

Михно А.Г.¹, Солнцева А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Витамин D и метаболический статус у детей с разными формами ожирения

Витамин D рассматривается как один из возможных маркеров изменения метаболического статуса у детей с ожирением [1, 2]. В настоящее время остаются предметом дискуссии взаимосвязи уровней витамина D и адипоцитокинов, ОПГ, антропометрических индексов при детском ожирении [3]. В ряде исследований отмечена высокая распространенность дефицита витамина D при ожирении у взрослых и детей [1, 3, 4]. Представляет интерес работа Worthman J. с соавторами (2000) по определению концентрации витамина D до и после ультрафиолетового облучения у лиц с ожирением и нормальной массой тела. Авторами не отмечено значимых различий стартовых уровней витамина D в группах ожирения и контроля. Однако после ультрафиолетового облучения у пациентов с избыточной массой тела выявлено недостаточное увеличение витамина D по сравнению со здоровыми ($6,7 \pm 1,4$ нг/мл vs $15,3 \pm 2,1$ нг/мл, $p=0,0029$) [5]. Vimalaswaran K.S. (2013) зафиксировал, что каждые 10% роста ИМТ приводят к снижению на 4,2% в концентрации витамина D у взрослых [6].

В литературе обсуждается наличие обратной связи между концентрацией витамина D и окружностью талии, систолическим артериальным давлением (САД), инсулинорезистентностью, гликемией натощак, уровнем общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у детей, а также положительная связь между концентрацией витамина D и липопротеинов высокой плотности при ожирении (ЛПВП) [7, 8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 161 ребенка (89 мальчиков (ИМТ $31,68 \pm 4,67$ кг/м², возраст $14,26 \pm 2,04$ лет) и 72 девочки (ИМТ $30,30 \pm 4,65$ кг/м², возраст $14,43 \pm 2,49$ лет)) с разными формами ожирения (алиментарным,

морбидным) в возрасте от 9,6 до 17,9 лет, наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с 2016 по 2020 гг.

В зависимости от показателей ИМТ выделены подгруппы: морбидного ожирения (МО) (ИМТ $32,95 \pm 4,61$ кг/м², возраст $14,16 \pm 2,28$ лет) – 99 пациентов (58 мальчиков (ИМТ $33,95 \pm 4,52$ кг/м², возраст $14,17 \pm 2,04$ лет) и 41 девочка (ИМТ $32,92 \pm 4,46$ кг/м², возраст $14,12 \pm 2,65$ лет)); алиментарного ожирения (АО) (ИМТ $27,86 \pm 2,04$ кг/м², возраст $14,77 \pm 2,05$ лет) – 62 пациента (31 мальчик (ИМТ $27,67 \pm 2,11$ кг/м², возраст $14,59 \pm 2,00$ лет) и 31 девочка (ИМТ $28,04 \pm 1,98$ кг/м², возраст $14,96 \pm 2,11$ лет)).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие алиментарного ожирения (ИМТ 95–99-я перцентиль для пола и возраста) или морбидного ожирения (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста). Критерии исключения: наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группу контроля составили 84 пациента (45 мальчиков (ИМТ $20,35 \pm 2,08$ кг/м², возраст $13,91 \pm 2,99$ лет) и 39 девочек (ИМТ $19,79 \pm 2,36$ кг/м², возраст $14,73 \pm 2,40$ лет)) соответствующей стадии полового развития по Таннеру (ИМТ $20,09 \pm 2,21$ кг/м², возраст $14,29 \pm 2,75$ лет).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ 5–84-я перцентиль для возраста и пола). Критерии исключения: наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группы детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,572$; $p=0,45$) и возрасту ($U=9088,50$; $p=0,779$).

Проведена оценка антропометрических данных (масса, рост) с расчетом ИМТ, степени полового созревания по Таннеру, измерение САД и диастолического артериального давления (ДАД); лабораторное исследование показателей метаболического и гормонального статусов.

Выполнено определение глюкозы в цельной крови ферментативным методом на автоматическом анализаторе глюкозы «Biosen 5030» (Германия). Уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в капиллярной крови исследовали реагентами «Tosoh Corporation» (Япония) на анализаторе HCL – 723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%. Концентрацию инсулина выявляли иммунорадиометрическим анализом (IRMA) (Immunotech, Чехия). Величины витамина D, адипонектина, остеопротегерина в сыворотке крови определяли при помощи наборов «DRG Diagnostics» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Показатели лептина устанавливали с использованием иммуносорбентного анализа с ферментной

меткой (ELISA) наборов «DRG Diagnostics» (США) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора «Freeom evo 75», «TECAN» Austria GmbH.

Рассчитан индекс инсулинорезистентности (формула 1).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}}{22,5} \quad (1),$$

где показатель глюкозы приводится в ммоль/л, а показатель инсулина – в мкЕД/мл.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2003-2016, IBM SPSS Statistics 22. Проведена проверка соответствия данных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Распределение исследуемым признакам считали нормальным при $p > 0,05$. Применяли параметрические и непараметрические критерии, в зависимости от распределения. При нормальном распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни). Для описания связи между двумя количественными признаками использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r_p) (для нормального распределения) и Спирмена (r_s) (для распределения, отличного от нормального). Для расчета процентного соотношения использовали таблицы сопряженности. В зависимости от вида распределения характеристики были представлены в виде среднего значения ($m \pm 95\%$ ДИ), s (95% НГДИ–ВГДИ); медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ; UQ]. За уровень статистической значимости принимали вероятность $p = 0,05$ (95% уровень доверия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании зарегистрировано достоверное увеличение уровней инсулина у пациентов с АО (девочки 16,96 (9,90–19,20) мкЕД/мл; мальчики 18,07 (8,40–20,00) мкЕД/мл) и МО (девочки 21,56 (12,60–24,50) мкЕД/мл; мальчики 22,79 (12,75–25,40) мкЕД/мл) вне зависимости от пола в сравнении с группой контроля (девочки 8,35 (5,90–11,30) мкЕД/мл; мальчики 9,83 (7,90–11,40) мкЕД/мл) (девочки $U_{\text{АО-К}} = 228,00$; $p = 0,0001$; $U_{\text{МО-К}} = 276,00$; $p = 0,0001$; мальчики $U_{\text{АО-К}} = 493,50$; $p = 0,0001$; $U_{\text{МО-К}} = 641,00$; $p = 0,0001$). Половых отличий содержания инсулина в крови у детей АО ($U = 424,00$; $p = 0,43$) и МО ($U = 2866,00$; $p = 0,928$) не выявлено.

Показатели индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) у пациентов с АО (девочки 3,28 (1,97–3,94); мальчики 3,89 (1,75–4,27)) и МО (девочки 4,64 (2,37–5,32); мальчики 4,91 (2,55–5,46)) вне зависимости от пола и формы заболевания были достоверно выше значений сверстников контрольной группы (девочки 1,60 (0,99–2,18); мальчики 1,89 (1,53–2,30)) (девочки $U_{АО-К}=219,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=304,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=1050,50$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=592,50$; $p=0,0001$). Половых отличий уровней HOMA-IR в подгруппах ожирения не отмечено (АО $U=435,50$; $p=0,526$; МО $U=2793,00$; $p=0,05$).

У пациентов исследуемой группы зарегистрировано значимое снижение уровня витамина D в сыворотке крови в сравнении с группой контроля вне зависимости от пола (девочки АО 25,90 (22,53–30,58) vs 39,36 (32,00–45,94) нг/мл; $U=67,00$; $p=0,0001$; девочки МО 20,18 (15,22–25,60) vs 39,36 (32,00–45,94) нг/мл; $U=36,50$; $p=0,0001$; мальчики АО 27,57 (24,03–31,78) vs 36,12 (30,77–41,69) нг/мл; $U=161,50$; $p=0,0001$; мальчики МО 23,01 (17,94–28,89) vs 36,12 (30,77–41,69) нг/мл; $U=327,00$; $p=0,0001$). Полученные нами результаты совпадают с данными ряда исследователей. Так, по результатам Moschonis G. (2018) для детей с ожирением характерно содержание витамина D менее 50 нмоль/л по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела (60,5% vs 51,0%, $p=0,017$) [9]. Для пациентов с инсулинорезистентностью детского возраста свойственна более высокая распространенность недостаточности витамина D по сравнению с детьми без ожирения и без ИР (66,0% и 59,2% vs 49,8%, $p<0,05$) [9].

Нами установлено уменьшение показателей этого витамина у девочек МО в сравнении с АО ($U=318,50$; $p=0,002$) и у мальчиков МО относительно АО ($U=654,00$; $p=0,008$). В подгруппе МО в отличие от подгруппы АО ($U=219,50$; $p=0,479$) отмечены половые различия уровней витамина D, с более низкими значениями у девочек ($U=1693,00$; $p=0,039$). Полученные нами результаты аналогичны данным Earl S. (2005), согласно которым, содержание витамина D у пациентов с метаболическим синдромом в сыворотке было меньше по сравнению со здоровыми (67,1 нмоль/л (медиана 64,1 [диапазон 12,5–192,2]) и 75,9 нмоль/л (73,1 [8,7–227,9]) соответственно [10].

Szlagatys-Sidorkiewicz A. (2017) провели оценку долгосрочных эффектов восполнения витамина D у детей с ожирением и с дефицитом этого витамина [11]. Установлено, что низкие концентрации витамина D в крови у детей с ожирением могут быть результатом малого поступления витамина с пищей и недостаточного уровня физической нагрузки на свежем воздухе [12, 13, 14, 15].

В нашем исследовании у мальчиков с ожирением выявлена отрицательная корреляция значений витамина D и инсулина ($r_s = -0,603$, $p = 0,029$). У девочек МО установлена обратная связь уровней витамина D и HOMA-IR ($r_s = -0,620$; $p = 0,008$), инсулина ($r_s = -0,597$, $p = 0,011$).

Нами зарегистрировано статистически значимое уменьшение показателей адипонектина у девочек (15,14 (9,31–20,91) нг/мл) и мальчиков (16,96 (11,68–20,24) нг/мл) МО по сравнению с контролем (девочки 26,73 (17,42–35,51) нг/мл; мальчики 28,19 (19,93–29,93) нг/мл) (девочки $U_{MO-K} = 122,00$; $p = 0,0001$; мальчики $U_{MO-K} = 191,00$; $p = 0,0001$), в отличие от пациентов АО, у которых различий данного гормона не зафиксировано. Выявлено достоверное снижение уровней адипонектина у девочек МО ($U = 79,00$; $p = 0,002$) в сравнении со сверстницами АО (24,84 (19,74–34,04) нг/мл). У девочек АО относительно мальчиков установлено увеличение показателей этого гормона ($U = 58,50$; $p = 0,017$), при отсутствии изменений у детей МО ($U = 643,50$; $p = 0,229$). По данным Walker G.E. (2014), у детей с ожирением и дефицитом витамина D снижены уровни адипонектина [16]. В исследовании ученого группа детей с ожирением была разделена на две подгруппы – с выраженным дефицитом витамина ($25OHD < 15$ нг/мл, $n = 18$) и с нормой ($25OHD > 30$ нг/мл, $n = 24$). У детей с ожирением и дефицитом витамина D в крови установлено статистически достоверное уменьшение уровня адипонектина [16]. В нашей работе у мальчиков АО найдена прямая связь значений витамина D и адипонектина ($r_s = 0,934$, $p = 0,005$).

Нами выявлено достоверное увеличение концентрации лептина у пациентов с АО (девочки 28,77 (14,86–37,99) нг/мл; мальчики 27,82 (15,63–36,94) нг/мл) и МО (девочки 26,82 (17,16–32,14) нг/мл; мальчики 28,42 (13,79–36,58) нг/мл) относительно контрольной группы (девочки 5,94 (3,81–8,62) нг/мл; мальчики 4,15 (0,95–6,82) нг/мл) (девочки $U_{AO-K} = 25,00$; $p = 0,0001$; $U_{MO-K} = 81,00$; $p = 0,0001$; мальчики $U_{AO-K} = 9,00$; $p = 0,0001$; $U_{MO-K} = 83,00$; $p = 0,0001$). Половых (АО $U = 89,00$; $p = 0,543$; МО $U = 822,50$; $p = 0,891$) и межгрупповых отличий концентрации лептина крови у пациентов АО и МО не установлено (девочки $U_{AO-MO} = 120,00$; $p = 0,528$; мальчики $U_{AO-MO} = 610,50$; $p = 0,907$). Представляют интерес результаты работы Makariou S. E. (2020), согласно которым у детей с ожирением отмечено снижение уровня витамина D (12,0 (3,0–36,0) нг/мл vs 34,0 (10,0–69,0) нг/мл, $p < 0,001$) относительно здоровых сверстников [17]. В группе ожирения установлено увеличение показателей лептина в сыворотке крови (36 (7–105) нг/мл vs 8 (1–27) нг/мл $p < 0,001$) в сравнении со сверстниками с нормальной массой тела [17]. У детей с ожирением и дефицитом витамина D выявлена отрицательная взаимосвязь витамина D и лептина ($r = -0,340$, $p = 0,009$) [17].

В ходе нашей работы выявлено достоверное увеличение содержания ОПГ у пациентов исследуемой группы в сравнении со здоровыми

сверстниками (девочки АО 259,73 (193,60–335,92) vs 204,05 (148,70–245,36) нг/мл; $U=102,00$; $p=0,034$; девочки МО 312,53 (248,50–388,67) vs 204,05 (148,70–245,36) нг/мл; $U=117,00$; $p=0,0001$; мальчики АО 258,20 (200,85–323,28) vs 189,02 (122,36–234,98) нг/мл; $U=90,00$; $p=0,014$; мальчики МО 288,74 (238,68–333,77) vs 189,02 (122,36–234,98) нг/мл; $U=190,00$; $p=0,0001$). Выявлено статистически значимое повышение показателей ОПГ у девочек МО относительно АО ($U=122,00$; $p=0,024$) в отличие от мальчиков с разными формами ожирения. Половых отличий по данным ОПГ у детей с АО и МО в нашем исследовании не обнаружено. В работе Monseu M. (2016) установлено увеличение уровня ОПГ в сыворотке у пациентов с жировым гепатозом [18]. По данным Niu Y. (2015), у взрослых с сахарным диабетом и нарушением толерантности к углеводам выявлен высокий уровень ОПГ в сравнении со здоровыми [19]. У детей с ожирением наблюдается положительная корреляция ОПГ с инсулинорезистентностью [20]. В своей работе Kotanidou E.P. (2019) определял уровни ОПГ в сыворотке крови у 85 детей с ожирением в возрасте 5–17 лет. Отмечено увеличение уровня ОПГ у подростков с ожирением и с ИР по сравнению с контролем ($p < 0,001$) [21]. По нашим данным выявлена отрицательная связь между показателями витамина D и ОПГ ($r_s = -0,513$; $p=0,004$) у детей исследуемой группы.

Censani M. (2018) в своей работе определил, что у детей с концентрацией витамина D < 20 нг/мл отмечено увеличение соотношений триглицеридов (ТГ)/ЛПВП ($3,09 \pm 2,26$ против $1,82 \pm 1,18$, $p=0,03$) и общего холестерина (ОХ)/ЛПВП ($4,23 \pm 1,23$ против $3,40 \pm 1,05$, $p < 0,01$), повышение ОХ ($184,15 \pm 40,19$ мг/дл против $158,89 \pm 30,10$ мг/дл, $p < 0,01$) и рост ТГ ($134,76 \pm 47,32$ мг/дл против $78,93 \pm 37,46$ мг/дл, $p < 0,03$) относительно сверстников с содержанием витамина D в крови ≥ 20 нг/мл [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено статистически значимое снижение уровня витамина D у детей пубертатного возраста вне зависимости от формы ожирения и пола (девочки $U_{АО-К}=67,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=36,50$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=161,50$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=327,00$; $p=0,0001$) в сравнении с группой контроля.

Выявлен статистически достоверный рост показателей лептина у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой (девочки $U_{АО-К}=25,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=81,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=9,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=83,00$; $p=0,0001$).

У детей МО зарегистрировано достоверное снижение концентрации адипонектина по сравнению с контролем (девочки $U_{МО-К}=122,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=191,00$; $p=0,0001$), в отличие от пациентов АО, у которых различий данного гормона не зарегистрировано.

Выявлено значимое повышение показателей ОПГ у девочек МО в сравнении с АО ($U=122,00$; $p=0,024$). Определено статистически значимое увеличение содержания ОПГ у детей пубертатного возраста вне зависимости от формы ожирения в сравнении со здоровыми сверстниками (девочки $U_{\text{АО-К}}=102,00$; $p=0,034$; девочки $U_{\text{МО-К}}=117,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{\text{АО-К}}=90,00$; $p=0,014$; мальчики $U_{\text{МО-К}}=190,00$; $p=0,0001$).

Установлена отрицательная связь между показателями витамина D и ОПГ ($r_s = -0,513$; $p=0,004$) у детей исследуемой группы. У мальчиков с ожирением выявлена отрицательная корреляция значений витамина D и инсулина (ИРИ) ($r_s = -0,603$, $p=0,029$). У девочек МО установлена обратная связь уровней витамина D и НОМА-IR ($r_s = -0,620$; $p=0,008$), ИРИ ($r_s = -0,597$, $p=0,011$). У мальчиков АО найдена прямая связь значений витамина D и адипонектина ($r_s = 0,934$, $p=0,005$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Mikhno H.R., Solntseva A.V. (2019) The role of osteoprotegerin in the development of metabolic disorders. *Meditinskije novosti*, no 10, pp. 9–12.
2. Kiess W, Penke M, Sergeyev E, Neef M, Adler M, Gausche R, et al. (2015) Childhood obesity at the crossroads. *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol.28, pp. 481–484.
3. Kuroda Y, Maruyama K, Fujii H, Sugawara I, Ko SBH, Yasuda H, et al. (2016) Osteoprotegerin Regulates Pancreatic β -Cell Homeostasis upon Microbial Invasion. *PLoS ONE*, vol. 11, no 1, pp. 1–16.
4. Kuprienko N.B., Smirnova N.N. (2015) Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children. "Arterial Hypertension", vol. 21, no 1, pp.48-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-1-48-58>
5. Wacker M., Holick M. F. (2013) Vitamin D — effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, vol.5, no 1, pp.111–148.
6. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. (2013) Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, vol. 10, no 2, e1001383. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
7. Aypak C, Turedi O, Yuce A. (2014) The association of vitamin D status with cardiometabolic risk factors, obesity and puberty in children. *Eur J Pediatr*, no 173, pp. 367–373.
8. Verrijn Stuart AA, van Summeren M, Rakhshandehroo M, Nuboor R, de Boer FK, et al. (2014) Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes*, no 38, pp.46–52.
9. Moschos G, Androutsos O, Hulshof T, Dracopoulou M, Chrousos GP, Manios Y. (2018) Vitamin D insufficiency is associated with insulin resistance independently of obesity in primary schoolchildren. The healthy growth study. *Pediatr Diabetes*, vol. 19, no 5, pp. 866–873. doi: 10.1111/pedi.12678.
10. Earl S, Ford, Umed A, Ajani, Lisa C, McGuire, Simin Liu (2005) Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes care*. Vol 28 (5), pp 1228–1230.
11. Szlagaty-Sidorkiewicz A., Brzeziński M., Jankowska A. et al. (2017) Long-term effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient obese children participating in an integrated weight-loss programme (a double-blind placebo-controlled study) — rationale for the study design. *BMC Pediatrics*, vol.17, no 1, pp.97. doi: 10.1186/s12887-017-0851-7.
12. Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, et al. (2013) Serum 25-hydroxyvitamin D levels obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 23, pp.785–791.
13. Sioen I, Mouratidou T, Kaufman JM, Bammann K, Michels N, Piget I, et al. (2012) IDEFICS consortium. Determinants of vitamin D status in young children: results from the Belgian arm of the IDEFICS study. *Public Health Nutr*, vol.15, pp.1093–1099.
14. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. (2003) Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of northern Norway. *J Nutr*, vol. 133, pp.102–106.
15. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, Schumaker T. (2018) Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity. *Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity*. *Global pediatric health*, 5, 2333794X17751773. <https://doi.org/10.1177/2333794X17751773>
16. Walker GE, Ricotti R. (2014) Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*, vol.9, e83685.
17. Makariou, S. E., Challa, A., Siomou, E., Tellis, C., Tselepis, A., Elisaf, M., & Liberopoulos, E. (2020). Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in Greek adolescents with obesity - the effect of vitamin D supplementation: a pilot study. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 5, e64–e71. <https://doi.org/10.5114/amsad.2020.95569>
18. Monsieu M, Dubois S, Boursier J, Aubé C, Gagnadoux F, Lefthériotis G, et al. (2016) Osteoprotegerin levels are associated with liver fat and liver markers in dysmetabolic adults. *Diabetes Metab*, vol. 42, no 5, pp.364–367.
19. Niu Y, Yang Z, Li X, Zhang W, Lu S, Zhang H, et al. (2015) Association of osteoprotegerin with impaired glucose regulation and microalbuminuria: the REACTION study. *BMC Endocr Disord*, vol.15, no 1, pp.75.
20. Sulliburska J, Bogdanski P, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W. (2013) The association of insulin resistance with serum osteoprotegerin in obese adolescents. *J Physiol Biochem*, vol 69, no 4, pp. 847–53.
21. Kotanidou EP, Kotanidis CP, Giza S, Serbis A, Tsinopoulou VR, Karalazou P, Tzimigiorgis G, Galli-Tsinopoulou A. Osteoprotegerin increases parallel to insulin resistance in obese adolescents. *Endocr Res*. 2019 Feb-May;44(1-2):9-15. doi: 10.1080/07435800.2018.1480630. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877745.

Контакты: mikhno.anna@gmail.com