

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522

Дефицит витамина D у детей с ожирением: следствие или причина?

Е.В. Каннер¹, М.Л. Максимов^{2,3}, И.Д. Каннер⁴, А.В. Горелов^{1,5}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия стало очевидным, что распространенность как ожирения, так и дефицита витамина D носит эпидемический характер и в отдельных странах, и во всем мире. Детское ожирение — проблема мирового масштаба. Что касается витамина D, то, помимо его роли в здоровье костей и метаболизме кальция и фосфора, обсуждается его роль в иммунных функциях и снижении риска хронических заболеваний. Дефицит витамина D и избыток жира в организме имеют взаимные отрицательные эффекты, возникающие в результате метаболических процессов, которые вызывают накопление неактивных форм и снижение биодоступности витамина D, а также снижение секреции тканями и чувствительности к инсулину. Для восполнения недостатка витамина у детей школьного возраста, включая группы риска, к которым относятся подростки с ожирением, дозы витамина D должны превышать рекомендуемые для популяционной профилактики. Необходимо выделять больных с ожирением в отдельную группу риска дефицита витамина D, определять у них уровень 25(OH)D в сыворотке крови и при наличии его недостатка и дефицита безбоязненно назначать большие дозы холекальциферола. Однако следует помнить, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения способно само по себе положительно сказываться на уровне обеспеченности витамином D у больных с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, дети, подростки, избыточная масса тела, дефицит витамина D, витамин D, холекальциферол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Горелов А.В. Дефицит витамина D у детей с ожирением: следствие или причина? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):516–522. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522.

Vitamin D deficiency in children with obesity: consequence or cause?

E.V. Kanner¹, M.L. Maksimov^{2,3}, I.D. Kanner⁴, A.V. Gorelov^{1,5}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past decades it has become obvious that the prevalence of obesity and vitamin D deficiency is considered epidemic both in individual countries and worldwide. Pediatric obesity is a global problem. Regarding vitamin D, in addition to its role in bone health and calcium and phosphorus metabolism, its role in immune functions and in decreasing the risk of chronic illnesses has been considered. Vitamin D deficiency and excess body fat have mutual negative effects, resulting from metabolic processes that generate accumulation of inactive forms and decreased vitamin D bioavailability, in addition to decreased tissue secretion and sensitivity to insulin. As regards the supplementation of vitamin D in schoolchildren, especially in the risk groups which include obese adolescents, its doses should be higher than those routinely recommended for the prevention of hypovitaminosis D in the general population. It is necessary to include obese patients in a specific high-risk group of vitamin D deficiency and measure their blood serum 25(OH)D level. In case of vitamin D insufficiency or deficiency it is essential to use high-dose cholecalciferol. However, one should remember that just losing a greater than 5% of baseline weight may improve vitamin D status in obese patients.

KEYWORDS: obesity, children, adolescents, excess body weight, vitamin D deficiency, vitamin D, cholecalciferol.

FOR CITATION: Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Gorelov A.V. Vitamin D deficiency in children with obesity: consequence or cause? Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):516–522 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпидемия ожирения у детей стала одной из наиболее тревожных проблем общественного здравоохранения [1, 2]. Известно, что избыточная масса тела в детском и подростковом возрасте является важным фактором риска ожирения во взрослом возрасте, а также развития сопутствующих заболеваний [2]. Прогнозируется, что в течение следующего десятилетия во всем мире 254 млн детей и подростков (в возрасте 5–19 лет) будут страдать ожирением [3, 4]. В европейских странах, оцененных в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative — Инициатива Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением), распространенность избыточной массы тела (включая ожирение) у детей в возрасте от 7 до 9 лет составила 29% для мальчиков и 27% для девочек [5]. По данным M. de Onis et al. [6], из 43 млн детей с ожирением около 35 млн проживают в развивающихся странах, а около 17,5 млн живут в Азии. Детское ожирение постоянно растет в азиатских странах, и этот список возглавляет Китай, где детское ожирение увеличилось на 0,45% и 0,16% у девочек и мальчиков соответственно [7]. Недавнее исследование показало, что 15% и 5% детей школьного возраста страдают ожирением в странах Северной Америки и Европы соответственно [8]. Греция, США, Италия и Мексика занимают лидирующие позиции по детскому ожирению [9]. С. В. Turer et al. [10] в 2013 г. сообщили, что ожирение среди детей неожиданно увеличилось с 6,5% до 18% в Северной Америке. В настоящее время 30% детей в Северной Америке страдают ожирением [9]. Распространенность недостаточности витамина D среди детей и подростков с ожирением исключительно высока: 96,0% — в Германии, 78,4% — в США и до 92,0% — в РФ [9, 11].

Некоторые исследования показывают, что ожирение у детей увеличилось из-за пандемии COVID-19. Когортное исследование лиц в возрасте от 5 до 17 лет [12] выявило наибольшее увеличение веса, что подтверждает результаты, полученные S. J. Lange et al. [13] для детей и подростков в возрасте от 6 до 11 лет, у которых был самый высокий

прирост индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с другими возрастными группами.

По данным ВОЗ, детское ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения в XXI в. и связано со многими психосоциальными последствиями, такими как низкая самооценка, социальная изоляция, низкая успеваемость, проблемы со сверстниками и депрессия [14, 15]. Ожирение у детей также коррелирует с неинфекционными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, жировая болезнь печени, рак, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания, ранний синдром поликистозных яичников у девочек, астма, остеохондроз и деформации костей (рис. 1) [14–18].

СИНТЕЗ ВИТАМИНА D, МЕТАБОЛИЗМ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Наряду с актуализацией проблемы ожирения в последние десятилетия наблюдается повышение интереса к витамину D, который, являясь прогормоном, участвует в регуляции многих процессов в организме, в том числе влияет на гомеостаз кальция и фосфора [19–22]. Согласно современным данным, низкий уровень витамина D связан не только с патологией опорно-двигательного аппарата, но и с большим количеством неблагоприятных рисков для здоровья, подобных таковым при ожирении (артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания, снижение иммунной защиты, повышенная смертность) [23, 24]. В свою очередь, патогенетическая роль витамина D в формировании ожирения и влияние жировой ткани на его метаболизм являются процессами взаимно обусловленными [25]. В связи с этим данные о распространенности дефицита витамина D, стратифицированные по категориям ИМТ, важны для дальнейшего прогнозирования формирования патологии, тактики лечения и профилактики коморбидных заболеваний [19].

Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением, впервые был идентифицирован как витамин в начале XX в. Два основных биологических предшественника ви-

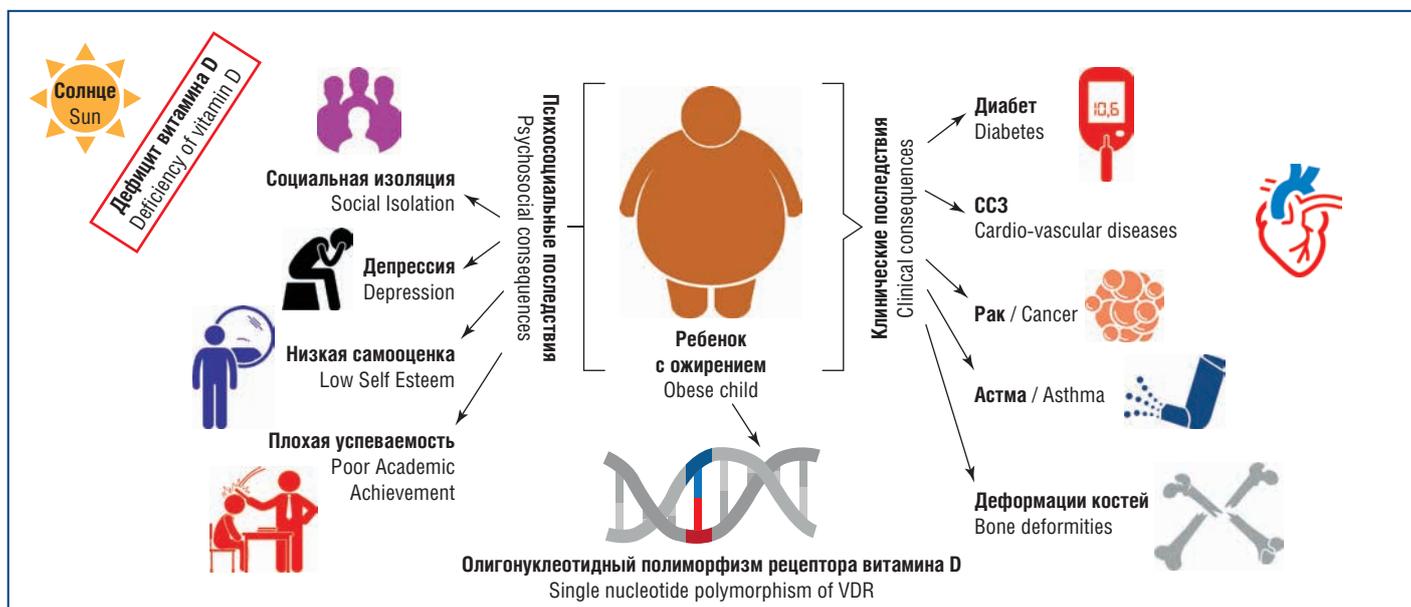


Рис. 1. Взаимосвязь ожирения у детей с неинфекционными заболеваниями и психоэмоциональными проблемами [11]

Fig. 1. Relationship between childhood obesity and infectious diseases, psycho-emotional problems [11]

тамина D — это D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Витамин D₂ получают из растений, а витамин D₃ синтезируется в коже в присутствии ультрафиолетового излучения В (UVB) [26, 27]. Витамин D₃ является важным микроэлементом и жирорастворимым прогормоном. Очевидно, что 80% системного витамина D₃ поступает из эпидермиса, а остальные 20% — из рациона в виде D₂ [28]. Он фотохимически синтезируется в коже из 7-гидроксихолестерина под воздействием УФ-лучей при облучении солнечным светом [29]. В присутствии УФ-лучей с длиной волны от 290 до 315 нм происходит биохимическая реакция изомеризации пре-D₃ в D₃. Однако УФ-лучи действуют в течение ограниченного времени, которое также зависит от географической широты и сезона. Поэтому необходимо учитывать личные и экологические факторы, такие как пигментация кожи, одежда и использование солнцезащитного крема, чтобы максимально увеличить образование пре-D₃ в организме (рис. 2) [30]. После попадания в системную циркуляцию витамин D связывается с витамин-D-связывающим белком (ДСБ), а затем в печени превращается в 25-гидроксивитамин D₃ — 25(OH)D₃ — путем первого гидроксирования. В основном статус пациента по витамину D определяется путем измерения концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови [31]. Однако 25(OH)D₃ биологически неактивен, и он транспортируется через ДСБ крови в почки, где происходит второе гидроксирование для преобразования этой неактивной формы в биологически активную форму 1,25-дигидроксивитамин D₃ — 1,25(OH)₂D₃ — с помощью фермента 1α-гидроксилазы и непосредственно стимулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) (см. рис. 2) [11, 31–33].

Период полувыведения 25(OH)D, основного циркулирующего метаболита витамина D, составляет 21–30 дней, в то время как период полувыведения 1,25(OH)₂D₃ составляет 4–15 ч [11], что обеспечивает гомеостаз кальция и фосфатов в сыворотке через почки, тонкий кишечник и кости.

Витамин D играет жизненно важную роль в организме человека и выполняет как геномные, так и негеномные функции. Витамин D связывается с рецепторами витамина D (vitamin D receptor, VDR), чтобы влиять на транскрипцию генов более чем в 30 различных клетках, включая кости, мышцы, кишечник, почки, кожу, легкие и т. д. С другой стороны, витамин D выполняет негеномные функции в печени, клетках паращитовидной железы, β-клетках поджелудочной железы, костях и кишечнике, где он действует как стероидный гормон, связываясь с VDR на клеточной мембране посредством активации путей передачи сигнала [33].

Витамин D как жизненно важный микроэлемент выполняет несколько важных биологических функций, включая рост и развитие человеческого организма [15]. Он регулирует гомеостаз костей, кальция и фосфора в организме, усиливая резорбцию костей, увеличивая всасывание кальция и фосфора в кишечнике и уменьшая выведение этих двух минералов почками, тем самым предотвращая рахит и остеопороз [18, 29]. Помимо этой функции, витамин D также играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов, таких как иммунная модуляция, пролиферация и дифференцировка клеток [34]. Стимуляция большинства иммунных клеток обуславливает экспрессию VDR, а связывание с этими VDR витамина D обеспечивает иммуномодулирующую функцию путем модулирования иммунитета хозяина и ре-

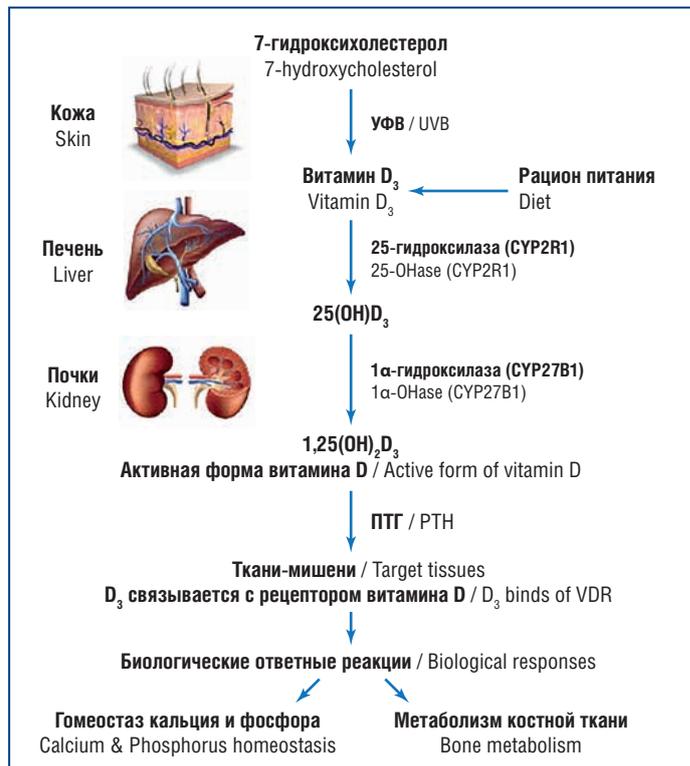


Рис. 2. Синтез активной формы витамина D [11]

Fig. 2. Synthesis of the active form of vitamin D [11]

гуляции воспалительного каскада [18]. Витамин D влияет на пролиферацию клеток, модулируя различные процессы, включая регуляцию клеточного цикла, апоптоз и клеточную дифференцировку. Кроме того, витамин D может опосредованно влиять на пролиферацию клеток, воздействуя на клеточные сигнальные молекулы, участвующие в клеточном цикле, апоптозе и дифференцировке [34]. Известно, что витамин D регулирует дифференцировку опухолевых и нормальных клеток. Экспериментальные и эпидемиологические данные показали, что витамин D оказывает защитное действие против рака, диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [18, 33]. Реализуя противоопухолевый эффект, витамин D способствует апоптозу и дифференцировке раковых клеток или ингибированию ангиогенеза, пролиферации и метастазированию раковых клеток [34].

Несколько исследований продемонстрировали благотворное влияние витамина D и его аналогов на сахарный диабет 1, и 2 типа. Витамин D оказывает противодиабетическое действие путем подавления апоптотического разрушения β-клеток поджелудочной железы и увеличения секреции инсулина, а также IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1) [35, 36]. Аналог витамина D, парикальцитол, значительно снижал резистентность к инсулину и уровень глюкозы в плазме за счет модуляции воспалительных биомаркеров, включая фактор некроза опухоли α, С-пептид, панкреатический интерлейкин (ИЛ) 2, адипонектин, каталазу и снижение окислительного стресса [34]. Исследования показали, что витамин D может регулировать ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и таким образом снижать риск гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Витамин D оказывает благотворное влияние при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет подавления протромботических факторов, таких как PAR-2, тром-

боспондин, ингибитор активатора плазминогена и т. д., подавления белка 1, а также ингибирования пролиферации кардиомиоцитов и сердечной ПАС [34, 35].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЕМ

Витамин D при ожирении имеет прямые и косвенные механизмы влияния. Он влияет на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и на системное воспаление [25].

Многие исследования показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке может привести к ожирению (ИМТ \geq 30 кг/м²) [38, 39]. После поправки на возраст, пол, лабораторную группу и месяц измерения оказалось, что увеличение ИМТ на каждую единицу связано со снижением концентрации 25(OH)D на 1,15% [40]. Обсуждается несколько гипотез механизма гиповитаминоза D в развитии ожирения на сегодняшний день. Поскольку витамин D является жирорастворимым, одна из теорий состоит в том, что высокое содержание жира в организме действует как резервуар для него и увеличивает его секвестрацию, тем самым формируя его низкую биодоступность [41]. Другое исследование показало, что содержание жира обратно пропорционально концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, что является более устойчивым, чем связь между 25(OH)D и ИМТ [40].

У людей с ожирением безжировая масса тела также увеличивается вместе с жировой массой в качестве адаптивной реакции на увеличение массы тела. Исследования на животных показали, что мышцы могут быть еще одним резервуаром витамина D у людей, поскольку жир и мышцы хранят 33% и 20% витамина D соответственно [42]. Другие обоснованные предположения заключаются в том, что ожирение связано с уменьшением воздействия солнечного света, ограниченной активностью на свежем воздухе или одеждой, препятствующей попаданию солнечного света, что снижает синтез витамина D в коже [43]. Одна из гипотез заключается в том, что у людей с ожирением синтез витамина D в печени может происходить с меньшей скоростью из-за стеатоза печени [44]. Другая альтернативная гипотеза объясняла, что когда жировая ткань секретирует более высокие уровни лептина и ИЛ-6 в кровообращении, то они могут оказывать ингибирующее действие на синтез витамина D через свои рецепторы [45].

Существует связь витамина D с ИМТ, размером тела и жировой массой. Очевидно, что эндокринный орган — жировая ткань, являющаяся хранилищем липидов в организме, секретирует различные биологически активные факторы, называемые адипокинами [46]. Из-за пластичной природы жировых клеток они могут быстро увеличиваться в размерах и количестве. При ожирении адипоциты увеличиваются с высокой инфильтрацией макрофагов и переключением в сторону провоспалительного фенотипа [46, 47]. Нарушение добавления и дифференцировки новых адипоцитов происходит при гипертрофии жировой ткани [48]. Более того, из разных исследований известно, что функция жировой ткани во многом зависит от функции витамина D [49].

Ретроспективное исследование с участием 229 детей (3–18 лет) с ожирением показало высокую распространенность у них дефицита витамина D. Анализ выявил, что более низкие уровни витамина D связаны с более

высоким ИМТ и жировой массой. Кроме того, значительно более низкий уровень 25(OH)D наблюдался у тех, у кого было повышенное АД [50]. Взаимосвязь между статусом витамина D, ожирением и сахарным диабетом изучалась у 117 пациентов в Пакистане. Исследование показало статистически значимую разницу в статусе витамина D у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета. ИМТ также был обратно пропорционален низкому уровню витамина D [51]. Другое исследование с участием 1660 девятилетних корейских детей привело к аналогичным результатам, демонстрирующим, что низкий уровень витамина D связан с ожирением и метаболическим синдромом [52]. Была изучена взаимосвязь между ПТГ и витамином D у 133 детей с ожирением до и после потери веса. Исследователи обнаружили повышение уровня ПТГ и снижение уровня витамина D в зависимости от их веса, и это соотношение вернулось к норме после потери веса [53]. В Северной Америке 217 детей (от 2 до 18 лет) из клиники контроля веса приняли участие в ретроспективном исследовании для оценки их кардиометаболического, печеночного и психического здоровья, а также статуса витамина D в связи с ожирением. Среди детей с ожирением обнаружили высокую распространенность дефицита витамина D наряду с повышенным риском гипертонии, инсулинорезистентности и центрального ожирения [54]. Чтобы оценить взаимосвязь между витамином D и ИМТ, S. Konradsen et al. [55] провели поперечное исследование с участием 2187 человек, разделенных по ИМТ на 5 групп (<25, 25–29,9, 30–34,9, 35–39,9 и >39,9 кг/м²). По мере увеличения ИМТ наблюдалось достоверное снижение сывороточных 25(OH)D и 1,25(OH)₂D. Участники исследования с самым высоким ИМТ (>39,9 кг/м²) имели на 24% более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке и на 18% более низкий уровень 1,25(OH)₂D, чем группа с самым низким ИМТ (<25 кг/м²). Исследование показывает, что уровень витамина D в сыворотке обратно пропорционален статусу ИМТ. В дальнейшем большинство исследований метаболизма витамина D и жировой ткани указывали на отрицательную тенденцию в их взаимосвязи, что подтверждается исследованиями детей из разных стран во всем мире.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D ПРИ ОЖИРЕНИИ

Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D стимулирует ожирение, что приводит к увеличению ПТГ, способствуя притоку кальция в адипоциты и усиливая липогенез [56]. Адипоциты экспрессируют ферменты 1 α -гидроксилазу и 24-гидроксилазу, которые ответственны за активацию и дезактивацию 25(OH)D. Ожирение может изменить активность этих ферментов, что вызывает снижение уровня 25(OH)D в сыворотке [57]. Кроме того, 1,25(OH)₂D модулирует адипогенез посредством VDR-зависимого ингибирования PPAR [58]. Было высказано предположение, что ПТГ подавляется при более низком уровне 25(OH)D в сыворотке у женщин с ожирением по сравнению со всем населением [59].

Несколько исследований показали, что витамин D с кальцием или без него не влияет на массу тела, когда уровень 25(OH)D составляет менее 50 нмоль/л, однако этого не наблюдалось, когда 25(OH)D превышал этот порог [57, 59–61].

Гены VDR обнаружены во многих тканях-мишенях, для которых сывороточный 25(OH)D распределяется в жир, мышцы и многие другие ткани [62]. Хотя люди с ожирением получают то же количество солнечного света и синтезируют такое же количество витамина D, что и люди с нормальным весом, но распределение происходит в большем объеме, что приводит к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке. Аналогичная разница наблюдалась в случае перорального приема витамина D у людей с ожирением и с нормальным весом [63]. Таким образом, более низкий уровень 25(OH)D можно объяснить большим объемом распределения в тканях у людей с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом.

Ожирение может быть причиной изменения связывания белка и более быстрого метаболического клиренса 25(OH)D, что вызывает снижение уровня 25(OH)D в сыворотке. У людей с ожирением уровень 25(OH)D в ответ на прием витамина D₃ напрямую зависит от дозы и размера тела: на каждую единицу увеличения 25(OH)D (нг/мл) требуется приблизительно 2,5 МЕ/кг [64]. Вышеупомянутый механизм предполагает, что контроль и лечение ожирения могут в значительной степени способствовать преодолению расстройств, вызванных дефицитом витамина D у детей.

Согласно национальной программе по коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков в Российской Федерации, обновленной в 2021 г., профилактические дозы зависят от возраста. Установлены следующие профилактические дозы вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании):

- ♦ 0–1 мес: 500 МЕ/сут;
- ♦ 1 мес. — 1 год: 1000 МЕ/сут;
- ♦ 1–3 года: 1500 МЕ/сут;
- ♦ 3 года — 18 лет: 1000 МЕ/сут.

Результаты проведенного метаанализа показали, что ожирение обуславливает риск отсутствия пользы от приема витамина D независимо от дозы и продолжительности приема [65].

Однако, учитывая тот факт, что наличие взаимосвязи между ожирением и уровнем обеспеченности витамином D не вызывает сомнения [66], необходимо выделять больных с ожирением в отдельную группу риска дефицита витамина D, определять у них уровень 25(OH)D в сыворотке крови и при наличии недостатка и дефицита безбоязненно назначать большие дозы холекальциферола. Одновременно с приемом препарата витамина D необходимо помнить о том, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения способно само по себе положительно сказываться на уровне обеспеченности витамином D больных с ожирением [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метаболические нарушения, связанные с ожирением, наиболее часто выявляемые у взрослых, обнаруживаются уже в младенчестве и подростковом возрасте. Факторы, способствующие дефициту витамина D и детскому ожирению, представлены отсутствием физической активности, снижением активности на свежем воздухе, меньшим воздействием солнечного света, нездоровым питанием и требуют изменения образа жизни. Принимая во внимание низкую стоимость и низкую ча-

стоту побочных эффектов добавок витамина D и заместительной терапии, наряду с адекватным питанием и графиком физических упражнений у пациентов с ожирением, определение уровня витамина D в сыворотке и назначение лечения при его дефиците будут разумным подходом, который также может рассматриваться как экономически эффективная терапия.

Литература / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
2. Fiamenghi V.I., Mello E.D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):273–279. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.006.
3. World Obesity Federation (WOF) Atlas of Childhood Obesity. World Obesity Federation (WOF); London, UK: 2019.
4. Lopes K.G., Rodrigues E.L., da Silva Lopes M.R. et al. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone Health. *Nutrients*. 2022;14(16):3260. DOI: 10.3390/nu14163260.
5. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the Fourth Round of Data Collection, 2015–2017. World Health Organization; Copenhagen, Denmark: 2021.
6. De Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257–1264. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29786.
7. Zhang Y., Zhao J., Chu Z., Zhou J. Increasing prevalence of childhood overweight and obesity in a coastal province in China. *Pediatr Obes*. 2016;11(6):e22–e26. DOI: 10.1111/ijpo.12070.
8. Wang Y., Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(3):176–188. DOI: 10.3109/09540261.2012.688195.
9. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V. et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:103. DOI: 10.3389/fendo.2019.00103.
10. Turer C.B., Lin H., Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):e152–e161. DOI: 10.1542/peds.2012-1711.
11. Akter R., Afrose A., Sharmin S. et al. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113285. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
12. Woolford S.J., Sidell M., Li X. et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326(14):1434–1436. DOI: 10.1001/jama.2021.15036.
13. Lange S.J., Kompaniyets L., Freedman D.S. et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years — United States, 2018–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1278–1283. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037a3.
14. Rahman S., Islam M.T., Alam D.S. Obesity and overweight in Bangladeshi children and adolescents: a scoping review. *BMC Public Health*. 2014;14:70. DOI: 10.1186/1471-2458-14-70.
15. Liu X., Xian Y., Min M. et al. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China. *Clin Chim Acta*. 2016;455:64–67. DOI: 10.1016/j.cca.2016.01.023.
16. Hawlader M.D., Zaman S., Rahman M. et al. Determinants of vitamin D deficiency among Bangladeshi children: a hospital based case-control study. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2019;16:4. DOI: 10.2427/13186.
17. Cunha K.A., Magalhães E.I., Loureiro L.M. et al. Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? [Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(2):222–229. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.03.001.
18. Antonucci R., Locci C., Clemente M.G. et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247–260. DOI: 10.1515/jpem-2017-0391.

19. Белых НА., Блохова Е.Э. Обеспеченность витамином D и показателями кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2021;90(2):83–90. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90.
[Belykh N.A., Blokhova E.E. Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity. *Vopr Pitan.* 2021;90(2):83–90 (in Russ.)). DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90.
20. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Стрелкова А.В., Лебедев А.В. Особенности параметров фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25(OH)D у детей и подростков, проживающих в условиях Арктической зоны Российской Федерации. Экология человека. 2018;12:26–31. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-12-26-31.
[Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Strelkova A.V., Lebedev A.V. Features of the parameters of phosphorus-calcium metabolism at different levels of 25(OH)D in children and adolescents living in the conditions of the Arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka.* 2018;12:26–31 (in Russ.)). DOI: 10.33396/1728-0869-2018-12-26-31.
21. Белых Н.А., Блохова Е.Э. Ожирение и микронутриентный дисбаланс у детей. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):429–438. DOI: 10.23888/HMJ201973429-438.
[Belykh N.A., Blokhova E.E. Obesity and micronutrient disbalance in children. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):429–438 (in Russ.)). DOI: 10.23888/HMJ201973429-438.
22. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
23. Atanesyan R., Stoyan M., Todieva A. et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:103. DOI: 10.3389/fendo.2019.00103.
24. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(1):69–75. DOI: 10.23888/pavlovj2017169-75.
[Filatova T.Ye., Nizov A.A., Davydov V.V. Experience in the treatment of hypertension in male patients with obesity, fasting hyperglycemia and vitamin D deficiency. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2017;25(1):69–75 (in Russ.)). DOI: 10.23888/pavlovj2017169-75.
25. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии (часть 1). Медицинский совет. 2017;19:214–220. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220.
[Klimov L.YA., Zakharova I.N., Kur'yantinova V.A. et al. Vitamin d deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Meditsinskiy sovet.* 2017;19:214–220 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220.
26. Zhang R., Naughton D.P. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010;9:65. DOI: 10.1186/1475-2891-9-65.
27. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. (Electronic resource.) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> (access date: 25.04.2022).
28. Fraser W.D., Milan A.M. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):118–127. DOI: 10.1007/s00223-012-9693-3.
29. Hossain H.T., Islam Q.T., Khandaker M.A.K. et al. Ahasan Study of serum vitamin D level in different socio-demographic population — a pilot study. *J Medicine.* 2018;19(1):22–29. DOI: 10.3329/jom.v19i1.34836.
30. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
31. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010;32:267–283. DOI: 10.1007/BF03391602.
32. Takeyama K., Kitanaka S., Sato T. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 1997;277(5333):1827–1830. DOI: 10.1126/science.277.5333.1827.
33. Kamale V., Sharma P., Yewale Y., Thamke R. Role of Vitamin D in Health and Diseases in Children, *New Indian J. Pediatr.* (2022). (Electronic resource.) URL: <https://nijp.org/role-of-vitamin-d-in-health-and-diseases-in-children> (access date: 25.08.2022).
34. Umar M., Sastry K.S., Chouchane A.I. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1618. DOI: 10.3390/ijms19061618.
35. Derakhshanian H., Javanbakht M.H., Zarei M. et al. Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats. *Growth Horm IGF Res.* 2017;36:57–59. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.09.002.
36. Wang Y., He D., Ni C. et al. Vitamin D induces autophagy of pancreatic β -cells and enhances insulin secretion. *Mol Med Rep.* 2016;14(3):2644–2650. DOI: 10.3892/mmr.2016.5531.
37. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44(1):11–18. DOI: 10.1159/000097812.
38. González-Molero I., Rojo-Martínez G., Morcillo S. et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(6):680–682. DOI: 10.1038/ejcn.2013.48.
39. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5(3):949–956. DOI: 10.3390/nu5030949.
40. Vimaleswaran K.S., Berry D.J., Lu C. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383.
41. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690.
42. Mawer E.B., Backhouse J., Holman C.A. et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci.* 1972;43(3):413–431. DOI: 10.1042/cs0430413.
43. Florez H., Martinez R., Chacra W. et al. 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.
44. Targher G., Bertolini L., Scala L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(7):517–524. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
45. Ding C., Parameswaran V., Blizzard L. et al. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010;268(5):501–510. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x.
46. Romacho T., Elsen M., Röhrborn D., Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(4):733–753. DOI: 10.1111/apha.12246.
47. Gustafson B., Hammarstedt A., Hedjazifar S., Smith U. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes.* 2013;62(9):2997–3004. DOI: 10.2337/db13-0473.
48. Mueller E. Understanding the variegation of fat: novel regulators of adipocyte differentiation and fat tissue biology. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):352–357. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.031.
49. Earthman C.P., Beckman L.M., Masodkar K., Sibley S.D. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(3):387–396. DOI: 10.1038/ijo.2011.119.
50. Kao K.T., Abidi N., Ranasinha S. et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(12):1207–1213. DOI: 10.1111/jpc.12935.
51. Hussain Gilani S.Y., Bibi S., Siddiqui A. et al. Obesity And Diabetes As Determinants Of Vitamin D Deficiency. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(3):432–435. PMID: 31535522.
52. Lee S.H., Kim S.M., Park H.S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):785–791. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.04.013.
53. Reinher T., de Sousa G., Alexy U. et al. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):225–232. DOI: 10.1530/EJE-07-0188.
54. MacDonald K., Godziuk K., Yap J. et al. Vitamin D Status, Cardiometabolic, Liver, and Mental Health Status in Obese Youth

Attending a Pediatric Weight Management Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):462–466. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001598.

55. Konradsen S., Ag H., Lindberg F. et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 2008;47(2):87–91. DOI: 10.1007/s00394-008-0700-4.

56. McCarty M.F., Thomas C.A. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5–6):535–542. DOI: 10.1016/s0306-9877(03)00227-5.

57. Wamberg L., Kampmann U., Stødkilde-Jørgensen H. et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):644–649. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.03.005.

58. Luong K.V., Nguyen L.T. Beneficial role of vitamin D3 in the prevention of certain respiratory diseases. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(6):327–350. DOI: 10.1177/1753465813503029.

59. 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.

60. 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.

61. Soares M.J., Chan She Ping-Delfos W., Ghanbari M.H. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):994–1004. DOI: 10.1038/ejcn.2011.106.

62. Heaney R.P., Horst R.L., Cullen D.M., Armas L.A. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(3):252–256. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719779.

63. Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:195–200. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003.

64. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4845–4851. DOI: 10.1210/jc.2012-4103.

65. Nassar M.F., Emam E.K., Allam M.F. Is There a Benefit of Vitamin D Supplementation in Deficient Children and Adolescents Suffering from Obesity? A Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health.* 2021;27(8):2333794X211018352. DOI: 10.1177/2333794X211018352.

66. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). *РМЖ.* 2017;1:53–56. [Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.Kh. Extra-osseous effects of vitamin D (a review). *RMJ.* 2017;1:53–56 (in Russ.).]

67. Каронова Т.Л., Шмониная И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum.* 2016;18(4):49–52. [Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum.* 2016;18(4):49–52 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Горелов Александр Васильевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Каннер Екатерина Валерьевна, e-mail: ekanner@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.08.2022.

Поступила после рецензирования 25.08.2022.

Принята в печать 19.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the clinical division of infectious diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Maksim L. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), chief external expert — clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Ilya D. Kanner — 5-grade student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Aleksandr V. Gorelov — Academician of the RAS, Dr. Sc. (Med.), Deputy director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Professor of the Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Ekaterina V. Kanner, e-mail: ekanner@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.08.2022.

Revised 25.08.2022.

Accepted 19.09.2022.