

К ВОПРОСУ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА Д

TO THE QUESTION OF THE RELATIONSHIP OF INSULIN RESISTANCE WITH VITAMIN D. DEFICIENCY

**I. Veitsman
J. Pergaeva
A. Andrienko
A. Kuzmina
P. Marshalkina**

Summary. Fundamental and clinical studies of recent years have established a relationship between the concentration of vitamin D and the functioning of the endocrine, nervous, cardiovascular, immune, and musculoskeletal systems. The increased interest in vitamin D has led to an increase in the number of scientific publications on its effect on the human body. In particular, its effect on the regulation of body weight and sensitivity to insulin was revealed. A number of studies suggest and prove that the administration of vitamin D can be very promising in reducing body weight and treating insulin resistance. The article provides a review of the literature on the possible mechanisms of the effect of vitamin D on body weight and the correction of insulin resistance.

Keywords: cholecalciferol, vitamin D, calcitriol, VDR receptors, body mass index (BMI), insulin resistance index Homa (IRI).

Вейцман Инна Александровна

К.м.н., доцент, Алтайский государственный
медицинский университет
inna_veits@mail.ru

Пергаева Юлия Семеновна

Врач — эндокринолог, КГБУЗ Краевая клиническая
больница
pergaeva.ru@mail.ru

Андрienко Алексей Владимирович

К.м.н., доцент, Алтайский государственный
медицинский университет
andrienko.a@yandex.ru

Кузьмина Анна Дмитриевна

Алтайский государственный медицинский
университет
a.d.kuzmina@mail.ru

Маршалкина Полина Сергеевна

Алтайский государственный медицинский
университет
marshalkina.polina@mail.ru

Аннотация. Фундаментальные и клинические исследования последних лет установили связь между концентрацией витамина Д и функционированием эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, костно-мышечной систем. Возросший интерес к витамину Д привел к увеличению количества научных публикаций о его влиянии на организм человека. В частности было выявлено его влияние на регуляцию массы тела и чувствительность к инсулину. Ряд исследований предполагают и доказывают, что назначение витамина Д может быть весьма перспективным в снижении массы тела и лечении инсулинорезистентности. В статье приведен обзор литературы о возможных механизмах влияния витамина Д на массу тела и коррекцию инсулинорезистентности.

Ключевые слова: холекальциферол, витамин Д, кальцитриол, VDR- рецепторы, индекс массы тела (ИМТ), индекс инсулинорезистентности Homa (ИРИ).

Методы: обзор литературных данных

Витамин Д поступает в организм человека в двух формах— эргокальциферол (витамин Д₂) с пищей и холекальциферол (витамин Д₃) вырабатывается под влиянием УФО в коже. Биотрансформация витамина Д происходит в почках и печени, образуя 25-гидроксивитамин Д₃(кальцидиол) и 1,25-дигидроксивитамин Д₃(кальцитриол).

Наиболее биологически активным витамином Д является кальцитриол. Физиологические эффекты витами-

на Д осуществляются посредством геномных и негеномных механизмов. Геномные механизмы опосредованы взаимодействиями рецептора витамина Д (VDR) с геномной ДНК. К настоящему времени выявлены множественные биологические роли витамина Д,— поддержание стабильности генома (в том числе цикл деления клетки, ремонт ДНК, реструктурирование хромосом), поддержка процессов синтеза и деградации белков, иммунитета, энергетический метаболизм. К геномным ролям витамина Д также относятся эффекты нейротрофических и ростовых факторов (в том числе инсулина), регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз. Таким об-

разом, имеется эпигенетический потенциал витамина D, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов — специальных ДНК-стабилизирующих белков [1]. Классическим эффектом витамина D является поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза. Экстраскелетные эффекты витамина D связаны с VDR рецепторами, которые расположены в коже, поджелудочной железе, молочной железе, простате, и толстой кишке, ЦНС, иммунной системе и др.

Результаты мета-анализов продемонстрировали, что использование витамина D связано со статистически значимым снижением общей смертности от всех причин.

Hataikarn et al [2] продемонстрировали, что уровень витамина D позитивно коррелировал с адипонектином и негативно с ИМТ и индексом HOMA у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам. Это исследование показало роль адипонектина в связи между статусом витамином D и ИР. При увеличении массы тела на 35–40% от нормы чувствительность к действию инсулина снижается на 40%. Имеются достаточно данных о взаимосвязи дефицита витамина D и ожирения, высокого ИМТ, ИР [7,8,9]. Активация специальных рецепторов витамина D (VDR) активной формой витамина в организме — кальцитриолом влияет на экспрессию более 200 генов [10]. Проявлением одного из геномных механизмов действия витамина D является регуляция экспрессии IRS1. Поэтому при дефиците кальцитриола в организме уменьшается экспрессия IRS1, а, следовательно, и средство инсулина к его рецептору снижается, возникает ИР. Помимо геномного механизма воздействия на клетку кальцитриол оказывает еще и негеномный механизм, регулируя активность тирозинкиназы, аденилатциклазы, фосфолипазы C и протеинкиназы C [11,12,13]. В жировой ткани синтезируется большое количество биологически активных веществ, одним из которых является инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), поддерживающий баланс между жировой и мышечной тканью [14, 15]. При дефиците его активности жировая ткань начинает преобладать над мышечной. Для стабилизации активной формы IGF-1 необходим специальный IGF-связывающий белок IGFBP4, синтез которого происходит после активации VDR. Поэтому при достаточной обеспеченности организма витамином D происходит оптимальный синтез IGF-связывающего белка, нормализуется активность IGF-1 и, соответственно, поддерживается баланс между жировой и мышечной тканью [16].

Особая роль принадлежит воспалительному процессу в развитии ожирения и ИР. Воспалительный процесс сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина и других провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), а также хемокинов и снижением секреции висфатина и адипонектина [17, 18, 19]. Витамин

D — иммуномодулятор с широким спектром действия. Его дефицит приводит к увеличению аутоиммунной агрессии вследствие нарушения регуляции Т-лимфоцитов [20]. Активированный кальцитриолом VDR регулирует уровни белка хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1). В результате происходит торможение активации провоспалительных цитокинов, а соответственно, и процесса воспаления в жировой ткани [21].

Перспективным направлением в патогенетическом лечении ожирения является семейство факторов роста фибробластов (FGFs). Они регулируют энергетический обмен, поэтому их изучение может обеспечить новый подход к лечению ожирения. Связывание эндокринных FGF, таких как FGF15, FGF21 и FGF23 с их рецепторами стимулируется посредством их взаимодействия с ко-рецепторами, например, как β -Klotho. Следует отметить, что активация VDR увеличивает экспрессию гена β -Klotho и FGFs [22, 23]. В данном случае снижение веса происходит не из-за уменьшения потребления пищи или увеличения физической нагрузки, а из-за увеличения расхода энергии, то есть ускорении основного обмена [24, 25].

В настоящее время взаимосвязь между ожирением и дефицитом витамина D остается не до конца изученной [26]. Есть ряд исследований подтверждающих обратную связь между уровнем витамина D и объемом жировой ткани [27].

Исследования о связи ИР, уровня витамина D и ожирения показывают дискордантные результаты. Некоторые из них свидетельствуют о том, что добавление витамина D приводят к значительному снижению ИР в течение 6 месяцев, но не оказывают влияния на массу тела. Другие указывают на отсутствие изменений в ИМТ и массе тела при приеме витамина D в течение 15 недель [33, 34]. Исследование влияния больших доз витамина D не показало влияния на изменение соотношения объема талии и бедер и ИМТ [35, 36]. Исследования показали, что на начальных этапах высокая концентрация уровня витамина D в крови приводит к снижению процента жировой ткани в течение двух недель, но не оказывает влияния на окружность талии [37, 38].

Заключение

Представленные механизмы действия витамина D на регуляцию массы тела и чувствительность к инсулину весьма разнообразны. Имеющие на сегодняшний день исследования взаимосвязи дефицита витамина D и инсулинорезистентности не имеют однозначного результата, носят больше научный характер. В связи с актуальностью и масштабностью распространения дефицита витамина D и ожирения с инсулинорезистентностью

в обществе, оправдано выделение пациентов с высоким риском, проведение исследований на концентрацию 25 Он витамина Д в этой группе для подбора режима дози-

рования холекальциферола с целью поддержания оптимальных значений в сыворотке крови на уровне 50–70 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин Д-смена парадигмы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 576 с. — ISBN978–5–9704–4058-
2. Hataikam et al Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D3or D2 supplementation/ Nutr J. 2013; 12: 39.Published online 2013 Apr 4.doi:10.1186/1475–2891–12–39
3. Майоров, А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет, 2011; 14 (1), 35–45.
4. Макишева Р. Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. 2016; 10 (1), 60–67. doi: 10.12737/18557
5. Аметов А. С., Пашкова Е. Ю., Рамазанова З. Д., Дарсигова М. Н. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2019; 2(27), 57–66. doi:10.24411/2304–9529–2019–12007
6. Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма. В кн: Биохимия: Учебник. 2-е изд., испр.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004: 545–615
7. Bodnar, Lisa M et al. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates // The Journal of nutrition. 2007 137 (11): 2437–42. doi: 10.1093/jn/137.11.2437
8. Ford, E.S., U. A. Ajani, et al. Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome Among U. S. Adults // Diabetes Care. 2005, 28(5); 1228–1230. doi: 10.2337/diacare.28.5.1228
9. Snijder. M.B., R.M. van Dam, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population based study in older men and women // J. Chin Endocrinol. Metab. 2005. 90 (7); 4119–4123. doi: 10.1210/jc.2005–0216
10. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, 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. doi:10.1101/gr.107920.110
11. Holick, M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health // Mayo Clin Proc. 2006; 81(3); 353–73. doi: 10.4065/81.3.353
12. Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // J Clin Invest. 2006;116 (8); 2062–2072. doi:10.1172/JCI29449
13. Holick M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application // Ann Epidemiol. 2009;19 (2); 73–78. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
14. Балаболкин М.И., Клебанова Е. М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 27
15. Garten A., S. Schuster, W. Kiess. The insulin-like growth factors in adipogenesis and obesity // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2012. 41(2): 283–295. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.011
16. Brevetti, G., Colao et al. IGF system and peripheral arterial disease: relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb // Clinical Endocrinology, 2008. 69 (6): 894–900. doi:10.1111/j.1365–2265.2008.03269.x
17. Cantorna, M.T., Mahon, B. D. Mounting Evidence for Vitamin D as an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence // Experimental Biology and Medicine. 2004. 229 (11), 1136–1142. doi: 10.1177/153537020422901108
18. Zhang Z1, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, Kong J, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-κB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells // Kidney Int. 2007; 72(2); 193–200. doi: 10.1038/sj.ki.5002296
19. Kamei N. Overexpression of monocyte chemoattractant pro-tein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance // J. Biol. Chem., 2006, 281 (36); 26602–14. doi: 10.1074/jbc.M601284200
20. Cao H., Gerhold K., Mayers J.R et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism // Cell, 2008, 134 (6); 933–944. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048
21. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders // Nature, 2006, 444(7121); 860–867. doi: 10.1038/nature05485
22. Nabeshima, Yo-ichi. Regulation of calcium homeostasis by α-Klotho and FGF23 // Clinical calcium. 2010; 20(11); 1677–1685. doi: CliCa101116771685.
23. Haussler, M. R., Jurutka, P., Mizwicki, M., Norman, A.W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH) vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 25(4); 543–552. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010.
24. Tamer Coskun, Holly A. Bina, Michael A. Schneider et al. Fibroblast Growth Factor 21 corrects obesity in mice // Endocrinology. 2008; 149 (12); 6018–6027, doi: 10.1210/en.2008–0816
25. Vilborg Palsdottir, Sara H Windahl, Daniel A Hägg, Hanna Keantar et al. Between the Gravitostat and the Fibroblast Growth Factor System for the regulation of body weight. // Endocrinology. 2019; 160(5); 1057–1064. doi:10.1210/en.2018–01002
26. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2007; 103 (3–5), 679–681. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.032
27. Soares M. J., Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari M. H. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. // European Journal of Clinical Nutrition 2011; 65(9), 994–1004 doi: 10.1038/ejcn.2011.106
28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // Am. J. Clin. Nutr. 2000; 72 (3), 690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690
29. Harris SS, Dawson-Hughes B. Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(8), 3155–3157. doi: 10.1210/jc.2007–0722

30. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159(6), 675–684. doi: 10.1530/EJE-08–0339
31. Zittermann A. et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89(5), 1321–1327. doi: 10.3945/ajcn.2008.27004
32. Forouhi NG, Luan JA, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemc status and insulin resistance // *Diabetes* 2008; 57(10), 2619–2625. doi: 10.2337/db08–0593
33. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient

© Вейцман Инна Александровна (inna_veits@mail.ru), Пергаева Юлия Семеновна (pergaeva.ru@mail.ru),
 Андриенко Алексей Владимирович (andrienkoa.a@yandex.ru), Кузьмина Анна Дмитриевна (a.d.kuzmina@mail.ru),
 Маршалкина Полина Сергеевна (marshalkina.polina@mail.ru).
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Барнаул