

*Michał Wąsowski, Ewa Czerwińska, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Otyłość – stan predysponujący do niedoborów witaminy D

Obesity – the condition predisposing to vitamin D deficiency

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Otyłość prosta staje się dziś globalną epidemią, która wiąże się z szeregiem chorób m.in. układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą, niektórymi typami nowotworów (prostaty, piersi, jelita grubego).

Niedobór witaminy D definiowany jako stężenie 25-hydroksywitaminy D (kalcyfediolu) < 30 ng/ml także stanowi powszechny problem zdrowotny, a osoby otyłe są predysponowane do występowania ogólnoustrojowych niedoborów witaminy D. Niedobory te sprzyjają rozwojowi niekorzystnych zmian nie tylko w układzie kostnym, ale także w wielu tkankach i narządach niezwiązanych z homeostazą wapniową. Wśród najważniejszych przyczyn niedoborów witaminy D u osób otyłych wymienia się unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne (zawierające frakcję UVB odpowiedzialną za syntezę witaminy D w skórze), zaburzenia syntezy skórnej witaminy D, czy wreszcie sekwestrację witaminy D w tkance tłuszczowej.

W obecnej pracy przedstawiono aktualne dane literaturowe na temat zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a otyłością oraz związku między tkanką tłuszczową (jako narządem endokrynnym) a metabolizmem witaminy D.

Słowa kluczowe: otyłość, niedobór witaminy D, leptyna

Summary

Obesity is nowadays well recognized as a global epidemic and is associated with various co-morbidities as cardiovascular diseases, diabetes, cancer (prostate, breast and colon cancer). Obese people are also predisposed to vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency accelerates bone mass loss which decreases the mechanical resistance of bone tissue, but has also influence on other tissues and organs.

Vitamin D deficiency defined as serum 25-hydroxyvitamin D (calcifediol) concentration < 30 ng/ml has also been identified as a worldwide public health issue. It has been well observed that obese individuals frequently have low circulating calcifediol concentration. The possible cause of vitamin D deficiency is avoiding the solar radiation (which comprises the UVB fraction responsible for the synthesis of the vitamin D in the skin), impaired vitamin D skin synthesis or sequestration of the vitamin D in the fatty tissue.

In this review we would like to present what is the relationship between low circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and obesity and what is the possible role of adipose tissue as an endocrine system in vitamin D metabolism.

Key words: obesity, vitamin D deficiency, leptin

WPROWADZENIE

Otyłość stanowi obecnie jeden z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie ze względu na skutki zdrowotne, zasięg i gwałtowny wzrost występowania. Przyczynia się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności, występuje w każdej grupie wiekowej, bez względu na płeć czy rasę (1-3). Stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, niewydolności

serca, udarów mózgu, zatorowości płucnej), cukrzycy, dyslipidemii, chorób autoimmunologicznych, a także nowotworów złośliwych (4-7).

Otyłość charakteryzuje się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, u kobiet powyżej 30% masy ciała), co jest spowodowane hipertrofią i/lub hiperplazją adipocytów. Otyłość definiujemy m.in. w oparciu o wskaźnik BMI (*Body Mass Index*) dzieląc masę ciała (w kilogramach)

przez kwadrat wzrostu (w metrach). Rozpoznajemy ją przy BMI ≥ 30 kg/m². Wyróżniamy otyłość prostą – wynikającą z nadmiernej podaży pokarmu w stosunku do wydatku energetycznego oraz otyłość wtórną – związaną z endokrynopatiami, zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, czy rzadkimi zespołami uwarunkowanymi genetycznie, jak też przyjmowanymi lekami (glikokortykosteroidy, estrogeny, niektóre neuroleptyki czy leki przeciwdepresyjne). Spośród przyczyn rozpowszechniania się otyłości prostej można wymienić przede wszystkim zmianę stylu życia – zmniejszoną aktywność fizyczną, zmianę nawyków żywieniowych, spożywanie produktów wysokokalorycznych, jedzenie typu „fast food”. Mówi się o „otyłościogennym środowisku” sprzyjającym przyrostowi masy ciała (8).

Udokumentowano, że otyłości towarzyszą ogólnoustrojowe niedobory witaminy D, definiowane jako stężenie 25-hydroksywitaminy D [kalcyfediolu – 25(OH)D] w surowicy krwi < 30 ng/ml i są one częstsze niż u osób o prawidłowej masie ciała. W wielu badaniach wykazano, że osoby otyłe mają istotnie niższe stężenie 25(OH)D w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała (9-19). Dowiedziono, że niskie stężenie kalcyfediolu silniej koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie niż ze wskaźnikiem BMI, czy też masą ciała. Znając tak ważny plejotropowy efekt działania witaminy D poszukiwanie przyczyn jej niedoboru, zwłaszcza w populacji osób otyłych, ma istotne znaczenie.

PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMINY D U OSÓB OTYŁYCH

Zaburzenie syntezy skórnej witaminy D

Rozważając przyczyny niedoborów witaminy D u osób otyłych wymienia się kilka patomechanizmów. **Pierwszoplanowa wydaje się niedostateczna synteza skórna.** Jak wiadomo jest ona głównym źródłem endogennej witaminy D i odpowiada za około 80% zaopatrzenia organizmu człowieka w tę witaminę. Pod wpływem promieniowania UVB o długości fali 295-315 nm powstaje w naszej skórze prowitamina D₃, która następnie, podlegając procesom enzymatycznej hydroksylacji w wątrobie i nerkach, staje się ostatecznie aktywnym metabolitem – kalcytriolem. 1,25-dihydroksywitamina D (1,25(OH)₂D₃ – kalcytriol) poprzez wpływ na receptor błonowy, jak i jądrowy (VDR) komórek reguluje szereg procesów i przemian. Jednak trwają dyskusje, czy to niedostateczna ekspozycja na promieniowanie UVB, czy też uszkodzenie procesu syntezy skórnej są odpowiedzialne za niedobory witaminy D.

Na niedostateczną syntezę skórnią jako potencjalną przyczynę niedoboru witaminy D u osób otyłych zwraca uwagę Kull i wsp. Autorzy ci po przeanalizowaniu 367 osób otyłych udowodnili, że opalanie się zwiększa stężenie kalcyfediolu w surowicy (20). Florez wraz z zespołem wykazała natomiast, że otyli wykonujący ćwiczenia fizyczne na świeżym powietrzu mają o około

47% mniejszy deficyt witaminy D w porównaniu z otyłymi ćwiczącymi bez dostępu UVB (21).

Problem zmniejszenia efektywności syntezy skórnej jako przyczyny niedoboru witaminy D u osób otyłych podkreślał w swej pracy Wortsman wraz z zespołem. Badacze ci wykazali, że u osób otyłych ekspozycja na tę samą dawkę promieniowania UVB w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała powoduje około 50% mniejszy wzrost stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi (22).

W naszym badaniu dotyczącym efektywności syntezy skórnej witaminy D u osób otyłych była ona niezaburzona. Wydaje się, że za niedobór witaminy D może odpowiadać unikanie z różnych przyczyn promieniowania słonecznego, będącego źródłem promieni UVB, pod wpływem których dochodzi do syntezy witaminy D w skórze (23).

Sekwestracja witaminy D w tkance tłuszczowej

Spośród innych przyczyn niedoboru witaminy D u osób otyłych wymieniany jest mechanizm zmniejszonej jej biodostępności wskutek magazynowania (sekwestracji) w tkance tłuszczowej.

W badaniach na zwierzętach Brouwer i wsp. ustaliłi, że podawanie szczurom Wistar wysokich dawek witaminy D prowadziło do jej kumulacji w tkance tłuszczowej. Następnie podczas głodzenia witamina ta była stopniowo uwalniana do krwiobiegu (24). Badania zespołu Mawera i wsp. z wykorzystaniem radioaktywnej witaminy D wykazały, że u ludzi tkanka tłuszczowa jest miejscem magazynowania witaminy D (25). Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że zwiększona ilość podskórnej tkanki tłuszczowej u osób z otyłością zatrzymuje witaminę D, utrudniając jej transport do krwiobiegu. Konsekwencją tego miało być mniejsze stężenie witaminy D w surowicy krwi w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. W badaniach u ludzi Cheng i wsp. oceniając zależność pomiędzy rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a deficytem witaminy D stwierdzili, że im wyższa jest zawartość tkanki tłuszczowej, tym większy jest deficyt witaminy D. Udokumentowali oni także, że ujemna korelacja pomiędzy stężeniem 25(OH)D a zawartością tkanki tłuszczowej jest większa w przypadku tkanki wisceralnej niż podskórnej (26). Również Pramyothin i wsp. oceniając przy pomocy wysokosprawnej ciśnieniowej chromatografii cienkowarstwowej (HPLC) zawartość witaminy D w tkance podskórnej pobranej w czasie zabiegu bariatrycznego u 11 osób poddanych operacji Roux-en-Y (RYGB) stwierdzili dużą zawartość witaminy D w tkance podskórnej ($297,2 \pm 727,7$ ng/g tkanki tłuszczowej). Pomimo znacznego spadku masy ciała po operacji (około 54,8 kg, z czego około 40 kg stanowiła tkanka tłuszczowa) i suplementacji doustnej witaminą D 2500 IU/dobę, średnie stężenie kalcyfediolu w surowicy po roku obserwacji wynosiło $26,2 \pm 5,36$ ng/ml (27).

Przyjmując, że nadmierna sekwestracja witaminy D w tkance tłuszczowej jest przyczyną jej niedoboru u osób otyłych, można byłoby się spodziewać u tych

osób uwolnienia witaminy D do krwiobiegu i zwiększenia jej stężenia w surowicy w wyniku redukcji masy tkanki tłuszczowej. Obserwacje Asheim i wsp., a także Lin z zespołem, prowadzone u chorych po operacji *Roux-en Y gastric bypass* (RYGB) wykazują tylko przejściowy wzrost stężenia kalcyfediolu miesiąc po zabiegu, a potem, w czasie rocznej obserwacji, na postępujące obniżanie się stężenia 25(OH)D, pomimo dalszego spadku masy ciała (11, 28). Przejściowy wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy krwi autorzy tłumaczą uwolnieniem witaminy D z tkanki tłuszczowej w czasie przygotowania i tuż po zabiegu RYGB.

Badania prowadzone przez E. Czerwińską wraz z zespołem wskazują, że u osób otyłych po zabiegach bariatrycznych dochodzi do nieznamiennego wzrostu stężenia 25(OH)D w surowicy krwi, pomimo dużej utraty masy tkanki tłuszczowej (średnio około 25 kg) w ciągu roku po operacji (29).

Na podstawie przytoczonych prac można wnioskować, że u osób otyłych dochodzi do sekwestracji witaminy D w tkance tłuszczowej i że witamina D jest z niej uwalniana do krwiobiegu we wczesnej fazie utraty masy ciała. Można także wnioskować, że otyłość nie wpływa na zdolność skóry do syntezy witaminy D pod wpływem promieniowania UVB, ale może zmieniać jej uwalnianie do krwiobiegu, poprzez magazynowanie w tkance tłuszczowej (30).

Dlaczego utrata masy ciała nie doprowadza do wzrostu stężenia 25(OH)D, próbowali wyjaśnić w badaniach na zwierzętach Heaney i wsp. Badali oni eksperymentalnie tkankę tłuszczową u specjalnie przygotowanych świń (ze względu na duże podobieństwo anatomiczne i fizjologiczne do człowieka). W toku swoich badań doszli do wniosku, że zawartość witaminy D w tkance tłuszczowej jest jednak zbyt mała, aby spowodować istotnie zauważalny wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy. Przy podaży około 2000 IU witaminy D na dobę u świń o wadze 30 ± 8 kg całkowita zawartość witaminy D [cholekalcyferol + 25(OH)D] w tkance tłuszczowej jest mniejsza niż 15 000 IU – co zapewnia około 7-dniową rezerwę (31, 32). Wnioski wyciągnięte przez tych autorów wskazują, że większość witaminy D znajduje się w postaci 25(OH)D rozlokowanej w różnych tkankach, a w największym stężeniu w surowicy (związana z DBP – *vitamin D-binding protein*). Z kolei u świń o wadze 80 kg, którym podawano cholekalcyferol w dawce 2200 IU/dobę wg protokołu badania Jakobsena, zawartość całkowita witaminy D w nmol/kg wynosiła w tkance tłuszczowej 19,4, w mięśniach 2,9, w wątrobie 7,8, średnio w skórze i mięśniach 5,3. Natomiast ilość 25(OH)D w nmol/kg wynosiła: w tkance tłuszczowej 4,68, w mięśniach 2,23, w wątrobie 9,88, w surowicy 45,25, w skórze i mięśniach średnio 5,36. Zatem, aby osiągnąć w surowicy krwi stężenie 25(OH)D w granicach 80 nmol/l (tj. około 32 ng/ml) należałoby podać dziennie około 4000 IU witaminy D (32).

Kolejnych dowodów na magazynowanie witaminy D w tkance tłuszczowej u osób otyłych, jako potencjalnej przyczyny ogólnoustrojowych niedoborów witaminy D,

dostarczają badania Blum i wsp. (33). Mierząc zawartość witaminy D₃ w tkance tłuszczowej i w surowicy u 17 osób otyłych przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) autorzy udokumentowali dodatnią korelację pomiędzy zawartością witaminy D₃ w tkance tłuszczowej a stężeniem witaminy D₃ w surowicy krwi. Haeney (opierając się na podanej przez Blum zawartości witaminy D₃ w tkance tłuszczowej) wyliczył, że całkowita zawartość witaminy D₃ w tkance tłuszczowej u człowieka wynosi około 27 000 IU, co jest ilością wystarczającą na 12 dni zaopatrzenia (31).

Zmniejszona synteza kalcyfediolu w wątrobie

Targher wraz z zespołem badając 60 otyłych z niealkoholową tłuszczaczką wątroby (NAFLD) udokumentował istotnie niższe u nich stężenia kalcyfediolu w surowicy w porównaniu z 60 dobranymi pod względem masy ciała osobami zdrowymi. Stężenia 25(OH)D wykazywały odwrotną korelację ze stopniem tłuszczaczkienia i zwłóknienia mięszu wątroby u tych chorych (34).

Wpływ kalcytriolu na syntezę kalcydiolu w wątrobie i proces lipogenezy

Kalcytriol w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego miałby hamować produkcję kalcyfediolu w wątrobie oraz ekspresję białka UCP-2 (*adipocyte uncoupling protein-2*) w adipocytach, co stymuluje lipogenezę i hamuje lipolizę (35). Kalcytriol blokuje także różnicowanie i dojrzewanie adipocytów poprzez hamujący wpływ na LPL (lipazę lipoproteinową biorącą udział w dojrzewaniu adipocytów), C/EBP- α (CCAAT/enhancer-binding protein-1), SREBP-1 (*sterole regulatory element-binding protein-1*) i PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), co mogłoby tłumaczyć związek niedoboru 25(OH)D z otyłością (36).

Niektórzy badacze sugerują jednak związek odwrotny, a mianowicie, że otyłość może być też konsekwencją, a nie przyczyną niedoboru witaminy D. Niskie stężenie kalcyfediolu prowadzi do wzrostu stężenia parathormonu (PTH) w surowicy krwi, czyli wywołuje wtórną nadczynność przytarczyc. Według McCarthy i wsp. PTH z kolei zwiększając napływ wapnia do adipocytów może stymulować przyrost masy ciała (37).

Obniżenie ogólnoustrojowego metabolizmu

Yvonne Foss uważa, że przyczyną ogólnoustrojowego niedoboru witaminy D u osób otyłych jest **przestawienie metabolizmu na tzw. „zimowy metabolizm”**. W związku ze zmniejszeniem intensywności promieniowania UVB jesienią miałoby dochodzić do spowolnienia metabolizmu w organizmie, co powodowałoby przyrost masy ciała wskutek akumulacji tkanki tłuszczowej. Proces ten ma powodować redukcję przewodnictwa cieplnego i zwiększać termogenezę (8). Zgodnie z regułą Bergmanna istnieje korelacja pomiędzy klimatem, szerokością geograficzną a rozmiarem ciała. Według tej koncepcji przyrost masy ciała redukuje współczynnik powierzchni: objętość i jest prefe-

rowany w chłodniejszym klimacie, ponieważ zmniejsza to przewodnictwo ciepłe skóry (8, 38). Sygnałem do tych przemian miałyby być nie spadek temperatury, ale zmniejszenie intensywności promieniowania UVB jesienią (8).

TKANKA TŁUSZCZOWA – ADIPOKINY – RECEPTOR DLA WITAMINY D

O ile istnienie niedoboru witaminy D u osób z otyłością (26, 39) i ujemna korelacja między masą tkanki tłuszczowej a stężeniem 25(OH)D w surowicy (17, 40) nie budzą wątpliwości, to zależności pomiędzy witaminą D a adipokinami nie są jeszcze dokładnie zbadane.

Tkanka tłuszczowa jest obecnie uważana nie tylko za magazyn energetyczny ustroju, ale za ważny narząd endokryny, produkujący hormony zwane adipokinami. Do hormonów produkowanych przez komórki tkanki tłuszczowej (adipocyty) należą m.in.: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, omentyna, adiposyna, vaspina, a także cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-6 oraz przeciwzapalne, jak IL-10; cytokiny produkowane są nie tylko przez adipocyty, ale przede wszystkim przez obecne w tkance tłuszczowej makrofagi. Najlepiej poznаныmi hormonami tkanki tłuszczowej są leptyna, adiponektyna i rezystyna. **U osób otyłych obserwuje się podwyższone stężenia leptyny i rezystyny oraz obniżone stężenie adiponektyny.** Leptyna – poza hamowaniem apetytu i regulacją homeostazy energetycznej organizmu – wywiera stymulujący wpływ na proces reprodukcji oraz wpływa na masę kostną (zarówno centralnie, jak i obwodowo); w ostatnich latach pojawiają się także publikacje o wpływie leptyny na funkcje poznawcze (41, 42). Występująca w otyłości oporność na leptynę ogranicza jej biologiczną skuteczność. Adiponektyna zwiększa wrażliwość na insulinę, wywiera działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe. Badania dotyczące jej wpływu na kość przynoszą rozbieżne wyniki. Rezystyna (produkowana przez adipocyty i makrofagi) działa przeciwstawnie do adiponektyny – zwiększa insulinooporność. Jej wpływ na masę kostną u ludzi pozostaje niezny (43).

Badania *in vitro* dowiodły, że receptor dla witaminy D (VDR) oraz 1- α -hydroksylaza są obecne w tkance tłuszczowej i umożliwiają lokalną syntezę kalcytriolu [1,25(OH) $_2$ D $_3$] (44). Zespół Kamei jako pierwszy zaobserwował, że preadipocyty linii 3T3-L1 posiadają receptor VDR (35), zaś Querfeld wraz z zespołem ustalił, że dojrzałe adipocyty 3T3-L1 (po 10 dniach różnicowania) wykazują ekspresję receptora VDR oraz PTH (45). Li i współpracownicy wykazali obecność 1- α -hydroksylazy w preadipocytach i w tkance tłuszczowej linii komórkowej 3T3-L1 u szczurów Wistar (46). Powyższe dane wskazują, że tkanka tłuszczowa jest aktywna metabolicznie i podlega regulacji witaminy D, jak również uczestniczy w jej metabolizmie.

Wpływ leptyny na kość

Tkanka tłuszczowa wywiera regulacyjny wpływ na kość poprzez działanie adipokin na komórki kostne

(nie jest to zaskakujące, jeśli się weźmie pod uwagę, że adipocyty i osteoblasty wywodzą się z tej samej komórki macierzystej). Najlepiej w tym względzie poznać jest działanie leptyny.

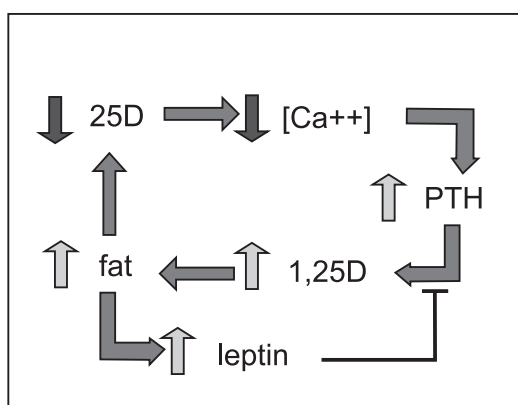
Centralna regulacja masy kostnej zależna od leptyny zachodzi przez jej wpływ na podwzgórze i dalej przebiega dwoma szlakami: 1) leptyna wiąże się z receptorem w jądrze łukowatym i (przez kolejne etapy) stymuluje RANKL w osteoblastach, co prowadzi do resorpcji kości oraz 2) wiąże się z receptorem w jądrze brzuszno-przyśrodkowym, co przez stymulację układu współczulnego i receptorów adrenergicznych β_2 na osteoblastach prowadzi dalej (w dwóch różnych mechanizmach) do zahamowania proliferacji osteoblastów oraz ekspresji RANKL, czyli ostatecznie również do resorpcji kości (47). Dla lekarza praktyka ciekawa może więc być informacja o pojawieniu się prac sugerujących, że zahamowanie aktywności współczulnej przez beta-adrenolityki może korzystnie wpływać na masę kostną (48).

Powiązania między leptyną a witaminą D badano od kilku lat. Ostatnie prace wykazują, że **leptyna wywiera pośredni wpływ na metabolizm witaminy D** przez stymulację ekspresji FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) w osteoblastach, a FGF-23 jest regulatorem metabolizmu witaminy D w nerce, gdzie hamuje 1 α -hydroksylazę (49, 50). Li i wsp. stwierdzili obecność 1 α -hydroksylazy także w adipocytach, a Shi i wsp. wykazali, że 1,25(OH) $_2$ D $_3$ moduluje metabolizm ludzkich adipocytów, nasilając lipogenezę (46, 51, 52). Na podstawie tych doniesień Adams (ryc. 1) przedstawił hipotetyczny schemat związku między niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy i wtórną nadczynnością przytarczyc, a wynikającą z podwyższonego stężenia 1,25(OH) $_2$ D $_3$ akumulacją tkanki tłuszczowej (co pogłębia niedobór witaminy D); zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej prowadzi do podwyższenia stężenia leptyny, która (w mechanizmie opisanym powyżej) hamuje zwrotnie syntezę 1,25(OH) $_2$ D $_3$, co hamuje lipogenezę. **Jest to więc hipoteza mediowanej przez leptynę pętli „ujemnego sprzężenia zwrotnego”, która przerywa cykl akumulacji tłuszczu:** zwiększenie masy tłuszczowej prowadzi do wzrostu stężenia leptyny, a ta hamując aktywność 1 α -hydroksylazy w nerce i/lub tkance tłuszczowej może działać jako hamulec tego cyklu (53).

ADIPOKINY A WITAMINA D

Prozapalne adipokiny produkowane przez adipocyty, a zwłaszcza przez naciekające tkankę tłuszczową makrofagi powodują, że otyłość jest stanem zapalnym (*low-grade inflammatory state*) wiążącym się z rozwojem insulinooporności i miażdżycy. Główną rolę w tym procesie pełnią leptyna, TNF- α (TNF- α) i interleukina 6 (IL-6), a także rezystyna oraz niedobór adiponektyny (54).

Roth i wsp. stwierdzili niedobór witaminy D u otyłych dzieci i korelację niskich stężeń 25(OH)D z adiponektyną (ale nie z rezystyną) oraz wyższym wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR w porównaniu z grupą



Ryc. 1. Hipotetyczny schemat związku między niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy i wtórną nadczynnością przytarczyc a wynikającą z podwyższonego stężenia 1,25(OH)₂D₃ akumulacją tkanki tłuszczowej.

dzieci szczupłych i wnioskuje, że hipowitaminoza D jest czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności niezależnym od otyłości (55). Podobne wnioski prezentuje praca Nimitphong i wsp., którzy stwierdzili związek między niedostatecznym zaopatrzeniem w witaminę D a niskimi stężeniami adiponektyny u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy – niezależnie od otyłości (co ma wskazywać na adiponektynę jako łącznika między zaopatrzeniem w witaminę D a insulinoopornością) (56). Także Gannage-Yared i wsp. badali związek między 25(OH)D a adiponektyną i czynnikami ryzyka metabolicznego u młodych, nieotyłych osób i stwierdzili dodatnią korelację stężenia 25(OH)D z adiponektyną i cholesterolem frakcji HDL, a ujemną korelację z BMI, obwodem talii, ciśnieniem skurczowym, stężeniem glukozy, insuliny i wskaźnikiem insulinooporności HOMA (57). Do odmiennych wniosków doszli jednak Vilarrasa i wsp., którzy badali zależność między stężeniem w surowicy 25(OH)D a adipokinami u osób zdrowych i osób z otyłością olbrzymią, stwierdzając u osób z prawidłową masą ciała ujemną korelację między stężeniem 25(OH)D a leptyną, BMI i masą tłuszczową i nie stwierdzając korelacji między stężeniami 25(OH)D a adiponektyną i rezystyną. Natomiast u osób z otyłością olbrzymią nie stwierdzili zależności między stężeniami 25(OH)D a stężeniami leptyny, adiponektyny i rezystyny (a także innych badanych cytokin prozapalnych). Autorzy ci wysnuwają wniosek, że u osób otyłych to nie niedobór witaminy D jest głównym czynnikiem prozapalnym (19).

Natomiast Sun i wsp. badali wpływ 1,25(OH)₂D₃ na produkcję cytokin i adiponektyny u myszy i w hodowli ludzkich adipocytów i stwierdzili, że 1,25(OH)₂D₃ pobudza ekspresję cytokin prozapalnych (TNF-α i IL-6) i hamuje ekspresję cytokin przeciwzapalnych oraz że supresja 1,25(OH)₂D₃ przez wapń pokarmowy hamuje związany z adipocytami proces zapalny i stymuluje ekspresję cytokin przeciwzapalnych i adiponektyny (58). Skoro wapń i 1,25(OH)₂D₃ regulują ekspresję adiponektyny w tkance tłuszczowej, można spekulować, że ochronny efekt kardioprotekcyjny witaminy D jest częściowo mediowany przez adiponektynę (57).

Warto nadmienić, że w najnowszych doniesieniach podkreśla się związek między wysokim stężeniem w surowicy FGF-23 (*Fibroblast Growth Factor-23*), regulatora fosfatemii i metabolizmu witaminy D a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (59). FGF-23 ujemnie koreluje z adiponektyną (60), a jego ekspresja w kości jest stymulowana przez leptynę (61). Ponadto w doświadczeniach na myszach wykazano, że ekspresja receptora dla witaminy D (VDR) w adipocytach odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu energetycznego (zmniejsza wydatek energetyczny i indukuje otyłość) (62), tak więc receptor VDR może być również ważnym punktem badań nad otyłością.

PODSUMOWANIE

Wiele badań epidemiologicznych i prób klinicznych wskazuje na występowanie niedoboru witaminy D u osób z otyłością. Mając na uwadze plejotropowy efekt działania witaminy D i konsekwencje wynikające z niedoboru tej witaminy, m.in. zwiększoną częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób autoimmunologicznych, infekcji, niektórych typów nowotworów, ważne jest ustalenie powiązań między otyłością a niedoborem witaminy D oraz ustalenie możliwych przyczyn tego niedoboru. Spośród najważniejszych wymienia się upośledzenie syntezy skórnej i sekwestrację witaminy D w tkance tłuszczowej.

Dyskusja dotycząca potencjalnych przyczyn niedoborów witaminy D u osób otyłych i metod ich wyrównywania trwa od lat. W związku z szeregiem hipotez dotyczących związku niedoboru witaminy D z otyłością potrzebne są jednak dalsze badania, które pozwolą rozwikłać ten problem i będą nakierowane na ustalenie bezpiecznych metod wyrównywania niedoborów witaminy D tak, aby zapewnić plejotropowy efekt działania witaminy D. Poznanie przyczyn niedoboru witaminy D, jego wpływu na występowanie otyłości, roli tkanki tłuszczowej jako układu endokrynnego biorącego udział m.in. w regulacji metabolizmu witaminy D jest istotne z uwagi na konsekwencje kliniczne niedoborów.

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że ekspresja receptora witaminy D (VDR) w adipocytach odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu energetycznego organizmu – zmniejsza wydatek energetyczny i indukuje występowanie otyłości. Niedawno poznano wpływ produkowanej przez adipocyty leptyny na aktywność FGF-23 (*Fibroblast Growth Factor-23*): leptyna stymuluje produkcję FGF-23 przez osteocyty, a FGF-23 z kolei hamuje ekspresję 1-alfa-hydroksylazy, a tym samym syntezę aktywnej formy witaminy D, 1,25(OH)₂D₃. Mniej wiadomo na temat powyższych powiązań u ludzi; badań na ten temat jest dotąd niewiele, a ich wyniki są niekiedy rozbieżne.

Jednak wiele wskazuje na to, że prace dotyczące FGF-23 i receptora VDR otwierają nowe, fascynujące pole powiązań między homeostazą mineralną organizmu a chorobami związanymi ze stylem życia, jak otyłość, choroby układu sercowo-naczyniowego i zespół metaboliczny.

PIŚMIENNICTWO

- James WPT: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008; 263: 336-352.
- WHO: Obesity and overweight. Fact. Sheet. No.311 September 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/JSS311/en/index.html>. Accessed January 13, 2009.
- Fujioka K, Apovian CM, Hill J et al.: The evolution of obesity therapies: new application of obesity therapies; new application for existing drugs. *Medscape CME Diab & Endocrin* <http://cme.medscape.com/viewarticle/722366>.
- Giovannucci E: Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11(6): 456-61.
- Michos ED: Vitamin D deficiency and the risk of incident type 2 diabetes. *Future Cardiol* 2009; 5(1): 15-18.
- Arnsion Y, Amital H, Schoenfeld Y et al.: Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic consideration. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1137-1142.
- Peterlik M, Grant WB, Cross HS et al.: Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(9): 3687-3698.
- Foss YJ: Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypoth* 2009; 72: 314-321.
- Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A et al.: Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 653-658.
- Brock K, Huang WY, Fraser DR et al.: Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 462-466.
- Aasheim E, Johnson LK, Hofsø D et al.: Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362-369.
- Chai W, Conroy S, Maskarinec G et al.: Associations between obesity and serum lipid-soluble micronutrients among premenopausal women. *Nutr Res* 2010; 30: 227-232.
- Goldner WS, Stoner JA, Thompson J et al.: Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008; 18: 145-150.
- Fish E, Beverstein G, Olson D et al.: Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res* 2010; 164: 198-202.
- McGill AT, Stewart JM, Lithander FE et al.: Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008; 7: 4.
- Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A et al.: 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1906-1910.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al.: The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-1199.
- Jorde R, Sneve M, Emaus N et al.: Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010; 49: 401-407.
- Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J et al.: Is plasma 25(OH)D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* 2010; 38: 235-242.
- Kull M, Kallikorm R, Lember M et al.: Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J* 2009; 39: 256-258.
- Florez H, Martinez R, Chacra W et al.: Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 679-681.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
- Wąsowski M, Marciniowska-Suchowierska E: Efektywność uzupełniania niedoborów witaminy D u osób z otyłością, poprzez stymulację jej syntezy skórnej promieniami UVB. *Postępy Nauk Medycznych* 2012; 25, 1: 76-80.
- Brouwer JDA, van Beek J: Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Brit J Nutr* 1998; 79: 527-532.
- Mawer EB, Backhouse, Holman CA J et al.: The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci* 1972; 43: 413-431.
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS et al.: Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
- Pramyothin P, Biancuzzo MR, Lu Z et al.: Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity* 2011; 19: 2228-2234.
- Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z et al.: Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 19: 588-594.
- Czerwińska E, Marciniowska-Suchowierska E, Walicka M et al.: Wpływ operacji bariatrycznej na homeostazę wapnia i biochemiczne markery obrotu kostnego u osób z otyłością olbrzymią. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 130-138.
- Update on vitamin D: position statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) 2007. Scientific Advisory Committee on Nutrition, Jackson A.A. et al. London: The Stationery Office. www.sacn.gov.uk
- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM et al.: Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(3): 252-256.
- Jakobsen J, Maribo H, Nielsen DH et al.: 25-hydroxyvitamin D₃ affects vitamin D status similar to vitamin D₃ in pigs – but the meat produced has a lower content of vitamin D. *Br J Nutr* 2007; 98: 908-913.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E et al.: Vitamin D₃ in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90-94.
- Targher G, Bertolini L, Scala L et al.: Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517-524.
- Kamei Y, Kawada T, Kazuki R et al.: Vitamin D receptor gene expression is up-regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 948-955.
- Kong J, Li YC: Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 916-924.
- McCarty MF, Thomas CA: PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003; 61: 535-542.
- Blanckenhorn U, Demont M: Bergmann and converse Bergmann latitudinal lines in anthropods: two ends of a continuum? *Integr Comput Biol* 2004; 44(6): 413-424.
- Lenders CM, Feldman HA, von Scheven E et al.: Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 459-467.
- Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T et al.: Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 67-73.
- Morrison CD: Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 401-408.
- Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J et al.: The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1808-1812.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS et al.: Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.
- Zehnder D, Bland R, Hewison M et al.: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1- α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-894.
- Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G et al.: Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2158-2164.
- Li J, Byrne ME, Chang E et al.: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112: 122-126.

47. Karsenty G: Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Review Cell Metab* 2006; 4: 341-348.
48. Turker S, Karatosun V, Gunal I et al.: Beta-blokery increase bone mineral density. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443: 73-74.
49. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al.: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-435.
50. Matsunuma A, Horiuchi N: Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys* 2007; 463: 118-127.
51. Shi H, Norman AW, Okamura WH et al.: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001; published online October 15.
52. Shi H, Norman AW, Okamura WH et al.: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J* 2002; published online September 5.
53. Adams JS, Hewison M: Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-478.
54. Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J et al.: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
55. Roth CL, Elfers C, Figlewicz DP et al.: Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes* 2011; ID 495101.
56. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W et al.: The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine* 2009; 36: 205-210.
57. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S et al.: Vitamin D in relations to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in young Middle-Eastern population. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 965-971.
58. Sun X, Zemel MB: Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of adipokine expression. *Obesity* 2007; 15: 340-348.
59. Mirza MAI, Alsiö J, Hammarstedt A et al.: Circulating Fibroblast Growth Factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 219-227.
60. Kadowaki T, Yamauchi K, Kubota N et al.: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008; 582: 74-80.
61. Tsuji K, Maeda T: Leptin stimulates Fibroblast Growth Factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1711-1723.
62. Wong KE, Kong J, Zhang W et al.: Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem* 2011; 286: 33804-33810.

otrzymano/received: 17.02.2012

zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:

*Michał Wąsowski

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób

Metabolicznych Kości CMKP

ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

tel.: +48 (22) 584-11-13

e-mail: drneo@wp.pl