

УДК 577.16:616-056.25

Е. Н. ЛЕБЕДЕВА, Н. П. СЕТКО, С. Н. АФОНИНА

ВИТАМИНЫ И ОЖИРЕНИЕ

Оренбургский государственный медицинский университет

E. N. LEBEDEVA, N. P. SETKO, S. N. AFONINA

VITAMINS AND OBESITY

Orenburg State Medical University

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные данные об участии жирорастворимых витаминов в метаболизме и процессах адипогенеза и воспаления в жировой ткани, а также об их роли в развитии дисфункции жировой ткани и ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, АДИПОЦИТЫ, АДИПОГЕНЕЗ, ВОСПАЛЕНИЕ, ОЖИРЕНИЕ, ВИТАМИНЫ D, A, C, E.

SUMMARY

The review presents current views on the involvement of vitamins in the development of adipose tissue dysfunction and obesity.

KEY WORDS: ADIPOSE TISSUE, ADIPOCYTES; INFLAMMATION, ADIPOGENESIS, OBESITY, VITAMINS D, A, C, E.

Ожирение – хроническое, широко распространенное заболевание, имеющее огромные экономические последствия и получившее определение глобальной неинфекционной эпидемии XXI века или «globesity» [1]. Жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, который, наряду с участием в липидном обмене, вырабатывает гормоны, цитокины, хемокины, факторы роста. Ожирение сопровождается

увеличением количества жировой ткани в организме за счет гипертрофии и/или гиперплазии адипоцитов [3]. Новая концепция ожирения трактует ожирение как заболевание, связанное с хроническим воспалением жировой ткани, характеризующееся аномальной секрецией цитокинов, белков острой фазы и других медиаторов иммунного ответа [1].

Ожирение представляет собой серьезную проблему, так как с 1980-х гг. отмечается значительный рост числа людей с ожирением. В период с 1980 по 2008 гг. в таких странах, как США и Англия, количество тучных людей увеличилось вдвое. Столь интенсивный рост числа лиц, страдающих ожирением, обусловлен образом жизни, демографическими, социально-культурными, биологическими причинами. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 году более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а свыше 600 млн человек страдали от ожирения. Предполагается, что к 2030 году количество людей с ожирением в мире достигнет 1,12 млрд, а 2,16 млрд будут иметь избыточный вес [3]. В период с 1994 по 2012 гг. для всего населения России также отмечается существенное увеличение как средних величин индекса массы тела (ИМТ), так и увеличение частоты ожирения (ИМТ > 30,0 кг/м²). Наиболее существенный рост частоты ожирения выявлен в основном среди мужчин, особенно в 2005–2012 гг., тогда как среди женщин рост частоты ожирения был незначительным. Наиболее быстрый рост частоты избыточной массы тела и ожирения у мужчин отмечается в возрастной период от 20 до 30 лет, а в дальнейшем, с возрастом, прирост частоты избыточной массы тела незначителен, а прирост

Сетко Нина Павловна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гигиены и эпидемиологии; тел. 8 (3532) 50-06-06, доб. 642; e-mail: nina.setko@gmail.com

Лебедева Елена Николаевна – к. б. н., доцент кафедры биохимии; тел. 8 (3532) 50-06-06, доб. 307; e-mail: lebedeva.e.n@mail.ru

Афони娜 Светлана Николаевна – к. м. н., доцент кафедры биохимии; тел. 8 (3532) 50-06-06, доб. 307; e-mail: k_bicha@orgma.ru

частоты ожирения не превышает 5% в 60-летнем возрасте по сравнению с 30-летним. У женщин отмечается практически линейное увеличение частоты как избыточной массы тела, так и частоты ожирения в возрастной период 20–60 лет. Сравнительный анализ распространенности ожирения за 2000–2012 гг. в России показал те же тенденции, характерные для развитых стран мира в последние десятилетия. Скорость прироста частоты ожирения в целом среди взрослого населения как за 2000–2005 гг., так и за 2005–2012 гг. составила 0,4% в год. В то же время среди мужчин выявлено существенное ускорение роста частоты ожирения с 2005 по 2012 гг. (0,61% в год) по сравнению с 2000–2005 гг. (0,44% в год). Увеличение частоты ожирения с 2000 по 2012 гг. наблюдалось во всех регионах РФ.

Мировые и российские эксперты отмечают, что ущерб от ожирения сопоставим с ежегодными потерями экономики из-за вооруженных конфликтов или из-за курения. По данным опубликованного доклада консалтинговой компании McKinsey Global Institute, борьба с ожирением обходится населению Земли в 2 трлн долларов ежегодно.

Ежегодно от болезней, связанных с излишним весом или ожирением, умирает 2,6 млн человек. Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, гипертонии, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и некоторых видов рака, оно часто приводит к ухудшению качества жизни и депрессии [3, 5].

Хотя этиопатогенез ожирения во многом неясен, считается, что генетические и средовые факторы определяют его развитие и прогрессирование. При ожирении наблюдается избыточное накопление жира в жировой ткани. Жировая ткань состоит из нескольких типов клеток, включая зрелые адипоциты, стромальные сосудистые фракции, состоящие из преадипоцитов, иммунных клеток, клеток-предшественников и сосудистых эндотелиальных клеток. У человека почти 30 млрд адипоцитов присутствуют в жировой ткани в подростковом возрасте, и это число может увеличиться до 40–60 млрд клеток при ожирении, составив 0,5–1% от общего числа клеток тела. Размер

зрелого адипоцита колеблется от 10 до 200 мкм и вмещает 0,5–1 мкг жира (максимум 4 мкг при избытке энергетических ресурсов). У здоровых людей на адипоциты приходится примерно 20% от веса тела, но колебания жировой массы могут составлять от 2–3% (у спортсменов) до 60–70% массы тела у лиц, страдающих ожирением.

В настоящее время активно изучается роль витаминов в развитии ожирения. Предполагается, что существует потенциальная связь между нарушением обмена витаминов и развитием ожирения [12]. Проводимые экспериментальные исследования направлены на изучение роли витаминов в процессах адипогенеза, метаболизма адипоцитов, участия витаминов в синтезе цитокинов, в процессах формирования энергетического гомеостаза, в стимуляции воспалительных процессов в жировой ткани.

В настоящее время В. Б. Спиричевым (2005) предложена классификация витаминов, основанная на характере их специфических функций.

В соответствии с этой классификацией витамины делятся на 3 группы.

1. В первую, самую многочисленную, группу входят витамины, из которых в организме образуются коферменты и простетические группы различных ферментов. К этим витаминам, называемым иногда энзимовитаминами, относятся:

- водорастворимые витамины группы В;
- витамин К, осуществляющий коферментные функции в реакции γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в ряде кальцийсвязывающих белков;
- витамин А, являющийся в форме ретиналя простетической группой зрительного белка родопсина, участвующего в процессе фоторецепции. Другая форма витамина А – ретинилфосфат – может выполнять функцию кофермента – переносчика остатков сахаров в синтезе гликопротеидов клеточных мембран.

2. Ко второй группе относятся витамины-антиоксиданты:

- аскорбиновая кислота (витамин С);
- витамин Е (токоферолы), входящий в систему антиоксидантной защиты организма от повреждающего действия активных форм кислорода;

• β -каротин, ликопин, лютеин и другие каротиноиды, которые независимо от наличия или отсутствия у них способности превращаться в витамин А обладают собственной, не связанной с этим превращением антиоксидантной активностью;

• антиоксидантной активностью обладают и многие биофлавоноиды.

3. Третью группу образуют витамины-прогормоны, активные формы которых обладают гормональной активностью. К ним относятся:

• витамин А, гормональной формой которого является ретиноевая кислота, играющая важную роль в процессах роста и дифференциации эпителиальных тканей, и витамин D, активным метаболитом которого является 1,25-диоксихолекальциферол (кальцитриол).

Данные о распространенности витаминной недостаточности у больных с ожирением и сахарным диабетом представлены в таблице.

Роль витаминов группы D, относящихся к классу биологически активных соединений стероидной природы, в регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма в организме достаточно широко известна [1, 6, 8–11]. В последние годы накопилось значительное количество данных о том, что витамин D, наряду с влиянием на костную ткань, участвует в регуляции других важных физиологических процессов, поддерживающих функционирование многих органов и систем.

Термином «витамин D» часто обозначают сходные по химическому строению биологически неактивные формы (эргокальциферол, холекальциферол и др.). Однако только конечный активный продукт превращения витамина D в организме – кальцитриол – представляет собой истинный гормон (рис. 1). Недостаточный уровень витамина D связывают с повышенным риском развития несkeletalных патологий: сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, гипертензии, диабета, рассеянного склероза, ревматоидного артрита и др. неинфекционных заболеваний, в том числе ожирения. Обнаружение рецепторов к кальцитриолу, наиболее гормонально активной формой витамина D, более чем в 40 различных тканях организма, в том числе и в клетках иммунной системы, способствовало повышению интереса к исследованиям его иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств [5, 19]. Дефицит витамина D широко распространен даже в относительно обеспеченных европейских странах [10] вследствие «вестернизации» питания. Например, недавнее исследование когорты из 1006 подростков 12–17 лет показало низкую обеспеченность витамином в 9 странах ЕС.

В настоящее время считается, что витамин D через свои рецепторы участвует в регуляции примерно 10% всех генов человека. Кроме того, было установлено, что фермент 1-альфа-гидроксилаза,

Таблица – Распространенность витаминной недостаточности у больных с ожирением и сахарным диабетом [30]

ВИТАМИН	РАСПРОСТРАНЕНИЕ ДЕФИЦИТА	
	ПРИ ОЖИРЕНИИ	ПРИ СД
Тиамин (В ₁)	15–29%	17–79%
Пиридоксин (В ₆)	До 11%	—
Кобаламин (В ₁₂)	3–8%	22%
Фолиевая кислота	3–4%	—
Аскорбиновая кислота	35–45%	—
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Ретинол	17%	—
Витамин D	80–90%	85–95%
Витамин К	—	—
Витамин Е	0	0

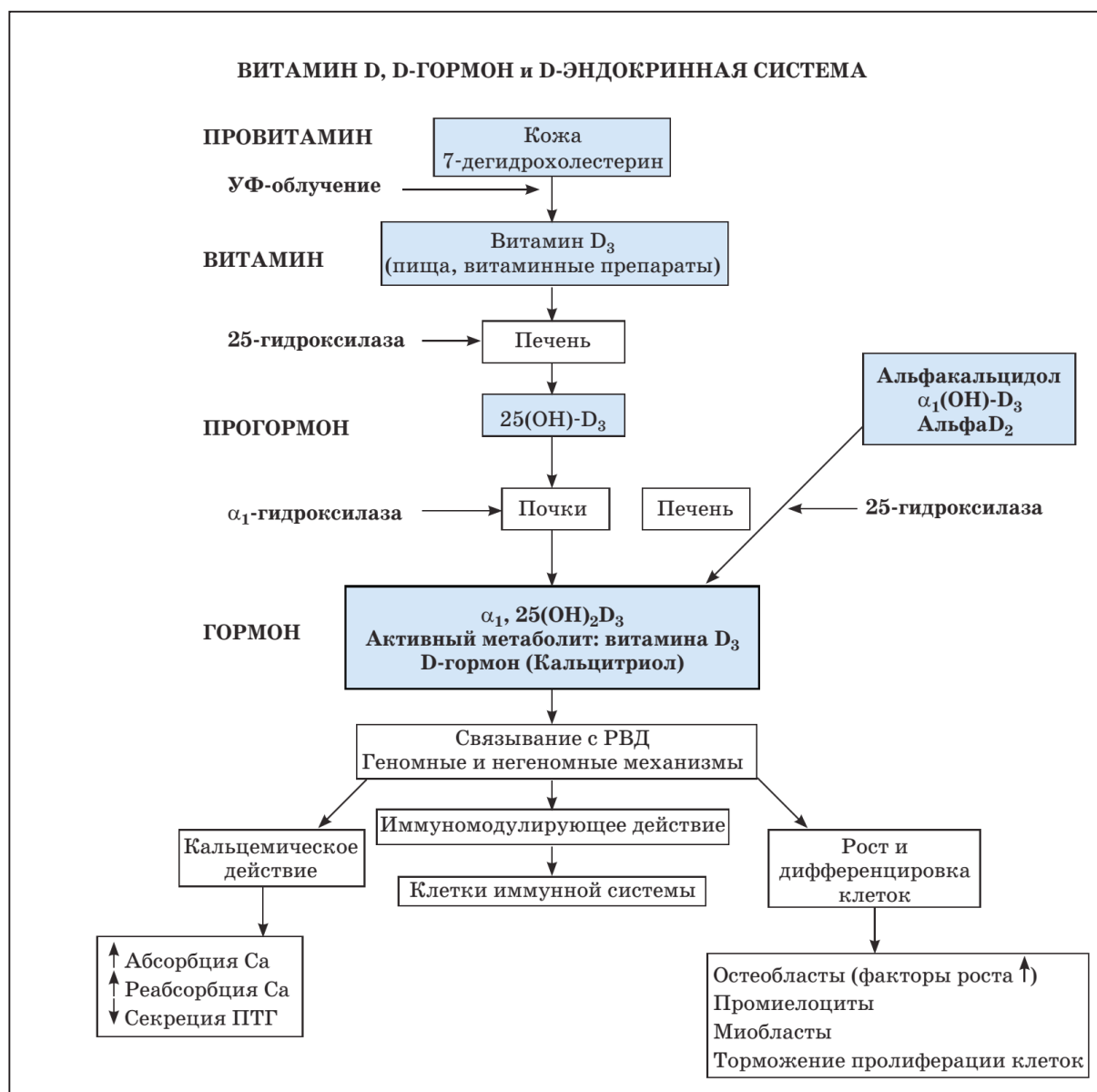


Рисунок 1 – Метаболизм и биологические эффекты витамина D

который обеспечивает синтез 1,25(OH)2D, присутствует не только в почках, кишечнике, костной и хрящевой тканях, но также в клетках кожи, нервной системы, плаценты, яичек, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, легких, печени, моноцитах, макрофагах, стволовых клетках [14]. Это свидетельствует о наличии других, помимо почек, источниках гормональных форм VD и о потребностях в витамине не только клеток кишечника и скелета, но и других тканей и органов (рис. 2).

Низкий уровень витамина D в сыворотке крови наиболее часто наблюдается у больных с ожирением [13]. Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем по мере увеличения ИМТ у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня ПТГ крови. Наиболее часто дефицит витамина D отмечается при морбидном ожирении (до 60% случаев), в этой же категории больных почти в 50% случаев имеется ВГПТ. При назначении профилактики и лечения дефицита витамина D

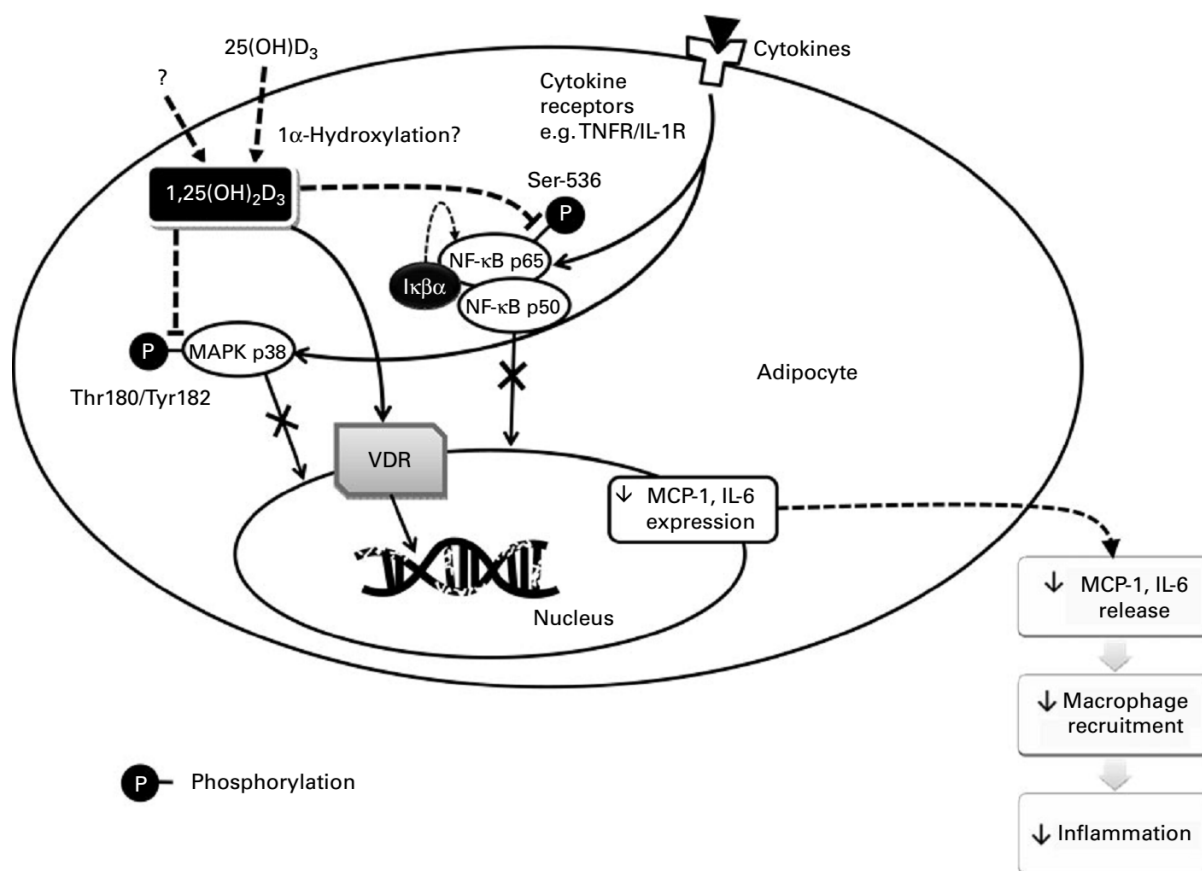


Рисунок 2 – Механизм действия витамина D в адипоците

лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы препаратов.

Установлено, что низкие концентрации 1,25(OH)₂D ингибируют липогенез и уменьшают накопление триглицеридов [11, 14]. В то же время существуют данные о том, что в условиях дефицита витамина D наблюдается активация липогенеза и торможение липолиза, приводящие к увеличению количества жировой ткани [24]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что гормонально активная форма витамина D, кальцитриол, ингибирует пролиферацию преадипоцитов свиней, причем отмечается четкая зависимость между вводимой дозой витамина и наблюдаемым эффектом [13]. Это ингибирование может быть обусловлено индукцией апоптоза под действием витамина D [1, 19]. Установлено, что 1,25(OH)₂D играет ключевую роль в ингибировании дифференцировки адипоцитов. У людей витамин D, вероятно, активирует процесс

адипогенеза. Вероятный механизм этого эффекта связан с заменой зрелых адипоцитов новыми, чувствительными к инсулину клетками [1, 2]. Имеются сведения, указывающие на то, что витамин D₃ способен защитить клетки жировой ткани от воспаления при ожирении, снижая высвобождение MCP-1 и других провоспалительных цитокинов из преадипоцитов [8]. 1,25(OH)₂D уменьшает экспрессию воспалительных маркеров в адипоцитах, что сопровождается увеличением потребления глюкозы этими клетками [1, 10]. В последние годы установлено, что жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, в котором образуется ряд адипоцитокинов, в частности лептин [2]. Оказалось, что лептин может оказывать отрицательное воздействие на ферменты конечного этапа синтеза кальцитриола в почках, на синтез витамина D в периферических тканях, в том числе и в жировой ткани [24, 28]. Зрелые адипоциты способны

модифицировать активность ферментов, участвующих в метаболизме витамина D. Эти данные указывают на наличие тесного взаимодействия между витамином D и жировыми клетками. Среди адипокинов, выделяемых жировой тканью, присутствуют также резистин и адипонектин, которые участвуют в регуляции воспалительного процесса в жировой ткани и в формировании резистентности к инсулину [19]. В эксперименте показано, что витамин D может модулировать секрецию этих молекул [30].

Приведенные данные указывают на то, что существует тесное взаимодействие между витамином D и клетками жировой ткани. Важную роль играет транскальциферин, белок, транспортирующий витамин D по кровотоку. Он оказывает значительное воздействие на процессы липидного обмена, участвует в патогенезе ожирения [19].

Жировая ткань является вторым наиболее важным местом для депонирования витамина

А после печени. В ней может запасаться от 15% до 20% данного витамина. Витамин А присутствует в организме в трех основных формах: ретинола, ретиноевой кислоты и ретиналя. Изучая роль ретинола в процессах адипогенеза, Мюррей и Рассел (1980) показали, что его производное, ретиноевая кислота, может блокировать дифференцировку преадипоцитов *in vitro*, но не мешает в целом клеточной пролиферации [20]. Позже было установлено, что блокирование ретиноевой кислотой процесса дифференцировки осуществляется путем ингибирования транскрипционной активности СЕВР β , в результате блокирования PPAR γ , главного регулятора дифференцировки адипоцитов (рис. 3). Имеются данные, свидетельствующие о том, что очень низкие концентрации ретиноевой кислоты (в диапазоне нМ) способствуют липогенезу *in vitro*, а высокие концентрации витамина (в мкМ) вызывают антиадипогенный эффект [30]. Витамин А способен снижать экспрессию

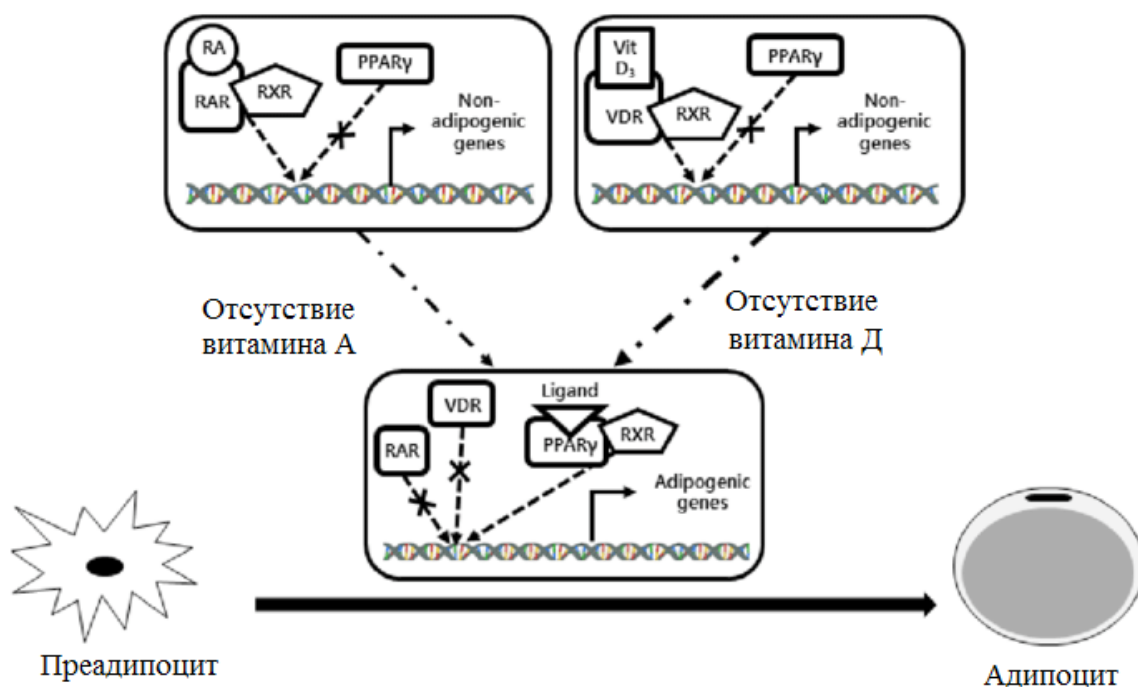


Рисунок 3 – Транскрипционная регуляция генов адипогенеза ретиноевой кислотой (RA) и витамином D

Обозначения:

RA – ретиноевая кислота

RAR – рецептор к ретиноевой кислоте

RXR – рецептор ретиноидов X

VDR – рецептор витамина D

PPAR γ – рецептор активированного пролифератором пероксисом (ключевой фактор транскрипции адипогенеза)

воспалительных медиаторов адипоцитов, в том числе адипсина и резистина [31]. Ретиновая кислота оказывает тормозящее воздействие на экспрессию лептина [27].

Отсутствие витамина А в рационе приводит к задержке роста, но при этом способствует развитию ожирения, которое характеризуется гипертрофией адипоцитов, обусловленной повышенной экспрессией PPAR γ [31]. Существует небольшое число экспериментальных исследований, в которых установлено тормозящее действие ретиновой кислоты на экспрессию лептина [20].

Витамин Е (токоферол) способен накапливаться в жировой ткани в больших количествах (до 90%). Кроме хорошо изученного антиоксидантного действия этого витамина получены экспериментальные данные, указывающие на более широкое участие этого витамина в процессах метаболизма [21, 25]. Витамин Е оказывает модулирующее воздействие на экспрессию адипонектина и лептина, регулирующие энергетический обмен и общий гомеостаз организма [29]. В то время как α -токоферол стимулирует экспрессию PPAR γ и накопление липидов во время дифференцировки адипоцитов, токотриенолы (α и γ) ингибируют экспрессию PPAR γ и ряд других маркеров дифференцировки адипоцитов [31]. Эти эффекты приводят к снижению накопления триглицеридов. Сравнительно недавно была описана способность γ -токотриенола ограничивать экспрессию воспалительных цитокинов в ответ на ФНО стимуляцию в адипоцитах. Это противовоспалительное действие токоферола связано с увеличением экспрессии адипонектина [30].

Жировая ткань также является местом депонирования витамина К (нафтохинона). Данные о влиянии витаминов группы К весьма немногочисленны. Действие нафтохинонов на жировую ткань изучено недостаточно. Имеются сведения, указывающие на антиадипогенный эффект менахинона, в стромальных клетках костного мозга, которые могут дифференцироваться в адипоциты при определенных условиях культивирования [31].

В жировой ткани наряду с жирорастворимыми витаминами могут накапливаться и другие биологически активные липофильные

микронутриенты, в частности каротиноиды. Каротиноиды представляют собой большую группу соединений (более 700). Большинство исследований, посвященных влиянию каротиноидов на клетки жировой ткани, указывают, что под их влиянием происходит ингибирование дифференциации адипоцитов за счет репрессии PPAR и PPAR γ [31]. Наиболее изучено противовоспалительное действие на жировую ткань ликопина, который способен ингибировать экспрессию противовоспалительных цитокинов и хемокинов в адипоцитах *in vitro* [30]. Другой представитель каротиноидов, астаксантин, предотвращает ожирение у мышей при использовании высококалорийной диеты. Антиобесогенное действие выявлено у β -криптоксантина [20]. Установлен провитаминный эффект β -каротина при его воздействии на метаболизм адипоцитов [30].

Исследования последних 20 лет выявили выраженное воздействие жирорастворимых витаминов и других липофильных микронутриентов на метаболизм и функции адипоцитов. Наиболее изученными оказались витамины D и A, менее изученными – другие липофильные биологически активные вещества. Парадокс действия витаминов на жировую ткань заключается, прежде всего, в том, что ожирение может сопровождаться как дефицитом витаминов в организме, так и их избыточным накоплением. Следует отметить, что такие расхождения в полученных данных многие авторы объясняют использованием различных экспериментальных моделей. Все это требует дальнейших исследований в этой области, систематизации и синтеза разобщенных и часто неоднозначных данных о взаимодействии витаминов с клетками жировой ткани.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Громова, О. А. Роль дефицита витамина D в развитии ожирения и диабета 2 типа / О. А. Громова // <http://www.minisun.ru/statji/rol-deficita-vitamina-d-v-razviti-ozhireniya-i-diabeta-2-tipa>.
2. Каронова, Т. Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин

- репродуктивного возраста / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, Е. П. Михеева, О. Д. Беляева, Е. И. Красильникова, И. Л. Никитина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 6. – С. 19-23.
3. Мартинчик, А. Н. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994–2012 гг. / А. Н. Мартинчик, А. К. Батулин, Э. Э. Кешабяни, Е. В. Пескова // Вопр. питания. – 2015. – № 3. – С. 57-50.
 4. Мартинчик, А. Н. Фактическое потребление витаминов-антиоксидантов населением России / А. Н. Мартинчик [и др.] // Вопросы питания. – 2005. – № 2. – С. 7-12.
 5. Никитина, И. Л. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома / И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Ч. 10 (5). – С. 23-30.
 6. Поворознюк, В. В. Внескелетные эффекты витамина D / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1-2. – С. 19-25.
 7. Спиричев, В. Б. Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщ. 1. Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции / В. Б. Спиричев // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79, № 5. – С. 4-13.
 8. Шилин, Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка / Д. Е. Шилин // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2010. – № 12. – С. 17-23.
 9. Alemzadeh, R. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season / Alemzadeh R., Kichler J., Babar G. [et al.] // Metabolism. – 2008. – V. 57 (2). – P. 183-91.
 10. Bikle, D. Nonclassic Actions of Vitamin D / Bikle D. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – V. 94 (1). – P. 26-34.
 11. Blum, M. Vitamin D (3) in fat tissue / Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Susan S. H. // Endocr Rev. – 2008. – V. 33. – P. 90-94.
 12. Cole, T. J. Body Mass Index reference curves for the UK / Cole T. J., Freeman J. V., Preece M. A. // Archives of Disease in Childhood. – 1995. – V. 73. – P. 17-24.
 13. De Borst, M. H. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases / De Borst M. H., de Boer R. A., Stolk R. P. // Current Drug Targets. – 2011. – V. 12 (1). – P. 97-106.
 14. De Paula, F. J. A. Vitamin D and fat in Vitamin D. / De Paula F. J. A., Rosen C. J. D., Feldman, J. W. Pike, J. S. Adams // Academic Press. – 2011. – P. 769-776.
 15. Ziemke, F. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research / Ziemke F. Mantzoros C. S. // Am J Clin Nutr. – 2010. – V. 91. – P. 258-261.
 16. Frayn, K. N. Integrative physiology of human adipose tissue / Frayn K. N., Karpe F., Fielding B. A., Macdonald I. A., Coppack S. W. // Int J Obes Relat Metab Disord – 2003. – № 27. – P. 875-88.
 17. Gautron, L. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance / Gautron L., Elmquist J. // J Clin Invest. – 2011. – V. 121 (6). – P. 2087-2090.
 18. August, G. P. Prevention and Treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline / Gilbert P. August. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – V. 93 (12). – P. 4576-4599.
 19. Holc, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / Holc M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. [et al.] // The J Clin Endocrinol&Metab. – 2011. – V. 96 (7). – P. 1911-1930.
 20. Jeyakumar, S. M. Vitamin A as a key regulator of obesity & its associated disorders: Evidences from an obese rat model / S. M. Jeyakumar, A. Vajreswari // Indian J Med Res. – 2015. – № 141(3). – P. 275-284.
 21. Karasu, S. R. Of mind and matter: psychological dimensions in obesity / Karasu S. R. // Am J Psychother. – 2012. – № 66. – P. 111-28.
 22. Kull, M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels / Kull M., Kallikorm R., Lember M. // Intern Med J. – 2009. – V. 39. – P. 256-258.
 23. Misra, M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations / Misra M., Pacaud D., Petryk A. [et al.] // Pediatric. – 2008. – V. 122 (2). – P. 398-417.

24. Muscogiuri, G. 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates With Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity / Muscogiuri G., Sorice G. P., Prioletta A. [et al.] // *Obesity*. – 2010. – V. 18 (10). – P. 1906-1910.
25. Popkin, B. M. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries / Popkin B. M., Adair L. S., Ng S. W. // *Nutr Rev*. – 2011. – № 70. – P. 3-21.
26. Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – № 96 (7). – P. 1911-1930.
27. Rasouli, N. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity / Rasouli N., Kern P. A. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – V. 93 (11). – P. 64-73.
28. Roth, C. L. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines / Roth C. L., Elfers C., Kratz M. [et al.] // *The Journal of Obesity*. – 2011. – V. 2011. – Article ID 495101.
29. Vaccaro, O. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance / Vaccaro O., Masulli M., Cuomo V. [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – V. 53 (12). – P. 1522-1526.
30. Via, M. The Malnutrition of Obesity: Micronutrient Deficiencies That Promote Diabetes / M. Via // *ISRN Endocrinology*. – V. 2012. – Article ID 103472, <http://dx.doi.org/10.5402/2012/103472>.
31. Yasmeen, R. The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots / Yasmeen R., Jeyakumar S. M., Reichert B., Yang F., Ziouzenkova O. // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – № 1821 (1). – P. 190-7. – doi: 10.1016/j.bbailp.2011.06.004. Epub 2011 Jun 13.