Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста

К.м.н. Т.Л. КАРОНОВА[1]*, проф. Е.Н. ГРИНЕВА[1], Е.П. МИХЕЕВА[2], д.м.н. О.Д. БЕЛЯЕВА[2], проф. Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА[2], д.м.н. И.Л. НИКИТИНА[1]

The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age

T.L. KARONOVA, E.N. GRINEVA, E.P. MIKHEEVA, O.D. BELYAEVA, E.I. KRASIL'NIKOVA, I.L. NIKITINA

[1]ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; [2]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

У больных ожирением выявлен дефицит 25-гидроксивитамина Д [25(OH)D], однако взаимоотношения между данными состояниями остаются до конца не изученными. Концентрации 25(OH)D в крови у практически здоровых женщин сопоставляли с количеством и распределением жировой ткани, а также с уровнем адипоцитокинов. Недостаток/дефицит витамина D обнаружен у 61,3% обследованных; уровень 25(OH)D и масса тела были связаны обратной корреляционной зависимостью. У лиц с ожирением концентрация 25(OH)D коррелировала с окружностью талии, массой тела, ИМТ, а также количеством жировой ткани. У женщин репродуктивного возраста при недостатке (OR 1,86 [0,88—3,95]; ДИ 95%) и дефиците (OR 2,23 [1,03—4,80]; ДИ 95%) витамина D риск ожирения был выше, чем у лиц с уровнем 25(OH)D более 75 нмоль/л. Подтверждены корреляции между уровнем адипоцитокинов и количеством жировой ткани, но не найдено достоверных взаимосвязей между концентрацией адипоцитокинов и уровнем витамина D.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, недостаток/дефицит витамина D, адипоцитокины.

The patients with obesity are known to suffer 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) deficiency, but the relationship between these two conditions remains unclear. The blood 25(ON)D levels in practically healthy women were compared with the amount and distribution patterns of the fatty tissue and with the content of plasma adipocytokines. The absence or deficit of vitamin D was documented in 61.3% of the women included in the present study. They exhibited negative correlation between 25(ON)D levels and body weight. The patients with obesity were characterized by correlation between the 25(ON)D levels and waist circumference, body weight, BMI, and the amount of fatty tissue. The women of reproductive age with the reduced blood 25(ON)D level (OR 1.86 [0.88—3.95]; CI 95%) or 25(ON)D deficiency (OR 2.23 [1.03—4.80]; CI 95%) were at a higher risk of development of obesity compared with the women in whom the 25(ON)D levels were in excess of 75 nmol/l. The study confirmed correlations between adypocytokine levels and the amount of fatty tissue even though it failed to demonstrate a significant relationship between the levels of adipocytokines and vitamin D.

Key words: obesity, overweight, absence/deficit of vitamin D, adipocytokines.

Все большее внимание исследователей привлекает частое сочетания ожирения и дефицита витамина D. Число пациентов, страдающих избыточной массой тела, по оценкам экспертов ВОЗ, продолжает прогрессивно увеличиваться [1]. Показано, что у больных с ожирением довольно часто наблюдается низкий уровень витамина D в сыворотке крови [2—7, 9]. В то же время предполагается, что дефицит витамина D может быть причиной накопления жира в организме [8, 10—13]. Однако для выяснения причинно-следственных взаимоотношений между ожирением и дефицитом витамина D требуются дальнейшие исследования. Учитывая малочисленность отечественных данных, исследования в данной области представляются чрезвычайно актуальными. Целью настоящего исследования являлась оценка концентрации 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в крови у практически здоровых женщин репродуктивного возраста и сопоставление полученных данных с количеством и распределением жировой ткани, а также с уровнем адипоцитокинов.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» и кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» в 2009—2012 гг. Обследованы женщины репродуктивного возраста, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, не имеющие в анамнезе клинически значимых заболеваний печени, почек, желудочно-кишечного тракта, которые могли бы влиять на метаболизм витамина D. Критериями исключения из исследования являлись регулярная инсоляция, прием препаратов, содержащих соли кальция и витамин D. Обследование

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: karonova@mail.ru

проводилось с сентября по май с исключением летних месяцев.

Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) стандартными методами. За норму принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м^2; избыточную массу тела диагностировали при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м^2, а ожирение — при ИМТ >30 кг/м^2. О туловищном типе ожирения, согласно рекомендациям Международной федерации диабета [14], свидетельствовала ОТ>80 см, измерение которой проводилось между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости параллельно полу. Для оценки количества жировой ткани и характера ее распределения 190 пациенткам была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) с использованием программы «сканирование всего тела» (GE Lunar Prodigy DXA, США) [15]. На основании показателей общего количества жировой ткани был рассчитан индекс массы жира (ИМЖ)[16].

Уровень 25(OH)D в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием анализатора ImmunoChem-2100 и коммерческих реактивов («Immunodiagnostic Systems Ltd», Великобритания). Содержание паратгормона (ПТГ) в сыворотке определяли методом хемилюминесцентного иммунного анализа на аппарате Access с использованием коммерческих реактивов («Beckman Coulter», США). Уровень адипонектина и лептина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора ImmunoChem-2100 и коммерческих реагентов («DRG Diagnostics», Германия).

Данные представлены в процентном соотношении или в виде средней ± ошибка средней ($M\pm m$). Статистическая обработка проводилась с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 5.5). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2, а сравнение количественных параметров — с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 460 женщин от 30 до 52 лет (средний возраст 43,4±0,3 года). В зависимости от ИМТ обследованные были разделены на группы с нормальной (18,5—24,9 кг/м^2), избыточной массой тела (25,0—29,9 кг/м^2) и ожирением ($\geqslant$30,0 кг/м^2). Нормальная масса тела зарегистрирована у 101 (22%) женщины, а избыточная масса тела или ожирение — у 359 (78%). У 300 (83,6%) женщин ОТ превышала 80 см, что свидетельствовало об андроидном типе ожирения. Данные ДРА (общее количество жировой ткани, % туловищного жира, % жира, расположенного в андроидной и гиноидной зонах) подтвердили не только наличие избыточной массы тела или ожирения в 87,7% случаев, но и тип распределения жировой ткани. Проведенный ROC-анализ выявил достоверные положительные связи между ИМТ и ИМЖ (коэффициент ранговой корреляции R_γ=+0,98). Характеристика обследованных представлена в **табл. 1.**

Концентрация 25(OH)D в сыворотке у обследованных женщин варьировала от 6,2 до 134,0 нмоль/л и в среднем составила 48,5±0,9 нмоль/л. Согласно имеющимся рекомендациям, большинство исследователей за нормальную обеспеченность витамином D принимают уровни 25(OH)D в сыворотке, равные или превышающие 75 нмоль/л, за недостаточную — уровни от 50 до 75 нмоль/л и за дефицит витамина D — уровни ниже 50 нмоль/л [17]. Однако при использовании этих критериев число пациентов, имеющих дефицитные состояния, оказывается неоправданно высоким. Учитывая, что многие эффекты витамина D проявляются при его концентрации выше 50 нмоль/л, критерии обеспеченности витамином D в последнее время претерпевают изменения. Так, согласно рекомендациям 2011 г. [18], нормальным уровнем витамина D может считаться концентрация 25(OH)D в сыворотке выше или равная 50 нмоль/л, и уровень ниже 30 нмоль/л — дефицитом витамина D. Диапазон между этими значениями расценивается как недостаток витамина D.

Результаты проведенного исследования показали, что если за нормальный уровень витамина D принимать показатели более 75 нмоль/л, то выявляется его недостаток или дефицит у 417 (90,6%) обследованных женщин; только у 43 (9,4%) отмечено нормальное содержание кальцидиола в крови. Если же использовать последние рекомендации, то уровни кальцидиола, равные или превышающие 50 нмоль/л, имели 178 (38,7%) женщин; недостаток витамина D — 238 (51,7%), а дефицит — всего 44 (9,6%). Таким образом, при использовании данных рекомендаций 29,3% женщин из группы дефицита витамина D перешли в группу нормальной обеспеченности этим витамином **(табл. 2)**. Следует отметить, что в разное время года уровни 25(OH)D существенно не различались и средние концентрации кальцидиола в каждой группе по сезонам составили: 48,4±2,4 нмоль/л (осень), 47,1±1,8 нмоль/л (зима) и 49,9±2,3 нмоль/л (весна) (p>0,05).

При сопоставлении уровня кальцидиола с антропометрическими показателями и показателями ДРА установлено, что у женщин с нормальной массой тела концентрация 25(OH)D (52,5±2,8 нмоль/л) была значимо выше (p<0,05), чем у женщин с ожирением (44,8±2,0 нмоль/л). Выявлена обратная кор-

Таблица 1. **Характеристика обследованных женщин в зависимости от индекса массы тела**

Параметр	Общая популяция (n=460)	Нормальная масса тела ИМТ <25 кг/м^2 (n=101)	Избыточная масса тела ИМТ 25—29 кг/м^2 (n=134)	Ожирение ИМТ >30 кг/м^2 (n=225)
Возраст, годы	43,4±0,3	42,7±0,9	44,3±0,6	44,5±0,5
Масса тела, кг	77,7±0,6	60,9±0,7	73,6±0,6***	93,9±0,9***
ИМТ, кг/м^2	28,7±0,2	22,3±0,2	27,3±0,1***	34,9±0,3***
ИМЖ, кг/м^2	12,5±0,3	10,1±0,5	11,9±0,4**	14,3±0,4***
ОТ, см	90,4±0,6	81,4±1,3	90,3±0,9***	101,1±0,8***
ОБ, см	108,2±0,5	99,8±1,3	107,9±0,8***	116,2±0,7***
Количество жировой ткани, кг	33,9±0,8	27,4±1,6	32,2±1,2**	38,7±1,2***
Количество жира, %	42,2±0,5	38,1±1,1	41,9±0,7**	44,7±0,6***
% туловищного жира	43,6±0,6	37,9±1,4	43,8±0,8**	46,7±0,7**
25(OH)D, нмоль/л	48,5±0,9	52,5±2,8	48,7±2,2	44,8±2,0*
ПТГ, пг/мл	42,0±1,2	39,4±2,1	44,8±2,7	42,1±2,1
Адипонектин, мкг/мл	20,7±0,8	21,6±1,5	21,5±1,4	19,8±1,3
Лептин, нг/мл	48,6±1,9	33,4±3,4	43,1±2,8*	56,7±2,6***

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

Таблица 2. **Характеристика обследованных женщин в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови**

Параметр	Общая популяция (n=460)	Нормальный уровень 25(OH)D (n=178)	Недостаток 25(OH)D (n=238)	Дефицит 25(OH)D (n=44)
Возраст, годы	43,4±0,3	42,9±0,5	44,3±0,4	43,2±1,2
Масса тела, кг	77,7±,06	72,7±1,2	75,2±1,1*	77,7±2,8*
ИМТ, кг/м^2	28,7±0,2	27,8±0,4	28,0±0,4*	28,5±1,0*
ИМЖ, кг/м^2	12,5±0,3	12,1±0,4	12,7±0,4	13,2±1,3
ОТ, см	86,1±1,1	81,4±1,3	88,1±0,9	90,9±2,6
ОБ, см	108,2±0,5	105,5±0,8	106,4±0,7	108,8±1,8*
Количество жировой ткани, кг	33,9±0,8	32,8±1,3	34,3±1,2	36,2±3,3
Количество жира, %	42,2±0,5	41,1±0,7	42,9±0,7*	44,7±0,6
% туловищного жира	43,6±0,6	42,8±0,8	44,1±0,9	44,1±0,7
25(OH)D, нмоль/л	48,5±0,9	67,2±1,3	39,2±0,4***	18,2±0,9***
ПТГ, пг/мл	42,0±1,2	42,3±2,1	44,1±1,9	32,6±0,3
Адипонектин, мкг/мл	20,7±0,8	20,8±1,3	20,5±2,0	17,6±3,1
Лептин, нг/мл	48,6±1,9	40,9±3,9	44,8±3,5	34,4±4,7

Примечание. * — p<0,05,** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с лицами, имеющими адекватный уровень обеспеченности витамином D.

реляционная зависимость между этими показателями (r=–0,35, p<0,01). Кроме того, у лиц с ожирением были обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем 25(OH)D и ОТ (r=–0,12, p<0,05), массой тела (r=–0,14, p<0,05), ИМТ (r=–0,12, p<0,05), а также количеством жировой ткани (r=–0,14, p<0,05). Расчет отношения шансов показал, что у женщин репродуктивного возраста риск ожирения, особенно 2-й и 3-й степени, был выше как при уровне 25(OH)D <50 нмоль/л (OR 2,23 [1,03—4,80]; ДИ 95%), так и при его уровне <75 нмоль/л (OR 1,86 [0,88—3,95]; ДИ 95%), чем у лиц с концентрацией 25(OH)D >75 нмоль/л.

Уровень ПТГ основного регулятора конечного этапа биосинтеза витамина D у обследованных женщин не выходил за пределы нормы и в среднем составлял 42,0±1,2 пг/мл. Однако у женщин с недостатком витамина D отмечалась тенденция к увеличению концентрации ПТГ. В общей популяции статистически значимых корреляционных связей между этими показателями получено не было (r=0,35, p=0,30), тогда как у женщин с ИМТ ⩾30 кг/м^2 имелась тенденция к отрицательной корреляции между уровнями ПТГ и 25(OH)D (r=–0,2, p=0,08). Нами выявлены положительные взаимосвязи между уровнем ПТГ и ОТ (r=0,31, p<0,05), а также ИМЖ (r=0,34, p<0,05).

Была обнаружена также связь уровней лептина и адипонектина с массой тела, что согласуется с имеющимися данными литературы [19—22]. Уровень лептина коррелировал с массой тела (r=0,36, p<0,001), ИМТ (r=0,37, p<0,001) и количеством жи-

ровой ткани (r=0,43, p<0,001), а содержание адипонектина было связано с количеством жировой ткани с отрицательной зависимостью (r=–0,26, p<0,01). При сопоставлении концентрации адипоцитокинов и уровня витамина D значимых корреляционных связей не выявлено.

Ожирение может снижать концентрацию витамина D посредством ряда механизмов и прежде всего — вследствие малоактивного образа жизни, который негативно сказывается на этапе образования предшественников витамина D (холекальциферола) в коже [23]. Однако большинство авторов [23, 24] считают, что основное отрицательное влияние избыточной массы тела связано с депонированием 25(OH)D и увеличением катаболизма кальцидиола в жировой ткани с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D. Определенное значение может иметь и неалкогольная жировая болезнь печени, наличие которой очень характерно для лиц с ожирением. Концентрация 25(OH)D в сыворотке находится в обратной зависимости от степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [23, 24]. Помимо этого установлено, что жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, и при избытке массы тела увеличивается концентрация лептина [19, 21], который, по мнению некоторых исследователей, контролирует биосинтез витамина D. Так, лептин снижает активность фермента 1α-гидроксилазы, участвующего в образовании конечного активного метаболита — кальцитриола [25]. Таким образом, ожирение, очевидно, является фактором риска развития дефицита витамина D.

Однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой первичным может являться сам дефицит витамина D, а ожирение развивается как его следствие, что подтверждается наличием рецепторов витамина D в адипоцитах. Подобно другим стероидным гормонам, $1,25(OH)_2D$ связывается со своими специфическими ядерными рецепторами, которые выполняют роль транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию большого количества генов. Это делает возможным участие витамина D в процессах липогенеза, липолиза, а также адипогенеза [8, 11—13]. Показано, что стимуляция липогенеза возможна и под действием ПТГ, избыточная концентрация которого наблюдается при дефиците витамина D. Вышеуказанные механизмы действия витамина D позволяют считать его дефицит самостоятельным фактором риска накопления жировой массы.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у женщин репродуктивного возраста существуют тесные взаимосвязи между такими широко распространенными состояниями, как ожирение и дефицит витамина D. Однако остается неясным, является ли дефицит витамина D пусковым механизмом увеличения массы жира или следствием ожирения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева

Сбор и обработка материалов — Е.Л. Каронова, Е.П. Михеева, О.Д. Беляева, И.Л. Никитина

Статистическая обработка данных — Т.Л. Каронова

Написание текста — Т.Л. Каронова, Е.И. Красильникова

Редактирование — Е.Н. Гринева

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Yach D., Struckler D., Brownell K.D.* Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. Nat Med 2006; 12: 62—66.
2. *Adams J.S., Hewison M.* Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 471—478.
3. *Holick M.F.* High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 3: 353—373.
4. *Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова О.Д., Галкина О.В., Гринева Е.Н.* Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2 типа у женщин репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия 2012; 18: 1: 25—32.
5. *Heaney R.P.* Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1535—1541.
6. *Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and ß cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004; 79: 820—825.
7. *McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E., Strik C.M., Poppitt S.D.* Relationships of low serum vitamin D_3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutr J 2008; 7: 1—5.
8. *Kull M., Kallikorm R., Lember M.* Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin d levels. Intern Med J 2009; 39: 256—258.
9. *Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S.* Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007; 56: 1010—1013.
10. *Kong J., Li Y.C.* Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 ingibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: E916—E924.
11. *Ljunghall S., Lind L., Lithell H., Skarfors E., Selinus I., Sorensen O.H., Wide L.* Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-age men with impaired glucose tolerance – a prospective randomized double-blind study. Acta Med Scand 1987; 222: 361—367.

12. *Ortega R.M.., Lopez-Sobaler A.M., Aparicio A., Bermejo L.M., Rodriguez-Rodriguez E., Perea J.M., Andres P.* Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. Int J Vitam Nutr Res 2009; 79: 71—78.
13. *Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000; 72: 690—693.
14. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_difinition
15. *Hans D., Genton L., Conicella G., Karsegard V., Pichard C., Slosman D.* Half-body DXA scan predicts whole body composition: a potential method to measure overweight patients. Clin Nutr 2001; 20: Suppl 3: 1.
16. *Kelly T., Wilson K., Heymsfield S.* Dual Energy X-ray absorbtiometry body composition reference values from NHANES. PloS ONE 2009; 4: 9:e7038.
17. *Holick M.F.* Vitamin D Deficiency. New Engl J Med 2007; 357: 3: 266—281.
18. *Looker A.C., Johnson C.L., Lacher D.A., Pfeiffer C.M., Schleicher R.L., Sempos C.T.* Vitamin D status: United States, 2001—2006. NCHS data brief, no 59. Hyattsville: National Center for Health Statistics 2011.
19. *Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.* Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 29—33.
20. *Targher G., Bertolini L., Scala L., Zoppini G., Zenari L., Falezza G.* Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. Clin Endocrinol 2004; 61: 700—703.
21. *Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е, Баранова Е.И., Беркович О.А., Шляхто Е.В.* Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия 2009; 15: 3: 309—314.
22. *Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P., Vanltallie T.B.* The escalating pandemic of obesity and sedendary lifestyle. A call to action for clinicians. Arch Intern Med 2004; 164: 3: 249—258.
23. *Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Susan S.H.* Vitamin D(3) in fat tissue. Endocr Rev 2008; 33: 90—94.
24. *Kull M., Kallikorm R., Lember M.* Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin d levels. Intern Med J 2009; 39: 256—258.
25. *De Paula F.J.A., Rosen C.J.* Vitamin D and fat In Vitamin D. Eds. D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. Academic Press 2011; 769—776.