

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАННЯ ОЖИРІННЯ ТА ГІПОВІТАМІНОЗУ D

Підготувала канд. мед. наук Ольга Королук

У статті розглянуто патофізіологічні взаємозв'язки між двома пандеміями сьогодення – ожирінням і гіповітамінозом D, проведено огляд сучасних доказів щодо статусу вітаміну D при ожирінні, потенційних наслідків такого поєднання, впливів схуднення та бариатричної хірургії на статус вітаміну D і засобів вітаміну D на гомеостаз маси тіла й метаболічні порушення.



ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ І ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОЖИРІННЯ ТА ГІПОВІТАМІНОЗУ D

Ожиріння – це поліетіологічна хвороба, зумовлена позитивним енергетичним балансом з надмірним накопиченням жиру та/або патологічним розподілом жирової тканини, що асоціюється з виникненням багатьох коморбідних станів і вкороченням тривалості життя [1-3]. За останні 50 років поширеність ожиріння у світі подвоїлася [4]. **Очікується, що до 2030 р. близько половини дорослого населення планети житимуть з надмірною масою тіла чи ожирінням [5].** Останнім часом відзначається також стрімке зростання поширеності ожиріння серед дітей і підлітків [6]. В Україні показники надмірної маси тіла й ожиріння не менш тривожні (табл. 1) [7, 8].

Найуживанішим інструментом для оцінювання надлишкової маси тіла в клінічній практиці є індекс маси тіла (ІМТ). Критерієм ожиріння є значення ІМТ ≥ 30 кг/м². Тяжке ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²) або помірне ожиріння (ІМТ ≥ 35 -39,99 кг/м²) за наявності коморбідних станів іноді називають «морбідним» через істотно вищі показники функціональних обмежень, захворюваності та смертності [9]. На ризик ускладнень впливає не лише збільшення жирової маси, а й патологічний розподіл жиру в тілі. Абдомінальне та вісцеральне ожиріння вважаються найнебезпечнішими фенотипами, що асоціюються з метаболічними розладами й високим ризиком серцево-судинних подій. Критеріями абдомінального ожиріння для європейців є збільшення окружності талії (ОТ) >80 см у жінок і >88 см у чоловіків та/або співвідношення окружності талії до стегон $\geq 0,85$ у жінок і $\geq 0,95$ у чоловіків, які відображають розподіл жирової тканини

та найчастіше використовуються в повсякденній клінічній практиці [2].

Крім генетичної схильності, ризик ожиріння посилюють ендокринні розлади (гіпотиреоз, гіперкортицизм, інсулінорезистентність), недостатній сон, хронічний стрес. Певні впливи мають соціоекономічний статус і рівень освіти. Проте найважливішим чинником стрімкого збільшення поширеності ожиріння є сучасний спосіб життя з обмеженням фізичної активності та надмірним споживанням енергетично щільної їжі [1, 2, 6].

Ожиріння є визнаним чинником ризику гіповітамінозу D. До інших чинників ризику відносять: ранній або похилий вік, жіночу стать, темний фототип шкіри, зимову пору року, недоїдання, низький соціально-економічний статус, закритий стиль одягу, тривале перебування в закритих приміщеннях або обмежену мобільність, хронічні хвороби та застосування ліків, які прискорюють катаболізм вітаміну D [10].

Для оцінювання статусу вітаміну D використовують загальну концентрацію 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, яка включає обидві форми (ергокальциферол – D₂ та холекальциферол – D₃). Рівень 25(OH)D відображає внесок дієти й ендогенного синтезу вітаміну D. Хоча активною формою вітаміну D є 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D), його визначення не рекомендується для оцінювання статусу вітаміну D, оскільки жорстка фізіологічна регуляція зумовлює стабільну концентрацію 1,25(OH)₂D в крові зі зниженням лише в умовах тяжкого дефіциту вітаміну D (ДБД). На концентрацію 1,25(OH)₂D впливають різні гормони (естрадіол, тестостерон, пролактин, простагландини) та ліки (кортикостероїди, кетоконазол, бісфосфонати, гепарин і тіазидні діуретики). Крім того, період напіввиведення 1,25(OH)₂D з плазми крові значно коротший (~4 години), ніж у 25(OH)D (~3 тижні).

ТАБЛИЦЯ 1. Показники надмірної маси тіла й ожиріння в Україні¹

	Дорослі (>18 років) ² , 2022 р. [7]		Діти (вік 6-8 років) ³ , 2022-2024 рр. [8]	
	Чоловіки	Жінки	Хлопчики	Дівчатка
Надмірна маса тіла	57,8%	53,9%	22,9%	20,7%
Ожиріння	23,3%	33,9%	9,3%	7,3%

Примітки. ¹ Дані для дорослих узяті з офіційного щорічного звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Дані для дітей ґрунтуються на дослідженні COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative), опублікованому у 2025 р. ² У дорослих надмірна маса тіла визначається як індекс маси тіла (ІМТ) в межах 25-29,99 кг/м², ожиріння – ІМТ ≥30 кг/м². ³ У дітей надмірна маса тіла визначається як ІМТ >+1 стандартне відхилення (SD) для віку, ожиріння – як ІМТ >+2 SD для віку за стандартами ВООЗ.

ТАБЛИЦЯ 2. Критерії статусу вітаміну D за сироватковим рівнем 25(ОН)D, запропоновані різними настановами*

Джерело	Статус вітаміну D		
	Недостатність	Дефіцит	Інше
Настанови Ендокринного товариства, 2011 [11]	50-75 нмоль/л (20-30 нг/мл)	<50 нмоль/л (<20 нг/мл)	Цільовий рівень – 75 нмоль/л (30 нг/мл)
Настанови Ендокринного товариства, 2024 [12]	Не підтримують конкретні рівні 25(ОН)D для визначення достатності, недостатності та дефіциту вітаміну D; не підтримують цільовий рівень, запропонований настановами 2011 р.		
Позиційна заява АМЕ/ААСЕ, 2018 [13]	>20 нг/мл (>50 нмоль/л) можна вважати доцільним для загальної популяції; >30 нг/мл (>75 нмоль/л) рекомендується підтримувати в категоріях ризику: пацієнти з хворобами кісток, печінки, нирок, ожирінням, порушенням усмоктування, під час вагітності та лактації, деякі люди похилого віку		
Міжнародний консенсус, 2024 [10]	–	<30 нмоль/л (<12 нг/мл)	Оптимальний рівень дискусійний, більшість рекомендує 50-75 нмоль/л (20-30 нг/мл)
Український консенсус, 2024 [14]	Від ≥50 до <75 нмоль/л (від ≥20 до <30 нг/мл)	<50 нмоль/л (<20 нг/мл)	Достатній рівень – 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл); безпечний, але не цільовий рівень – >125-150 нмоль/л (>50-60 нг/мл); зона невизначеності з потенційними ризиками або перевагами – >150-250 нмоль/л (>60-100 нг/мл); зона надлишку/токсичності – >250 нмоль/л (>100 нг/мл)

Примітки: АМЕ – Італійська асоціація клінічних ендокринологів; ААСЕ – Італійське відділення Американської асоціації клінічних ендокринологів.

* Настанови Ендокринного товариства щодо оцінювання, лікування та профілактики ДБД (2011); Клінічні настанови Ендокринного товариства «Вітамін D для профілактики хвороб» (2024); Позиційна заява АМЕ/ААСЕ «Клінічне ведення ДБД у дорослих» (2018); Міжнародна консенсусна заява щодо оцінювання статусу вітаміну D та його саплементатії (2024); Українська консенсусна настанова щодо діагностики та ведення ДБД у дорослих.

На сьогодні немає єдиного консенсусу щодо порогових значень 25(ОН)D для визначення гіповітамінозу D – дефіциту чи недостатності. Різні організації пропонують різні порогові рівні або взагалі відмовляються від конкретизації, вважаючи оптимальними рівні, які не призведуть до остеомалачії в жодного пацієнта чи в 97,5% популяції (табл. 2).

Поширеність гіповітамінозу D у світі доволі висока. Нещодавній аналіз 308 досліджень за участю 7,9 млн осіб виявив такі показники поширеності: 15,7; 47,9 та 76,6% для сироваткових рівнів 25(ОН)D <30, <50 і <75 нмоль/л відповідно [15]. Що стосується показників в Україні, то перше національне дослідження, проведене у 2011 р. за участю 1575 осіб віком 20-89 років, виявило ДБД у 81,8% учасників, недостатність вітаміну D – у 13,6%. Епідеміологічне дослідження, проведене у 2016-2022 рр. за участю 8426 дорослих віком 20-99 років, виявило ДБД у 20%, недостатність – у 27% [14].



ПРИЧИНИ, МЕХАНІЗМИ
Й ПОТЕНЦІЙНІ КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ
ПОЄДНАННЯ ОЖИРІННЯ ТА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D



Дані масштабних обсерваційних досліджень, зокрема Фремінгемського, свідчать, що ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком гіповітамінозу D [16]. Метааналіз даних 23 обсерваційних досліджень виявив поширеність ДБД (25(ОН)D <50 нмоль/л) у групах учасників з ожирінням, надлишком маси тіла (ІМТ – 25-29,99 кг/м²) і нормальною масою тіла (ІМТ – 18,5-24,99 кг/м²). Максимальну поширеність ДБД виявлено в групі осіб з ожирінням – на 35 і 24% вищу, ніж у групах з нормальним і надлишковим діапазонами ІМТ відповідно. Асоціація ДБД з ожирінням не залежала від віку, порогових значень для визначення ДБД, географічної широти та країни, де проводилося дослідження [17].

Відеїн

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: холекальциферол 1 капсула містить холекальциферолу 25 мкг (вітаміну D3 – 1000 МО), або 100 мкг (вітаміну D3 – 4000 МО), або 500 мкг (вітаміну D3 – 20000 МО).
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання.** Для профілактики рахту, у тому числі у недоношених новонароджених дітей; для профілактики дефіциту вітаміну D3 у пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування; для профілактики дефіциту вітаміну D3 при мальабсорбції; для лікування рахту та остеомаляції; для підтримувального лікування остеопорозу. Для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих.
Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, гіперкальціємія та/або гіперкальціурия, ідіопатична гіперкальціємія новонароджених, гіпервітаміноз D, саркоїдоз, ниркова недостатність, оческоамієна хвороба, нефролітіаз, туберкульоз. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати перорально. Дорослим та дітям старшого віку приймати препарат всередину перед або під час прийому їжі: капсулу ковтати цілою, запиваючи достатньою кількістю води. **Термін придатності.** 2 роки. 3 роки (20 000 МО).
Категорія відпуску: без рецепта, за рецептом (20 000 МО).
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»

Інформація про лікарський засіб "ВІДЕЇН" (реєстраційні посвідчення UA/18050/01/04, UA/18050/01/03, UA/18050/01/02). Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Виробник - АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД". Місцезнаходження: Україна, м. Київ, вул. Кошівська, 38.
Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017-2020.

Незважаючи на надмірне споживання енергетично щільної їжі, в людей з ожирінням часто виявляють гіповітаміноз D. Одним з пояснень такого парадоксу є те, що вітамін D природно міститься в небагатьох харчових продуктах (жирна риба, риб'ячий жир, висушені на сонці гриби), а збагачені продукти (молоко, соки, пластівці, маргарин, кулінарна олія) не завжди доступні через відмінності в політиці охорони здоров'я щодо фортificaції харчових продуктів вітаміном D у різних країнах світу та рекомендаціях щодо використання засобів вітаміну D [3]. Проте внесок дієти доволі незначний, адже понад 80% ендогенного вітаміну D синтезується в шкірі під дією ультрафіолетових сонячних променів довжиною хвилі 290-315 нм (УФ-В). Старіння значно знижує здатність шкіри виробляти превітамін D після впливу сонячного світла. Кількість УФ-В сильно залежить від географічної широти, висоти над рівнем моря, пори року, часу доби та якості повітря. Забруднення атмосфери блокує корисний спектр УФ-В, спричиняючи DBD у мешканців міст і промислових регіонів. Існують також сезонні коливання з вищими рівнями вітаміну D влітку та восени, але нижчими – взимку й на початку весни [10]. Попри значну інсоляцію, високі показники поширеності гіповітамінозу D реєструються в Африці, Австралії, Азії, Південній Америці та на Близькому Сході [15]. Одним з можливих пояснень є слабший вплив сонячного світла на синтез вітаміну D в осіб з темнішою шкірою. Одяг, що закриває значну площу поверхні тіла, та використання сонцезахисних кремів також обмежують вплив УФ-В. Нарешті, культурні й релігійні особливості, соціально-економічний статус і рівень освіченості визначають харчові звички, стиль одягу, поведінку та спосіб життя, впливаючи на ризик виникнення як ожиріння, так і гіповітамінозу D [3, 10].

У літературі описано декілька механізмів DBD при ожирінні. Насамперед люди з ожирінням зазвичай ведуть малоактивний спосіб життя, рідше перебувають на свіжому повітрі та частіше носять закритий одяг [3]. На існування інших механізмів указують результати дослідження, котре порівнювало утворення вітаміну D₃ після опромінення УФ-В всього тіла в групах людей з ожирінням і нормальною масою тіла. Через 24 години після опромінення в групі з ожирінням виявлено на 57% нижчий рівень підвищення 25(OH)D в крові, хоча рівні 7-дегідрохолестерину (попередника вітаміну D) у шкірі істотно не відрізнялися між групами [18]. Отже, біодоступність вітаміну D при ожирінні знижена. Оскільки вітамін D жиророзчинний, після синтезу в шкірі він активно накопичується в адипоцитах, що зменшує його надходження в кров. Жирова тканина діє як резервуар, але вивільнення з неї обмежене, особливо при інсулінорезистентності та хронічному запаленні. Цей механізм називається секвестрацією, внаслідок чого вітамін D стає

недоступним для метаболізму. Крім того, низькі концентрації 25(OH)D в крові можуть бути наслідком об'ємного розведення вітаміну D у тканинах (жирі, м'язах, печінці, крові), об'єм яких вищий при ожирінні. Підтвердженням цієї гіпотези є відсутність різниці в циркувальних рівнях 25(OH)D в осіб з нормальною та підвищеною масою тіла після корегування на розмір тіла [19]. Іншою можливою причиною DBD у людей з ожирінням є метаболічна активність жирової тканини. Нещодавні клінічні й експериментальні дослідження продемонстрували, що ожиріння асоціюється зі зниженням експресії специфічних генів, які кодують синтез двох ферментів – 25-гідроксилази й 1 α -гідроксилази, котрі регулюють метаболізм вітаміну D. Знижений синтез ферментів пояснює низький рівень 25(OH)D у сироватці крові [20]. Нарешті, існує негативний зворотний зв'язок між активним метаболітом 1,25(OH)₂D та печінковим синтезом його попередника 25(OH)D. Окремі дослідження виявили підвищений рівень 1,25(OH)₂D у людей з ожирінням порівняно з худорлявими людьми [3].

Фізіологічна роль вітаміну D не обмежується гомеостазом кальцію та здоров'ям кісток. Завдяки плейотропним впливам на метаболізм, імунітет, клітинну проліферацію й диференціацію реалізуються протизапальний, антиатерогенний, кардіо- та нейрозахисний ефекти вітаміну D. Окрім ожиріння, гіповітаміноз D тісно пов'язаний з компонентами метаболічного синдрому – артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, інсулінорезистентністю та порушеннями обміну глюкози [21]. З іншого боку, ожиріння асоціюється з низкою коморбідних станів, дуже схожих на стани, пов'язані з DBD [22]. Систематизація патології, що асоціюється з ожирінням і DBD, та розгляд їхніх патофізіологічних механізмів (табл. 3) демонструють синергічний негативний вплив поєднання ожиріння з DBD на більшість коморбідних станів.

Синергічний ефект стає очевидним, якщо розглянути плейотропні ефекти вітаміну D на молекулярному рівні. Біологічна дія вітаміну D реалізується через відповідні рецептори (VDR). Експресія VDR виявлена практично в усіх тканинах і клітинах. Після зв'язування 1,25(OH)₂D з ядерним рецептором VDR у цитоплазмі різних клітин утворюється гетеродимер з ретиноїдним X-рецептором (RXR). Надалі цей комплекс зв'язується з VDRE (Vitamin D Response Elements) – відповідними регуляторними елементами в промоторних ділянках генів (рис. 1). Таким чином вітамін D здатний регулювати транскрипцію понад 200 генів [27].

Жирова тканина є прямою мішенню для дії вітаміну D, на що вказує експресія генів VDR і 25-OH-D й 1 α -гідроксилази в адипоцитах. Адипоцити можуть бути залучені до локального синтезу активного 1,25(OH)₂D, який зв'язуючись з VDR, чинить ендокринну, аутокринну

ТАБЛИЦЯ 3. Стани, асоційовані з ожирінням і гіповітамінозом D, та можливі патофізіологічні механізми впливу [10, 22-27]

Системи, органи	Ожиріння		Гіповітаміноз D	
	Асоційовані хвороби	Механізми	Асоційовані хвороби	Механізми
Мозок, нервова система	Когнітивні порушення	Хронічне запалення, IP у мозку, судинні ураження	Когнітивні порушення, нейродегенеративні хвороби	↓ нейтропротекції через дефіцит VDR у мозку; порушення кальцієвого гомеостазу, антиоксидантного захисту
	Депресія, тривожність	Дисбаланс нейромедіаторів, системне запалення, соціальна стигматизація	Депресія, тривожність	Вплив на синтез серотоніну, нейротрофічні фактори, запальні цитокіни
Серцево-судинна система	Артеріальна гіпертензія, АССЗ, серцева недостатність	Активация РААС, ендотеліальна дисфункція, гіперінсулінемія, IP, дисліпідемія, ліпотоксичність, системне запалення	Артеріальна гіпертензія, АССЗ, ризик серцево-судинних подій	Впливи на експресію й активність реніну, хронічне запалення, IP, ліпідний профіль, запальні маркери
Дихальна система	Обструктивне апное уві сні, гіповентиляція, ризик тяжкого перебігу COVID-19	Механічна компресія дихальних шляхів, запалення, гіпоксія	↑ ризику астми, ХОЗЛ, часті ГРВІ, ризик тяжкого перебігу COVID-19	↓ імунної відповіді, ↑ запалення, порушення бар'єрної функції епітелію
Імунна система	Ризик інфекцій	Хронічне запалення, ↓ імунної відповіді	Ризик інфекцій (туберкульоз, грип, респіраторні інфекції)	Зниження вироблення протимікробних пептидів (кателіцидин, дефензини); ↓ імунітету; ↑ запалення
	Ризик аутоімунних захворювань (РА, ЗЗК, ЦД 1-го типу, псоріаз)	Прозапальне середовище (адипо-/цитокіни). Лептин ↑ Т-клітинні відповіді, ↓ Tregs. Дисбактеріоз кишківника	Ризик аутоімунних захворювань (розсіяний склероз, РА, СЧВ, ЗЗК, аутоімунний тиреоїдит, ЦД 1-го типу, псоріаз)	Дисбаланс Th1/Th2; ↓ Tregs; ↑ прозапальних цитокінів
Ендокринна система	Переддіабет, ЦД 2-го типу	IP, ліпотоксичність, хронічне запалення	Переддіабет, ЦД 2-го типу	↓ секреції інсуліну, порушення чутливості до інсуліну, аутоімунне ураження β-клітин
Репродуктивна система	СПКЯ, безпліддя	Гіперандрогенія, IP, порушення овуляції	СПКЯ, безпліддя	Вплив на глюкозний метаболізм, запалення, гормональний баланс, овуляцію, сперматогенез
	Гестаційний діабет, пreeклампсія	IP, ліпотоксичність, хронічне запалення, активация РААС, гормональні розлади	Гестаційний діабет, пreeклампсія	Вплив на функцію плаценти, запальні процеси, метаболізм глюкози
Гепатобіліарна система	МАСХП, жовчно-кам'яна хвороба	IP, порушення метаболізму жирів, застій жовчі	Вищий ризик МАСХП і фіброзу печінки; порушення метаболізму кальцитріолу	Впливи на чутливість до інсуліну, акумуляцію ліпідів і запалення в печінці через VDR, прозапальні цитокіни; кишковий мікробіом; антифібротична дія
Шкіра	Псоріаз; акне, гідраденіт	Імунна дисрегуляція, дисбаланс адипокінів, хронічне системне запалення, IP, гіперандрогенія, дисбаланс мікробіому, механічне тертя, мацерація	Псоріаз; atopічний дерматит й інші аутоімунні дерматози; акне	Дисрегуляція проліферації та дозрівання кератиноцитів (загострення псоріазу). Порушення імунної відповіді та функції шкірного бар'єра (загострення екземи). Вплив на запальну відповідь і функцію себоцитів (акне)
Кістки	Остеоартрит, остеопороз	Надмірне навантаження на суглоби, запальні цитокіни, гормональні порушення	Остеопороз, остеомалія, рахіт; зниження мінеральної щільності кісток	Порушення метаболізму кальцію та фосфору; ↓ ремоделювання кісткової тканини; ↓ остеобластів, ↑ остеокластів
Інші	Різні види раку (молочної залози, ендометрія, товстої кишки, підшлункової залози)	Гіперінсулінемія, ↑ естрогенів, хронічне запалення, зміни мікробіому	Різні види раку (молочної залози, простати, товстої кишки)	Антипроліферативна дія, індукція апоптозу, ↓ ангіогенезу

Примітки: ↑ – підвищення/посилення; ↓ – зниження/пригнічення; АССЗ – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції; ЗЗК – запальні захворювання кишківника; IP – інсулінорезистентність; МАСХП – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; РА – ревматоїдний артрит; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників; СЧВ – системний червоний вовчак; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД – цукровий діабет; COVID-19 – коронавірусна хвороба; VDR – рецептор вітаміну D; Th1/2 – Т-хелпер 1-го/2-го типу; Tregs – регуляторна Т-клітина.

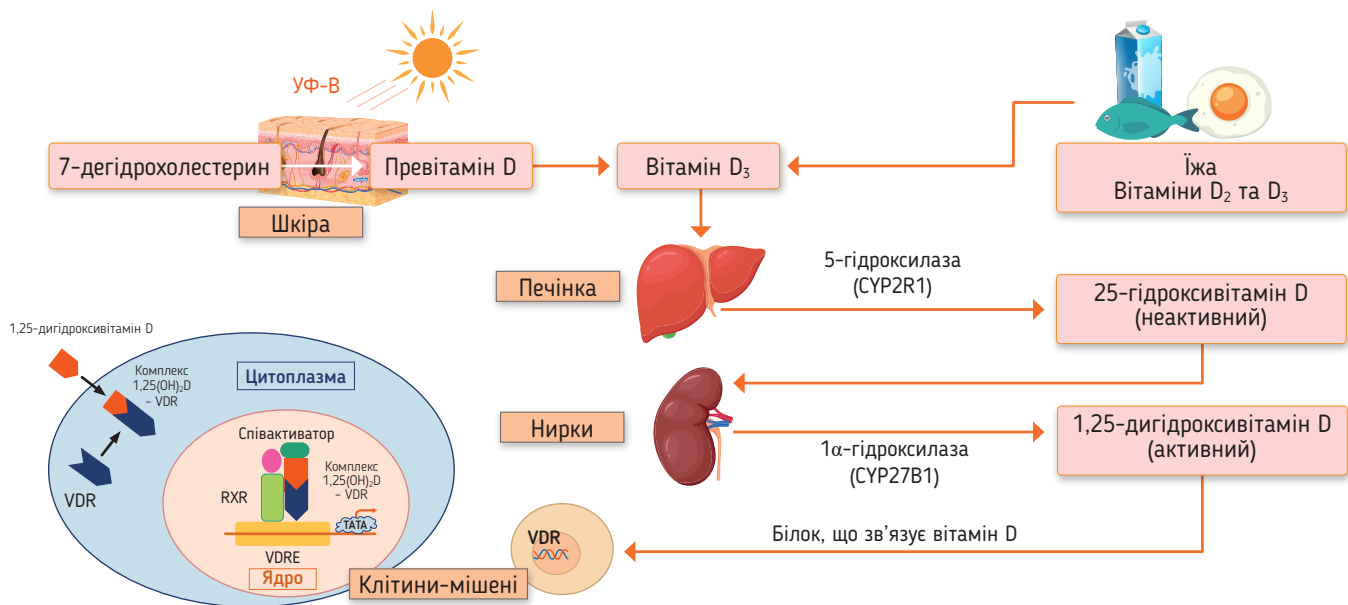


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D та його вплив на клітини-мішені [27]

Примітки: УФ-В – ультрафіолетове випромінювання; VDR – рецептор вітаміну D; CYP2R1 – цитохром P450, родина 2, підродина R, член 1; CYP27B1 – цитохром P450, родина 27, підродина B, член 1.

або паракринну дію на жирову тканину. Вітамін D регулює експресію генів у кількох сигнальних шляхах, відповідальних за пригнічення диференціації преадипоцитів та індукцію їх апоптозу, пригнічення синтезу жирних кислот і накопичення ліпідів у вакуолях [3, 27]. За даними експериментальних досліджень, надмірна експресія VDR може пригнічувати диференціацію преадипоцитів навіть без зв'язування 1,25(OH)₂D [3].

Інший механізм впливу пов'язаний з паратиреоїдним гормоном (ПТГ), рівень якого підвищується при ДВД. ПТГ підвищує вироблення 1,25(OH)₂D, паралельно посилюючи ліпогенез через збільшення припливу кальцію до адипоцитів, що призводить до надлишку жиру та збільшення маси тіла. Крім того, вітамін D є ключовим регулятором метаболізму кальцію, задіяного у внутрішньоклітинних процесах. Збільшення споживання кальцію з їжею модулює ріст жирової тканини, знижуючи ліпогенез через пригнічення експресії синтази жирних кислот адипоцитів і стимулюючи ліполіз [3].

Пряма дія вітаміну D на експресію генів відповідає за модуляцію секреції адипокінів, зокрема лептину, що відіграє вагомий роль у патогенезі ожиріння [22]. Експериментальні дослідження на тваринах продемонстрували, що 1,25(OH)₂D посилює вироблення лептину [28]. Лептин може відігравати певну роль у підвищенні рівня ПТГ внаслідок гіповітамінозу D [29]. Отже, можливими механізмами зв'язку гіповітамінозу D з ожирінням є прямий вплив на регуляцію генів або опосередковані впливи через модуляцію ПТГ, кальцію та лептину.

Механізми покращення чутливості до інсуліну охоплюють: 1) посилення експресії IRS1 і GLUT4, що покращує транспорт глюкози та її поглинання клітинами; 2) активацію сигнального шляху PI3K/Akt, що нормалізує внутрішньоклітинну сигналізацію інсуліну, порушену за умов інсулінорезистентності; 3) зниження рівня ПТГ, що зменшує інсулінорезистентність через зниження кальцію в цитозолі [3].

Імунна регуляція реалізується шляхом: 1) зменшення активації ядерного фактора κB, що знижує транскрипцію прозапальних цитокінів; 2) посилення вироблення протизапальних цитокінів – інтерлейкіну-10, фактора трансформації росту-β; 3) зсуву балансу Th1/Th17 у бік Th2/Treg – це зменшує автоімунне та хронічне системне запалення, що є вагомим патогенетичним механізмом ожиріння, діабету й атеросклерозу. Епігенетичні ефекти вітаміну D реалізуються впливами VDR на архітектуру хроматину через рекрутинг гістонових ацетильтрансфераз і деацетилаз, а також здатністю змінювати метилювання промоторів генів, пов'язаних з метаболізмом, запаленням і проліферацією [3, 27].

Отже, через VDR вітамін D діє як мультисистемний регулятор, впливаючи на адипогенез і ліпогенез, інсулінову чутливість, імунну відповідь та епігенетичну регуляцію генів [27]. Ці механізми пояснюють, чому ДВД при ожирінні поглиблює метаболічні порушення, а його корекція може мати терапевтичний потенціал.



ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ЗВ'ЯЗКИ

Зворотний зв'язок між ожирінням і вітаміном D встановлено в численних обсерваційних дослідженнях

і метааналізах. Дискусійним залишається напрямок зв'язку: чи є ожиріння причиною низького рівня вітаміну D, чи низький рівень вітаміну D спричиняє ожиріння? У метааналізі із застосуванням двобічної менделівської рандомізації (MR) з'ясовували це питання, аналізуючи дані понад 42 тис. учасників із 6 країн Європи та Північної Америки. Як генетичні маркери використовували однонуклеотидні поліморфізми (SNP) – 12 SNP, пов'язаних з IMT, і 2 SNP, пов'язані з рівнем 25(OH)D. Варіанти, пов'язані з IMT, демонстрували зв'язки як з IMT, так і з гіповітамінозом D. Натомість SNP, пов'язані з 25(OH)D, демонстрували зв'язки лише зі статусом вітаміну D. **Збільшення IMT на кожен 1 кг/м² асоціювалося зі зниженням 25(OH)D на 1,15% після корегування на вік, стать та інші фактори, що впливають на результат [30].** Масштабніше MR-дослідження з аналізом 138 SNP, пов'язаних з рівнем циркулювального 25(OH)D, у понад 440 тис. європейців також не виявило достовірного причинного зв'язку між рівнем 25(OH)D й антропометричними показниками ожиріння [31]. Загалом ці результати підтверджують гіпотезу про те, що ожиріння може призвести до низького рівня вітаміну D, тоді як зворотний ефект малоімовірний.



ВПЛИВ СХУДНЕННЯ ТА БАРІАТРИЧНИХ УТРУЧАНЬ НА РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D

Вплив схуднення після дієтичних та/або фізичних утручань на збільшення сироваткового рівня 25(OH)D вивчали два метааналізи. Перший метааналіз (15 досліджень, але тільки 4 рандомізовані контрольовані дослідження – РКД) продемонстрував невелике, але значуще підвищення рівня 25(OH)D після схуднення, хоча ефект не був дозозалежним [32]. Інший метааналіз (23 дослідження) виявив, що втрата маси тіла та жирової маси асоціювалася з незначним підвищенням рівня 25(OH)D [33]. Отже, схуднення має незначний корисний вплив на статус вітаміну D. Зважаючи на невелику кількість і неоднорідність проаналізованих досліджень, а також різні методологічні проблеми, для з'ясування цього питання потрібні додаткові дослідження.

Найефективнішим методом лікування ожиріння вважається баріатрична хірургія. Проте довгостроковим ускладненням після баріатричних утручань є дефіцит нутрієнтів. Рестриктивні процедури (шунтування шлунка, рукавна гастректомія, гастропластика, бандажування шлунка) обмежують споживання їжі через раннє насичення. Мальабсорбційні процедури (єюнолеальне шунтування) порушують усмоктування, змінюючи потік їжі та її контакт із жовчними кислотами й ферментами підшлункової залози. На сьогодні найчастіше проводиться шунтування шлунка за Ру,

яке має рестриктивний і мальабсорбційний ефекти. Крім макронутрієнтів, після баріатричної хірургії спостерігається значна мальабсорбція мікронутрієнтів – вітамінів групи B, жиророзчинних вітамінів (A, D, K) та мінералів (кальцію, заліза, цинку, міді) [3]. Тому після операції завжди рекомендується додавання препаратів вітаміну D та кальцію відповідно до консенсусних рекомендацій [10].

Вплив засобів вітаміну D на його статус після операції та здоров'я кісток вивчали декілька метааналізів. Метааналіз 13 досліджень, які порівнювали впливи шунтування шлунка та рукавної гастректомії на здоров'я кісток і асоційовані ускладнення, показав значно нижчі рівні 25(OH)D та кальцію в крові після шунтування шлунка, однак подібні показники IMT і мінеральної щільності кісток після обох процедур [34]. Метааналіз 10 проспективних обсерваційних досліджень за участю 344 пацієнтів з тяжким ожирінням після шунтування шлунка за Ру показав, що після операції рівень 25(OH)D істотно не змінився, але знизився рівень кальцію та підвищився рівень ПТГ. Попри те що всі учасники приймали добавки кальцію й вітаміну D після операції (دوزи та тривалість спостереження значно коливалися), спостерігалось значне зниження мінеральної щільності кісток, що свідчить про втрату кісткової маси [35]. Як відомо, 25(OH)D обернено корелює з ПТГ. Через 1 рік після операції поріг 25(OH)D для пригнічення ПТГ був нижчим у пацієнтів з IMT ≥ 30 кг/м² порівняно з пацієнтами з IMT < 30 кг/м² (5 проти 10 нг/мл). Отже, дуже низькі рівні 25(OH)D активують вісь ПТГ, що призводить до вторинного гіперпаратиреозу та втрати кісткової маси [36]. Метааналіз 12 досліджень (6 РКД) за участю 1285 пацієнтів з ожирінням, які отримували добавки вітаміну D після баріатричної хірургії, виявив значуще збільшення рівня 25(OH)D через 1 рік після втручання незалежно від дизайну дослідження, початкового рівня 25(OH)D, відсотка втрати маси тіла та дозування вітаміну D. До операції ДВД підтверджено в 54% пацієнтів, через 1 рік – у 31%; різниця в поширеності ДВД була значущою лише в РКД і за умови дозування засобів вітаміну D > 800 МО/добу [34].

Загалом ці дані не дають переконливого уявлення про статус вітаміну D після баріатричної хірургії через високу гетерогенність, невелику кількість включених досліджень і варіабельність стратегій застосування добавок. Імовірно, додавання вітаміну D у вищих дозових дозах може запобігти післяопераційному ДВД.



ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ D НА ПОКАЗНИКИ ОЖИРІННЯ ТА СУПУТНІ МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Результати нещодавно проведеного узагальненого метааналізу (включено 14 метааналізів високої

якості) свідчать, що додаткова терапія вітаміном D має незначний, але статистично достовірний вплив на зниження ІМТ (-0,11 кг/м²) та ОТ (-0,79 см) у дорослих з ожирінням порівняно з контрольною групою. Хоча зміни маси тіла та жирової маси не досягли статистичної значущості, антропометричні покращення можуть мати клінічне значення, особливо в пацієнтів з метаболічними порушеннями. Ефективність втручання залежала від дози, тривалості, віку пацієнтів і супутніх захворювань. Найвираженіший ефект спостерігався при дозах >5000 МО/день та тривалості до 16 тижнів, особливо в пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом. У пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) ефект був менш вираженим, що може бути пов'язано з недостатньою кількістю досліджень у цій групі. Можливі механізми дії охоплюють модуляцію запальної відповіді, регуляцію експресії VDR, вплив на гормональну регуляцію (лептин, грелін, інсулін) і апоптоз адипоцитів, а також опосередкований вплив на ліпогенез через кальцієвий обмін і зменшення секреції прозапальних цитокінів. У разі цукрового діабету 2-го типу й інсулінорезистентності вітамін D модулює експресію рецепторів інсуліну й адипонектину, що покращує глікемічний контроль; у пацієнтів з метаболічним синдромом – знижує рівні прозапальних цитокінів, зменшує ОТ і покращує чутливість до інсуліну; в жінок з СПКЯ – впливає на гормональний баланс, знижує рівень андрогенів і може покращувати репродуктивну функцію. Загалом вітамін D може розглядатися як допоміжний засіб у лікуванні ожиріння, особливо в пацієнтів з метаболічними порушеннями. Проте

для підтвердження ефективності потрібні високоякісні РКД з уніфікованими методами оцінювання, чітким контролем супутніх факторів і стратифікацією за рівнем 25(OH)D [38].



РЕКОМЕНДАЦІЇ НАСТАНОВ І КОНСЕНСУСІВ ЩОДО САПЛЕМЕНТАЦІЇ ВІТАМІНУ D В ЛЮДЕЙ З ОЖИРІННЯМ



Опублікована у 2024 р. консенсусна заява міжнародної групи експертів щодо оцінювання статусу вітаміну D та його саплементції рекомендує визначення рівня 25(OH)D в осіб з підвищеним ризиком ДВД, зокрема в людей з ожирінням. Експерти визнають, що ожиріння зменшує ефект від саплементції вітаміну D. Найприроднішим методом саплементції вважається щоденне пероральне приймання холекальциферолу, що демонструє високу ефективність, безпеку, позаскелетні переваги та зручність через відсутність потреби суворого моніторингу. Парентеральне введення можна розглядати після баріатричних утручань і в осіб з тяжкими синдромами мальабсорбції. Ергокальциферол вважається менш ефективним щодо підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, але може застосовуватися в певних клінічних ситуаціях. Кальцифедіол може бути рекомендований пацієнтам з ожирінням, синдромами мальабсорбції, дисфункцією CYP2R1 або за потреби швидкого підвищення 25(OH)D [10].

Оприлюднений у 2024 р. Український консенсус щодо діагностики та лікування ДВД у дорослих також відносить осіб з ожирінням до груп ризику ДВД, яким

ТАБЛИЦЯ 4. Рекомендації українського консенсусу 2024 р. щодо саплементції вітаміну D [14]

Категорія	Рекомендована саплементція
Практично здорові особи	Холекальциферол 800-2000 МО/добу (залежно від маси тіла) із жовтня до квітня
Люди похилого віку, тривала іммобілізація або перебування в стаціонарі з обмеженою функціональною активністю	Холекальциферол 800-2000 МО/добу протягом року
Жінки, які планують вагітність	Холекальциферол 800-2000 МО/добу до вагітності та впродовж вагітності й лактації
Пацієнти з хворобами чи станами, що впливають на метаболізм вітаміну D, зокрема пацієнти з ожирінням або після баріатричних утручань	Індивідуальний підбір профілактичної дози холекальциферолу (3000-5000 МО/добу; за потреби до 10 000 МО/добу) з індивідуальним моніторингом 25(OH)D у сироватці крові з досягненням і підтриманням його оптимального рівня
Пацієнти з підтвердженням ДВД (25(OH)D <50 нмоль/л, або <20 нг/мл) без захворювань і станів, що впливають на метаболізм вітаміну D	Холекальциферол 4000-7000 МО/добу 4-12 тижнів залежно від тяжкості ДВД й інших чинників ризику до досягнення рівня 25(OH)D 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл). Надалі для підтримання оптимального статусу вітаміну D застосовувати добові дози 800-2000 МО
Пацієнти з підтвердженням ДВД (25(OH)D <50 нмоль/л, або <20 нг/мл) із хворобами чи станами, що впливають на метаболізм вітаміну D	Холекальциферол до 10 000 МО/добу 4-12 тижнів залежно від тяжкості ДВД й інших чинників ризику до досягнення рівня 25(OH)D 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл). Надалі для підтримання оптимального статусу вітаміну D застосовувати добові дози 800-2000 МО



Рис. 2. Взаємозв'язки між ожирінням і дефіцитом вітаміну D

рекомендовано скринінг 25(OH)D. Для профілактики та лікування ДВД рекомендується віддавати перевагу пероральному застосуванню холекальциферолу щоденно або щотижнево; бажане дозування для різних категорій вказано в таблиці 4 [14].

ВИСНОВКИ

1. Поширеність ожиріння й гіповітамінозу D у світі неухильно зростає. Ці стани часто поєднуються через низку спільних чинників ризику та взаємних впливів (рис. 2).
2. Ожиріння й гіповітаміноз D підвищують ризик багатьох захворювань; у разі їх поєднання спостерігається синергічний негативний вплив зі збільшенням захворюваності та смертності.
3. Скринінг і подальший моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові показані пацієнтам з ожирінням, а також після баріатричних утручань.

4. Вітамін D може розглядатися як допоміжний засіб у лікуванні ожиріння, особливо в пацієнтів з метаболічними розладами, але дози саплементції мають бути вищими. Пацієнти, які перенесли баріатричні втручання, потребують індивідуального підходу до саплементції.

На фармацевтичному ринку України доступні ефективні вітчизняні лікарські засоби вітаміну D **Відеїн (виробник – АТ «Київський вітамінний завод»)** з кількома дозами холекальциферолу: 25 мкг (1000 МО), 50 мкг (2000 МО), 100 мкг (4000 МО) та 500 мкг (20 000 МО), що полегшує дозування для різних станів і вікових груп. Препарат Відеїн має оптимальне співвідношення вартість/кількість і показаний для лікування клінічно підтвердженого ДВД та профілактики ДВД у пацієнтів з високим ризиком, що відкриває додаткові можливості досягнення метаболічного здоров'я.