

Received: 27.11.2015
Accepted: 16.08.2017
Published: 28.12.2017

Witamina D a funkcje adipocytów

Vitamin D and functions of adipocytes

Marta Pelczyńska, Teresa Grzelak, Marcelina Sperling, Krystyna Czyżewska

Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Obecność receptorów witaminy D w komórkach β , jelita grubego, układu kostnego, płuc, limfocytach, monocytach, a także adipocytach, wskazuje na wielokierunkowe jej działanie. Witamina D może modyfikować proces adipogenezy, przez indukcję swoistych czynników transkrypcyjnych oraz oddziaływanie na remodeling tkanki tłuszczowej. Ze względu na obecność swoistych receptorów w adipocytach, witamina D wpływa na ogólnoustrojową homeostazę energetyczną. Wyłączenie genu receptora tej witaminy u myszy obniża ich masę ciała oraz tolerancję na wysokoenergetyczną dietę, natomiast nadekspresja tego receptora prowadzi do wystąpienia otyłości. Witamina D może również hamować bądź stymulować syntezę adipokina (leptyny, rezystyny, adiponektyny), chociaż wyniki badań są niejednoznaczne. Witamina D ogranicza proces zapalny, głównie przez zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych. Wskazuje się także na wpływ komórek tkanki tłuszczowej na metabolizm witaminy D. Preadipocyty oraz dojrzałe adipocyty modyfikują aktywność enzymów biorących udział w procesie hydroksylacji i przemianach tej witaminy. Istotną rolę spełnia białko wiążące witaminę D, które poza regulacją metabolizmu tego związku może uczestniczyć w patogenezie powikłań otyłości. Niedobory witaminy D w różnych grupach populacyjnych, a zwłaszcza u osób z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej, leżą u podłoża licznych dysfunkcji metabolicznych, takich jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej, czy lipidowej. Tym samym właściwa podaż tej witaminy jest istotna dla poprawy stanu zdrowia. Celem pracy jest przegląd, systematyzacja i synteza rozproszonych danych literaturowych o oddziaływaniach witaminy D na proces adipogenezy i roli adipocytów w metabolizmie tej witaminy, jej wpływu na homeostazę energetyczną, syntezę adipokina i reakcje zapalne.

Słowa kluczowe:

witamina D • adipocyty • tkanka tłuszczowa

Summary

The presence of vitamin D receptors in β -cells, in the cells of intestine, skeletal system, lungs, lymphocytes, monocytes and adipocytes indicates its multidirectional activity. Vitamin D has the ability to modify the process of adipogenesis by inducing transcription factors and affecting the remodeling of adipose tissue. Due to the presence of specific receptors in adipocytes, vitamin D affects the systemic regulation of energy homeostasis. Vitamin D receptor knockout mice have lower body weight and better tolerance to high-energy diets, whereas the overexpression of this receptor leads to the occurrence of obesity. Vitamin D inhibits or stimulates the synthesis of adipokines (leptin, resistin, adiponectin), although research in this field is inconclusive. Vitamin D reduces inflammation mainly by decreasing the production of proinflammatory cytokines. It has also been indicated that adipose tissue affects the metabolism of vitamin D. Preadipocytes and mature adipocytes modulate the activity of enzymes involved in the hydroxylation and metabolism of this vitamin. Vitamin D binding protein also plays an important role, as, in addition to controlling the metabolism of this compound, it may participate in the pathogenesis of complications of obesity. Vitamin D deficiencies in various

Keywords:	population groups, particularly in people with excess adipose tissue, lead to many metabolic dysfunctions, such as carbohydrate and lipid disorders. Thus, the proper supply of this vitamin is important for improving health condition. The aim of the study is to review the data on the effects of vitamin D on the process of adipogenesis and adipocyte role in the metabolism of this vitamin, its impact on energy homeostasis, adipokines synthesis and inflammatory reactions.
GICID: DOI: Word count: Tables: Figures: References:	vitamin D • adipocytes • adipose tissue 01.3001.0010.7603 10.5604/01.3001.0010.7603 5090 1 — 73

Adres autorki: mgr inż. Marta Pelczyńska, Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych, Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań; e-mail: mpelczynska@ump.edu.pl

Wykaz skrótów: **25(OH)D₃** – 25-hydroksycholekalcyferol; **1,25(OH)₂D₃** – 1,25-dihydroksycholekalcyferol; **C/EBP** – białko wiążące się z sekwencją nukleotydową CCAAT (CCAAT/enhancer binding protein); **DBP** – białko wiążące witaminę D (vitamin D binding protein); **DKK-1** – białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (dickkopf-related 1 protein); **FABP4** – białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (fatty acid binding protein 4); **IL-1, -6, -8** – interleukiny 1, 6, 8; **IkBa** – inhibitor czynnika jądrowego κB α (inhibitor protein of NF-κB α); **MAMPK** – kinaza aktywowana mitogenami (mitogen activated kinases); **MCP-1** – białko chemotaksji monocytów (monocyte chemoattractant protein-1); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **PPAR-γ** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksosomów (peroxisome proliferator-activated receptor γ); **sFRP2** – rozpuszczalne białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (soluble frizzled-related protein-2); **SREBP1** – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (sterol response element binding protein 1); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α); **VDR** – receptor witaminy D (vitamin D receptor); **Wnt** – rodzina białek wydzielniczych typu Wingless (wingless-type MMTV integration site family).

WPROWADZENIE

Zidentyfikowanie receptorów witaminy D (VDR, vitamin D receptor) w różnych komórkach, m.in. jelita grubego, układu kostnego, płuc, a także limfocytach, monocytach, komórkach β czy adipocytach wskazuje na jej wielokierunkowe działanie. Jednocześnie odkrycie to przyczyniło się do podejmowania badań nad jej rolą w patogenezie niektórych chorób np. układu oddechowego, pokarmowego, sercowo-naczyniowego, a także cukrzycy i otyłości [21,35,43,73]. Czynnikiem warunkującym biologiczną aktywność witaminy D jest m.in. białko ją wiążące (DBP, vitamin D binding protein). Poza regulacją jej metabolizmu, DBP prawdopodobnie moduluje czynniki sprzyjające powstawaniu licznych zaburzeń metabolicznych towarzyszących ostatniej z wymienionych chorób, w tym insulinooporności, czy dyslipidemii [32]. W organizmie człowieka witamina D pochodzi z dwóch źródeł. Pierwsze obejmuje endogenną syntezę tej witaminy w błonach komórkowych keratynocytów, a także w fibroblastach skóry właściwej pod wpływem promieniowania UVB (80%). Drugie wiąże się z dostarczaniem

tego związku wraz z pożywieniem i suplementami (20%) [10,14].

Od niedawna zwraca się uwagę na występowanie niedoborów witaminy D w różnych grupach populacyjnych, szczególnie dotyczy to osób z nadmierną masą ciała. Przypuszcza się, że istnieje potencjalny związek między występowaniem otyłości, a obniżonym stężeniem witaminy D w surowicy krwi, choć mechanizm leżący u podłoża tej zależności nie został wyjaśniony [13,19,21,51,59]. Tkanka tłuszczowa do niedawna uznawana wyłącznie jako rezerwuuar energetyczny, obecnie postrzegana jest także jako ważny gruczoł dokrewny. Pod względem anatomicznym jest wyspecjalizowaną morfologicznie i funkcjonalnie tkanką łączną. Komórki tkanki tłuszczowej są zdolne do syntezy licznych adipokin, czynników regulujących homeostazę energetyczną oraz modulujących reakcje zapalne, jak również oddziałujących na metabolizm witaminy D [36,44,61]. Mechanizmy działania tych endokrynych czynników są obecnie przedmiotem licznych badań [16,44]. Celem pracy jest przegląd, systematyzacja i synteza rozproszonych, często niejed-

noznacznych danych literaturowych o oddziaływaniach witaminy D na proces adipogenezy i roli adipocytów w jej metabolizmie, jej wpływu na homeostazę energetyczną, syntezę adipokin i reakcje zapalne. Opracowanie pozwoli na wskazanie występowania interakcji między witaminą D i komórkami tkanki tłuszczowej.

ZNACZENIE WITAMINY D W PROCESIE ADIPOGENEZY

Witamina D uczestniczy w procesach zachodzących w tkance tłuszczowej. Wyniki analiz *in vitro* sugerują, iż aktywna postać witaminy D, tj. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hamuje adipogenezę oraz indukuje apoptozę adipocytów mysiej linii komórkowej 3T3-L1 – modelu badawczego *in vitro* służącego do analizy procesów adipogenezy (tabela 1) [5,25,46]. W przypadku wspomnianej linii komórkowej, różnicowanie adipocytów jest kontrolowane przez indukcję swoistych czynników transkrypcyjnych. Wraz z zapoczątkowaniem procesu adipogenezy, obserwuje się zwiększoną ekspresję m.in. genu białka C/EBP wiążącego się z sekwencją nukleotydową CCAAT (CCAAT enhancer binding protein), genu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ) oraz genu białka SREBP1 (sterol response element binding protein 1). Aktywna postać witaminy D (w zależności od dawki i czasu działania), hamuje też różnicowanie preadipocytów 3T3-L1 przez zmianę aktywności wymienionych, adipogennych czynników transkrypcyjnych (C/EBP, PPAR γ , SREBP1). Można więc zauważyć obniżenie liczby tzw. markerów adipogenezy (m.in. lipazy lipoproteinowej) na poszcze-

gólnych etapach różnicowania komórek tłuszczowych [11,39]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ może ponadto oddziaływać na ścieżkę sygnałową rodziny białek Wnt (wingless-type MMTV integration site family). Antyadipogenny skutek tego działania w przypadku preadipocytów linii 3T3-L1 polega przede wszystkim na regulacji ekspresji białek Wnt oraz β -kateniny w jądrach komórkowych, dzięki czemu możliwa jest supresja czynnika transkrypcyjnego PPAR γ (tabela 1). Szlak Wnt/ β -katenina utrzymuje preadipocyty w ich niezróżnicowanej postaci, ograniczając jednocześnie proces adipogenezy. Aktywna postać witaminy D hamuje także różnicowanie komórek zrębowych szpiku kostnego myszy do adipocytów, m.in. przez supresję białek DKK1 (dickkopf-related protein 1) czy sFRP2 (soluble frizzled-related protein-2) [36]. Jednocześnie wykazano, iż $25(\text{OH})\text{D}_3$ nie wpływa na proces adipogenezy mysiej linii komórkowej 3T3-L1 [39].

U człowieka, witamina D prawdopodobnie aktywuje proces adipogenezy. W badaniach Nimitphong i wsp., przeprowadzonych u osób z otyłością olbrzymią typu wisceralnego (poddanych operacji bariatrycznej) zaobserwowano, iż mRNA zarówno dla swojego receptora jądrowego witaminy D, jak i CYP27B1, tj. genu kodującego 1α -hydroksylazę (enzym odpowiedzialny za hydroksylację postaci witaminy D – $25(\text{OH})\text{D}_3$ do jej aktywnej frakcji – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) było wykrywane w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej. Wykazano również zwiększenie ekspresji CYP24A1 – genu kodującego enzym 24-hydroksylazę (enzym rozpoczynający szlak kataboliczny witaminy D) w preadipocytach i nowo zróżnico-

Tabela 1. Zależności między witaminą D a komórkami tkanki tłuszczowej

Rodzaj komórek	Obserwowany efekt	Działanie	Piśmiennictwo
Preadipocyty linii komórkowej 3T3-L1 i adipocyty tkanki tłuszczowej szczurów Wistar	Ekspresja genu CYP27B1 (1α -hydroksylazy)	Hydroksylacja $25(\text{OH})\text{D}_3$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	[27]
Komórki ludzkich gruczołów mlekowych, preadipocyty i adipocyty chorych z zespołem Simpsona-Golabi-Behmela	Ekspresja genu CYP27B1 (1α -hydroksylazy)	Hydroksylacja $25(\text{OH})\text{D}_3$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	[8,40,56]
Preadipocyty mysiej linii komórkowej 3T3-L1 i ludzkie adipocyty	Ekspresja genu CYP24A1 (24-hydroksylazy)	Przemiany $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	[11]
Podskórna tkanka tłuszczowa osób otyłych	Ekspresja genu CYP2J2 (25-hydroksylazy) i CYP27B1 (1α -hydroksylazy)	Zmniejszenie aktywności enzymów odpowiednio o 71 i 49%	[62]
Komórki mysiej linii komórkowej 3T3-L1	Obecność aktywnej postaci witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)	Hamowanie procesu adipogenezy, aktywacja apoptozy adipocytów	[25,46]
Preadipocyty 3T3-L1	Obecność aktywnej postaci witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)	Regulacja ekspresji białek Wnt i β -kateniny – efekt antyadipogenny	[36]
Ludzkie adipocyty trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej	Ekspresja genu receptora VDR oraz CYP27B1 (1α -hydroksylazy)	Regulacja metabolizmu i przemian witaminy D	[39]
Ludzkie preadipocyty i nowo zróżnicowane adipocyty	Ekspresja genu CYP24A1 (24-hydroksylazy)	Aktywacja procesu adipogenezy	[39]

wanych adipocytach w odpowiedzi na inkubację tych komórek z $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i $25(\text{OH})\text{D}_3$. Tym samym, zarówno $25(\text{OH})\text{D}_3$, jak i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mogą modyfikować adipogenezę (tabela 1). W hodowlach ludzkich preadipocytów poddanych inkubacji odpowiednio z jedną bądź drugą postacią witaminy D, odnotowano znaczący wzrost swoistych markerów adipogenezy, takich jak poziom mRNA dla białka FABP4 (fatty acid binding protein 4), aktywność lipazy lipoproteinowej oraz nasilenie akumulacji triglicerydów. Prawdopodobny mechanizm działania tej witaminy wiąże się z promowaniem remodelingu tkanki tłuszczowej, polegającym na zastępowaniu dojrzałych adipocytów przez nowe, insulinowrażliwe komórki [39]. Warto dodać, iż rozbieżności między dezaktywującym działaniem witaminy D u myszy oraz aktywującym proces adipogenezy u ludzi mogą wynikać z odmienności zastosowanych modeli badawczych, dlatego uzasadnionym wydaje się kontynuacja badań w celu wyjaśnienia molekularnych mechanizmów tego zjawiska.

ROLA ADIPOCYTÓW W METABOLIZMIE WITAMINY D

Poza zdolnością do oddziaływania witaminy D na proces adipogenezy, wskazuje się także na wpływ adipocytów na przemiany tej witaminy. Jak już wspomniano, ekspresja genów kodujących związki uczestniczące w metabolizmie witaminy D odbywa się nie tylko w komórkach narządów bezpośrednio zaangażowanych w jej konwersję (tj. wątrobie i nerkach), ale może występować także w komórkach innego rodzaju, np. w adipocytach [4,57,59].

Adipocyty są zdolne do modyfikowania aktywności enzymów, biorących udział w metabolizmie witaminy D. Podobnie jak w komórkach ludzkich, ekspresję genu kodującego 1α -hydroksylazę (CYP27B1), zaobserwowano także w preadipocytach mysiej linii komórkowej 3T3-L1 oraz w adipocytach tkanki tłuszczowej szczurów Wistar [27]. Ekspresję potwierdzono zarówno w komórkach ludzkich gruczołów mlekowych, jak i w preadipocytach i adipocytach u chorych z zespołem Simpsona-Golabi-Behmela (genetycznie uwarunkowany zespół wad wrodzonych, charakteryzujący się dużą zmiennością fenotypową, u pacjentów stwierdza się m.in. nadmierną masę ciała i dysmorfie twarzy) (tabela 1) [8,40,56]. Ponadto, obecność produktu genu CYP24A1 zaobserwowano zarówno w mysich adipocytach 3T3-L1, jak i adipocytach człowieka [11]. W badaniach przeprowadzonych przez Wamberg i wsp. wykazano, iż ekspresja genów kodujących enzymy odpowiedzialne za przemianę witaminy D była obniżona u osób otyłych. Ekspresja genów 25 -hydroksylazy (CYP2J2) oraz 1α -hydroksylazy była mniejsza, odpowiednio o 71 i 49% w podskórnej tkance tłuszczowej osób z nadmierną masą ciała, w porównaniu z ludźmi o prawidłowej wartości wskaźnika BMI (body mass index) (tabela 1). Jednocześnie redukcja masy ciała osób otyłych biorących udział w tym badaniu, powodowała wzrost stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy krwi o 27% [62].

Witamina D oddziałuje na komórki docelowe przez swoisty receptor jądrowy (VDR). Jego obecność, podobnie jak

w przypadku związków zaangażowanych w metabolizm witaminy D, stwierdzono m.in. w białych i brązowych komórkach tłuszczowych myszy, jak i w preadipocytach linii 3T3-L1 [11,40,42,65]. Ekspresja genów kodujących receptory witaminy D u ludzi występuje także w komórkach wisceralnej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz ludzkich kulturach komórkowych preadipocytów i zróżnicowanych adipocytów [11,40,56]. W analizach Ding i wsp. wykazano, że dojrzałe adipocyty gruczołów mlekowych człowieka są zdolne do bioaktywacji $25(\text{OH})\text{D}_3$ i przemian do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Komórki tkanki tłuszczowej mogą konwertować witaminę D do jej aktywnej postaci, a ta może być uwalniania do lokalnego mikrosrodowiska, w tym do mikrokrwioobiegu [11]. Istotną rolę przypisuje się także makrofagom oraz komórkom tkanki łącznej naciekającym tkankę tłuszczową. Komórki te umożliwiają miejscową hydroksylację, a tym samym mają zdolność do oddziaływania na syntezę oraz lokalne stężenie witaminy D [3,11].

Warto dodać, iż istotnym czynnikiem biorącym udział w metabolizmie witaminy D jest Gc-globulina, nazywana inaczej białkiem wiążącym witaminę D (DBP). Jest to glikoproteina charakteryzująca się wielokierunkowym zakresem działania, syntetyzowana głównie przez komórki wątroby. Ekspresję mRNA tego białka stwierdzono również w nerkach, sercu, płucach, śledzionie oraz jajnikach. Zasadniczą funkcją DBP jest transport witaminy D w ustroju [9,32,48]. Wskazuje się na istnienie zależności między stężeniem DBP a stężeniem witaminy D we krwi. Badania polegające na wyłączeniu genu kodującego Gc-globulinę (knock out) u myszy wykazały, że zwierzęta te charakteryzowały się niższymi stężeniami hydroksylowanych postaci witaminy D we krwi (zarówno $25(\text{OH})\text{D}_3$, jak i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) w porównaniu do populacji myszy z prawidłowo funkcjonującym genem [45]. Zależności między poziomem DBP a stężeniem $25(\text{OH})\text{D}_3$ we krwi zostały także potwierdzone u ludzi [1,68]. Poza zasadniczą funkcją, Gc-globulina koreluje z występowaniem zaburzeń metabolicznych towarzyszących nadmiarowi tkanki tłuszczowej w organizmie. Speeckaert i wsp. wykazali negatywną korelację między poziomem DBP a stężeniem frakcji LDL cholesterolu i triglicerydemii [49]. Uważa się, iż Gc-globulina przez regulację stężenia aktywnej witaminy D w komórkach β wysp trzustkowych, może wpływać na sekrecję insuliny, a tym samym oddziaływać na występowanie insulinoooporności oraz cukrzycy typu 2 [32]. Potwierdzeniem tych przypuszczeń są badania Ashraf i wsp., w których zaobserwowano, że stężenie DBP odwrotnie koreluje z opornością tkanek na działanie insuliny [1].

ROLA WITAMINY D W REGULACJI HOMEOSTAZY ENERGETYCZNEJ

Odkrycie ekspresji genu receptora witaminy D (VDR) w komórkach tkanki tłuszczowej przyczyniło się do zrewolucjonizowania poglądów na temat jego wpływu, zarówno na aktywność witaminy D, jak i jej analogów w adipocytach organizmów żywych. VDR, którego ekspresję obserwuje się już na wczesnych etapach adipoge-

nezy, uczestniczy nie tylko w modyfikacji metabolizmu adipocytów, ale również bierze udział w regulacji homeostazy energetycznej ludzi i zwierząt. Ekspresja genu VDR jest wysoka, lecz krótkotrwała, począwszy od 30 min do kilku godzin od zapoczątkowania procesu adipogenezy [15,30,31].

Genetycznie modyfikowane myszy z wyłączeniem genu VDR (VDR^{-/-}) charakteryzują się mniejszą masą ciała, niższym stężeniem leptyny we krwi oraz tolerancją na wysokoenergetyczną dietę sprzyjającą otyłości, w porównaniu do dzikiej populacji [38]. Ponadto, myszy te wykazują mniejszą żywotność, progresywną utratę słuchu i równowagi, jak również stwierdza się u nich występowanie osteoporozy i utratę owłosienia [23,58]. Inne zmodyfikowane gryzonie, tj. myszy z wyłączeniem genu kodującego 1 α -hydroksylazę, przejawiają cechy oraz zachowania podobne do osobników VDR^{-/-} (m.in. zmniejszenie masy ciała, hipoleptynemia, hiperfagia). Jednocześnie w komórkach białej tkanki tłuszczowej tych osobników obserwuje się 25-krotnie większą ekspresję białka UCP-1 (termogeniny), czyli związku biorącego udział w procesie termogenezy [6,36]. W eksperymentach z udziałem myszy z wyłączeniem receptora witaminy D stwierdzono, iż w przypadku stosowania diety normokalorycznej gryzonie cechowały się mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej oraz niższym stężeniem cholesterolu całkowitego i triglicerydów we krwi w porównaniu z myszami typu dzikiego. W doświadczeniach z zastosowaniem wysokokalorycznego modelu żywienia natomiast, myszy VDR^{-/-} wolniej przybierały na masie oraz w mniejszym stopniu akumulowały tkankę tłuszczową [38,67,70]. Korzystne zmiany profilu lipidowego oraz wykształcenie odporności na wysokoenergetyczny model żywienia prawdopodobnie są związane z nasileniem procesu β -oksydacji w komórkach adipocytów tych gryzoni przy jednoczesnej stymulacji enzymu palmitylotransferazy karnityny. Ponadto, w porównaniu do typu dzikiego, myszy VDR^{-/-} odznaczają się zwiększonym poziomem przemiany materii objawiającym się wzmożonym metabolizmem (wydatkowaniem energii), zużyciem tlenu oraz wytwarzaniem dwutlenku węgla [70]. Analogicznie mysie modele zwierzęce wykazujące nadekspresję receptora witaminy D, mają objawy otyłości, przy zastosowaniu niskokalorycznego sposobu żywienia [69].

Witamina D a wytwarzanie adipokin

Sugeruje się występowanie zależności między nieprawidłowościami w metabolizmie witaminy D a procesami zachodzącymi w tkance tłuszczowej osób otyłych. Stężenie 25(OH)D koreluje ze stężeniem różnych adipokin [60]. Nadmierny zaś rozrost tkanki tłuszczowej, który obniża stężenie witaminy D w ustroju przypuszczalnie modyfikuje syntezę i sekrecję adipokin [26].

Leptyna, adipokina wytwarzane przez tkankę tłuszczową, to zasadniczy czynnik regulujący przyjmowanie pokarmów. Wskazuje się na istnienie zależności między

ekspresją genu receptora witaminy D i jej stężeniem w surowicy krwi a ekspresją genu leptyny i jej syntezą, aczkolwiek dane literaturowe są niejednoznaczne. Stwierdzono, iż w porównaniu z dzikim typem myszy, u gryzoni z wyłączonym genem receptora witaminy D (VDR) zarówno poziom mRNA dla leptyny, jak i stężenie tego białka w surowicy obniżały się, natomiast u zwierząt z nadekspresją genu VDR były podwyższone. Podawanie myszom typu dzikiego (przez 1 tydzień) analogu witaminy D powodowało wzrost transkrypcji genu leptyny w komórkach tkanki tłuszczowej o około 290% oraz stężenia tego hormonu w surowicy o około 210%. Ze względu na ekspresję genu receptora witaminy D w białej tkance tłuszczowej, analizie poddano także hodowlę komórkową mysich adipocytów tego rodzaju tkanki z dodatkiem 1,25(OH)₂D₃ (w stężeniu 10 nmol/l przez 24 godziny). Odnotowano znaczący wzrost sekrecji leptyny z tych komórek (o około 41%) [24].

W odróżnieniu od rezultatów powyższych badań, z zastosowaniem zwierzęcego modelu doświadczalnego, Menendez i wsp. wykazali hamujący wpływ witaminy D na sekrecję leptyny w hodowlach ludzkich komórek tkanki tłuszczowej (96-godzinna inkubacja z roztworem 1,25(OH)₂D₃ o stężeniach odpowiednio 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷ mol/l). Najsilniejsza inhibicja wydzielania leptyny była zauważalna w stężeniu 10⁻⁷ mol/l (już po 72 h) [34]. Analizując zależności między suplementacją witaminą D i wapniem, a stężeniem leptyny we krwi osób z cukrzycą typu 2, zaobserwowano, iż podaż tych składników (5000 IU/tydzień witaminy D i 1000 mg/dobę wapnia) znacznie obniża stężenie leptyny we krwi osób badanych (spadek o 92 ng/ml). Stan taki utrzymywał się także przy odrębnym podawaniu witaminy D (spadek stężenia leptyny o 56 ng/ml) oraz wapnia (spadek stężenia leptyny o 75 ng/ml) w porównaniu z placebo, co wskazuje na synergistyczne działanie witaminy D i preparatów wapnia [53].

Wśród adipokin wydzielanych przez tkankę tłuszczową znajdują się także rezystyna oraz adiponektyna, białka którym przypisuje się znaczenie w regulacji odpowiedzi zapalnej oraz insulinooporności. Przypuszcza się, że witamina D może modulować sekrecję tych cząsteczek. Vilarrasa i wsp. podjęli próbę oceny zależności między surowiczym stężeniem 25(OH)D a poziomem adiponektyny i rezystyny we krwi osób zdrowych (261 osób) oraz z olbrzymim stopniem otyłości (44 pacjentów). Wykazano brak korelacji w analizowanym zakresie, poddając tym samym pod dyskusję istnienie zależności między stężeniem witaminy D a badanymi adipokinami [60]. Podobne rezultaty badań dotyczących adiponektyny uzyskano w analizach Wright i wsp. [71]. Także w badaniach Bazar i wsp. [2], suplementacja 5000 IU witaminy D nie wpływała istotnie statystycznie na stężenie tej adipokiny we krwi.

W innych analizach, obejmujących dwa duże duńskie badania populacyjne udokumentowano bezpośredni związek między stężeniami we krwi 25-hydroksywitaminy D i adiponektyny [22]. Natomiast Stokić i wsp.

wykazali negatywną korelację między poziomem 25(OH) D a stężeniem leptyny oraz rezystyny, natomiast pozytywną korelację ze stężeniem adiponektyny w grupie osób otyłych [50]. Aktywna postać witaminy D zmniejsza ekspresję genu czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , tumor necrosis factor α), który oddziałuje na syntezę adiponektyny [7]. Warto dodać, że prawdopodobnie zarówno wapń, jak i 1,25(OH) $_2$ D $_3$ regulują ekspresję genu tej cząsteczki w wisceralnej tkance tłuszczowej. Dieta bogata w wapń wykazuje działanie antyadipogenne przez modulację liczby komórek tłuszczowych. Sugeruje się, że wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia stanowi swoisty mediator zwiększający apoptozę adipocytów (z udziałem μ -kalpajny i kaspazy-12), co wskazuje na udział tego związku w przeciwdziałaniu otyłości [47,52]. Niejednoznaczność danych dotyczących udziału witaminy D w regulacji wydzielania adipokina, takich jak leptyna, adiponektyna i rezystyna może wynikać z odrębności międzygatunkowych (część badań była wykonana na modelach zwierzęcych, część na ludziach), z zastosowanych stężeń 25(OH)D $_3$ i 1,25(OH) $_2$ D $_3$ oraz czasu eksperymentu, jak również ustrojowej ilości tkanki tłuszczowej (analizy prowadzone u osób z prawidłową masą ciała lub otyłych), co utrudnia interpretację opisywanych rezultatów.

Witamina D a stan zapalny

Nadmierny rozrost tkanki tłuszczowej powoduje nie-zrównoważony przepływ krwi w organizmie, który może spowodować niedotlenienie, infiltrację makrofagów, a także rozwój stanu zapalnego [20,28,55,66]. Sugeruje się, że 1,25(OH) $_2$ D $_3$ jest zdolna do modulowania funkcji systemu odpornościowego organizmów żywych. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem mysich linii komórkowych 3T3-L1, jak również ludzkich adipocytów wykazano, iż aktywna postać witaminy D hamuje chroniczny proces zapalny w tkance tłuszczowej, głównie przez zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworów α czy interferon- γ [11,36].

W zróżnicowanych ludzkich adipocytach podskórnej tkanki tłuszczowej 1,25(OH) $_2$ D $_3$ tłumi wytwarzanie TNF- α stymulującego białko chemotaksji monocytów (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) o charakterze prozapalnym [29]. Inkubacja ludzkich preadipocytów z aktywną postacią witaminy D (w stężeniach 10 nmol/l i 100 nmol/l) zmniejsza uwalnianie przez te komórki prozapalnych cząsteczek, takich jak MCP-1, IL-6 i -8, a ponadto wpływa hamująco na migrację monocytów [17]. Zarówno aktywna postać witaminy D - 1,25(OH) $_2$ D $_3$, jak i jej hydroksylowana frakcja - 25(OH)D $_3$ wykazują zdolność do redukcji poziomu syntezy TNF- α i IL-6 stymulowanych lipopolisacharydem, prawdopodobnie przez hamowanie aktywności białka p38 MAPK, tj. kinazy aktywowanej mitogenami (mitogen activated kinases) w ludzkich nowo zróżnicowanych adipocytach, monocytach oraz makrofagach [37,72].

Pacjenci otyli z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z cukrzycą typu 2, charakteryzują się zazwyczaj przewlekłym stanem zapalnym [41,64]. Jednym z czynników indukujących tę reakcję mogą być monocyty krwi obwodowej o charakterze prozapalnym. W analizach *in vitro* z wykorzystaniem tego rodzaju komórek, zaobserwowano, że 1,25(OH) $_2$ D $_3$ moduluje reakcję zapalną, przez zmniejszenie ekspresji IL-1, -6, -8 i TNF- α [18]. W badaniach obejmujących analizy *in vitro* (inkubacja podskórnej tkanki tłuszczowej z lub bez 1,25(OH) $_2$ D $_3$) oraz *in vivo* (doustna suplementacja 7000 IU witaminy D u otyłych pacjentów) wykazano znaczący przeciwzapalny wpływ witaminy D w pierwszym przypadku, który polegał na redukcji ekspresji m.in. genu MCP-1 o 45% czy genu IL-8 o 34%, przy jednoczesnym braku takiego efektu w odniesieniu do suplementacji tą witaminą *in vivo* [63].

Aktywacja czynników transkrypcyjnych z rodziny białek NF- κ B (czynnik jądrowy- κ B – nuclear factor- κ B) jest niezbędna do zapoczątkowania sygnału transdukcji cząsteczek o charakterze prozapalnym w wielu różnych typach komórek, w tym w adipocytach. Aktywacja NF- κ B obejmuje degradację inhibitora tej cząsteczki (I κ B α , inhibitor protein of NF- κ B α) oraz translokację białka p65 (białko z rodziny białek NF- κ B – RelA) do jądra komórkowego [54]. Niedawne doniesienia wskazują, iż 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ma silny hamujący wpływ na sygnalizację NF- κ B w ludzkich komórkach tkanki tłuszczowej, głównie przez zwiększanie poziomu inhibitora czynnika jądrowego α (I κ B α). Aktywna postać witaminy D blokuje zatem translokację białka p65, a tym samym hamuje aktywność transkrypcyjną czynnika NF- κ B. Analizy wskazujące na czynne uczestnictwo witaminy D w wyciszaniu reakcji zapalnej zarówno w mysich, jak i ludzkich adipocytach, obejmują mechanizmy angażujące białko p38 MAPK oraz czynniki transkrypcyjne NF- κ B, które ulegając dezaktywacji uniemożliwiają transkrypcję genów cząsteczek prozapalnych, takich jak cyto- i chemokiny [12,17,33].

PODSUMOWANIE

Witamina D w organizmie człowieka pełni wiele różnorodnych funkcji, znacznie wykraczających poza regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Uważa się, że witamina ta aktywnie uczestniczy w regulacji procesu adipogenezy, utrzymywaniu homeostazy energetycznej organizmów, jak również oddziałuje na wydzielanie adipokina. Przypuszcza się, że witamina D może także hamować chroniczny proces zapalny spowodowany rozrostem tkanki tłuszczowej w otyłości. Preadipocyty oraz dojrzałe adipocyty są zdolne do modyfikacji aktywności enzymów, biorących udział w przemianach metabolicznych witaminy D. Powyższe dane wskazują na istnienie wzajemnych interakcji między witaminą D a komórkami tkanki tłuszczowej. Istotną rolę spełnia białko wiążące witaminę D, które poza regulacją metabolizmu tego związku może uczestniczyć w patogenezie otyłości. Niedobory tej witaminy leżą u podłoża licznych zaburzeń zdrowotnych, w tym występowania dysfunkcji metabolicznych, takich jak zaburzenia gospodarki węglowod.

wodanowej czy lipidowej. Nie należy pomijać udziału witaminy D w patogeniezie otyłości oraz jej powikłań, zwłaszcza że większość wyników dotychczasowych badań wskazuje na istotną rolę tego związku w etiologii tej choroby. Tym samym dbałość o właściwą podaż tego związku o hormonalnej aktywności, m.in. przez kąpiele

słoneczne, stosowanie diety obfitującej w ergo- i cholekalcyferol oraz suplementację jest szczególnie istotne u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej, której zawartość koreluje z obniżonymi wartościami stężeń witaminy D we krwi.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ashraf A.P., Huisinigh C., Alvarez J.A., Wang X., Gower B.A.: Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 178-183
- [2] Bazar N., Jafarian K., Shadman Z., Qorbani M., Khoshniat Nikoo M., Abd Mishani M.: Effect of therapeutic dose of vitamin D on serum adiponectin and glycemia in vitamin D-insufficient or deficient type 2 diabetic patients. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 2014; 16: e21458
- [3] Bikle D.D.: Extra renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. *Clin. Rev. Bone Mineral Metab.*, 2009; 7: 114-125
- [4] Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Harris S.S., Booth S.L., Peterson J., Saltzman E., Dawson-Hughes B.: Vitamin D₃ in fat tissue. *Endocrine*, 2008; 33: 90-94
- [5] Blumberg J.M., Tzamelis I., Astapova I., Lam F.S., Flier J.S., Hollenberg A.N.: Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 11205-11213
- [6] Bouillon R., Carmeliet G., Lieben L., Watanabe M., Perin A., Auwerx J., Schoonjans K., Verstuyf A.: Vitamin D and energy homeostasis of mice and men. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2014; 10: 79-87
- [7] Cantorna M.T., Mahon B.D.: D-hormone and the immune system. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2005; 76: 11-20
- [8] Ching S., Kashinkunti S., Niehaus M.D., Zinser G.M.: Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D₃ and signal via vitamin D₃ receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *J. Cell. Biochem.*, 2011; 112: 3393-3405
- [9] Chun R.F.: New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem. Funct.*, 2012; 30: 445-456
- [10] Cipriani C., Pepe J., Piemonte S., Colangelo L., Cilli M., Minisola S.: Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *Int. J. Endocrinol.*, 2014; 2014: 841248
- [11] Ding C., Gao D., Wilding J., Trayhurn P., Bing C.: Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, 2012; 108: 1915-1923
- [12] Ding C., Wilding J.P., Bing C.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One*, 2013; 8: e61707
- [13] Ellulu M., Abed Y., Rahmat A., Ranneh Y., Ali F.: Epidemiology of obesity in developing countries: challenges and prevention. *Global Epidemic Obesity*, 2014; 2: 2
- [14] Fraser W.D., Milan A.M.: Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif. Tissue Int.*, 2013; 92: 118-127
- [15] Fu M., Sun T., Bookout A.L., Downes M., Yu R.T., Evans R.M., Mangelsdorf D.J.: A nuclear receptor atlas: 3T3-L1 adipogenesis. *Mol. Endocrinol.*, 2005; 19: 2437-2450
- [16] Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 316: 129-139
- [17] Gao D., Trayhurn P., Bing C.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int. J. Obes.*, 2013; 37: 357-365
- [18] Giulietti A., van Etten E., Overbergh L., Stoffels K., Bouillon R., Mathieu C.: Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ works as anti-inflammatory. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007; 77: 47-57
- [19] González-Molero I., Rojo-Martínez G., Morcillo S., Gutierrez C., Rubio E., Pérez-Valero V., Esteva I., Ruiz de Adana M.S., Almaraz M.C., Colomo N., Oliveira G., Soriguer F.: Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2013; 67: 680-682
- [20] Goossens G.H.: The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol. Behav.*, 2008; 94: 206-218
- [21] Gruber B.M.: Fenomen witaminy D. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 127-139
- [22] Husemoen L.L., Skaaby T., Martinussen T., Jørgensen T., Thuesen B.H., Kistorp C., Jeppesen J., Thyssen J.P., Meldgaard M., Szecsi P.B., Fenger M., Linneberg A.: Investigating the causal effect of vitamin D on serum adiponectin using a Mendelian randomization approach. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2014; 68: 189-195
- [23] Keisala T., Minasyan A., Lou Y.R., Zou J., Kalueff A.V., Pyykkö I., Tuohimaa P.: Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2009; 115: 91-97
- [24] Kong J., Chen Y., Zhu G., Zhao Q., Li Y.C.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: 265-271
- [25] Kong J., Li Y.C.: Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006; 290: E916-E924
- [26] Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Brończyk-Puzoń A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzińska B.: Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2014; 39: 260-264
- [27] Li J., Byrne M.E., Chang E., Jiang Y., Donkin S.S., Buhman K.K., Burgess J.R., Teegarden D.: 1α,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2008; 112: 122-126
- [28] Lomède K., Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bouloumié A.: Immune cells in adipose tissue: Key players in metabolic disorders. *Diabetes Metab.*, 2011; 37: 283-290
- [29] Lorente-Cebrián S., Eriksson A., Dunlop T., Mejhert N., Dahlman I., Åström G., Sjölin E., Wåhlén K., Carlberg C., Laurencikiene J., Hedén P., Arner P., Rydén M.: Differential effects of 1α,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur. J. Nutr.*, 2012; 51: 335-342
- [30] Luong K.V., Nguyen L.T.: The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr. J.*, 2013; 12: 89
- [31] Luong K.V., Nguyen L.T.: Vitamin D and obesity. *Med. Chem.*, 2012; 2: 011-019
- [32] Łukaszewicz-Zajac M., Mroczko B., Kułakowska A., Szmitkowski M.: Znaczenie Gc-globuliny w praktyce klinicznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 625-631
- [33] Marcotorchino J., Gouranton E., Romier B., Tourniaire F., Astier

- J., Malezet C., Amiot M.J., Landrier J.F.: Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 1771-1782
- [34] Menendez C., Lage M., Peino R., Baldelli R., Concheiro P., Diéguez C., Casanueva F.F.: Retinoic acid and vitamin D₃ powerfully inhibit *in vitro* leptin secretion by human adipose tissue. *J. Endocrinol.*, 2001; 170: 425-431
- [35] Mozos I., Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 109275
- [36] Mutt S.J., Hyppönen E., Saarnio J., Järvelin M.R., Herzig K.H.: Vitamin D and adipose tissue – more than storage. *Front. Physiol.*, 2014; 5: 228
- [37] Mutt S.J., Karhu T., Lehtonen S., Lehenkari P., Carlberg C., Saarnio J., Sebert S., Hyppönen E., Järvelin M.R., Herzig K.H.: Inhibition of cytokine secretion from adipocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ via the NF- κ B pathway. *FASEB J.*, 2012; 26: 4400-4407
- [38] Narvaez C.J., Matthews D., Broun E., Chan M., Welsh J.: Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology*, 2009; 150: 651-661
- [39] Nimitphong H., Holick M.F., Fried S.K., Lee M.J.: 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes. *PLoS One*, 2012; 7: e52171
- [40] O'Hara A., Lim F.L., Mazzatti D.J., Trayhurn P.: Microarray analysis identifies matrix metalloproteinases (MMPs) as key genes whose expression is up-regulated in human adipocytes by macrophage-conditioned medium. *Pflugers Arch.*, 2009; 458: 1103-1114
- [41] Peluso I., Palmery M.: The relationship between body weight and inflammation: Lesson from anti-TNF- α antibody therapy. *Hum. Immunol.*, 2016; 77: 47-53
- [42] Pełczyńska M., Jaroszewicz I., Świtalska M., Opolski A.: Właściwości biologiczne kalcytriolu i jego nowych analogów – potencjalne zastosowania terapeutyczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 129-139
- [43] Prasad P., Kochhar A.: Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2016; 10: 105-112
- [44] Rezaee F., Dashty M.: Role of adipose tissue in metabolic system disorders – adipose tissue is the initiator of metabolic diseases. *J. Diabetes Metab.*, 2013; S13: 008
- [45] Safadi F.F., Thornton P., Magiera H., Hollis B.W., Gentile M., Haddad J.G., Liebhaber S.A., Cooke N.E.: Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 239-251
- [46] Sergeev I.N.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces Ca²⁺-mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 384: 18-21
- [47] Song Q., Sergeev I.N.: Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr. Res. Rev.*, 2012; 25: 130-141
- [48] Speeckaert M., Huang G., Delanghe J.R., Taes Y.E.: Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin. Chim. Acta*, 2006; 372: 33-42
- [49] Speeckaert M.M., Taes Y.E., De Buyzere M.L., Christophe A.B., Kaufman J.M., Delanghe J.R.: Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Ann. Clin. Biochem.*, 2010; 47: 143-150
- [50] Stokić E., Kupusinac A., Tomic-Naglic D., Smiljenic D., Kovacev-Zavasic B., Srdic-Galic B., Soskic S., Isenovic E.R.: Vitamin D and dysfunctional adipose tissue in obesity. *Angiology*, 2015; 66: 613-618
- [51] Strange R.C., Shipman K.E., Ramachandran S.: Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J. Diabetes*, 2015; 6: 896-911
- [52] Sun X., Zemel M.B.: Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of adipokine expression. *Obesity*, 2007; 15: 340-348
- [53] Tabesh M., Azadbakht L., Faghihimani E., Tabesh M., Esmailzadeh A.: Calcium-vitamin D cosupplementation influences circulating inflammatory biomarkers and adipocytokines in vitamin D-insufficient diabetics: a randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: E2485-E2493
- [54] Tourniaire F., Romier-Crouzet B., Lee J.H., Marcotorchino J., Gouranton E., Salles J., Malezet C., Astier J., Darmon P., Blouin E., Walrand S., Ye J., Landrier J.F.: Chemokine expression in inflamed adipose tissue is mainly mediated by NF- κ B. *PLoS One*, 2013; 8: e66515
- [55] Trayhurn P.: Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol. Rev.*, 2013; 93: 1-21
- [56] Trayhurn P., O'Hara A., Bing C.: Interrogation of microarray datasets indicates that macrophage-secreted factors stimulate the expression of genes associated with vitamin D metabolism (VDR and CYP27B1) in human adipocytes. *Adipobiology*, 2011; 3: 29-34
- [57] Tukaj C.: Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 502-510
- [58] Tuohimaa P.: Vitamin D and aging. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2009; 114: 78-84
- [59] Vanlint S.: Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 2013; 5: 949-956
- [60] Vilarrasa N., Vendrell J., Maravall J., Elío I., Solano E., San José P., García I., Virgili N., Soler J., Gómez J.M.: 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
- [61] Walker G.E., Marzullo P., Ricotti R., Bona G., Prodam F.: The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2014; 19: 57-74
- [62] Wamberg L., Christiansen T., Paulsen S.K., Fisker S., Rask P., Rejnmark L., Richelsen B., Pedersen S.B.: Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue – the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int. J. Obes.*, 2013; 37: 651-657
- [63] Wamberg L., Cullberg K.B., Rejnmark L., Richelsen B., Pedersen S.B.: Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an *in vitro* study and a randomized controlled trial. *Horm. Metab. Res.*, 2013; 45: 456-462
- [64] Wamberg L., Pedersen S.B., Rejnmark L., Richelsen B.: Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Curr. Obes. Rep.*, 2015; 4: 429-440
- [65] Wang C.: Role of vitamin D in cardiometabolic diseases. *J. Diabetes Res.*, 2013; 2013: 243934
- [66] Wang H., Ye J.: Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2015; 16: 47-54
- [67] Weber K., Erben R.G.: Differences in triglyceride and cholesterol metabolism and resistance to obesity in male and female vitamin D receptor knockout mice. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2013; 97: 675-683
- [68] Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R.Z., Kopp W., Rager H., Virtamo J., Albanes D.: Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Res.*, 2012; 72: 1190-1198
- [69] Wong K.E., Kong J., Zhang W., Szeto F.L., Ye H., Deb D.K., Brady M.J., Li Y.C.: Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 33804-33810
- [70] Wong K.E., Szeto F.L., Zhang W., Ye H., Kong J., Zhang Z., Sun X.J., Li Y.C.: Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E820-E828

[71] Wright O.R., Hickman I.J., Petchey W.G., Sullivan C.M., Ong C., Rose F.J., Ng C., Prins J.B., Whitehead J.P., O'Moore-Sullivan T.M.: The effect of 25-hydroxyvitamin D on insulin sensitivity in obesity: is it mediated via adiponectin? *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2013; 91: 496-501

[72] Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E.: Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proin-

flammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J. Immunol.*, 2012; 188: 2127-2135

[73] Zhou S.S., Li D., Chen N.N., Zhou Y.: Vitamin paradox in obesity: Deficiency or excess? *World J. Diabetes*, 2015; 6: 1158-1167

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.