

JAKUB SKIBIŃSKI<sup>1</sup>, PAULINA PRUSZKOWSKA-PRZYBYLSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student kierunku Mikrobiologia  
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytet Łódzki  
Banacha 12/16, 90-237 Łódź

<sup>2</sup>Katedra Antropologii  
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytet Łódzki  
Banacha 12/16, 90-237 Łódź  
E-mail: jk.skibinski@gmail.com  
paulina.pruszkowska@biol.uni.lodz.pl

## ZALEŻNOŚCI MIĘDZY POZIOMEM WITAMINY D A ILOŚCIĄ TKANKI TŁUSZCZOWEJ CZŁOWIEKA

### WSTĘP

Witamina D<sub>3</sub> (wit. D) znana jako cholekalcyferol, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej organizmu, wpływając na prawidłowe procesy mineralizacji tkanki kostnej (SASSI i współaut. 2018). W związku z odkryciem receptora dla wit. D (VDR) i enzymu 1- $\alpha$ -hydroksylazy, których ekspresję poza układem kostnym obserwuje się np. w komórkach jelita czy płytkach krwi (D'AMELIO i współaut. 2012), w dotychczasowych badaniach podkreśla się plejotropowe działanie wit. D. Może mieć to swoje odzwierciedlenie w potencjalnym wpływie tej witaminy na układ immunologiczny, mięśniowy i krwionośny (WILSON i współaut. 2017). Nieprawidłowa dieta i unikanie bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne spowodowane trybem życia lub porą roku, może być powodem powstawania niedoborów wit. D w organizmie. Niedobory te związane są przede wszystkim ze wzrostem ryzyka wystąpienia schorzeń układu kostnego, tj. rozwoju osteoporozy u dorosłych, natomiast znaczna część przeprowadzonych dotychczas badań, odnosi się głównie do powiązań między poziomem wit. D w organizmie a powstawaniem zaburzeń metabolicznych prowadzących do powstania cukrzycy typu I, chorób nowotworowych i autoimmunologicznych (KURYŁOWICZ i współaut. 2007, KUPISZ-URBAŃSKA i GALUS 2011).

Najnowsze doniesienia sugerują, że wahania poziomu wit. D, mogą wywoływać zmiany w składzie ciała u ludzi, prowadząc np. do zwiększania masy tkanki tłuszczowej (KRASIŃSKA i SKOWROŃSKA 2014, WALSH i współaut. 2017).

### SYNTEZA WITAMINY D

Podstawowe działanie wit. D opiera się na występowaniu jej dwóch form chemicznych: D<sub>2</sub>, tzw. ergokalcyferolu, oraz D<sub>3</sub>, czyli cholekalcyferolu. Forma D<sub>3</sub> cechuje się wyższą aktywnością biologiczną od formy D<sub>2</sub> (PRENTICE i współaut. 2008). Witamina D jest związkiem dobrze rozpuszczalnym w tłuszczach, a jej źródłem w codziennej diecie mogą być tłuste ryby, jaja i nabiał. Ze względu na jej ograniczone występowanie w żywności, ludzki organizm ewolucyjnie wykształcił proces jej wytwarzania na drodze dwuetapowej syntezy skórnej (WALICKA i współaut. 2019).

Proces syntezy wit. D zachodzi podczas bezpośredniego naświetlania skóry promieniami słonecznymi, w których skład wchodzi m.in. promieniowanie UVB o długości fali 290-315 nm (WILSON i współaut. 2017). W keratynocytach pod wpływem promieniowania UVB pochodna cholesterolu o właściwościach prowitaminy D<sub>3</sub> (7-dehydrocholesterol) przekształcana jest do prewitaminy D, która

po termicznej izomeryzacji podlega przemianom we właściwą formę witaminy D - cholekalcyferol (PŁUDOWSKI i współaut. 2018). W przypadku przyjmowania wit. D dostarczanej wraz z pokarmem lub w formie suplementów diety, jest ona wchłaniania z jelita cienkiego i za pomocą chylomikronów przedostaje się do układu limfatycznego, skąd transportowana jest do żyły głównej i trafia do wątroby (JONES 2012, JONES i współaut. 2012, 2014).

Witamina D powstała na drodze syntezy skórnej lub dostarczana z żywnością nie wykazuje aktywności biologicznej. Za pomocą białek wiążących witaminę D (ang. binding vitamin D protein, DBP), jej nieaktywna forma transportowana jest do wątroby, gdzie za pośrednictwem 25-hydroksylazy  $D_3$  (CYP2R1) ulega hydroksylacji i przekształceniu w formę 25-hydroksywitaminy D ( $25(OH)D_3$ ). Forma  $25(OH)D_3$  krążąc po ustroju odzwierciedla stężenie w osoczu i jest swoistym biomarkerem poziomu witaminy D, wykorzystywanym podczas oznaczania jej poziomu. Początkowo, powstała w wątrobie forma  $25(OH)D_3$  (kalcyfediol) ulega wiązaniu z DBP i wykrywalna jest w surowicy. W następnym etapie, forma  $25(OH)D_3$  związana z DBP trafia do nerek, gdzie przy pomocy enzymu 1- $\alpha$ -hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) ulega hydroksylacji do aktywnej postaci hormonalnej  $1,25(OH)_2D_3$ , zwanej kalcytriolem (KRASINSKA i SKOWROŃSKA 2014, MARCINKOWSKA i współaut. 2019). Poza komórkami nerek, ekspresję genu *CYP27B1* kodującego 1- $\alpha$ -hydroksylazę obserwuje się również w komórkach płuc, tkance kostnej, wątrobie, łożysku, a także w skórze (GALANT i współaut. 2016). Obecność kalcytriolu została potwierdzona również w komórkach  $\beta$  wysp trzustkowych, mięśniach gładkich i w śródbłonku naczyń krwionośnych (ŻUKOWSKA-SZCZECHOWSKA i KISZKA 2011).

W nerkach, poza przemianą wit. D do formy  $1,25(OH)_2D_3$  przy udziale CYP27B1, dochodzi również do jej przemiany w formę  $24,25(OH)_2D_3$  za pomocą jednego z mitochondrialnych enzymów cytochromu P450 błony wewnętrznej (CYP24A1). Enzym ten, poza hydroksylacją formy  $25(OH)D_3$ , może również hydroksylować formę  $1,25(OH)_2D_3$ , a jego obecność obserwuje się we wszystkich komórkach z obecnym receptorem VDR. CYP24A1 wpływa także na modulację poziomu krążącego  $1,25(OH)_2D_3$  w tkankach docelowych dla wit. D (np. w tkance kostnej), co zapewnia jego prawidłową odpowiedź po przyłączeniu się do receptora VDR oraz kontroluje jego ilość w organizmie na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego (SHINKI i współaut. 1992, OHYAMA i współaut. 1993, JONES 2012, JONES i współaut. 2012).

W tkankach  $1,25(OH)_2D_3$  ulega odłączeniu od DBP i wiąże się z wewnątrzkomórkowym receptorem VDR. Następnie powstały kompleks kalcytriol-receptor VDR wiąże się z receptorami retinowymi RXR, tworząc heterodimer. Nowopowstały kompleks heterodimeru pozwala na wiązanie czynników i koaktywatorów transkrypcyjnych (np. koaktywatora receptora jądrowego 1) ze specyficznymi sekwencjami DNA, co wpływa na regulację metabolizmu poszczególnych komórek. W konsekwencji, może dochodzić do regulacji procesów transkrypcyjnych, obejmującej aktywację ponad 900 genów. Może mieć to swoje odzwierciedlenie np. w procesie kierunkowania odpowiedzi odpornościowej organizmu. W badaniach wykazano, że wit. D jest w stanie wpływać hamująco na procesy odporności nabytej, przy jednoczesnym promowaniu mechanizmów odporności wrodzonej. Jednym z przykładów takich właściwości jest zdolność wit. D do indukcji katelicydyny, peptydu o charakterze bakteriobójczym, który obecny jest w komórkach nabłonka. Zaobserwowano również wpływ wit. D na prawidłowe różnicowanie komórek organizmu, np. keratynocytów, a także zdolność do indukcji szlaków apoptozy w różnych komórkach zmienionych nowotworowo (JONES i współaut. 2012, 2014; CHRISTAKOS i współaut. 2016). W przypadku jej aktywności metabolicznej udowodniono, iż  $1,25(OH)_2D_3$  jest w stanie wspomagać np. wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$ -trzustki ze względu na obecność w nich receptora VDR (BIKLE 2014).

Efektywność syntezy wit. D drogą skórną zależy głównie od stopnia pigmentacji skóry i wieku danej osoby. Dla ludności Europy Środkowej, 15-minutowa ekspozycja na promieniowanie słoneczne 2-3 razy w tygodniu, z odkryciem przedramion i kończyn dolnych, jest optymalnym warunkiem do syntezy wystarczającej ilości wit. D. Najlepsze efekty syntezy skórnej uzyskuje się w słoneczne dni, pomiędzy godziną 10 a 15, przy braku stosowania kremów z filtrem, chroniących skórę przed promieniowaniem UV (PŁUDOWSKI i współaut. 2013).

## RECEPTOR VDR

Receptor VDR zbudowany jest z 427 aminokwasów i składa się z trzech głównych domen. Pierwsza, to N-końcowa domena wiążąca DNA (DBD), posiadająca dwa palce cynkowe, które wiążą się z odpowiednimi rowkami DNA reagującymi na przyłączenie wit. D. Druga, to C-końcowa domena wiążąca się z ligandem (LBD), trzecią zaś stanowi elastyczny region zawiasowy, który łączy DBD z LBD (HAUSSLER i współaut. 2011, BIKLE 2014).

Obecność receptora dla wit. D pośredniczy w działaniu biologicznej aktywnej formy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i występuje w większości komórek organizmu, m.in. w komórkach nerek, układu odpornościowego czy nawet w adipocytach. Występowanie VDR w tak różnorodnej grupie komórek warunkuje wielokierunkowy mechanizm działania wit. D. Najsilniejszą ekspresję VDR obserwuje się w tkance kostnej, komórkach nerek i jelita, a także w gruczołach przytarczycznych, co jest bezpośrednio związane z utrzymaniem homeostazy wapniowo-fosforanowej organizmu (WANG i współaut. 2012, MAESTRO i współaut. 2016). VDR należy do grupy receptorów steroidowych, podobnie jak receptory hormonów płciowych, kwasu retinowego i steroidów kory nadnerczy (MARGOLIS i CHRISTAKOS 2010).

Działanie receptora VDR w jądrze komórkowym jest ściśle związane z regulacją ekspresji genów, których produkty wpływają na funkcje biologiczne danej komórki i regulują homeostazę mineralną organizmu (PIKE i współaut. 2017). Aktywacja receptora VDR wiąże się z ich wpływem na regulację procesów wzrostu komórkowego, proliferację, regulację procesów apoptozy i aktywację komórek immunokompetentnych (PEELEN i współaut. 2011).

Ekspresja receptorów VDR w adipocytach jest związana z procesami regulującymi metabolizm energetyczny komórek oraz może być związana z występowaniem otyłości u ludzi (WYSOCZAŃSKA-KLACZYŃSKA i współaut. 2018)

U myszy, u których wprowadzono ludzki gen *hVDR* obserwowano otyłość, natomiast myszy pozbawione genu *VRD* wykazywały spadek masy ciała, przy zachowaniu identycznego sposobu ich odżywiania, co potwierdziło rolę tego receptora w zwiększeniu masy tkanki tłuszczowej (PELCZYŃSKA i współaut. 2017).

#### WZAJEMNA KORELACJA MIĘDZY TKANKĄ TŁUSZCZOWĄ A WIT. D

Tkanka tłuszczowa powstaje na drodze adipogenezy. Pod wpływem czynników wzrostowych i hormonów mezyngemalne komórki macierzyste przekształcają się w pre-adipocyty, a następnie różnicują w adipocyty, które, ulegając zmianom biochemicznym i morfologicznym, osiągają dojrzałość funkcjonalną. Rolą dojrzałych adipocytów jest synteza trójglicerydów, odpowiadanie na insulinę i produkcja adipokina (WOOD 2008).

Tkanka tłuszczowa w organizmie człowieka uważana jest za główny magazyn witaminy D. W adipocytach, dzięki obecności VDR, wit. D jest w stanie wpływać na regulację ekspresji genów w tych komórkach i regulować

procesy apoptozy. Witamina D wpływa także na regulację ekspresji genów związanych z adipogenezą, procesami zapalnymi, stresem oksydacyjnym i metabolizmem dojrzałych adipocytów (RUIZ-OJEDA i współaut. 2018). Uczestniczy ona również w regulacji metabolizmu energetycznego poprzez kontrolowanie ekspresji termogeniny, czyli białka obecnego w wewnętrznej błonie mitochondriów w brunatnej tkance tłuszczowej. Termogenina stanowi marker brunatnej tkanki tłuszczowej i, biorąc udział w termogenezie bezdrżeniowej, odpowiada za powstawanie energii w postaci ciepła (ABBAS 2017; STOSIO i współaut. 2016).

#### WPLYW STEŻENIA WITAMINY D NA MASĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Szacuje się, że niedobory wit. D notuje się nawet u 1 miliarda osób na świecie, z czego np. w Stanach Zjednoczonych największe jej niedobory notowane są u dzieci w wieku 6-18 lat z nadwagą i ze zdiagnozowaną otyłością znacznego stopnia. Korelacja między niskimi stężeniami wit. D a występowaniem otyłości u ludzi została potwierdzona wieloma badaniami, natomiast nie do końca znane są mechanizmy tego zjawiska (KRASIŃSKA i SKOWROŃSKA 2014).

Według najnowszych ustaleń Światowej Organizacji Zdrowia, do końca 2020 r. liczba dzieci z nadwagą i otyłych wzrośnie do 9,1%. Podwyższony wskaźnik BMI (ang. body mass index) w wieku dziecięcym może skutkować rozwojem cukrzycy typu II i chorób układu krążenia w życiu dorosłym (PARK i współaut. 2012, MAJORCZYK i współaut. 2016).

U dorosłych wystąpienie nadwagi definiowane jest wartością wskaźnika BMI powyżej  $25 \text{ kg/m}^2$ , w przypadku otyłości wskaźnik BMI musi być większy bądź równy  $30 \text{ kg/m}^2$ . Szacuje się, że przy obecnym trendzie występowania otyłości, do 2030 r. u 38% populacji światowej zostanie stwierdzona nadwaga, natomiast u 20% zdiagnozuje się otyłość (SMITH i SMITH 2016).

Poza czynnikami środowiskowymi, złym sposobem żywienia oraz brakiem aktywności fizycznej i występowaniem chorób współistniejących, otyłość może być determinowana czynnikami genetycznymi. Geny, których warianty mogą sprzyjać rozwojowi otyłości to m.in.: *LEP*, *FTO* (ang. fat mass and obesity associated gene), *TMEM18*, *GNPDA2* i *VDR* (LOOS i BOUCHARD 2008, MAJORCZYK i współaut. 2016).

Dane literaturowe mówiące o związku między występowaniem otyłości a wit. D sugerują, że istnieją dwa procesy odpowiedzialne za występowanie tej zależności. Pierwszy dotyczy mechanizmów związanych z wpły-

wem wit. D na ekspresję genów w komórkach, drugi - przekazywania sygnałów w komórce, bez wywierania wpływu na ekspresję genów (MAJORCZYK i współaut. 2016). Większość publikowanych wyników badań podkreśla jednak rolę genów odpowiedzialnych np. za szlak metaboliczny wit. D, samo jej działanie, a także genów kodujących min.: DBP (*DBP/CG*), VDR, 25-hydroksylazę (*CYP2R1*), reduktazę 7-dehydrocholesterolu (*DHCR7*), receptor RXR (*RXR*), receptory wapniowe (*CASR*) oraz innych genów: *CYP27B1*, *CYP24A1*, *NPY*, *FOXA2*, *SSTR4*, *IVL* (RUIZ-OJEDA i współaut. 2018). Wymienione geny wpływają min. na etapy poprzedzające syntezę samego 25(OH) $D_3$ , aktywację wit. D, produkcję i sprzężanie 25(OH) $D_3$  z VDB oraz syntezę receptorów i białek koaktywujących wiązanie wit. D z VDR (JOLLIFFE i współaut. 2016, RUIZ-OJEDA i współaut. 2018).

#### PRAWIDŁOWE STEŻENIE WITAMINY D W ORGANIZMIE

Podczas oznaczeń stężenia wit. D przyjęto, iż wartość 25(OH) $D_3$  w surowicy w granicach od 75 do 125 nmol/L (30-50 ng/mL) jest stężeniem optymalnym, a profilaktyczna suplementacja ustalana przez lekarza musi być dostosowana do wieku pacjenta, pory roku, trybu życia i współistnienia chorób. Wartości poniżej 75 nmol/L ( $\leq 30$  ng/mL) klasyfikowane są jako stężenie suboptymalne i wymagają zwiększenia suplementacji wit. D o 50% wartości dawki poprzedniej lub jej wprowadzenia w przypadku braku wcześniejszego stosowania. Wartości poniżej 50 nmol/L ( $\leq 20$  ng/mL) uważane są za stężenia świadczące o znacznym niedoborze i wymagają zwiększenia obecnej suplementacji o 100% dawki poprzedniej. Oznaczone stężenia poniżej 25 nmol/L ( $\leq 10$  ng/mL) świadczą o ciężkich niedoborach prowadzących do powstawania deformacji kości, krzywicy u dzieci i osteomalacji u osób dorosłych (RUSIŃSKA i współaut. 2018). W rekomendacjach dla Europy Środkowej dotyczących profilaktyki niedoborów wit. D, dla osób dorosłych zaleca się przyjmowanie cholekalcyferolu w ilości 800-2000 j.m. dziennie (jednostki międzynarodowe; ang. international unit, IU), odpowiadające ilości 20-50  $\mu$ g cholekalcyferolu. Dla osób otyłych dawka suplementacji powinna być zwiększona odpowiednio od 1600 do 4000 j.m., zależnie od stopnia otyłości. W przypadku leczenia ciężkich niedoborów wit. D zaleca się stosowanie dawki od 2000-6000 j.m. na dobę, w zależności od wieku (PŁUDOWSKI i współaut. 2018, RUSIŃSKA i współaut. 2018).

#### ZWIEKSZONA MASA CIAŁA I NIEDOBORY WIT. D – HIPOTEZY ZWIĄZANE Z NIEDOBOREM WIT. U OSÓB Z OTYŁOŚCIĄ

Jak już wspomniano, u pacjentów, u których poziom wit. D w surowicy wykazuje wyraźne niedobory lub wartości poniżej normy, coraz częściej obserwuje się występowanie chorób metabolicznych i otyłości, czego mechanizm nadal nie jest znany. Jednym z wyjaśnień może być hipoteza sekwestracji, czyli odkładania wit. D w tkance tłuszczowej, lub negatywnego oddziaływania na układ dokrewny wywieranego przez zwiększoną ilość krążącego 1,25(OH) $D_3$  (POURSHAHIDI 2015). Według SAVASTANO i współaut. (2017), problemowi otyłości i niedoborom wit. D nadano rangę epidemii o zasięgu światowym. Przy założeniu, że osoby otyłe prowadzą bardziej siedzący tryb życia i wykazują mniejszą aktywność na świeżym powietrzu, może skutkować to występowaniem obniżonej wydajności syntezy skórnej wit. D w ich organizmie (MARKS 2020).

W badaniach po raz kolejny zwraca się szczególną uwagę na fakt sekwestracji wit. D w tkance tłuszczowej. Co więcej, niektóre badania wskazujące obniżony poziom wit. D sugerują, że jest ona rozpuszczana w nadmiarze tkanki tłuszczowej u osób otyłych (CARRELLI i współaut. 2017). Wykazano również, że tkanka ta pełni rolę swoistego regulatora zapobiegającego nadmiernemu i niekontrolowanemu powstawaniu 25(OH) $D_3$  w wątrobie. Dodatkowo u osób z nadmierną masą ciała, odnotowuje się wzmożoną syntezę aktywnego metabolitu wit. D. (1,25(OH) $D_2$ ) w nerkach, który w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego może hamować produkcję 25(OH) $D_3$  w wątrobie. Wobec czego można wnioskować, że nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie może wpływać negatywnie na poziom wit. D (ŁUPIŃSKA i CHLEBNA-SOKÓŁ 2016, SAVASTANO i współaut. 2017, MARKS 2020).

Istnieje również założenie dotyczące zmniejszonej ekspresji enzymów aktywujących wit. D, tj. 1 $\alpha$ -hydroksylazy i 25-hydroksylazy w komórkach tkanki tłuszczowej u osób otyłych, w porównaniu do prawidłowej masy ciała, co może wpływać na ilość dostępnej wit. D w organizmie (WAMBERG i współaut. 2013).

Badania zespołu ŁUPIŃSKIEJ i CHLEBNEJ-SOKÓŁ (2016) przeprowadzone na grupie 80 dzieci wykazały, iż niedobory wit. D częściej występowały u pacjentów z otyłością i nadwagą niż w przypadku pacjentów o prawidłowej masie ciała. Obserwowano ujemną korelację między masą ciała, masą tkanki tłuszczowej a stężeniem wit. D w surowicy. W każdej z badanych grup występował nie-

dobór wit. D, co wymaga podjęcia działań w postaci jej suplementacji oraz popularyzacji informacji o roli wit. D w organizmie człowieka. Obserwuje się istotną statystycznie zależność pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej, masą ciała a stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub>, co dodatkowo potwierdza, że otyłość może być spowodowana m.in. niedoborami wit. D (ŁUPIŃSKA i CHLEBNA-SOKÓŁ 2016). Metaanaliza przeprowadzona w 2015 r. przez PEREIRA-SANTOS i współaut. wykazała, iż występowanie niedoborów wit. D u osób otyłych i z nadwagą było wyższe odpowiednio o 35% i 24% w porównaniu z osobami bez niedoborów, bez względu na grupę wiekową.

#### WITAMINA D JAKO CZYNNIK ZMNIEJSZAJĄCY ILOŚĆ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

W badaniach *in vitro* udowodniono, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> może wpływać na masę tkanki tłuszczowej poprzez hamowanie adipogenywnych czynników transkrypcyjnych (tj. C/EBPβ odpowiedzialnego za wiązanie się z sekwencją regulatorową CCATT; PPARγ, czynnika dla receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów, oraz SREBP 1, czyli białka wiążącego element regulatorowy steroli 1) i zatrzymywanie akumulacji lipidów w adipocytach. Dodatkowo 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> powoduje zwiększenie poziomu mRNA genu *Insig-2*, który odpowiada za blokowanie syntezy kwasów tłuszczowych w dojrzałych adipocytach oraz hamuje różnicowanie preadipocytów do adipocytów, zapobiegając powstawaniu nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej (DING i współaut. 2012)

Badania na modelach szczurzych dowiodły, że u osobników z niedoborami wit. D obserwowano mniejszą masę ciała i ilość tłuszczu, co stanowi odwrotność wcześniejszej stawianej hipotezy, świadczącej o zwiększonej objętości tkanki tłuszczowej powiązanej z obniżonym poziomem wit. D u ludzi. Ponadto, odnotowano niski poziom leptyny, który jednocześnie odzwierciedla ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. Zauważono także, że osobniki z niedoborami wit. D cechowały się mniejszą ekspresją genów odpowiedzialnych za adipogenezę, w porównaniu z próbą kontrolną - szczury z prawidłowym poziomem wit. D (BHAT i współaut. 2014).

PRUSZKOWSKA-PRZYBYLSKA i współaut. (2020) przeprowadzili badania stężenia 25(OH)D<sub>3</sub> w ślinie oraz składu ciała wśród 182 dzieci w wieku 6-13 lat, uczęszczających do szkół podstawowych w Polsce centralnej, w których nie wykazano istotnego związku między stężeniem wit. D a składem ciała. W publikowanych wynikach obserwuje się pewne rozbieżności, gdyż np. w meta-

analizie przeprowadzonej przez PERNA (2019) zaobserwowano, iż po suplementacji wit. D w grupie 947 osób borykających się z otyłością lub nadwagą, cholekalcyferol średnio statystycznie obniża współczynnik BMI o 0,32 kg/m<sup>2</sup>, ale nie wpływa statystycznie na utratę masy ciała. W innych badaniach na grupie 439 kobiet w okresie postmenopauzalnym ze stwierdzoną otyłością lub z nadwagą oceniano wpływ 12-miesięcznej suplementacji wit. D na utratę masy ciała. Kobiety podzielono na cztery grupy: zmiana diety, zwiększenie aktywności fizycznej, połączenie diety z aktywnością fizyczną i grupa kontrolna. Nie zaobserwowano istotnych zmian w poziomie 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy między kobietami z grup, w których wprowadzono działania mające na celu utratę masy ciała a grupą kontrolną. Co ciekawe, notowano wzrost średniej ilości 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy u kobiet, które utraciły większy procent masy ciała względem masy wyjściowej. Wykazano, że stopień utraty wagi u kobiet stosujących niskokaloryczną dietę lub częstszą aktywność fizyczną, wiąże się ze zwiększonym stężeniem 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy (MASON i współaut. 2011). Dodatkowo, BRZEZIŃSKI i współaut. (2020) w programie kontroli wagi, przeanalizowali wpływ suplementacji wit. D pod kątem utraty masy ciała dzieci z nadwagą lub otyłością. Przez 26 tygodni u 152 pacjentów w wieku 6-14 lat z niedoborami wit. D stosowano jej suplementację w ilości 1200 IU lub podawano placebo. Badania finalnie zakończyło 109 pacjentów, u których, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w poziomie BMI i w poziomie redukcji masy tłuszczowej.

#### POLIMORFIZM VDR A OTYŁOŚĆ

Gen *VDR* obecny na długim ramieniu 12 chromosomu posiada wiele polimorfizmów odpowiedzialnych za rozwój licznych chorób metabolicznych, w tym otyłości. Do tej pory nie do końca wyjaśniono zależności między konkretnymi polimorfizmami tego genu a występowaniem otyłości.

W metaanalizie przeprowadzonej przez CHEN i współaut. (2019) oceniano podatność na wystąpienie otyłości powiązanej ze zmianami genetycznymi w receptorze *VDR*. Analizowano 4 polimorfizmy *VDR*: *Apal*, *BsmI*, *FokI* i *TaqI*, na próbie 1188 osób otyłych i 1657 zdrowych. Wyniki wskazały na brak powiązań między ryzykiem wystąpienia otyłości a polimorfizmem *VDR* w locus *Apal*, *BsmI* i *TaqI*. Jednak u Azjatów homozygot, heterozygot i heterozygot dominujących odnotowano powiązanie między polimorfizmem *TaqI* a wystąpieniem otyłości. W przypadku

polimorfizmu *FokI* w receptorze VDR, odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia otyłości tylko w przypadku heterozygot dominujących.

Badania młodych dorosłych pochodzenia Kaukaskiego wykazały, że polimorfizmy *TaqI*, *BsmI*, *FokI* w receptorze VDR nie odgrywały kluczowej roli w powstawaniu otyłości (CORREA-RODRÍGUEZ i współaut. 2018). Istnieje wiele doniesień świadczących o powiązaniach genetycznych między genami kodującymi 25-hydroksywitaminę D, w szczególności polimorficznych genów receptora VDR, a samymi cechami otyłości. Uważa się także, że gen *DBP/GC* kodujący DBP może odgrywać kluczową rolę w występowaniu otyłości a poziomem wit. D (RUIZ-OJEDA i współaut. 2018).

## PODSUMOWANIE

Dzięki plejotropowemu działaniu witaminy D, jest ona niezbędnym składnikiem zapewniającym prawidłowe funkcjonowanie organizmu, stąd tak ważne jest monitorowanie jej poziomu i usuwanie powstających niedoborów. Dostępne dane literaturowe dotyczące oddziaływania pomiędzy zmianami poziomu 25(OH)D<sub>3</sub> a masą ciała wciąż niejednoznacznie wskazują na przyczyny powstawania tego zjawiska. W większości przeprowadzonych badań obserwuje się trend występowania zwiększonej masy ciała u osób z obniżonym poziomem wit. D. Uważa się, że może być to spowodowane występowaniem m.in. polimorfizmu VDR (CHEN i współaut. 2019), genów odpowiedzialnych za szlak metaboliczny 25(OH)D<sub>3</sub>, genów kodujących DBP, 25-hydroksylazę, receptory VDR czy 7-dehydrocholesterolu, co może wpływać na stężenie dostępnego 25(OH)D<sub>3</sub> w surowicy (RUIZ-OJEDA i współaut. 2018). W większości publikacji powtarzają się hipotezy sekwestracji wit. D w tkance tłuszczowej (ŁUPIŃSKA i CHLEBNA-SOKÓŁ 2016), występowanie zwiększonego poziomu 1,25(OH)2D w nerkach osób otyłych hamującego produkcję 25(OH)D<sub>3</sub> w wątrobie na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego (SAVASTANO i współaut. 2017) czy też obniżona aktywność enzymów aktywujących wit. D w samej tkance tłuszczowej, zmniejszających stężenie wit. D. Ponadto, u osób otyłych niedobry wit. D wynika często z niewystarczającej ekspozycji na światło słoneczne, spowodowanej brakiem aktywności fizycznej na świeżym powietrzu, co może wynikać ze względów psychospołecznych związanych z dyskomfortem wyglądu fizycznego (MARKS 2020).

Z drugiej strony, coraz więcej doniesień wskazuje na brak istotnego związku pomiędzy obniżonym poziomem wit. D a składem

ciała, w tym występowaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej (PRUSZKOWSKA-PRZYBYLSKA i współaut. 2020) oraz podkreśla możliwość występowanie wpływu wit. D na obniżanie wskaźnika BMI, ale nie samej tkanki tłuszczowej (PERNA 2019). Co więcej, w badaniach *in vitro* obserwowano hamujący efekt 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> na adipogenne czynniki transkrypcyjne oraz odnotowano blokujący wpływ na syntezę kwasów tłuszczowych w adipocytach (DING i współaut. 2012). Badania na modelach szczurzych wykazały, iż osobniki z niedoborem wit. D cechowały się mniejszą masą ciała i ekspresją adipogennych genów.

Niewątpliwie, istnieje konieczność dalszego prowadzenia badań, skupiających się głównie na molekularnym podłożu korelacji wpływu stężenia witaminy D w organizmie człowieka na zjawisko zmian w masie ciała, szczególnie w postawaniu otyłości i nadwagi.

## Streszczenie

Witamina D<sub>3</sub> poza utrzymaniem homeostazy wapniowo-fosforanowej ma również istotny wpływ m.in. na układ odpornościowy, mięśniowy czy krwionośny. Dzięki występowaniu receptorów dla witaminy D w wielu komórkach organizmu, obserwuje się jej działanie wielokierunkowe. Nieprawidłowa dieta oraz brak ekspozycji na światło słoneczne, mogą prowadzić do powstawania niedoborów wit. D i sprzyjać rozwojowi np. osteoporozy oraz krzywic u dzieci. Ostatnie badania dowiodły, iż zmiany poziomu wit. D mogą wpływać m.in. na powstawanie chorób metabolicznych, tj. cukrzycy typu I, prowadząc do rozwoju nadwagi i otyłości. U osób z obniżonym poziomem wit. D obserwuje się występowanie zwiększonej masy ciała, co może wiązać się z hipotezą tzw. odkładania wit. D w nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej. Z drugiej strony istnieją doniesienia świadczące o tym, że wit. D wpływa na zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej. Należy przeprowadzić więcej badań weryfikujących molekularne podłoża korelacji między stężeniem witaminy D a występowaniem nadwagi i otyłości.

## LITERATURA

- ABBAS M. A., 2017. *Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 165, 369-381.
- BHAT M., NOOLU B., QADRI S. S., ISMAIL A., 2014. *Vitamin D deficiency decreases adiposity in rats and causes altered expression of uncoupling proteins and steroid receptor coactivator*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 144, 304-312.
- BIKLE D. D., 2014. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. Chem. Biol. 21, 319-329.
- BRZEZIŃSKI M., JANKOWSKA A., SŁOŃSKA-FRĄCZEK M., METELSKA P., WIŚNIEWSKI P., SOCHA P., SZLAGATYS-SIDORKIEWICZ A., 2020. *Long-term effects of vitamin D supplementation in obese children during integrated weight-loss programme. A double blind randomized placebo-controlled trial*. Nutrients 12, doi: 10.3390/nu12041093.
- CARRELLI A., BUCOVSKY M., HORST R., CREMERS S., ZHANG C., BESSLER M. i współaut., 2017. *Vitamin D storage in adipose tissue of obese*

- and normal weight women. *J. Bone Mineral Res.* 32, 237-242.
- CHEN X., WANG W., WANG Y., HAN X., GAO L., 2019. *Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Susceptibility to Obesity: A Meta-Analysis.* *Med. Sci. Monitor, Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 25, 8297-8305.
- CHRISTAKOS S., DHAWAN P., VERSTUYF A., VERLINDEN L., CARMELET G., 2016. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects.* *Physiol. Rev.* 96, 365-408.
- CORREA-RODRÍGUEZ M., CARRILLO-ÁVILA J. A., SCHMIDT-RIOVALLE J., GONZALEZ-JIMENEZ E., VARGAS S., MARTÍN J., RUEDA-MEDINA B., 2018. *Genetic association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and obesity-related phenotypes.* *Gene* 640, 51-56.
- D'AMELIO P., CRISTOFARO M. A., DE VIVO E., RAVAZZOLI M., GROSSO E., DI BELLA S., AIME M., COTTO N., SILVAGNO F., ISAIA G. C., PESCARMONA G. P., 2012. *Platelet vitamin D receptor is reduced in osteoporotic patients.* *Panminerva Med.* 54, 225-231.
- DING C., GAO D., WILDING J., TRAYHURN P., BING C., 2012. *Vitamin D signalling in adipose tissue.* *Brit. J. Nutr.* 108, 1915-1923.
- GALANT K., BARG E., KAZANOWSKA B., 2016. *Witamina D a choroby metaboliczne, autoimmunologiczne i nowotworowe.* *Pediatr. Endocrinol. Diabet. Metab.* 24, 32-38.
- HAUSSLER M. R., JURUTKA P. W., MIZWICKI M., NORMAN A. W., 2011. *Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25 (OH) 2vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms.* *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 543-559.
- JOLLIFFE D. A., WALTON R. T., GRIFFITHS C. J., MARTINEAU A. R., 2016. *Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 164, 18-29.
- JONES G., 2012. *Metabolism and biomarkers of vitamin D.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 72 (Suppl. 243), 7-13.
- JONES G., PROSSER D. E., KAUFMANN M., 2012. *25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D.* *Arch. Biochem. Biophys.* 523, 9-18.
- JONES G., PROSSER D. E., KAUFMANN M., 2014. *Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D.* *J. Lipid Res.* 55, 13-31.
- KRASIŃSKA A., SKOWROŃSKA B., 2014. *Znaczenie witaminy D u pacjentów z nadmierną masą ciała - nowe zasady suplementacji.* *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 5, 63-70.
- KUPISZ-URBAŃSKA M., GALUS K., 2011. *Epidemiologia niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku - wybrane zagadnienia.* *Gerontol. Pol.* 19, 1-6.
- KURYŁOWICZ A., BEDNARCZUK T., NAUMAN J., 2007. *Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych.* *Endokrynol. Pol.* 58, 140-152.
- LOOS R. J. F., BOUCHARD C., 2008. *FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity.* *Obesity Rev.* 9, 246-250.
- LUPIŃSKA A., CHLEBNA-SOKÓŁ D., 2016. *Czynniki wpływające na stężenie witaminy D w surowicy dzieci łódzkich w wieku wczesnoszkolnym z nadmierną masą ciała.* *Post. Nauk Med.* 10, 709-715.
- MAESTRO M. A., MOLNÁR F., MOURIÑO A., CARLBERG C., 2016. *Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights.* *Expert Opin. Therapeut. Patents* 26, 1291-1306.
- MAJORCZYK M., BARAN M., JAWOREK J., 2016. *Rola witaminy D w rozwoju i przebiegu otyłości.* *Pielęg. Pol.* 1, 91-97.
- MASON C., XIAO L., IMAYAMA I., DUGGAN C. R., BAIN C., FOSTER-SCHUBERT K. E. i współaut., 2011. *Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women.* *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 95-103.
- MARCINKOWSKA M., MICKIEWICZ A., FIJAŁKOWSKI M., 2019. *Pleiotopowe działanie witaminy D.* *Choroby Serca i Naczyń* 16, 45-52.
- MARGOLIS R. N., CHRISTAKOS S., 2010. *The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update.* *Ann. NY Acad. Sci.* 1192, 208-214.
- MARKS R., 2020. *Obesity, COVID-19 and vitamin D: is there an association worth examining.* *Adv. Obes. Weight Manag. Control* 10, 59-63.
- OHYAMA Y., NOSHIRO M., EGGERTSEN G., GOTOH O., KATO Y., BJOERKHEM I., OKUDA K., 1993. *Structural characterization of the gene encoding rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase.* *Biochemistry* 32, 76-82.
- PARK M. H., FALCONER C., VINER R. A., KINRA S., 2012. *The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review.* *Obesity Rev.* 13, 985-1000.
- PEELEN E., KNIPPENBERG S., MURIS A. H., THEWISSEN M., SMOLDERS J., TERVAERT J. W. C. i współaut., 2011. *Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review.* *Autoimmun. Rev.* 10, 733-743.
- PELCZYŃSKA M., GRZELAK T., SPERLING M., CZYŻEWSKA K., 2017. *Witamina D a funkcje adipocytów.* *Post. Hig. Med. Dosw.* 71, 1189-1197.
- PEREIRA SANTOS M., COSTA P. R. D. F., ASSIS A. M. O. D., SANTOS C. A. D. S. T., SANTOS D. B. D., 2015. *Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis.* *Obesity Rev.* 16, 341-349.
- PERNA S., 2019. *Is vitamin D supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *Medicina* 55, doi: 10.3390/medicina55070368.
- PIKE J. W., MEYER M. B., LEE S. M., ONAL M., BENKUSKY N. A., 2017. *The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights.* *J. Clin. Invest.* 127, 1146-1154.
- PLUDOWSKI P., KARCZMAREWICZ E., BAYER M., CARTER G., CHLEBNA-SOKÓŁ D., CZECH-KOWALSKA J., i współaut., 2013. *Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency.* *Endokrynol. Pol.* 64, 319-327.
- PLUDOWSKI P., HOLICK M. F., GRANT W. B., KONSTANTYNOWICZ J., MASCARENHAS M. R., HAQ A. i współaut., 2018. *Vitamin D supplementation guidelines.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 175, 125-135.
- POURSHAHIDI L. K., 2015. *Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions.* *Proc. Nutr. Soc.* 74, 115-124.
- PRENTICE A., GOLDBERG G. R., SCHOENMAKERS I., 2008. *Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers.* *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 500S-506S.
- PRUSZKOWSKA-PRZYBYLSKA P., SITEK A., ROSSET I., SOBALSKA-KWAPIS M., SŁOMKA M., STRAPAGIEL D. i współaut., 2020. *Association of saliva 25 (OH) D concentration with body composition*

- and proportion among pre-pubertal and pubertal Polish children. *Am. J. Human Biol.* 32, doi: 10.1002/ajhb.23397.
- RUIZ-OJEDA F. J., ANGUITA-RUIZ A., LEIS R., AGUILERA C. M., 2018. *Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship.* *Ann. Nutr. Metab.* 73, 89-99.
- RUSIŃSKA A., PLUDOWSKI P., WALCZAK M., BORSZEWSKA-KORNACKA M., BOSSOWSKI A., CHLEBNA-SOKOL D., CZECH-KOWALSKA J., DOBRZAŃSKA A., FRANEK E., HELWICH E., JACKOWSKA T., KALINA M. i współaut., 2018. *Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r.* <http://mavipuro.pl/zasady-suplementacji-i-leczenia-witamina-d-nowelizacja-2018-r/>.
- SASSI F., TAMONE C., D'AMELIO P., 2018. *Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator.* *Nutrients* 10, doi: 10.3390/nu10111656.
- SAVASTANO S., BARREA L., SAVANELLI M. C., NAPPI F., DI SOMMA C., ORIO F., COLAO A., 2017. *Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist.* *Rev. Endocrine Metab. Disord.* 18, 215-225.
- SHINKI T., JIN C. H., NISHIMURA A., NAGAI Y., OHYAMA Y., NOSHIO M., OKUDA K., SUDA T., 1992. *Parathyroid hormone inhibits 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA expression stimulated by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in rat kidney but not in intestine.* *J. Biol. Chem.* 267, 13757-13762.
- SMITH K. B., SMITH M. S., 2016. *Obesity statistics.* *Prim. Care* 43, 121-135.
- STOSIO M., WITKOWICZ A., KOWALSKA A., KARABON L., 2016. *Genetyczne uwarunkowania zaburzonej ekspresji termogeniny (UCP1) w otyłości prowadzącej do zespołu metabolicznego.* *Post. Hig. Med. Dosw.* 70, 1389-1403.
- WALICKA M., JASIK A., PACZYŃSKA M., WAŚOWSKI M., TAŁAJ M., MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E., 2019. *Niedobór witaminy D - problem społeczny.* *Post. Nauk Med.* 32, 14-22.
- WALSH J. S., BOWLES S., EVANS A. L., 2017. *Vitamin D in obesity.* *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obesity* 24, 389-394.
- WAMBERG L., CHRISTIANSEN T., PAULSEN S. K., FISKE S., RASK P., REJNMARK L. i współaut., 2013. *Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue - the effect of obesity and diet-induced weight loss.* *Int. J. Obesity* 37, 651-657.
- WANG Y., ZHU J., DELUCA H. F., 2012. *Where is the vitamin D receptor?* *Arch. Biochem. Biophys.* 523, 123-133.
- WILSON L. R., TRIPKOVIC L., HART K. H., LANHAM-NEW S. A., 2017. *Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D 2 or vitamin D 3 in future fortification strategies.* *Proc. Nutr. Soc.* 76, 392-399.
- WOOD R. J., 2008. *Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights.* *Nutrit. Rev.* 66, 40-46.
- WYSOCZAŃSKA-KLACZYŃSKA A., ŚLEZAK A., HETMAN M., BARG E., 2018. *Wpływ polimorfizmów genu VDR na otyłość, zmiany metaboliczne, zaburzenia masy kostnej i procesy nowotworowe.* *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 24, 96-105.
- ŻUKOWSKA-SZCZĘCHOWSKA E., KISZKA B., 2011. *Niedobór witaminy D – rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę.* *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2, 151-157.

**KOSMOS Vol. 70, 1, 95–102, 2021**

JAKUB SKIBIŃSKI<sup>1</sup>, PAULINA PRUSZKOWSKA-PRZYBYLSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Microbiology Student, <sup>2</sup>Department of Anthropology, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz, 12/16 Banacha St., 90-237 Lodz, E-mail: jk.skibinski@gmail.com, paulina.pruszkowska@biol.uni.lodz.pl

#### RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL AND AMOUNT OF BODY FAT IN HUMANS

##### Summary

Vitamin D3, apart from maintaining calcium and phosphate homeostasis, also has a significant influence, among others, on: the immune system, the muscular system or the circulatory system. Due to the presence of vitamin D receptors in many cells of the body, its multidirectional action is observed. Improper diet and lack of exposure to sunlight can lead to vitamin D deficiencies and promote the development of e.g. osteoporosis and rickets in children. Recent studies have shown that changes in vitamin D levels can affect the formation of metabolic diseases such as type I diabetes and lead to the development of overweight and obesity. In people with lowered levels of vitamin D occurrence of increased body weight is observed, which may be related to the hypothesis of the so-called postponing vitamin D in excessive amount of adipose tissue. On the other hand, there are reports that vitamin D reduces the amount of adipose tissue. More studies should be conducted to verify the molecular basis of the correlation of the influence of vitamin D concentration on the phenomenon of overweight and obesity.

Key words: BMI, body composition, obesity, VDR receptor, vitamin D