счет редукции уровней провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6). Многочисленными исследованиями доказано, что гипoadипонектинемия может повышать риск развития метаболических и кардиоваскулярных осложнений. Секреция адипонектина повышается при снижении массы тела и редукции ожирения. Установлены позитивная корреляция адипонектина с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижением уровня глюкозы и негативные корреляции с повышением артериального давления, гипертриглицеридемией, повышением гликемии натощак, ИР, уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Адипонектин может рассматриваться как потенциальный маркер ИР [5]. Дополнительно, в исследованиях *in vitro* было установлено, что Ca^{2+} и 1,25 (ОН)2D регулировали экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, что позволило предположить, что витамин D может оказывать модулирующее влияние на экспрессию гена адипонектина [6]. Изучение взаимного влияния адипонектина и витамина D активно развивалось в клинических исследованиях. Так, в исследовании Gannage Yared и соавторов (2009), проведенном в популяции молодых людей без ожирения в Средней Азии, уровень адипонектина позитивно коррелировал с 25 (ОН)D и уровнем холестерина ЛПВП. Витамин D негативно коррелировал с НОМА и уровнем инсулина и глюкозы натощак, ИМТ и окружностью талии (ОТ) [6]. Это исследование показало роль адипонектина в связи между уровнем витамина D и ИР. Более того, стремление уточнить роль адипонектина в вышеописанных взаимодействиях легло в основу протеомных исследований. При изучении белкового спектра у детей с ожирением, имеющих дефицит витамина D и нормально им обеспеченных, были получены существенные различия, в первую очередь касающиеся снижения плазменного уровня адипонектина при дефиците витамина D и повышении его после 12-месячного лечения последним. *In vitro* было показано прямое влияние 1,25 дигидрокси-

витамина D (1,25 (ОН)2D) на повышение уровня адипоцитокина. Был также выявлен параллельно адипонектину взаимодействующий протеин DsbA-L (disulfide-bond A oxidoreductase-like protein), сделано заключение о том, что адипонектин и его изоформа являются ключевыми во взаимном влиянии витамина D и прогрессировании ожирения у детей [7]. Исследования Lechnik и соавторов (2003) показали позитивную корреляцию между адипонектином и возрастом, и негативную — между адипонектином и окружностью шейки бедра, а также минеральной костной плотностью. Однако в этих исследованиях не было выявлено ассоциации между адипонектином и ИМТ, ростом, массой тела и ОТ [8].

Что касается лептина, то известно, что это гормон, продуцируемый адипоцитами. Синтез лептина стимулируется кортикостероидами, инсулином, ФНО и эстрогенами, ингибируется гормоном роста и жирными кислотами. Лептин регулирует количество поглощаемой пищи и метаболизм. Количество циркулирующего лептина повышается при увеличении объема жировой ткани и снижается при его редукции. Секретция лептина регулируется циркадианным ритмом. Наивысшая концентрация его отмечена в период между 22:00 и 3:00, что объясняет редукцию аппетита в данные часы. Лептин известен как гормон насыщения, потому что он ингибирует нейропептид Y, являющийся мощным стимулятором пищевой активности. Нарушения секреции лептина ведут к повышению аппетита. К плейотропным эффектам лептина относят регуляцию психологических и поведенческих функций. Лептин влияет на костную ткань, рост, развитие и функцию легких, гомеостаз, иммунные функции, тиреоидную функцию, реагирование (ответ) на стресс. Несколько исследований доказали связь между витамином D и лептином. В исследованиях *in vitro* витамин D сильно ингибировал секрецию лептина жировой тканью человека. Клиническое же значение связей между витамином D и лептином продолжает изучаться. [5, 9].

Таким образом, несмотря на достаточно многочисленные исследования в данном направлении, остаются нерешенными вопросы относительно характера взаимного влияния активно функционирующей жировой ткани и статуса витамина D, тем более что как дефицит витамина D, так и избыточное накопление жира в настоящее время являются широко распространенными состояниями как во взрослой, так и в детской популяции. В наших исследованиях ранее были показаны высокая распространенность дефицита витамина D среди детей и подростков Северо-Запада Российской Федерации независимо от массы тела, преобладание

в педиатрической популяции абдоминальных форм ожирения, абсолютно доминирующих при значительно выраженных, или морбидных, его формах; негативные корреляции ожирения и обеспеченности витамином D; ассоциации гиперлептинемии с ожирением и дефицитом витамина D и тенденции к снижению плазменного уровня адипонектина при нарастании снижения уровня 25 (ОН)D, ассоциированные также с нарушениями липидного (гипертриглицеридемия) и углеводного метаболизма (нарастание ИР). Описанные нарушения повышали прогностический риск метаболических расстройств в период полового развития вследствие сочетания с физиологическими состояниями пубертата, в первую очередь, с физиологической пубертатной ИР [10–14].

Учитывая накопление большого количества сведений не только о высокой распространенности дефицита витамина D среди населения больших территорий в мире, но и о разнонаправленных негативных его последствиях в отношении влияния на здоровье, в том числе детей и подростков, в последние годы активно исследуется вопрос о способах восстановления обеспеченности витамином D и, особенно, о возможности влияния на обратное развитие ассоциированных с дефицитом витамина D метаболических и кардиоваскулярных факторов риска. Так, получены данные о повышении уровня адипонектина, известного как протектор названных рисков, при 12-месячном применении витамина D [7]. Есть данные о том, что у подростков с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут холекальциферола в течение 6 месяцев отмечалось снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА и отношения «лептин/адипонектин» при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [9]. Клинические рекомендации Международного общества эндокринологов (2011), учитывая особенности метаболизма при избытке жировой ткани, предлагают лицам с ожирением для восстановления статуса витамина D увеличение рекомендуемой возрастной дозы этого витамина в 2–3 раза [15]. Однако многочисленные опубликованные в настоящее время исследования, посвященные вопросам коррекции дефицита витамина D, свидетельствуют о значительных различиях в дозах и курсах, что не может не отразиться на характере получаемых результатов, которые также не всегда однонаправлены. Данный факт определил **цель** настоящего исследования, которое посвящено изучению влияния применения различных доз витамина D у детей с его дефицитом и ожирением, на предикторы метаболического и кардиоваскулярного риска

(в настоящем исследовании в качестве таковых использованы адипокины), а также на количественные характеристики собственно ожирения.

Материалы и методы

В настоящей публикации представлены результаты одного из разделов стартовавшего в 2012 году в Санкт-Петербурге исследования, посвященного изучению влияния дефицита витамина D на метаболические риски у детей с ожирением и возможности их коррекции. В исследовании приняли участие 66 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 7–17 лет (средний возраст 12,6 года). Диагноз ожирения устанавливали при значении ИМТ ≥ 95 перцентиля для данного пола и возраста [16]. Критериями исключения явились: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области, ожирение вследствие генетических синдромов. Для оценки эффективности лечения витамин D (холекальциферол) назначался детям с ожирением и подтвержденным снижением плазменного уровня 25 (ОН)D в дозе 1500 МЕ/сут курсом на 3 месяца (группа лечения 3 месяца), затем тем же детям в дозе 2000 МЕ/сут курсом еще на 3 месяца (группа лечения 6 месяцев). Сравнение проводилось с показателями тех же детей до назначения витамина D (группа до лечения).

Дети постоянно проживали в Северо-Западном регионе Российской Федерации. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = (\text{масса тела, кг})/(\text{рост, м})^2$. ИМТ оценивали по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007), а также по таблицам Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Standart Deviation Score). Критерием ожирения считали $\text{ИМТ} \geq 2 \text{ кг/м}^2$ [17, 18]. Измерение ОТ и окружности бедер (ОБ) проводили сантиметровой лентой стандартными методами. При величине $\text{ОТ} \geq 90$ перцентиля для пола и возраста диагностировали абдоминальное ожирение [19]. Оценку полового развития проводили согласно стадиям Tanner: Tanner I — отсутствие вторичных половых признаков, Tanner II–V — соответственно последовательные стадии полового развития.

В группу контроля вошли дети без ожирения ($\text{ИМТ} \leq 85$ перцентиля для данного возраста и пола), сопоставимые по полу и возрасту с группами лечения.

Определение обеспеченности организма витамином D проводили путем определения содержа-

ния 25 (ОН)D в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе «AbbottArchitect 8000». Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D — 25 (ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), недостаточность витамина D — 25 (ОН)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л), нормальное содержание витамина D — 25 (ОН)D 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Содержание 25 (ОН)D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивали как избыток витамина D [15, 16].

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозоксидазным методом, с помощью набора реагентов «GLUCL» для анализатора «AbbottArchitect 8000» (США) (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов «ELECSYS Insulin» для анализатора «RocheDiagnosticsCobas e411» (ROCHE, Германия) (референсный интервал 17,8–173,0 пмоль/л). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c определяли набором реактивов и калибраторов для анализатора «AbbottArchitect 8000» (референсный интервал 4,0–6,0 %). Обследуемым был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, не более 75 г) с определением уровней глюкозы и инсулина через 120 минут после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак диагностировали при гликемии натощак $> 5,6$ ммоль/л, нарушение толерантности к углеводам — при уровне гликемии через 120 минут $> 7,8$ ммоль/л. Индекс ИР (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}/22,5$. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,2 у детей, не вступивших в пубертат (Tanner I), менее 4 — у подростков (Tanner II–IV).

Содержание холестерина (референсный интервал 0,00–5,17 ммоль/л), триглицеридов (референсный интервал 0,00–1,69 ммоль/л), ЛПВП (референсный интервал 1,04–1,55 ммоль/л) и ЛПНП (референсный интервал 2,59–4,11 ммоль/л) исследовали иммуноферментным методом, набором реактивов, калибраторов и преципитатов для анализатора Roche Diagnostics «CobasIntegra 400» (Германия).

Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor int.).

Исследование с участием детей было одобрено локальным этическим комитетом. Было получено информированное согласие на участие в исследо-

вании каждого из детей со стороны их законных представителей.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде пакета “Excel 2003 for Windows XP”. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, доверительный интервал — 95%. Сопоставление количественных показателей в связанных выборках (показатели до лечения, после 3 месяцев терапии и после 6 месяцев терапии) проводилось с использованием критерия Уилкоксона (W-критерий). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Статистически значимых различий в уровне обеспеченности витамином D в подгруппах среди детей с нормальной массой тела и ожирением установлено не было, и доли пациентов с недостаточной обеспеченностью витамином D оказались сопоставимы в группах вне зависимости от массы тела. Медиана 25 (ОН)D в группе детей с ожирением составила 17,05 нг/мл, медиана 25 (ОН)D в контрольной группе — 17,9 нг/мл. Также не выявлено статистически значимых различий в зависимости от пола: медиана 25 (ОН)D у девочек составила 19,8 нг/мл, у мальчиков — 16,6 нг/мл ($p > 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с недавно проведенными в нашей стране эпидемиологическими исследованиями статуса витамина D среди детей и подростков, которые выявили высокую распространенность дефицита и недостаточности этого витамина практически на всей территории Российской Федерации [20]. Проведенные нами ранее исследования показали, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным метаболизмом и адипоцитокиновым статусом существуют взаимосвязи, носящие разнонаправленный характер и, несомненно, оказывающие взаимное влияние. У детей с ожирением эти взаимосвязи носят различный характер, так, выявлена прямая корреляция лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (ЛПВП) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25 (ОН)D при ожирении, подобно лептину, ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходило сопоставлено с ростом ИР, причем данные взаимосвязи были выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижался у детей с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, а также была выявлена сильная обратная корреляция уровня адипонектина в сыворотке крови и показателя

гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного эффекта адипонектина в отношении развития сахарного диабета у пациентов с ожирением и более низким уровнем этого адипокина [4, 10, 12].

Нами были проанализированы результаты применения витамина D (холекальциферола) у детей с ранее подтвержденным снижением уровня 25 (ОН)D и ожирением. Дети получали витамин D в дозе 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев (группа лечения 3 месяца), затем в дозе 2000 МЕ/сут в течение следующих 3 месяцев (группа лечения 6 месяцев). Общий курс терапии витамином D составил 6 месяцев. В качестве исследуемых параметров анализировали изменение ИМТ, уровни лептина и адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена, а также плазменный уровень 25 (ОН)D. Сравнение проводилось как с соответствующими показателями до назначения витамина D, так и между группами 3 и 6 месяцев лечения.

Анализ динамики обеспеченности витамином D показал, что до начала терапии медиана 25 (ОН)D составила 16,85 (4,9–27,0) нг/мл, что свидетельствовало о дефиците или недостаточности витамина D у большинства детей с ожирением. Через 3 месяца терапии медиана значительно повысилась, составив 27 (20,0–43,0) нг/мл, и практически не изменилась через 6 месяцев терапии — 26,9 (17,5–56,1) нг/мл. Статистически значимым явилось возрастание медианы 25 (ОН)D как в первые, так и в последующие 3 месяца приема витамина D по сравнению с показателями до терапии ($p < 0,01$), однако между группами терапии 3 и 6 месяцев значения практически не различались ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии дозозависимого эффекта использованных в данном исследовании курсовых доз холекальциферола (табл. 1).

Динамика по степени снижения уровня витамина D была представлена следующим образом: до терапии уровень 25 (ОН)D < 20 нг/мл выявлен у 95 % детей, 20–30 нг/мл — у 5 % детей с ожирением; через 3 месяца терапии доля детей с недостаточностью витамина D (20–30 нг/мл) возросла до 59 %, с нормальной обеспеченностью (> 30 нг/мл) — соответствовала 41 %, в то время как дефицит витамина D (< 20 нг/мл) не был выявлен ни у одного ребенка. Через 6 месяцев терапии доля детей с недостаточностью витамина D практически не изменилась (60 %), с нормальной обеспеченностью витамином D — снизилась до 20 %, с дефицитом — возросла до 20 %. Таким образом, наилучший эффект был достигнут через 3 месяца терапии витамином D, который в основном сохранился и через 6 месяцев. Появление, несмотря на более высокую

дозу холекальциферола, у части детей дефицита витамина D может свидетельствовать о снижении со временем приверженности лечению.

Анализ динамики адипоцитокинов у детей с ожирением на фоне вышеописанных изменений обеспеченности витамином D представлен в таблице 2. Выявлено значимое повышение медианы уровня адипонектина на фоне терапии витамином D как через 3, так и через 6 месяцев (W-критерий — 3,59 и 3,13 соответственно, $p < 0,01$). Медиана лептина не претерпела значимых изменений на фоне приема витамина D и восстановления его обеспеченности (W-критерий — 0,16 и 0,46 соответственно, $p > 0,05$), оставаясь значительно повышенной у детей с ожирением (медианы до и на фоне терапии — 44,12; 44,81 и 39,93 нг/мл соответственно).

Согласно мнению большинства исследователей, адипонектин следует рассматривать как важный предиктор чувствительности к инсулину, опосредованно снижающий глюконеогенез в печени, повышающий транспорт глюкозы в мышцы [21], коррелирующий со снижением витамина D и находящийся в обратной зависимости с ИР [22]. Полученные нами результаты можно вполне

обоснованно расценивать как подтверждение постулата о том, что повышение уровня витамина D играет протекторную роль в отношении развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, и неблагоприятные эффекты реализуются, в том числе, посредством повышения уровня адипонектина.

Представило интерес изучение изменений некоторых метаболических показателей, ранее исследованных в связи с ожирением и снижением уровня витамина D. Так, при восстановлении уровня 25 (ОН)D у 29% детей отмечалась нормализация индекса НОМА, свидетельствующего о снижении ИР. Гипертриглицеридемия, до терапии имевшая место у 26% обследованных, через 3 месяца сохранилась у 5%, а через 6 месяцев не отмечалась ни у одного ребенка. До терапии снижение холестерина ЛПВП констатировано у 37% детей, через 6 месяцев приема витамина D сохранилась лишь у 15% детей. Обратная динамика была отмечена по числу детей с повышением холестерина ЛПНП, повышение которого отмечалось до терапии у 5%, а через 3 и 6 месяцев лечения отсутствовало у всех пациентов.

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ 25 (ОН)D У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 20	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 17	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 10	W-критерий*	p
25 (ОН)D, нг/мл	16,85 (4,9–27,0)	27 (20,0–43,0)	26,9 (17,5–56,1)	**4,45 ***3,56 ****0,35	< 0,01 < 0,01 > 0,05

Примечание: *W-критерий — критерий Уилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев; **** — сравнение: группа лечения в течение 3 месяцев — группа лечения в течение 6 месяцев.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА У ДЕТЕЙ
С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 20	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 18	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 18	W-критерий*	p
Адипонектин, (мкг/мл)	7,09 (2,63–17,29)	13,95 (7,9–19,1)	11,9 (6,5–19,7)	**3,59 ***3,13	< 0,01 < 0,01
Лептин, (нг/мл)	44,12 (15,7–107,4)	44,81 (19,46–90,36)	39,93 (16,86–74,20)	**0,16 ***0,46	> 0,05 > 0,05

Примечание: *W-критерий — критерий Уилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев.

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ МАССЫ ТЕЛА (ПО ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА)
У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D**

Показатель	Группа до лечения n = 21	Группа лечения 3 месяца (1500 МЕ/сут) n = 20	Группа лечения 6 месяцев (2000 МЕ/сут) n = 17	W-критерий*	p
ИМТ, кг/м ²	29,6 (25,7–48,0)	31,49 (22,7–49,9)	32,9 (23,15–50,7)	**0,16 ***0,6	> 0,05 > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; *W-критерий — критерий Вилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 3 месяцев; *** — сравнение: до лечения — группа лечения в течение 6 месяцев.

Несомненный интерес в связи с вышеописанными изменениями представило изучение динамики массы тела у детей с ожирением на фоне терапии витамином D (табл. 3).

Сравнительный анализ значений ИМТ, повышенных, как подтвердило исследование композиционного состава тела, за счет увеличения количества жира, показал отсутствие каких-либо значимых изменений данного показателя как на фоне первых 3, так и в течение последующих 3 месяцев приема витамина D. Медианы ИМТ до и на фоне терапии были сопоставимы и составили 29,6; 31,49 и 32,9 кг/м² соответственно, отражая в то же время умеренную тенденцию к возрастанию массы тела. Так, через 3 месяца терапии витамином D ИМТ не изменился у 10 % детей, повысился у 45 % детей, а снизился также у 45 % детей, по сравнению с исходным показателем. Однако, сравнивая динамику ИМТ через 3 и 6 месяцев терапии, следует отметить, что в группе терапии в течение 6 месяцев ИМТ не изменился у 5 % детей, повысился у 64 % детей, а понизился у 18 %. Результаты свидетельствуют о том, что, подобно данным, полученным по обеспеченности витамином D, терапия в первые 3 месяца оказалась более эффективной, в то время как в последующие 3 месяца наметилась отрицательная тенденция как по доле детей со снижением обеспеченности витамином D, так и по доле тех, у кого прогрессировало ожирение. Вероятно, приверженность терапии, снижающаяся во втором триместре исследования, внесла вклад в характер полученных результатов. Отсутствие значимой динамики в ИМТ и степени ожирения объясняет отсутствие изменений уровня лептина, несмотря на восстановление обеспеченности витамином D, так как известно, что гиперлептинемия типично сопровождается избытком жировой ткани, определяя нарастание кардиоваскулярных факторов риска у лиц с ожирением [23].

Выводы

1. Применение витамина D в дозах 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки ведет к значимому возрастанию уровня его обеспеченности, однако эффект носит дозозависимый характер, уровень 25 (ОН)D нормализуется до референсных значений примерно у 40 % детей с ожирением, и полностью дефицит ликвидируется через 3 месяца терапии.

2. Возрастание плазменного уровня 25 (ОН)D сопровождается благоприятными изменениями метаболизма липидов, повышением чувствительности к инсулину и значимым увеличением адипонектина, играющего протекторную роль в отношении метаболических и кардиоваскулярных факторов риска.

3. Несмотря на восстановление статуса витамина D и позитивные метаболические тенденции, ИМТ в целом не претерпевает существенных изменений на фоне терапии витамином D. Динамика массы тела через 3 месяца терапии характеризуется равновесным балансом долей детей с понижением и повышением массы тела, однако в дальнейшем отмечается тенденция к росту доли последних, что в целом свидетельствует как о многофакторном генезе ожирения, так и об ухудшении приверженности лечению у части детей в процессе исследования.

4. Возрастание уровня адипонектина сопоставлено с увеличением витамина D может объяснить механизмы ряда протекторных плейотропных эффектов последнего, в то время как отсутствие значимого снижения массы тела, сопровождающееся сохранением гиперлептинемии, указывает на отсутствие прямого влияния витамина D на процессы адипогенеза, по крайней мере в использованных в данном исследовании дозах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocr Rev.* 2008;33(1):90–94.
- Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009;39(4):256–258.
- De Paula FJA, Rosen CJ. Vitamin D and fat in vitamin D. Eds. D Feldman, JW Pike, JS Adams. Academic Press. 2011:769–776.
- Каронова Т. Л., Гринёва 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 адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(6):19–23. [Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasilnikova EI, Nikitina IL. Vitamin D and its association with fat volume and adipokine levels in women of reproductive age. *Problemy Endokrinologii = Endocrinology issues.* 2012;58(6):19–23. In Russian].
- Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Bronczyk-Puzon A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(2):260–264.
- Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):965–971.
- Walker GE, Rocotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S, Prodam F et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies plurimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One.* 2014;9(1): e83685. doi:10.1371/journal.pone.0083685
- Lechnik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003;33(4):646–651.
- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):774–781. doi: 10.3945/ajcn.112.050013
- Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Буданова М. В. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциации с компонентами метаболического синдрома. *Вопросы детской диетологии.* 2012;10(5):23–30. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Budanova MV. Obesity in children and adolescents: phenotype and association with metabolic syndrome. *Voprosy Detskoi Dietologii = Questions of Pediatric Dietology.* 2012;10(5):23–30. In Russian].
- Grineva EN, Karonova TL, Nikitina IL, Micheeva E, Belyaeva O. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging.* 2013;5(7):575–581.
- Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина.* 2013;3(20):37–46. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Grineva EN. The relationship between level of vitamin D and metabolic syndrome in obese children. *Translyatsionnaya Medicina = Translational Medicine.* 2013;3(20):37–46. In Russian].
- Михно В. А., Никитина И. Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2009;1:53–64. [Mikhno VA, Nikitina IL. Endotelial disfunction as a risk factor of diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Zabaikalskii Med. Vestnik = Medical Bulletin of Zabaykal Region.* 2009;1:53–64. In Russian].
- Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(3):227–236. [Nikitina IL. The timing of puberty: well-known and new. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19(3): 227–236. In Russian].
- Holic MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Robert P. Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2011;96(7):1911–30.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH et al. Prevention and Treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93(12):4576–4599.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body Mass Index reference curves for the UK. *Archives of Disease in Childhood.* 1995;73:17–24.
- [Электронный ресурс]. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
- Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2): 198–205.
- Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э., Яцык Г. В., Малявская С. И., Вахлова И. В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия.* 2015;94(1):62–67. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik T, Yatsyk GV, Malyavskaya SI, Vakhlova IV et al. The results of multicentral study «Rodnichok» of vitamin D deficiency in infants of Russia. *Pediatrriia = Pediatrics.* 2015;94(1):62–67. In Russian].
- Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18(5):430–442.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagel AN. Vitamin D deficiency in obese children and Its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101. doi: 10.1155/2011/495101
- Zeng R, Xu CH, Xu YN, Wang YL, Wang M. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(8):817–823.

Информация об авторах

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тодиева Анастасия Михайловна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ильина Мария Николаевна — врач детский эндокринолог, ординатор НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буданова Марина Викторовна — научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клинической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Irina L. Nikitina, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Pediatric Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Anastasiya M. Todieva, MD, Researcher, Pediatric Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Maria N. Ilina, MD, Postgraduate Student, Pediatric Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Marina V. Budanova, MD, Researcher, X-ray Physician, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilieva, MD, Head, Biochemical Laboratory, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Endocrinologist, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.