Karolina Nowosad

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii
Katedra Analizy i Oceny Jakości Żywności
e-mail: karo.nowosad@gmail.com

Otyłość a niedobór witaminy D

Obesity and vitamin D deficiency

Abstract

Otyłość stanowi bardzo poważny problem – występuje powszechnie i zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci. Jest czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie takich chorób jak: cukrzyca typu II, nadciśnienie, miażdżyca oraz zespół metaboliczny. Do zwiększenia ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych chorób ma również wpływ niedobór witaminy D, który, jak pokazują badania często towarzyszy otyłości. Jest to związane z niższą fotosyntezą skórną u osób z nadwagą, bowiem ich tkanka tłuszczowa zatrzymuje witaminę D, co znacznie ogranicza jej uwalnianie do krwiobiegu, a także z niską podażą witaminy D w diecie. Obniżone stężenie witaminy D i nadmierna masa ciała są ze sobą powiązane, jednak ciągle nie jest jasne, w jaki sposób witamina D wpływa na rozwój otyłości. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie związku między niedoborem witaminy D a nadmierną masą ciała.

Key words: otyłość, nadwaga, witamina D, dieta.

Streszczenie

Obesity is a very serious problem - it is common and increases the risk of premature death. Is a factor responsible for the occurrence of such diseases as type II diabetes, hypertension, atherosclerosis and metabolic syndrome. Vitamin D deficiency, which, as studies show, is often associated with obesity, also increases the risk of these diseases. It is associated with lower skin photosynthesis in overweight people, because their adipose tissue retains vitamin D, which significantly limits its release into the bloodstream, as well as with low vitamin D intake. Reduced vitamin D levels and excessive body weight are interrelated, but it is still unclear how vitamin D affects the development of obesity. The purpose of this review is to show the relationship between vitamin D deficiency and excessive body weight.

Słowa kluczowe: obesity, overweight, vitamin D, diet.

WSTĘP

Witamina D wpływa na wiele funkcji organizmu człowieka. Dawniej uważano, że oddziałuje ona tylko na prawidłowy rozwój kośćca u dzieci. Dziś już wiadomo, że witamina D ma znaczenie w metabolizmie tkanek i narządów pozakostnych (PLUDOWSKI I IN., 2018). Utrzymanie prawidłowego stężenia witaminy D jest potrzebne do prawidłowej pracy układu krążenia i układu nerwowego, wzmocnienia odporności, zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworów. Pozwala również na zachowanie zdrowych kości i mocnych zębów (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA I IN., 2011; MICHAEL I IN., 2010; LARROSA I IN., 2011). Bierze udział w regulacji układu hormonalnego poprzez swój aktywny metabolit (kalcytriol) i specyficzne receptory, które występują w prawie wszystkich narządach. Odkrycie receptora dla witaminy D w większości komórek organizmu wskazuje na prawdopodobieństwo plejotropowego charakteru tej witaminy (PIERROT-DESEILLIGNY I SOUBERBIELLE, 2011).

Poprzez wszechobecne rozmieszczenie wewnątrzkomórkowych receptorów witaminy D we wszystkich tkankach, witamina D odgrywa pośrednią rolę w metabolizmie węglowodanów i lipidów, czego odzwierciedleniem jest jej związek z cukrzycą typu 2 (T2D), zespołem metabolicznym, wydzielaniem insuliny, insulinoopornością, zespołem policystycznych jajników oraz otyłością (WIMALAWANSA, 2018).

Osoby, które przebywają na słońcu z odkrytymi przedramionami oraz podudziami przez minimum 15 minut (w godzinach od 10 do 15) oraz nie stosują kremów zawierających filtry przeciwsłoneczne, nie muszą stosować suplementacji w okresie maj-wrzesień, chociaż wciąż suplementacja jest zalecana oraz bezpieczna w dawce 800-2000 IU/dobę (w zależności od masy ciała oraz podaży witaminy D wraz z pożywieniem) (RUSIŃSKA I IN., 2018).

W szerokości geograficznej, w której znajduje się Polska, w miesiącach od października do marca, synteza skórna witaminy D jest zmniejszona i praktycznie nie występuje. Spowodowane jest to ograniczeniem słońca oraz współczesnym trybem życia, który coraz bardziej usuwa ludzi z ekspozycji na słońce (ADAMS I HEWISON, 2010). Z tego powodu Instytut Żywności i Żywienia rekomenduje, aby obowiązkowo suplementować witaminę D w okresie jesienno-zimowym w dawce 800–2000 IU/dobę (20–50 μg/dobę) (JAROSZ I IN., 2019). Według najnowszych zaleceń docelowe stężenie witaminy powinno wynosić dla Europy Środkowej 30-50 ng/ml (PŁUDOWSKI I IN., 2013).

Witamina D jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach, magazynuje się w tkance tłuszczowej, z której uwalniana jest do układu krążenia. Osoby z nadwagą i otyłością wykazują istotnie niższe stężenie 25(OH)D w surowicy, ponieważ jest rozpuszczona w większej ilości tkanki tłuszczowej. Dlatego też wysoka zawartość tkanki tłuszczowej może być powodem niewystarczającego stężenia tej witaminy (FRANCZYK I IN., 2016).

Witamina D występuje w organizmie człowieka w dwóch formach – aktywnej biologicznie i nieaktywnej. Prowitamina D3 pod wpływem promieni UVB zostaje przekształcona w formę aktywną – cholekalcyferol. Witaminę D możemy również dostarczyć wraz z dietą: witaminę D2 (ergokalcyferol) spożywając rośliny i drożdże, a witaminę D3 spożywając pokarmy zwierzęce (STOLARZ-SKRZYPEK I JANKOWSKI, 2016). Ekspozycja na światłosłoneczne zapewnia u ludzi ponad 90% produkcji witaminy D (SAVASTANO I IN., 2017).

NIEDOBÓR WITAMINY D W POPULACJI

Osoby otyłe mają większą powierzchnię ciała, która jest dostępna do endogen-

nej syntezy witaminy D (VERBRAECKEN I IN., 2006). Niemniej jednak osoby otyłe często prowadzą siedzący tryb życia, mniej uczestniczą w aktywności na świeżym powietrzu i więcej ukrywają pod ubraniami, gdy przebywają na zewnątrz, w porównaniu ze swoimi szczupłymi lub o prawidłowej wadze odpowiednikami, ograniczając w ten sposób endogenną produkcję cholekalcyferolu w skórze (VIMALESWARAN I IN., 2013). Niski poziom witaminy D u osób otyłych jest konsekwencją objętościowego rozcieńczenia spożytej lub skórnie zsyntetyzowanej witaminy D_3 w masie tłuszczowej (DRINCIC I IN., 2012).

Badanie WORTSMAN I IN. (2000) jako pierwsze dostarczyło przekonujące dowody na to, że witamina D może zostać sekwestrowana (tj. uwięziona lub ukryta) w tkance tłuszczowej. W ich badaniu dziewiętnaście szczupłych i dziewiętnaście otyłych osób (odpowiednio BMI≤25 i >30 kg/m^2) było narażonych na promieniowanie UVB przez 24 godziny. Na początku badania grupy miały podobne stężenie cholekalcyferolu. Po interwencji promieniowaniem UVB u grupy osób otyłych zaobserwowano 57% niższe stężenie cholekalcyferolu w porównaniu z grupą z osobami szczupłymi.. Sugeruje to, że ograniczeniem w grupie otyłych była biodostępność zsyntetyzowanego cholekalcyferolu w krążeniu. Ta teoria sekwestracji jest prawdopodobnie najbardziej poparta w literaturze, a inni od tego czasu stwierdzili, że otyłe dzieci i dorośli potrzebują 2–5 razy więcej witaminy D, aby zapobiec niedoborowi lub leczyć niedobór w porównaniu z ich szczuplejszymi odpowiednikami (HOSSEIN-NEZHAD I HOLICK, 2013).

Badano częstość występowania niedoboru witaminy D wśród dzieci, młodzieży i osób dorosłych, mieszkających w krajach europejskich. Badania wykazały, że około 13% badanych osób miało stężenie 25(OH)D w surowicy średnio w ciągu roku <30 nmol/L, przy czym 17,7% osób w okresie zimowym (październik – marzec) i 8,3% osób w okresie letnim (kwiecień-wrzesień). Występowanie niedoboru witaminy D stwierdzono u 40,4% badanych osób (CASHMAN I IN., 2016).

WPŁYW WITAMINY D NA LECZENIE OTYŁOŚCI I NADWAGI

Częstość występowania otyłości stale rośnie i staje się powszechna na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych osoby z nadwagą (BMI=25–29,9kg/m^2) i otyłością (BMI≥30 kg/m^2) stanowią prawie dwie trzecie populacji (WANG I IN., 2011). Otyłość jest związana z opornością na insulinę i podwyższonymi mediatorami prozapalnymi oraz czynnikami wzrostu (GILBERT I SLINGERLAND, 2013). Nowoczesny i zachodni styl życia jest uważany za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych z jednej strony za zwiększenie otyłości, z drugiej za obniżenie stężenia witaminy D. Każdy jednostkowy wzrost BMI był związany z 1,15% spadkiem poziomu 25-hydroksywitaminy D_3 (VIMALESWARAN I IN., 2013). Ponadto stężenie 25(OH)D_3 w krążeniu wzrosło po utracie masy ciała u osób z otyłością poprzez interwencje związane z trybem życia bez suplementacji witaminy D (GANGLOFF I IN., 2016).

Badania przekrojowe pokazują odwrotną zależność między stężeniem witaminy D a otyłością. Ponadto badania *in vitro* i na modelach zwierzęcych wykazują tendencję do wykazywania wpływu witaminy D i receptora witaminy D na tkankę tłuszczową i biologię adipocytów, wskazując na co najmniej częściowo przyczynową rolę w otyłości i związanych z nią zaburzeń fizjopatologicznych, takich jak insulinooporność. Jednak badania kliniczne i genetyczne są znacznie mniej przekonujące, a wysoce kontrastowe wyniki wykluczają na razie solidne wnioski. Niemniej jednak badania prospektywne dostarczają interesujących danych potwierdzających hipotezę prewencyjnej roli witaminy D w wystąpieniu otyłości

(LANDRIER I IN., 2016).

Niski poziom witaminy D wywołuje wtórną nadczynność przytarczyc, która powoduje transport wapnia do adipocytów, zwiększając w ten sposób lipogenezę. Zwiększone stężenie wapnia w adipocytach zwiększa ekspresję syntazy kwasów tłuszczowych, kluczowego enzymu regulatorowego w odkładaniu lipidów i zmniejsza lipolizę (DUNCAN I IN., 2007).

Hormon sytości, czyli lektyna, jest wydzielana przez adipocyty. Hormon ten jest dodatnio skorelowany z ilością tkanki tłuszczowej oraz wywiera działanie autokrynno-parakrynne na adipocyty poprzez interakcję z receptorem witaminy D (VDR) w celu kontrolowania metabolizmu lipidów poprzez hamowanie lipogenezę i stymulację lipolizy (ABBAS, 2017). Odpowiednie stężenie 25(OH)D_3 stymuluje wydzielanie leptyny w tkance tłuszczowej u myszy (KONG I IN., 2013). Zatem niedobór witaminy D_3 może zwiększać apetyt i prowadzić do otyłości poprzez bezpośrednie regulowanie ekspresji leptyny (NIMITPHONG I IN., 2012).

RODRÍGUEZ I IN. (2009) udowodnili, że obwód talii u kobiet z niskim poziomem witaminy D3 był znacznie większy niż u kobiet z wyższą witaminą D3 (86,2±9,3 cm *vs.* 79,4±3,4 cm; $p < 0,05$). Obliczono, że zmniejszenie zawartości witaminy D w surowicy o 0,29 nmol/l powoduje zwiększenie obwodu talii o 1 cm ($p = 0,01$) (MCGILL I IN., 2008). Z tych powodów dietetycy powinni dokładnie zająć się czynnikami wpływającymi na niskie stężenie witaminy D w przypadku osób otyłych i włączyć odpowiednią suplementację tej witaminy (SAVASTANO I IN., 2017).

Metaanaliza przeprowadzona przez YAO I IN. (2015) wykazała, że częstość występowania niedoboru witaminy D była różna między grupą z osobami otyłymi a grupą kontrolną. Największe niedobory zaobserwowano w przypadku Azjatów oraz Europejczyków.

Badanie przeprowadzone przez BENER I IN. (2016) obejmowało 2224 osób z cukrzycą i otyłością. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe. Badane osoby wypełniły kwestionariusz, który zawierał pytania społeczno-demograficzne, o wskaźnik masy ciała (BMI), pokrewieństwo, nawyki związane ze stylem życia, historię cukrzycy w rodzinie, ciśnienie krwi i rozwój powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia, nefropatia i neuropatia. W czasie badania sprawdzano poziom witaminy D. U osób z prawidłową masą ciała stężenie witaminy D było wyższe niż u osób otyłych oraz ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Wykazano, że niedobór witaminy D, wywiad rodzinny w kierunku T2DM, BMI, nadciśnienie, pokrewieństwo, dochód, zawód matki, pochodzenie etniczne, poziom wykształcenia i brak zmiennych dotyczących ćwiczeń fizycznych były istotnymi czynnikami rozwoju cukrzycy.

Przebadano dwie grupy: 1) 118 osób sklasyfikowanych według ich BMI (szczupły, z nadwagą, otyłych lub chorobliwie otyłych) i ich statusu glikemicznego (normoglikemiczny oraz stan przedcukrzycowy i cukrzycowy) oraz 2) 30 osób otyłych (BMI>30 kg/m^2) sklasyfikowanych jako normoglikemicznych i w stanie cukrzycowym. Poziomy 25(OH)D były niższe u osób z cukrzycą niż u osób z prawidłową glikemią. Poziomy 25(OH)D były zmniejszone w grupie osób ze stanem cukrzycowym w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami glikemii, niezależnie od BMI i były ściśle powiązane z metabolizmem glukozy, co sugeruje, że niedobór witaminy D jest bardziej związany z metabolizmem węglowodanów niż z otyłością (CLEMENTE-POSTIGO I IN., 2015).

Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego rośnie wraz ze starzeniem się populacji i pogarsza ją rosnąca liczba otyłych starszych osób dorosłych. Niski poziom witaminy D, mierzony surowicą 25-hydroksywitaminą D (25(OH)D), u osób starszych i otyłych jest skorelowany z kilkoma negatywnymi stanami

zdrowotnymi, w tym z przewlekłym bólem (MACFARLANE I IN., 2011). W badaniu przeprowadzonym przez GLOVER I IN. (2016) wzięło udział 256 osób w średnim wieku i starszych (średni wiek 56,8 lat). Krew zebrano do analizy 25(OH)D za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Uczestnicy przedstawili własny raport dotyczący bólu zwyrodnieniowego stawu kolanowego i przeszli test sprawności funkcjonalnej kończyny dolnej. Wyniki wykazały, że otyłość była związana z niższymi poziomami 25(OH)D. Uczestnicy z odpowiednim poziomem 25(OH)D zgłaszali znacznie mniejszy ból zwyrodnieniowy stawu kolanowego w porównaniu do uczestników z niedoborem lub niewystarczającymi poziomami, niezależnie od statusu otyłości.

Co więcej, istniała znacząca interakcja między otyłością a poziomem 25(OH)D dla czynności funkcjonalnej kończyny dolnej, tak że osoby otyłe z odpowiednimi poziomami 25(OH)D wykazywały lepszą wydajność niż osoby otyłe z niedoborem lub niewystarczającym stężeniem 25(OH)D. Mechanizmy, za pomocą których odpowiednie poziomy 25(OH)D są związane z nasileniem bólu i poprawą funkcji stawu kolanowego, nie zostały całkowicie wyjaśnione. Możliwe, że plejotropowa rola biologicznie aktywnego 25(OH)D wpływa na ból i przetwarzanie bólu poprzez mechanizmy obwodowe i centralne. Alternatywnie, wyższy poziom bólu może prowadzić do zmniejszenia aktywności na zewnątrz, co może przyczyniać się zarówno do otyłości, jak i do zmniejszenia witaminy D (SANGHI I IN., 2013).

Niedobór witaminy D może także zwiększać ryzyko zgonów kardiometabolicznych związanych z zaburzeniami metabolicznymi u osób o prawidłowej masie ciała i osób otyłych (AL-KHALIDI I IN., 2019).

Celem badania przeprowadzonego przez CEFALO I IN. (2018) było zbadanie, czy suplementacja witaminy D w połączeniu z dietą hipokaloryczną może mieć niezależny wpływ na wrażliwość na insulinę u osób z nadwagą i hipowitaminozą D. Osiemnastu ochotników bez cukrzycy i niedoboru witaminy D i mających BMI>25 kg/m^2 randomizowano (1:1) metodą podwójnie ślepej próby do diety hipokalorycznej oraz podawano doustnie cholekalcyferol w dawce 25 000 IU/tydzień lub placebo przez 3 miesiące. Masa ciała w obu grupach znacznie spadła (-7,5% w grupie witaminy D i -10% w grupie placebo). Poziomy 25-hydroksywitaminy D w surowicy w grupie suplementującej witaminę D znacznie wzrosły (z 36,7±13,2 nmol/L do 74,8±18,7 nmol/L). W tej grupie również uległa poprawa wrażliwość na insulinę (z 4,6±2,0 do 6,9±3,3 mg·kg-1·min-1), podczas gdy nie zaobserwowano zmian w grupie placebo (z 4,9±1,1 do 5,1±0,3 mg·kg-1·min-1). Po przeprowadzonym badaniu wyciągnięto wniosek, że suplementacja cholekalcyferolu w połączeniu z dietą hipokaloryczną znacznie poprawia wrażliwość na insulinę u zdrowych osób z otyłością i może stanowić spersonalizowane podejście do osób opornych na insulinę z otyłością.

BONNET I IN. (2019) przetestowali hipotezę, że otyłość zaburza homeostazę witaminy D w kluczowych narządach metabolizmu witaminy D. Samce myszy karmiono przez 7 lub 11 tygodni dietą kontrolną (kontrola, 10% energii z tłuszczu) lub dietą wysokotłuszczową (HF, 60% energii z tłuszczu) w celu zapewnienia równoważnego spożycia witaminy D_3 w obu grupach. Zaobserwowano, że enzymy zaangażowane w metabolizm witaminy D, zwłaszcza w tkance tłuszczowej, są transkrypcyjnie modyfikowane w diecie wysokotłuszczowej, przyczyniając się w ten sposób do związanej z otyłością redukcji wolnego 25(OH)D.

Wystarczające stężenie witaminy D w surowicy jest wymagane do utrzymania zdrowych kości podczas wzrostu (PLESNER I IN., 2017). Celem badania PLESNER I IN. (2017) było ustalenie, czy niedobór witaminy D występuje częściej u dzieci i młodzieży

z otyłością w porównaniu z rówieśnikami o normalnej wadze, oraz identyfikacja zmiennych klinicznych i biochemicznych związanych z niedoborem witaminy D.W badaniu wzięło udział 1484 dzieci i młodzież z nadwagą/otyłością oraz 2143 dzieci z prawidłową masą ciała. Zmienne antropometryczne i stężenia na czczo surowicy 25-hydroksy witaminy D, parathormonu w osoczu (PTH), wapnia i fosforanu oceniano na początku badania. Niedobór witaminy D zdefiniowano jako stężenie 25-OH-D w surowicy <30nmol/l. W sumie 16,5% dzieci i młodzieży z otyłością wykazywało niedobór witaminy D.

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D występuje powszechnie u osób z nadwagą oraz otyłością, gdyż nadmiar tkanki tłuszczowej absorbuje witaminę D, przez co staje się ona niedostępna. Głównymi powodami niedoboru witaminy D są: styl życia, który wpływa na obniżenie skórnej syntezy witaminy D oraz niska podaż witaminy D w diecie. Otyłości powinna towarzyszyć zwiększona suplementacja witaminy D oraz zwiększenie jej podaży w diecie w porównaniu do osób o prawidłowym BMI. Najnowsze badania wskazują na korelację pomiędzy niedoborem witaminy D a występowaniem otyłości i zespołu metabolicznego. Osoby zmagające się z otyłością powinny zbadać poziom witaminy D w organizmie, ponieważ jej niedobór jest bardzo niebezpieczny. Nadmiar masy ciała sam w sobie również jest bardzo niebezpieczny. Niedobór witaminy D jest zwykle związany z pogorszeniem stanu kości, ale ostatnie badania pokazują, że powoduje także zwiększenie ryzyka ostrych zakażeń dróg oddechowych, chorób autoimmunologicznych i chorób sercowo-naczyniowych. Jedynie kwestia, czy niedobór witaminy D ma bezpośredni wpływ na rozwój otyłości, czy tylko pośrednio się do niej przyczynia, wymaga dalszych badań.

LITERATURA

ABBAS M. A. 2017. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 165(B), 369-381.

ADAMS J. S., HEWISON M. 2010. Update in vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 95, 471-478.

AL-KHALIDI B., KIMBALL S. M., KUK J. L., ARDERN C. I. 2019. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. Clinical Nutrition. 38(2), 820-828.

BENER A., AL-HAMAQ A. O., KURTULUS E. M., ABDULLATEF W. K., ZIRIE M. 2016. The role of vitamin D, obesity and physical exercise in regulation of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 10(4), 198-204.

BONNET L., HACHEMI M. A., KARKENI E., COUTURIER C., ASTIER J., DEFOORT C., LANDRIER J. F. 2019. Diet induced obesity modifies vitamin D metabolism and adipose tissue storage in mice. The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology. 185, 39-46.

CASHMAN K. D., DOWLING K. G., ŠKRABÁKOVÁ Z., GONZALEZ-GROSS M., VALTUEÑA J., DE HENAUW S., JORDE, R. 2016. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? The Americanjournal Of Clinical Nutrition. 103(4), 1033-1044.

CEFALO C. M., CONTE C., SORICE G. P., MOFFA S., SUN V. A., CINTI F., MEZZA T. 2018. Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Obesity. 26(4), 651-657.

CLEMENTE-POSTIGO M., MUÑOZ-GARACH A., SERRANO M., GARRIDO-SÁNCHEZ L., BERNAL-LÓPEZ M. R., FERNÁNDEZ-GARCÍA D., FERNÁNDEZ-REAL J. M. 2015. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 100(4), 591-595.

DUNCAN R.E, AHMADIAN M., JAWORSKI K., SARKADI-NAGY E., SUL H.S. 2007. Regulation of lipolysis in adipocytes. Annual Review Nutrition. 27, 79–101.

DRINCIC A.T., ARMAS L.A., VAN DIEST E.E., HEANEY R.P. 2012. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. Obesity (Silver Spring). 20(7), 1444–1448.

FRANCZYKA., SADURSKAA., STOLARZ-SKRZYPEK K., CZARNECKA D. 2016. Zaopatrzenie organizmu w witaminę D u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Przegląd Lekarski. 73, 216–220.

GANGLOFF A., BERGERON J., LEMIEUX I., DESPRÉS J.P. 2016. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 19(6), 464–470.

GILBERT C.A., SLINGERLAND J.M. 2013. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. Annual Review of Medicine. 64, 45–57.

GLOVER T. L., GOODIN B. R., KING C. D., SIBILLE K. T., HERBERT M. S., SOTOLONGO A. S., REDDEN D. T. 2015. A cross-sectional examination of vitamin D, obesity, and measures of pain and function in middle-aged and older adults with knee osteoarthritis. The Clinical Journal of Pain. 31(12), 1060.

HOSSEIN-NEZHAD A., HOLICK M.F. 2013. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clinic Proceedings. 88, 720–755.

JAROSZ M., STOŚ K., STOLIŃSKA H., KŁYS W., PRZYGODA B., MATCZUK E. 2017. Witamin. [W:] Normy żywienia dla populacji Polski. JAROSZ M. (red.) Instytut Żywności i Żywienia. Warszawa. 135-140.

KONG J., CHEN Y., ZHU G., ZHAO Q., LI Y.C. 2013. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. Journal of Endocrinology. 216, 265–271.

LANDRIER J. F., KARKENI E., MARCOTORCHINO J., BONNET L., TOURNIAIRE F. 2016. Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity? Proceedings of the Nutrition Society. 75(1), 38-46.

LARROSA M., GOMEZ A., CASADO E. 2011. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. Osteoporosis International. 23(2), 607-614.

MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E., WALICKA M., TAŁAŁAJ M. 2010. Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne. Postępy Nauk Medycznych. 2, 160-166.

MACFARLANE G.J., DE SILVA V., JONES G.T. 2011. The relationship between body mass index across the life course and knee pain in adulthood: results from the 1958 birth cohort study. Rheumatology (Oxf). 50(12), 2251–2256.

MCGILL A.T., STEWART J.M., LITHANDER F.E., STRIK C.M., POPPITT S.D. 2008. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. Nutrition Journal. 7, 4.

MICHAEL Y.L., WHITLOCK E.P., LIN J.S. 2010. Primary care-relevant interven-tions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Annals of Internal Medicine. 153(12), 815–825.

NIMITPHONG H., HOLICK M.F., FRIED S.K., LEE M.J. 2012. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. PLOS ONE. 7(12), 52171.

PLESNER J. L., DAHL M., FONVIG C. E., NIELSEN T. R. H., KLOPPENBORG J. T., PEDERSEN O., HOLM J. C. 2018. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 31(1), 53-61.

PŁUDOWSKI P., KARCZMAREWICZ E., BAYER M. 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. Endokrynologia Polska. 64, 319–327.

PŁUDOWSKI P., HOLICK M.F., GRANT W.B. 2018. Vitamin D supplementation guidelines. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 175, 125-135.

PIERROT-DESEILLIGNY C., SOUBERBIELLE J. C. 2011. Widespread vitamin D insufficiency: a new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. La Presse Médicale. 40(4), 349-356.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ E., NAVIA B., LÓPEZ-SOBALER A.M., ORTEGA R.M. 2009. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. Obesity (Silver Spring). 17(4), 778–82.

RUSIŃSKA A., PŁUDOWSKI P., WALCZAK M., BORSZEWSKA-KOWNACKA M., BOSSOWSKI A., CHLEBNA-SOKÓŁ D., CZECH-KOWALSKA J., DOBRZAŃSKA A., FRANEK E., HELWICH E. 2018. Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r. Postępy Neonatologii. 24(1), 1-24.

SANGHI D., MISHRA A., SHARMA A.C. 2013. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: A randomized controlled pilot trial. Clinical Orthopaedics and Related Research. 471(11), 3556-3562.

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. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 18(2), 215-225.

STOLARZ-SKRZYPEK K., JANKOWSKI P. 2016. Witamina D a układ krążenia - komentarz. Kardiologia Inwazyjna. 11(5), 69-70.

VERBRAECKEN J., VAN DE HEYNING P., DE BACKER W., VAN GAAL L. 2006. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. Metabolism. 55(4), 515–24.

VIMALESWARAN K.S., BERRY D.J., LU C., TIKKANEN E., PILZ S., HIRAKI L.T., COOPER J.D., DASTANI Z., LI R., HOUSTON D.K. 2013. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLOS Medicine. 10(2), 1001383.

WANG Y.C., MCPHERSON K., MARSH T., GORTMAKER S.L., BROWN M. 2011. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet.

378, 815–825.

WIMALAWANSA S. J. 2018. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 175, 177-189.

WORTSMAN J., MATSUOKA L.Y., CHEN T.C. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. The American Journal of Clinical Nutrition. 72, 690–693.

YAO Y., ZHU L., HE L., DUAN Y., LIANG W., NIE Z., FANG Y. 2015. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. International Journal Of Clinical And Experimental Medicine. 8(9), 14977.