

# Zapotrzebowanie na witaminy u osób z nadmierną masą ciała

The need for vitamins in people with excess body weight

## STRESZCZENIE

W XXI wieku otyłość jest najczęściej występującą chorobą przewlekłą. Z powodu nadmiernej masy ciała cierpi około 40% światowej populacji. Zdecydowaną większość pacjentów stanowią chorzy na otyłość pierwotną, u podłoża której leży nieprawidłowy bilans energetyczny — nadmierna podaż energii z dietą. Nadmierna ilość energii jest magazynowana w organizmie w postaci tkanki tłuszczowej i nie wiąże się z nieprawidłową podażą witamin z dietą, co prowadzi do niedożywienia jakościowego u otyłych pacjentów. Literatura przedmiotu wskazuje, że u osób z nadmierną masą ciała można zaobserwować niewystarczające stężenie lub niedobór wielu witamin, zwłaszcza witaminy A i D, karotenoidów, witaminy C i witamin z grupy B — najczęściej witaminy B12 i kwasu foliowego. Zauważono korelację między wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej, a spadkiem stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Wyniki badań wskazują, że niedobory mogą dotyczyć także tych otyłych pacjentów, którzy przyjmują z dietą odpowiednie ilości poszczególnych witamin, co stwierdzono w odniesieniu do witamin D i B12. Autorzy badań sugerują, że otyłość zwiększa zapotrzebowanie na te witaminy. Prawdopodobnie wiąże się to ze zmianami w metabolizmie, spowodowanymi czynnością endokrynną tkanki tłuszczowej. Z kolei niedobory witaminowe pogłębiają istniejące zaburzenia metaboliczne i mogą prowadzić do dalszych powikłań. Aby im zapobiec, prowadzi się badania nad suplementacją witamin u otyłych pacjentów z ich niedoborami. Autorzy części badań sugerują, że suplementacja witamin, których niedobory stwierdzono u pacjentów z otyłością, może stanowić nie tylko profilaktykę rozwoju powikłań, ale jest również środkiem terapeutycznym. Autorzy badań podkreślają konieczność oznaczania stężenia witamin we krwi pacjentów z otyłością, aby następnie dobrać dla nich indywidualną terapię.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, tom 12, nr 1, 13–29)

**Słowa kluczowe:** nadmierna masa ciała, otyłość, witaminy, suplementacja

## ABSTRACT

Obesity is the most common chronic disease in the 21<sup>st</sup> century. About 40% of the world's population suffer from excess body weight. The majority of patients suffer from primary obesity, which is related to an incorrect energy balance — excessive dietary energy supply. Excess energy is stored in the body as adipose tissue. At the same time, excessive energy

Sara Szuman<sup>1</sup>,  
Damian Skrypnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wydział Medyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Adres do korespondencji:

Sara Szuman  
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,  
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki  
Klinicznej  
UM im. K. Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60–569 Poznań  
e-mail: saraszuman@onet.eu

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 2081–2450  
e-ISSN: 2081–531X

supply is not related to the correct supply of vitamins in the diet, which leads to qualitative malnutrition in obese patients. The literature indicates that people with excess body weight suffer from insufficient concentration or deficiency of many vitamins, especially vitamins A and D, carotenoids, vitamin C and B vitamins — most often vitamin B12 and folic acid. There is a correlation between the increase in adipose tissue content and the decrease in the concentration of fat-soluble vitamins. Research indicates that deficiencies may also occur in obese patients who consume adequate amounts of vitamins with their diet, which was observed for vitamins D and B12. The authors of the study suggest that obesity increases the need for these vitamins. It is probably associated with changes in metabolism, caused by the endocrine function of adipose tissue. Vitamin deficiencies exacerbate the existing metabolic disorders and may lead to further complications. In order to prevent the development of further complications, studies are carried out on vitamin supplementation in obese patients with vitamin deficiencies. The authors of some studies suggest that vitamin supplementation, the deficiencies of which were found in obese patients, may not only prevent the development of complications, but also be a healing agent. The authors of the studies emphasize the need to measure the concentration of vitamins in the blood of obese patients in order to select individual therapy.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, tom 12, nr 1, 13–29)

**Key words:** excess body weight, obesity, vitamins, supplementation

### WSTĘP

Na początku XXI wieku otyłość zyskała miano epidemii. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość za najczęściej występującą chorobę przewlekłą. Nadmierna masa ciała stanowi piąty co do częstości czynnik ryzyka zgonów na świecie. W wyniku nadwagi i otyłości umiera prawie 2,8 mln ludzi rocznie [1]. W 2016 roku nawet 1,9 mld dorosłych miało nadmierną masę ciała, co stanowiło około 40% światowej populacji. W liczbie tej zawierało się także 600 mln ludzi cierpiących na otyłość [2]. W ostatnich 35–40 latach liczba osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  na świecie wzrosła nawet o 80–200% [3, 4]. Co ciekawe, wzrost ten obserwowano nie tylko w krajach bogatych, ale także w krajach trzeciego świata [5]. W tym samym okresie częstość występowania nadwagi i otyłości wśród dzieci wzrosła 4-krotnie, co oznacza, że 340 mln młodych osób boryka się z nadmierną masą ciała [3, 6]. Według

polskich statystyk nadmierną masę ciała ma około 50% populacji naszego kraju, a około 20% cierpi na otyłość [7–9].

Otyłość jest chorobą przewlekłą, definiowaną przez WHO jako nadmierne i nieprawidłowe nagromadzenie tkanki tłuszczowej. Podobnie jak inne choroby metaboliczne, otyłość nie ustępuje samoistnie, a więc wymaga postawienia rozpoznania i leczenia — samej choroby i jej powikłań. Otyłość rozpoznajemy, gdy BMI pacjenta jest  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  i/lub zawartość tkanki tłuszczowej przekracza 25% u mężczyzn i 30% u kobiet. Ważna jest także dystrybucja tkanki tłuszczowej — pośredni wskaźnik nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej to pomiar obwodu talii [10] lub wskaźnik talia–biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*). Podstawową przyczyną rozwoju otyłości jest nieprawidłowy bilans energetyczny — długotrwała nadmierna podaż energii z pożywieniem. Dotyczy to 80–90% wszystkich przypadków otyłości i jest definiowane jako otyłość pierwotna. Otyłość wtórna

▶▶ Otyłość nie ustępuje samoistnie, a więc wymaga postawienia rozpoznania i leczenia — samej choroby i jej powikłań ◀◀

jest powikłaniem różnych chorób, takich jak endokrynopatie, choroby genetyczne czy choroby jatrogenne [11]. Wśród powikłań otyłości wymienia się zaburzenia gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2), dyslipidemię aterogenną, choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic szyjnych, udar mózgu), niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), nowotwory (okrężnicy, gruczolakoraka przełyku, raka piersi po menopauzie, trzonu macicy, nerki [12]) czy zaburzenia hormonalne, prowadzące do niepłodności u kobiet i mężczyzn. Tkanina tłuszczowa nie jest jedynie rezerwuarem energii dla organizmu, ale pełni funkcje immunologiczne, metaboliczne i endokrynne, wydzielając adipokiny i czynniki wzrostu [13]. Nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej prowadzi do występowania przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego [11]. Nadmierna podaż energii przyczynia się także do powstawania zjawiska stresu oksydacyjnego w komórce, co powoduje liczne uszkodzenia w organizmie, na przykład w strukturze kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*) i białek. Coraz częściej jednak zwraca się uwagę, że otyli pacjenci, mimo nadmiernej podaży energii, cechują się niedożywieniem jakościowym i diagnozuje się u nich niedobory wielu witamin [14, 15]. Dzieje się tak dlatego, że nieprawidłowa dieta nie jest w stanie pokryć zapotrzebowania na nie, a ponadto zapotrzebowanie to wzrasta u osób otyłych, jak w przypadku witaminy D. Wyniki badań prowadzone wśród osób otyłych wskazują, że powszechnie zmagają się one z niedoborami witamin, szczególnie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasu foliowego, witaminy B12 i witaminy C [14, 15]. Część badaczy donosi, że stężenie niektórych witamin

u pacjentów z nadmierną masą ciała jest niezależne od ich podaży z dietą — rejestruje się na przykład występowanie niedoborów witaminy B12 u pacjentów spożywających z dietą dawki kilkukrotnie przekraczające zalecane normy [14]. Wiąże się to ze zmianami w metabolizmie, spowodowanymi czynnością endokrynną tkanki tłuszczowej, a więc na drodze zupełnie innego mechanizmu niż w przypadku niedoborów witaminowych stwierdzanych u pacjentów po operacyjnym leczeniu otyłości, które w początkowym okresie po operacji wymaga suplementacji niektórych witamin i składników mineralnych (tab. 1) [15]. Zauważono korelację między wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej, a spadkiem stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, które odpowiadają za metabolizm kości, krzepnięcie krwi, odpowiedź immunologiczną organizmu czy aktywność antyoksydacyjną. Niedobory witaminowe pogłębiają istniejące zaburzenia metaboliczne i mogą prowadzić do dalszych powikłań [16]. Z tego względu ważnym elementem leczenia otyłości powinna być ocena stężenia witamin w organizmie chorego, ze szczególnym uwzględnieniem witamin A, D, B1, B2, B3, C, B12 i kwasu foliowego. Celem pracy jest przedstawienie zapotrzebowania na witaminy u osób z nadmierną masą ciała na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa.

W pracy uwzględniono artykuły spełniające następujące kryteria: oryginalne artykuły naukowe napisane w języku angielskim lub polskim, dotyczące nadmiernej masy ciała i witamin. Zamieszczono artykuły opisujące badania prowadzone z udziałem ludzi, zwierząt lub hodowli komórkowych *in vitro*, 95% cytowanych artykułów opublikowano po 2015 roku. Pozostałe 5% stanowiły artykuły opublikowane nie wcześniej niż po 2000 roku, a ich uwzględnienie wynika z dużego znaczenia dla prawidłowego przedstawienia zagadnienia. Artykuły wyszukiwane były z wykorzystaniem portalu PubMed.

►► Otyli pacjenci, mimo nadmiernej podaży energii, cechują się niedożywieniem jakościowym i diagnozuje się u nich niedobory wielu witamin ◀◀

►► Wyniki badań prowadzone wśród osób otyłych wskazują, że powszechnie zmagają się one z niedoborami witamin, szczególnie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasu foliowego, witaminy B12 i witaminy C ◀◀

### WITAMINA A

Główną postacią aktywnej witaminy A jest retinol, pozostałe to retinal oraz kwas retinowy. Witaminą A często nazywa się także  $\beta$ -karoten i inne karotenoidy, które jednak są jedynie pro-witaminami. Przemiana  $\beta$ -karotenu w retinol ma miejsce w ścianie jelit oraz w wątrobie, najczęściej w stosunku 6:1, choć rozwój badań nutrigenomicznych wskazuje, że u niektórych osób ta przemiana może być dużo mniej efektywna lub nie zachodzić wcale [17]. Retinol należy do witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W postaci aktywnej znajduje się w produktach odzwierzęcych, natomiast  $\beta$ -karoten występuje w marchwi, cytrusach, żółtych i zielonych warzywach. Witamina A w krwiobiegu krąży głównie w postaci retinolu związanego z białkiem wiążącym retinol 4 (RBP4, *retinol-binding protein 4*). Retinol dostarczany jest do tkanek i przekształcany w kwas retinowy, który jest ligandem kilku receptorów jądrowych. Retinol jest też magazynowany w wątrobie, w postaci estru z kwasem tłuszczowym. Witamina A bierze udział w procesie widzenia, różnicowaniu się komórek i regeneracji nabłonków, zwłaszcza śluzówki jamy ustnej i układu pokarmowego, ma także wpływ na płodność, erytropoezę, odporność organizmu i gojenie się ran, hamuje wydzielanie tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i zmniejsza wrażliwość komórek na tyroksynę; wpływa także na rozwój embrionu, a następnie na wzrost dziecka. Kwas retinowy bierze udział w syntezie glikoprotein odpowiedzialnych za transport oligosacharydów przez błonę komórkową. Do skutków niedoborów witaminy A należą niedowidzenie o zmierzchu, rogowacenie nabłonków, suchość rogówek i spojówek, keratomalacja, obniżona odporność, łysienie plackowate i upośledzone gojenie ran. Wyniki badań wykazują, że osoby otyłe mają niskie stężenie karotenoidów we krwi i niedobory witaminy A. Jak wynika z kilku

niezależnych badań [18–20], stężenie karotenoidów w surowicy pacjentów z otyłością jest niższe, w porównaniu ze stężeniem u osób z prawidłową masą ciała, mimo podobnego spożycia karotenoidów w obu grupach. Dodatkowo stężenie karotenoidów we krwi wykazuje ujemną korelację z BMI badanych i zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie [16]. Z kolei ryzyko niedoboru retinolu wzrasta w czasie redukcji masy ciała. Prawdopodobnie jest to związane ze zmniejszeniem zawartości tkanki tłuszczowej, ponieważ ten sam efekt zaobserwowano po zastosowaniu chirurgicznego leczenia otyłości. Tłumaczy się to faktem, że, obok wątroby, adipocyty są głównym producentem RBP4. Spadek zawartości tkanki tłuszczowej oznacza spadek stężenia RBP4, a to powoduje spadek stężenia retinolu w surowicy [21].

Na modelu zwierzęcym udowodniono, że witamina A wpływa na gospodarkę energetyczną u otyłych osobników. Suplementacja witaminy A spowodowała zmniejszenie wskaźnika otyłości oraz tkanki tłuszczowej trzewnej. Dieta uboga w witaminę A wiązała się ze wzrostem masy ciała u szczurów. Z kolei z badań *in vitro* wynika, że *all-trans-retinal* hamuje różnicowanie adipocytów, a jego farmakologiczne dawki zwiększają lipolizę w adipocytach, zmniejszają wydzielanie leptyny i rezystyny, aktywują termogenezę i poprawiają metabolizm oksydacyjny [18].

Aktywnym metabolitem witaminy A jest kwas retinowy, który poprzez specyficzne receptory jądrowe wpływa na ekspresję genów. Kolejne wyniki badań donoszą o związku witaminy A z regulacją masy ciała i cukrzycą typu 2 [18]. Podwyższone stężenie RBP4, obserwowane u pacjentów z nadmiarem tkanki tłuszczowej, może się przyczyniać do insulinooporności w mięśniach szkieletowych i zaburzać wątrobową glukoneogenezę. Podwyższone stężenie RBP4 w surowicy stymuluje wątrobę do

► Wyniki badań wykazują, że osoby otyłe mają niskie stężenie karotenoidów we krwi i niedobory witaminy A ◄

wydzielania karboksykinazy fosfoenolopirronianowej, ważnego enzymu glukoneogenego, co zwiększa wątrobową produkcję i stężenie krążącej we krwi glukozy. Zaważono także, że wysokie stężenie RBP4 zmniejsza wrażliwość na insulinę w mięśniach szkieletowych, na drodze nieznanego mechanizmu. Sam kwas retinowy hamuje proces różnicowania się adipocytów i może zapobiegać rozwojowi oporności na insulinę i otyłości, jednak w dużych dawkach jest toksyczny dla wątroby [18]. Związek między retinolem a otyłością i cukrzycą typu 2 uważa się za niejasny. Również związek kwasu retinowego z otyłością jest dotychczas słabo zbadany [19].

Bento i wsp. [20] badali związek między stężeniem witaminy A we krwi a otyłością, stresem oksydacyjnym i ryzykiem chorób krążenia u kobiet, które spożywały z dietą rekomendowane dawki witaminy A. Zaobserwowano, że stężenie retinolu w organizmie było odwrotnie proporcjonalne do BMI pacjentek. Korelacja między niedoborem retinolu a otyłością jest silniejsza niż w przypadku  $\beta$ -karotenu. Niedobór retinolu i  $\beta$ -karotenu stwierdzono odpowiednio u 5% i 15% kobiet z prawidłową masą ciała, podczas gdy u pacjentek otyłych 42,5% miało niedobór retinolu, a 47,5%  $\beta$ -karotenu. Uczestniczki badania z otyłością I lub II stopnia w większości nie miały właściwego stężenia tych związków we krwi (odpowiednio 65% i 75%), a niedobór retinolu i  $\beta$ -karotenu miało 77,5% i 82,5% z nich. Zaobserwowano dodatnią korelację między niedoborem witaminy A a nieprawidłową glikemią, wysokim stężeniem triglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) w grupie badanej. Pacjentki z otyłością I lub II stopnia, u których wykazano niedobór retinolu lub  $\beta$ -karotenu, miały znacząco większe ryzyko zdiagnozowania cukrzycy typu 2 niż pacjentki z prawidłową masą ciała. Spożycie witaminy A z dietą było takie samo we wszystkich

grupach. Autorzy przypuszczają, że zwiększone zapotrzebowanie na witaminę A jest związane z przewlekłym stanem zapalnym, na który narażeni się otyli pacjenci.

Większość badań dotyczących związku pomiędzy niedoborem witaminy A i otyłością, cukrzycą typu 2, dyslipidemią i chorobami układu krążenia, dotyczy ludzi, którzy nie spożywali rekomendowanych dawek witaminy A — zastosowanie u nich zbilansowanej diety powinno rozwiązać problem niedoboru tej witaminy. Okazuje się jednak, że możliwy jest niedobór tej witaminy u pacjentów spożywających jej rekomendowane dawki. Wskazuje to na konieczność oznaczania stężenia retinolu i  $\beta$ -karotenu we krwi, w miejsce oceny spożycia tych związków. Być może istnieje konieczność zdefiniowania wyższego zapotrzebowania na witaminę A u ludzi z nadmierną masą ciała, zwłaszcza z otyłością [20].

#### WITAMINA D

Witamina D, czyli cholekalcyferol, coraz częściej nazywana jest hormonem, lub pre-hormonem [22], ze względu na ogólnoustrojowe działanie oraz istotną rolę, jaką pełni w organizmie. Wyróżnia się także pochodzeniem, ponieważ jej doustna podaż ma niewielkie znaczenie, a głównym jej źródłem dla organizmu jest synteza w skórze z cholesterolu, wyzwalana przez promieniowanie słoneczne UVB (*ultraviolet B*, promieniowanie ultrafioletowe typu B) [22]. Podobnie jak otyłość, tak też niedobór witaminy D stał się obecnie światową epidemią [23]. W wielu krajach przez część roku nie zachodzą warunki umożliwiające endogenną produkcję cholekalcyferolu — w tym w Polsce, w okresie jesienno-zimowym. Z kolei źródła pokarmowe witaminy D zawierają jedynie niewielkie jej ilości lub są rzadko spożywane, ze względu na małą dostępność [16]. Witamina D<sub>2</sub>, ergokalcyferol, znajduje się w produktach pochodzenia roślinnego, takich jak grzyby, w tym drożdże i pieczarki.

►► Zaobserwowano, że stężenie retinolu w organizmie było odwrotnie proporcjonalne do BMI pacjentek ◀◀

►► Niedobór witaminy D stwierdza się u większości otyłych pacjentów, niezależnie od obecności innych jednostek chorobowych ◀◀

Bogatym źródłem cholekalcyferolu, czyli witaminy D<sub>3</sub>, są przede wszystkim tłuste ryby morskie, a w mniejszym stopniu żółtko jaja, masło, czerwone mięso [23]. Aktywną formą witaminy D jest kalcytriol, który powstaje w wyniku szeregu reakcji chemicznych w nerkach. Gospodarkę witaminą D regulują parathormon, prolaktyna i hormony płciowe, a także insulina, które nasilają jej syntezę, w przeciwieństwie do kortyzonu i tyroksyny, które tę syntezę zmniejszają. Z kolei sama witamina D zwiększa wchłanianie wapnia, magnezu i fosforanów w jelitach, odpowiada za prawidłowy rozwój i mineralizację kości, a także odpowiednie funkcjonowanie układu immunologicznego. Są to główne i najlepiej poznane funkcje witaminy D w organizmie, jednak wciąż odkrywa się kolejne, dotyczące niemal wszystkich układów i tkanek, na których znajdują się receptory tej witaminy. Niedobory witaminy D wiążą się z licznymi chorobami i zaburzeniami — stanem zapalnym [24], cukrzycą i insulinoopornością, niedoborami odporności, nowotworami, chorobami tarczycy, stwardnieniem rozsianym, nadciśnieniem tętniczym i chorobami układu krążenia [25] czy depresją [25, 26]. Pewne jest także, że niedobór witaminy D stwierdza się u większości otyłych pacjentów, niezależnie od obecności innych jednostek chorobowych [22, 24, 27, 28]. Im wyższe BMI, tym poważniejszy deficyt [16]. Tłumaczy się to najczęściej zatrzymywaniem witaminy D w podskórnej tkance tłuszczowej, a prawdopodobnie także trzewnej, przez co nie trafia ona do krążenia [16]. Oznacza to, że otyłość prowadzi do niedoboru witaminy D [16, 24]. Od kilku lat w populacji polskiej zaleca się suplementowanie cholekalcyferolu od września do kwietnia — najczęściej w dawce 2000 IU dziennie. Coraz częstsze są też zalecenia zwiększenia dawki dla osób otyłych [22, 23, 27, 29]. Zakres badanych dawek to najczęściej 400–5000 IU dziennie lub dawki lecznicze 50 000–60 000 IU na tydzień [22].

### **Efekty suplementacji witaminy D u osób z nadmierną masą ciała**

Witamina D indukują apoptozę dojrzałych adipocytów. Wysoka podaż cholekalcyferolu u pacjentów z otyłością pierwotną zmniejsza zawartość białej tkanki tłuszczowej i poprawia gospodarkę wapniową. Jony wapniowe także uczestniczą w indukowaniu apoptozy adipocytów, ponieważ związana jest ona z proteazami zależnymi od wapnia. Suplementacja witaminy D normalizuje jej zawartość w organizmie, a poprzez przywrócenie prawidłowej gospodarki wapnia wpływa na zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej. Przekłada się to na uzyskanie kolejnych pozytywnych efektów, takich jak zmniejszenie wydzielania prozapalnych cytokin [28, 30]. Suplementacja witaminy D w odpowiednio wysokich dawkach może także stanowić element prewencji rozwoju nowotworów, poprzez supresję parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), zarówno u osób otyłych, jak i tych z prawidłową masą ciała. Stężenie PTH podnosi się w efekcie umiarkowanego lub ciężkiego niedoboru witaminy D. Wysokie stężenie PTH jest też związane z obecnością niektórych nowotworów (piersi, płuc, nerki, tarczycy) — guzy nowotworowe mogą wydelać PTH lub peptyd parathormonopodobny. Po 3 miesiącach suplementacji dawki 1000 IU cholekalcyferolu na dobę u otyłych osób rasy czarnej, następował znaczny spadek stężenia PTH we krwi. Większe dawki — 2000 i 4000 IU/dobę — nie przynosiły lepszych efektów. Mimo pozytywnych skutków suplementacji stężenie PTH pozostawało wciąż wyższe u pacjentów z nadmierną masą ciała, w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi z prawidłowym BMI. Podobne badania donoszą, że ten sam efekt zaobserwowano w wypadku suplementacji wapnia — im wyższe BMI pacjenta, tym niższa skuteczność suplementacji wapnia [31]. W literaturze związanej z tym zagadnieniem opisuje się dawkę 1000 IU cholekalcyferolu na dobę

u osób otyłych, jako tę, która najlepiej obniża stężenie PTH, a także 4000 IU jako dawkę skutecznie zwiększającą stężenie aktywnej witaminy D we krwi tych pacjentów [27].

Bhatt i wsp. [32]. obserwowali wpływ suplementacji witaminy D na profil glikemiczny i skład ciała u kobiet z nadmierną masą ciała, stanem przedcukrzycowym i niedoborem witaminy D. Pacjentki otrzymywały 60 000 IU cholekalcyferolu raz na tydzień, przez 8 tygodni. Schemat ten powtarzano aż do osiągnięcia prawidłowego stężenia witaminy D w surowicy, co wiązało się z przejściem na dawkę podtrzymującą 200 IU na dobę. Całe badanie trwało 78 tygodni. Po zakończeniu interwencji opisano znaczący spadek stężenia glukozy na czczo, w drugiej godzinie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), hemoglobiny glikowanej i tkanki tłuszczowej podskórnej w obrębie tułowia w grupie badanej. Należy odnotować, że wraz z witaminą D obie grupy — interwencyjna i kontrolna — otrzymywały także wapń, co mogło mieć znaczenie na przykład dla zmniejszenia liczby adipocytów, których apoptoza indukowana jest przez witaminę D w obecności jonów wapnia. Suplementacja witaminy D może chronić przed rozwojem cukrzycy typu 2 ze stanu przedcukrzycowego, a nawet unormować glikemię u osób z już zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Wynik badania nie wykazał jednak, aby suplementacja witaminy D w istotny sposób zwiększyła insulinowrażliwość. Autorzy sugerują, że efekt, jaki suplementacja witaminy D wywiera na insulinoporność, zależy od pochodzenia etnicznego chorych [32]. Poprzez suplementację witaminy D można osiągnąć także zmniejszenie stężenia triglicerydów i markerów stanu zapalnego: czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), białka C-reaktywnego (CRP, *C reactive protein*) i interleukiny 6 (IL-6, interleukin 6) [24]. Należy jednak

brać pod uwagę, że działaniem niepożądanym może być zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, spada wydalanie cholesterolu frakcji LDL z solami wapnia. Autorzy badania sugerują, że jeśli występuje konieczność zastosowania suplementacji cholekalcyferolem, należy rozważyć dołączenie także preparatów wapnia [16].

Suplementację witaminy D badano także w terapii depresji u osób z nadwagą i otyłością, stosując wysokie dawki — 100 000 IU jednorazowo, a następnie 4000 IU na dobę przez 16 tygodni. Nie zauważono zmniejszenia występowania objawów depresji u tych pacjentów, w porównaniu z grupą placebo. Warto odnotowania jest jednak, że po zastosowaniu takich dawek cholekalcyferolu znacząco wzrosło stężenie witaminy D we krwi w grupie badanej [26]. Obecny stan wiedzy na temat współwystępowania otyłości i niedoborów witaminy D uzasadnia przeprowadzanie diagnostyki pod kątem jej niedoboru u pacjentów z nadmierną masą ciała, a także zastosowanie suplementacji w wypadku jego potwierdzenia. Wiadomo również, że standardowa dawka 2000 IU na dobę jest w tej grupie pacjentów niewystarczająca dla odpowiedniego wysycenia organizmu witaminą. Wyniki badań sugerują dużo wyższe dawki — przynajmniej 4000 IU na dobę. Wspomina się także dawki dobowe 6000–10 000 IU, jako dawki nasycające. Dawka podtrzymująca może być niższa, rzędu 3000–6000 IU na dobę [23].

#### POZOSTAŁE WITAMINY ROZPUSZCZALNE W TŁUSZCZACH

Otyłość jest związana ze zwiększonym stresem oksydacyjnym i niższym stężeniem przeciwutleniaczy we krwi. Witamina E, czyli  $\alpha$ - i  $\gamma$ -tokoferol, należy do związków, które zapobiegają peroksydacji lipidów, w tym cholesterolu frakcji LDL. Chroni

▶▶ Jeśli występuje konieczność zastosowania suplementacji cholekalcyferolem, należy rozważyć dołączenie także preparatów wapnia ◀◀

▶▶ Obecny stan wiedzy na temat współwystępowania otyłości i niedoborów witaminy D uzasadnia przeprowadzanie diagnostyki pod kątem jej niedoboru ◀◀

▶▶ Niedobory witaminy E są częstsze u osób z nadmierną masą ciała — zwłaszcza z większą zawartością tłuszczu trzewnego ◀◀

▶▶ Zaobserwowano odwrotną zależność między osoczym stężeniem witaminy C a BMI i obwodem talii u dorosłych z nadwagą lub otyłością ◀◀

▶▶ otyłość, obok palenia papierosów i cukrzycy typu 2, jest czynnikiem wywołującym większe zapotrzebowanie na witaminę C ◀◀

blony komórkowe przed uszkodzeniami spowodowanymi tym procesem, hamuje proliferację komórek, adhezję płytek krwi i tworzenie związków azotowych. Zauważono, że niedobory witaminy E są częstsze u osób z nadmierną masą ciała — zwłaszcza z większą zawartością tłuszczu trzewnego, w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI, mimo spożywania z dietą takich samych ilości witaminy E w obu grupach [16]. Potrzebne są dalsze badania, jednak wydaje się, że należy zadbać o zwiększenie podaży naturalnej witaminy E z dietą u pacjentów z nadmierną masą ciała.

#### WITAMINA C

Kwas L-askorbinowy to forma, w jakiej witamina C występuje w warzywach i owocach, będących jej źródłem dla człowieka. Ludzie w trakcie ewolucji zatracili geny pozwalające na syntezę witaminy C w organizmie. Kwas askorbinowy należy do witamin rozpuszczalnych w wodzie, a więc nie jest magazynowany w organizmie i wymaga systematycznego dostarczenia z dietą. Witamina C uczestniczy w procesach utleniania i redukcji, jest konieczna do syntezy kolagenu, L-karnityny i niektórych neuroprzekazników. Jako silny przeciwutleniacz bierze udział w funkcji układu immunologicznego. Jej prawidłowa zawartość w organizmie może zapobiegać wielu chorobom, które rozwijają się na podłożu stresu oksydacyjnego, w tym miażdżycy i nowotworów. Dzieje się to poprzez hamowanie peroksydacji lipidów i wydzielania tromboksanu oraz stymulację syntezy prostacykliny. Ponadto bierze udział w syntezie innych przeciwutleniaczy, jak  $\alpha$ -tokoferol. Witamina C uczestniczy także w prawidłowym wchłanianiu żelaza i kwasu foliowego oraz w przemianach metabolicznych tyrozyny i histaminy. Jednocześnie jest to jedna z witamin, których niedobory są najczęściej stwierdzane u osób z nadmierną masą ciała. Zaobserwowano odwrotną zależność między osoczym

stężeniem witaminy C a BMI i obwodem talii u dorosłych z nadwagą lub otyłością. Przyczynę tego stanu rzeczy tłumaczy się z jednej strony mniejszą podażą witaminy C z dietą, a z drugiej — większym wykorzystywaniem witaminy C jako przeciwutleniacza u osób otyłych [33].

Ze względu na istotną rolę witaminy C w metabolizmie lipidów, przypuszcza się, że jej niedobór u osób otyłych utrudnia redukcję nadmiernej masy tkanki tłuszczowej. Prawidłowa zawartość tej witaminy może zmniejszać pobór glukozy z diety oraz zwiększać produkcję leptyny [16].

Wykazano, że suplementacja witaminy C u osób z nadmierną masą ciała prowadzi do zmniejszenia stężenia CRP we krwi, a także poprawy funkcji śródbłonna, w tym przywrócenia prawidłowej odpowiedzi ściany naczyń krwionośnych na acetylocholinę [16]. Wilson i wsp. [33] badali stężenie witaminy C we krwi u dorosłych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej — od nieprawidłowej tolerancji glukozy do cukrzycy typu 2. Oprócz stężenia witaminy C oznaczano także stężenie glukozy na czczo i CRP we krwi oraz profil lipidowy. Niewystarczające stężenie witaminy C było częściej stwierdzane u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2, pacjentów, którzy palili papierosy oraz u pacjentów z otyłością. Niektórzy pacjenci osiągnęli rekomendowane dzienne spożycie kwasu askorbinowego, nie osiągając jego prawidłowego stężenia w organizmie. Autorzy badania sugerują, że otyłość, obok palenia papierosów i cukrzycy typu 2, jest czynnikiem wywołującym większe zapotrzebowanie na witaminę C.

#### WITAMINY Z GRUPY B

Związek między otyłością a niewystarczającym stężeniem witamin z grupy B jest najlepiej zbadany dla kwasu foliowego i witaminy B12, ale u osób otyłych opisywane są także niedobory tiaminy i witaminy B6. W literaturze przedmiotu można również



odnaleźć informacje o niedoborach ryboflawiny i niacyny w otyłości, a nawet kwasu pantotenowego i biotyny.

### Witamina B1

Tiamina, czyli witamina B1, znajduje się w produktach roślinnych i zwierzęcych, a jej niedobory są najczęściej związane ze spożyciem węglowodanów rafinowanych, w miejsce produktów razowych. Znajduje się ona głównie w otrębach, a więc w czasie oczyszczania mąki dochodzi do jej dużych strat. Dobrym jej źródłem są, poza produktami razowymi, drożdże, nasiona słonecznika i mięso wieprzowe. W organizmie występuje w formie mono-, di- lub trifosforanu tiaminy. Witamina B1 bierze udział w utlenianiu węglowodanów, erytropoezie, prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego i mięśni szkieletowych, jest przeciwutleniaczem i chroni przed toksycznością ołowiu. Zaobserwowano, że zapotrzebowanie na tiaminę jest większe u ludzi starszych, a także w przypadku stosowania diety wysokowęglowodanowej. Suplementacja witaminy B1 jest zalecana w przypadku nadczynności tarczycy, chorób jelit, intensywnych treningów, a nawet w wypadku spożywania dużych ilości kawy i herbaty. Zalecane dzienne spożycie (RDA, *recommended dietary allowance*) dla dorosłych zostało określone jako 1,3 mg. Dla zmetabolizowania 1000 kcal przyjętych z dietą organizm wykorzystuje 0,5 mg tiaminy. Tymczasem otyli pacjenci w Stanach Zjednoczonych, a także w Wielkiej Brytanii, spożywają dziennie średnio ponad 3000 kcal — odpowiednio 3770 i 3400 kcal. Być może jest to mechanizm, który sprawia, że prawie połowa pacjentów kwalifikowanych do operacji bariatrycznej z powodu otyłości wykazywała niedobory witaminy B1, mimo że jej spożycie z dietą oceniono jako wystarczające, a nawet wyższe niż rekomendowane. W wielu krajach powszechna jest fortyfikacja żywności tiaminą [34, 35].

Niedobór tiaminy obserwuje się również w cukrzycy, zarówno typu 1, jak i 2. Suplementacja 300 mg witaminy B1 dziennie, podawanej chorym na cukrzycę i z otyłością w trzech dawkach dziennie przez 6 tygodni, skutkowała poprawą tolerancji glukozy i spadkiem jej stężenia we krwi w drugiej godzinie OGTT [34]. W innym badaniu tiaminę suplementowano otyłym pacjentom z cukrzycą typu 2 wraz z kwasem alfa-liponowym (ALA, *alpha lipoic acid*) i karnozyną przez 8 tygodni: 7 mg ALA, 6 mg karnozyny i 1 mg tiaminy, każde w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Przyniosło to efekt w postaci istotnego obniżenia stężenia glukozy i hemoglobiny glikowanej we krwi przy zwiększeniu stężenia insuliny [36]. Planując interwencję u otyłych pacjentów z cukrzycą należy także wziąć pod uwagę możliwy niedobór magnezu w tej grupie. Jest to pierwiastek niezbędny dla prawidłowego metabolizmu tiaminy i funkcjonowania zależnych od niej enzymów, na przykład transketolazy, dehydrogenazy pirogronianowej lub dehydrogenazy alfa-ketoglutaranu [34, 35].

### Witaminy B2, B3 i cholina

Witamina B2, to znaczy ryboflawina, jest niezbędnym czynnikiem dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, endokrynnego, krążenia i odpornościowego. Jeszcze na początku XXI wieku uważano, że stężenie tej witaminy u otyłych pacjentów jest prawidłowe, a o jej suplementacji wspomniano jedynie w kontekście profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych [16]. Wyniki najnowszych badań wykazały jednak, że ryboflawina zmniejsza stężenie we krwi markerów stanu zapalnego związanego z otyłością oraz insulinooporność, a także może zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego [37]. W badaniach *in vitro* nad tym zagadnieniem ludzkie adipocyty i makrofagi poddano działaniu ryboflawiny w dawce 500–1000 nM. Wyniki badania potwierdziły,

►► Zapotrzebowanie na tiaminę jest większe u ludzi starszych, a także w przypadku stosowania diety wysokowęglowodanowej ◀◀

►► Ryboflawina zmniejsza stężenie we krwi markerów stanu zapalnego związanego z otyłością oraz insulinooporność, a także może zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego ◀◀

że niedobór ryboflawiny prowadzi do nasilenia aktywności prozapalnej adipocytów i sprzyja rozwojowi przewlekłego stanu zapalnego, towarzyszącego otyłości, zmniejsza też stężenie adiponektyny we krwi, jednocześnie zwiększając produkcję leptyny [38]. Brakuje jednak odpowiednich badań w tym zakresie na modelach zwierzęcych oraz na pacjentach z otyłością. Niedobór witaminy B2 może prowadzić do powikłań otyłości, nie wiadomo jednak, czy jest on częsty w tej grupie chorych i czy suplementacja ryboflawiny powinna być rutynowo zalecaną interwencją w tej grupie pacjentów.

Wpływ suplementacji niacyny — witaminy B3 — u osób z nadmierną masą ciała badano już na początku XXI wieku. Wyniki były niejednoznaczne. Pod wpływem suplementacji niacyny korzystnym zmianom ulegał profil lipidowy. Zmniejszało się stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu frakcji vLDL (*very low-density lipoprotein*) w wątrobie, a także krążących triglicerydów, za to stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) rosło — choć w innym badaniu odnotowano jego spadek [16, 39]. Korzystnie zmieniał się także profil ekspresji adipokin — wzrosła ekspresja adiponektyny, spadła ekspresja rezystyny [16]. W 2017 roku opisano efekty suplementacji kwasu nikotynowego u otyłych szczurów — najważniejszym wynikiem było utrzymanie odpowiedniego stężenia glukozy we krwi. Poprawiał się też profil lipidowy oraz zmniejszała się wątrobowa lipogeneza [40]. Wyniki uzyskane na modelu zwierzęcym dały podstawę do przeprowadzenia badań z udziałem otyłych pacjentów. Już w 2018 roku opisano wyniki takiego badania. Otyli mężczyźni z insulinoopornością otrzymywali 1000 mg rybozydu nikotynamidu 2 razy dziennie. Dawkę uznano za bezpieczną, jednak nie uzyskano podobnej poprawy parametrów gospodarki węglowodanowej czy gospodarki lipidami jak w badaniu na zwierzętach [41].

Literatura przedmiotu opisująca znaczenie choliny u pacjentów z nadmierną masą ciała, opublikowana w ciągu ostatnich 5 lat, jest wąska. Edward i wsp. [42] zauważyli, że dieta 90% populacji amerykańskiej nie pokrywa dziennego zapotrzebowania na cholinę. Postanowili sprawdzić, jak ilości spożywanej z dietą choliny wpływają na zdolności poznawcze u pacjentów z nadmierną masą ciała. Sto czterdzieści sześć osób z BMI powyżej 25 kg/m<sup>2</sup> wykonało test Flankera, na podstawie którego badacze ocenili czas i dokładność ich reakcji na bodźce oraz potencjał elektryczny neuronów związany z tym bodźcem. Spożycie choliny z dietą oceniano na podstawie kwestionariuszy żywieniowych z 7 dni. Zaobserwowano, że wyższe spożycie choliny było selektywnie związane z niższą amplitudą szczytową P300, czyli miało wzmacniający wpływ na potencjał elektryczny neuronów, podczas gdy czas i dokładność reakcji nie uległy zmianie w zależności od spożycia choliny. Zdaniem badaczy oznacza to, że wyższe spożycie choliny wiąże się z wydajniejszą pracą układu nerwowego u dorosłych z nadmierną masą ciała [42].

Sivanesan i wsp. [43] sprawdzali, jakie będą efekty metaboliczne suplementacji betainy i choliny u otyłych myszy. Grupa badana myszy otrzymywała wodę z betainą i choliną, podczas gdy grupa kontrolna nie otrzymywała suplementacji. Po 8 tygodniach leczenia w grupie badanej zaobserwowano poprawę metabolizmu lipidów — mniejszą lipogenezę i mniejsze stłuszczenie wątroby, większą lipolizę w adipocytach, niższe stężenie triglicerydów we krwi. Cholina bierze udział w cyklu kwasu cytrynowego i redukcji izoleucyny, waliny, treoniny i lizyny. Suplementacja betainą i choliną przyniosła mniejszą akumulację glicerolu oraz sarkozyny, tauryny, octanu i β-hydroksymaślanu, a więc miała korzystny wpływ na lipolizę, cykl kwasu cytrynowego i mitochondrialną demetylację oksydacyjną. Wyniki badania

na modelu zwierzęcym dają nadzieję na uzyskanie podobnych efektów u ludzi [43].

### Witamina B12

Witamina B12 należy do rozpuszczalnych w wodzie. Ponieważ jej źródłem w diecie są jedynie produkty pochodzenia zwierzęcego, osobom na diecie wegańskiej zaleca się jej suplementację w formie cyjanokobalaminy w dawce 25–100 mikrogramów na dobę. W organizmie kobalamina jest ważnym koenzymem, bierze udział w syntezie mieliny czy metioniny, uczestniczy w hematopoezie i dojrzewaniu komórek nabłonkowych. Witamina B12 wpływa także na syntezę DNA i metabolizm kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Wraz z kwasem foliowym i witaminą B6 uczestniczy w metabolizmie homocysteiny — aminokwasu, którego nadmiar sprzyja trombogenezie oraz peroksydacji lipidów, a także upośledza funkcje śródbłonna naczyń krwionośnych. U osób z nadmierną masą ciała podwyższone stężenie homocysteiny może wynikać z niewystarczającej ponownej metylacji homocysteiny, spowodowanej brakiem kwasu foliowego i witaminy B12 [14].

Baltaci i wsp. [44] postanowili ocenić związek między stężeniem witaminy B12 w surowicy a BMI i stanem odżywienia u kobiet z nadmierną masą ciała. Kobiety zostały podzielone na grupy według BMI. Oceniano spożycie kobalaminy z dietą jako wystarczające lub niewystarczające, na podstawie ilości jedzonego czerwonego mięsa, ryb, wątróbki cielęcej, jajek i grzybów. Oznaczano także stężenie witaminy B12 w surowicy. Średnie stężenie witaminy B12 było na poziomie niewystarczającym, wyraźnie niższe w grupie pacjentek otyłych, w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała. Aż 37% uczestniczek badania z nadmierną masą ciała miało niedobór witaminy B12. Stężenie witaminy B12 w surowicy było odwrotnie proporcjonalne do BMI. Autorzy badania stwierdzili, że otyłość wiąże się

z niskim stężeniem witaminy B12 we krwi i jest czynnikiem ryzyka jej niedoboru [44]. Wählén i wsp. [45] badali, czy pacjenci z otyłością olbrzymią i cukrzycą typu 2 leczeni metforminą, są bardziej narażeni na niedobór witaminy B12 i magnezu, w stosunku do pacjentów z otyłością olbrzymią, lecz bez cukrzycy typu 2. Badanie trwało rok. Grupą badaną było 40 pacjentów leczonych metforminą. Grupę kontrolną stanowiło 107 pacjentów nieleczonych z powodu cukrzycy. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu witaminy B12 w surowicy między oboma grupami, lecz średnie stężenie dla obu grup było niskie.

Sun i wsp. [46] w swoim badaniu potwierdzili, że stężenie witaminy B12 we krwi jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała. Sugerując się wcześniejszymi badaniami, które wskazywały na częstsze występowanie niedoboru witaminy B12 u osób otyłych, postanowili sprawdzić, czy taka zależność wystąpi także w populacji amerykańskiej. Do badania włączono ponad 9 tysięcy osób, w wieku powyżej 20 lat i z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. Stężenie witaminy B12 w surowicy tych pacjentów było niższe niż w populacji ogólnej. Potrzebne są kolejne badania, które pozwolą poznać stojące za tym mechanizmy.

Niskie stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego wraz z hiperhomocysteinemią odpowiadają za dysfunkcję naczyń krwionośnych i upośledzoną odpowiedź na tlenek azotu u pacjentów cierpiących na otyłość olbrzymią. Haloul i wsp. [47] oceniali funkcję naczyń krwionośnych z wykorzystaniem nowej metody pomiaru rozszerzania naczynia indukowanego przepływem (FID, *flow-induced dilation*) wyizolowanych tętniczek tkanki tłuszczowej. Poza tym badano stężenie witaminy B12, kwasu foliowego i tlenu azotu, a także homocysteiny we krwi. Użytkano potwierdzenie, że pacjenci cierpiący na otyłość olbrzymią mają znacząco wyższe stężenie homocysteiny oraz znacząco niż-

►► Stężenie witaminy B12 we krwi jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała ◀◀

►► Niskie stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego wraz z hiperhomocysteinemią odpowiadają za dysfunkcję naczyń krwionośnych i upośledzoną odpowiedź na tlenek azotu u pacjentów cierpiących na otyłość olbrzymią ◀◀

sze stężenie tlenu azotu, kwasu foliowego i witaminy B12, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała.

### KWAS FOLIOWY

Kwas foliowy należy do witamin z grupy B — inne jego nazwy to witamina B<sub>9</sub> lub B11. Rozpuszcza się w wodzie, jak pozostałe witaminy z tej grupy, a więc nie jest magazynowany w organizmie i musi być dostarczany na bieżąco. Występuje w wielu warzywach, szczególnie w zielonych warzywach liściastych, ale także w soczewicy i fasoli. Coraz powszechniej jest to witamina, którą fortyfikuje się żywność, aby zagwarantować jej odpowiednie spożycie w grupie kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na jej ogromne znaczenie dla prawidłowego rozwoju płodu. Niedobór kwasu foliowego w ciąży może skutkować wystąpieniem wad cewy nerwowej u płodu — rozszczepu kręgosłupa i zaburzeń rozwojowych mózgu. Kwas foliowy uczestniczy także w erytropoezie, syntezie neuroprzekaźników serotoniny i noradrenaliny oraz w metabolizmie homocysteiny. Długotrwałe przyjmowanie dawki mniejszej niż zalecana zwiększa ryzyko nowotworów, przede wszystkim jelita grubego, piersi, jajników, trzustki, mózgu, płuc, szyjki macicy i prostaty. Jednocześnie jest to jedna z witamin, której niedobory występują u pacjentów z nadmierną masą ciała [16, 48].

Li i wsp. [49] badali hipotezę, według której suplementacja kwasu foliowego może chronić przed dysfunkcją i włóknieniem serca, będących skutkiem otyłości. Badanie przeprowadzili na modelu zwierzęcym. Sześciotygodniowe myszy podzielili na 3 grupy — pierwsza otrzymywała dietę wysokotłuszczową, druga dietę standardową, a trzecia dietę wysokotłuszczową oraz kwas foliowy przez 14 tygodni. Zbadano funkcję serca myszy, masę ciała oraz masę serca, stężenie glukozy we krwi i homocysteiny w sercu, a także parametry stresu oksyda-

cyjnego mięśnia sercowego. Suplementacja kwasu foliowego w wodzie pitnej, w dawce 20 µg/ml, wiązała się z niższym stężeniem glukozy na czczo w surowicy oraz mniejszą zawartością homocysteiny w mięśniu sercowym i mniejszą masą serca, a także zapobiegała włóknieniu mięśnia sercowego. Autorzy wysnuli wniosek, że suplementacja kwasu foliowego poprawia funkcję serca, upośledzoną przez stosowanie diety wysokotłuszczowej.

Kwas foliowy ma wpływ na metylację genów. Jin Park i wsp. [50] sprawdzali wpływ suplementacji kwasu foliowego na metylację genów związanych z ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej, porównując efekty suplementacji u pacjentek o nadmiernej i prawidłowej masie ciała. Grupę kontrolną stanowiły kobiety w wieku rozrodczym o prawidłowym BMI, grupę badaną kobiety o BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. Obie grupy suplementowały kwas foliowy przez 8 tygodni, w dawce 800 µg/dobę. Stężenie kwasu foliowego w surowicy w obu grupach wzrosło, jednak w grupie badanej osiągnęło niższe stężenie niż w grupie kontrolnej. Zmiany w metylacji genów odpowiadających za metabolizm folianów oraz ryzyko wad cewy nerwowej były odmienne dla obu grup. Analiza genetyczna ujawniła zmiany w metylacji genów związanych z metabolizmem folianów i witaminy B12 u kobiet z nadmierną masą ciała. U kobiet o prawidłowym BMI w efekcie suplementacji kwasu foliowego wzrosła metylacja genu związanego z zamknięciem cewy nerwowej, czego nie zaobserwowano w grupie badanej. Badacze wyciągnęli wniosek, że zwiększone ryzyko wad cewy nerwowej i nieprawidłowy metabolizm kwasu foliowego w otyłości może wynikać ze zmian epigenetycznych, związanych ze stężeniem kwasu foliowego we krwi. Sugeruje się także, że niskie spożycie i — co za tym idzie — niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy, wiąże się z niższą metylacją genu *CAMKK2* (*calcium/calmodulin*

▶▶ Suplementacja kwasu foliowego poprawia funkcję serca, upośledzoną przez stosowanie diety wysokotłuszczowej ◀◀

▶▶ Zwiększone ryzyko wad cewy nerwowej i nieprawidłowy metabolizm kwasu foliowego w otyłości może wynikać ze zmian epigenetycznych, związanych ze stężeniem kwasu foliowego we krwi ◀◀

*dependent protein kinase 2*), czyli zależnej od wapnia i kalmoduliny kinazy białkowej II, i insulinoopornością u osób otyłych [51]. Powiązanie pomiędzy stężeniem kwasu foliowego we krwi a insulinoopornością zauważono także w badaniu Li i wsp. [52]. Badacze przyjęli za cel określenie wpływu witaminy B12 i kwasu foliowego na wskaźnik stopnia insulinooporności (HOMA-IR, *homeostatic model assessment-insulin resistance*) i komponenty zespołu metabolicznego w otyłości olbrzymiej. U 278 pacjentów cierpiących na otyłość oznaczono HOMA-IR, stężenie folianów, homocysteiny i kwasu metylomalonowego we krwi. HOMA-IR był najwyższy u pacjentów z wysokim stężeniem kwasu foliowego i jednocześnie niskim stężeniem witaminy B12 lub wysokim stężeniem kwasu metylomalonowego. Ustalenia te podważają zasadność zalecania pacjentom cierpiącym na otyłość III stopnia przyjmowania suplementów kwasu foliowego lub spożywania produktów nim fortyfikowanych, zwłaszcza, jeśli pacjenci ci mają jednocześnie niskie stężenie witaminy B12 [52]. Obserwacje te wymagają jednak dalszych badań.

W innym badaniu Li i wsp. [53] sprawdzali skutki suplementacji kwasu foliowego u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową. Obserwowali, jak kwas foliowy wpływa na profil metylacji DNA tkanki tłuszczowej myszy i jakie są funkcjonalne konsekwencje tych zmian. Myszy podzielono na trzy grupy — pierwsza grupa otrzymywała dietę wysokotłuszczową, druga standardową, a trzecia dietę wysokotłuszczową i wodę pitną z kwasem foliowym, w dawce 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , przez 10 tygodni. Po tym czasie myszy na diecie wysokotłuszczowej miały wyższe stężenia krążącej glukozy i insuliny, a także większy odsetek tkanki tłuszczowej. Suplementacja kwasu foliowego zmniejszyła te stężenia oraz poprawiła insulinowrażliwość w grupie badanej. Badacze wysnuli wniosek, że suplementacja kwasu foliowego może

być interwencją przeciwdziałającą niekorzystnym zmianom wywoływanym przez dietę wysokotłuszczową.

Pereira i wsp. [54] obserwowali związek między nadmierną masą ciała a ilością folianów w diecie u prawie 3 tysięcy brazylijskich studentów i absolwentów studiów. Na pierwszym etapie badania dane zostały zebrane przez Internet, na drugim — od zakwalifikowanych do badania studentów pobierano próbki krwi. Nadmierną masę ciała i istotnie niższe stężenie folianów we krwi niż osoby o prawidłowym BMI miało 48% badanych. Stężenie folianów we krwi zależało od ich ilości w diecie. Badanie potwierdziło ujemną korelację pomiędzy zawartością folianów w diecie a masą ciała. Podobne wyniki otrzymali Młodzik-Czyżewska i wsp. [55], którzy oprócz stężenia kwasu foliowego i wskaźnika BMI u zdrowych dorosłych w wieku 20–40 lat, oceniali także nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej. Wynik badania wykazał, że BMI oraz odsetek trzewnej tkanki tłuszczowej w organizmie są odwrotnie proporcjonalne do przyjmowanych dawek i stężenia w surowicy kwasu foliowego. Badacze potwierdzili także, że u osób z nadmierną masą ciała obserwuje się niższe stężenia folianów we krwi oraz ich niższe spożycie z dietą [55].

#### PODSUMOWANIE

Wyniki aktualnych badań naukowych wskazują, że u pacjentów z nadmierną masą ciała obserwuje się niższe stężenia we krwi niektórych witamin, w przeciwieństwie do osób z prawidłową masą ciała. Dotyczy to większości witamin rozpuszczalnych w tłuszczach — witaminy A, D i E — oraz witaminy C i witamin z grupy B: B1, B2, B3, cholinę, witaminy B12 i kwasu foliowego. Niższe stężenia tych witamin we krwi u osób z nadmierną masą ciała nie zawsze można wyjaśnić zbyt małą podażą i niewłaściwą dietą.

►► Suplementacja kwasu foliowego może być interwencją przeciwdziałającą niekorzystnym zmianom wywoływanym przez dietę wysokotłuszczową ◀◀

►► BMI oraz odsetek trzewnej tkanki tłuszczowej w organizmie są odwrotnie proporcjonalne do przyjmowanych dawek i stężenia w surowicy kwasu foliowego ◀◀

Tabela 1. Zalecana suplementacja witamin u pacjentów po operacji bariatrycznej [15]  
Table 1. Recommended vitamin supplementation in patients after bariatric surgery

Rodzaj operacji bariatrycznej					
Suple- mentowa- ne związki	Balon żołądkowy	Opaska żołądko- wa	Rękawowa re- sekcja żołądka	Ominięcie żołądka	Ominięcie dwunastnicy
Preparaty multiwita- minowe	Suplementy wielo- składnikowe, za- wierające wszystkie witaminy i składniki mineralne — 1 por- cja dziennie	Suplementy wieloskładnikowe, zawierające: żelazo, selen, min. 2 mg miedzi i cynk (8–15 mg na każdy 1 mg miedzi) — 2 porcje dziennie			
Tiamina	Przy długotrwałych wymiotach. Możliwa konieczność dożylniej suplementacji tiaminy		Ilość zawarta w preparacie multiwitaminowym i mine- ralnym jest wystarczająca		
Witami- na D	Podawanie dawek podtrzymują- cych, w razie potrzeby		Dieta bogata w witaminę D oraz kontynuacja poda- wania dawek podtrzymujących ustalonych przed operacją. Dawka witaminy D ustalana na podstawie lokalnych wytycznych		
Witamina B12	–		Zastrzyki do- mięśniowe: 3 razy/miesiąc, 1 mg hydrokso- kobalaminy. Zastrzyki mogą być podawane rzadziej	Zastrzyki domięśniowe: 3 razy/mie- siąc, 1 mg hydroksykobalaminy	
Kwas foliowy	–	–	Dieta bogata w kwas foliowy. Jeśli występuje niedo- bór, sprawdzić dawkę zawartą w suplemencie multi- witaminowym. Jeśli jest odpowiednia, sprawdzić czy nie występuje niedobór witaminy B12, zanim zleci się suplementację kwasu foliowego. Oznaczyć stężenie po 4 miesiącach suplementacji		
Witaminy rozpusz- czalne w tłuszcz- kach: A, E i K	–	–	Ilość zawarta w suplemencie wi- taminowym powinna być wystar- czająca. Suplementacja może być konieczna, jeśli pacjent cier- pi na biegunki tłuszczowe	Dodatkowa podaż witamin A, E i K z suplementem	

Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że w otyłości wzrasta zapotrzebowanie na karotenoidy i witaminę A, witaminę D, witaminę C, tiaminę, kwas foliowy i witaminę B12. Prawdopodobnie otyłość zwiększa zapotrzebowanie także na witaminę E, ryboflawinę, niacynę, cholinę oraz witaminę B6, jednak konieczne jest przeprowadzenie badań, które zweryfikują tę hipotezę. Wydaje się, że zapotrzebowanie na witaminę K oraz pozostałe witaminy z grupy B w otyłości pozostaje niezmiennione. W świetle wyników

dotychczasowych badań wydaje się wskaza-  
na ocena stężenia we krwi opisanych wyżej  
witamin u pacjentów z nadmierną masą cia-  
ła. Pozwoli to ustalić, czy pacjent wymaga  
interwencji żywieniowej lub suplementacji  
danego związku, w celu uzupełnienia jego  
ewentualnego niedoboru.

Wyniki licznych badań wykazały, że suple-  
mentacja witamin, których niewystarcza-  
jące stężenie we krwi zostało stwierdzone  
u otyłych pacjentów, jest ważnym elemen-  
tem terapii otyłości i jej powikłań. Wyniki

badania wskazują, że osiągnięcie prawidłowego stężenia we krwi niektórych witamin u pacjentów z nadmierną masą ciała jest możliwe za pomocą interwencji żywieniowej. Dotyczy to zwłaszcza witamin z grupy B, szczególnie choliny, a także witaminy E. Wyniki badań wykazały, że niedobór witaminy D, B12 i kwasu foliowego u osób z nadmierną masą ciała nie wynika wyłącznie z nieprawidłowej diety i pacjenci ci wymagają prawdopodobnie suplementacji tych witamin. W badaniach nutrigenomicznych wykazano, że w wypadku części niedoborów witaminowych u osób otyłych konieczna może być indywidualizacja terapii. Potrzebne są jednak dalsze prace naukowe w tym zakresie.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Brończyk-Puzoń A, Koszowska A, Nowak J, et al. Epidemiologia otyłości na świecie i w Polsce. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2014; 5(1): 1–5.
2. Springer M, Zaporowska-Stachowiak I, Hoffmann K, et al. Otyłość - choroba kosztowna. Hygeia Public Health. 2019; 54(2): 88–91.
3. WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (4.01.2021).
4. Chooi YuC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019; 92: 6–10, doi: [10.1016/j.metabol.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005), indexed in Pubmed: 30253139.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384(9945): 766–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8), indexed in Pubmed: 24880830.
6. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Mayo Clin Proc. 2017; 92(2): 251–265, doi: [10.1016/j.mayocp.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017), indexed in Pubmed: 28065514.
7. OECD Health Statistics 2017. [www.oecd.org/health/healthdata.htm](http://www.oecd.org/health/healthdata.htm) (4.01.2021).
8. Eurostat. Obesity rate by body mass index (BMI). <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do> (4.01.2021).
9. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(9): 662–671, doi: [10.20452/pamw.3499](https://doi.org/10.20452/pamw.3499), indexed in Pubmed: 27535012.
10. Medycyna Praktyczna. Nadwaga i otyłość u dorosłych. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/246952,-nadwaga-i-otylosc-u-doroslych> (17.01.2021).
11. Kubasik M, Bogdański P, Suliburska J. Składniki mineralne w patogenezie otyłości i jej powikłaniach. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2018; 9(4): 141–151.
12. Otyłość. <http://onkologia.org.pl/otylosc/> (17.01.2021).
13. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation. 2000; 102(2): 179–184, doi: [10.1161/01.cir.102.2.179](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.2.179), indexed in Pubmed: 10889128.
14. Cigerli O, Parildar H, Dogruk Unal A, et al. Vitamin deficiency and insulin resistance in nondiabetic obese patients. Acta Endocrinol (Buchar). 2016; 12(3): 319–327, doi: [10.4183/aeb.2016.319](https://doi.org/10.4183/aeb.2016.319), indexed in Pubmed: 31149107.
15. Multivitamin and Mineral Supplementation and monitoring following Bariatric Surgery: Guidance for GPs. <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/09-nutrition-and-blood/vitamins/2779-vitamins-following-bariatric-surgery/file>. (21.01.2021).
16. Thomas-Valdés S, Tostes Md, Anunciação PC, et al. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(15): 3332–3343, doi: [10.1080/10408398.2015.1117413](https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1117413), indexed in Pubmed: 26745150.
17. Borel P, Desmarchelier C. Genetic Variations Associated with Vitamin A Status and Vitamin A Bioavailability. Nutrients. 2017; 9(3): 246, doi: [10.3390/nu9030246](https://doi.org/10.3390/nu9030246), indexed in Pubmed: 28282870.
18. Mody N. Alterations in vitamin A/retinoic acid homeostasis in diet-induced obesity and insulin resistance. Proc Nutr Soc. 2017; 76(4): 597–602, doi: [10.1017/S0029665117001069](https://doi.org/10.1017/S0029665117001069), indexed in Pubmed: 28651670.
19. Olsen T, Blomhoff R. Retinol, retinoic acid, and retinol-binding protein 4 are differentially associated with cardiovascular disease, type 2 diabetes, and obesity: an overview of human studies. Adv Nutr. 2020; 11(3): 644–666, doi: [10.1093/advances/nmz131](https://doi.org/10.1093/advances/nmz131), indexed in Pubmed: 31868199.
20. Bento C, Matos A, Cordeiro A, et al. Serum concentration of vitamin A and its relationship with body adiposity, oxidative stress, and cardiovascular risk in women with recommended dietary intake of vitamin A. Nutr Hosp. 2020; 37(6): 1135–1142, doi: [10.20960/nh.03129](https://doi.org/10.20960/nh.03129), indexed in Pubmed: 33119397.
21. Geiker NR, Veller M, Kjoelbaek L, et al. Effect of low energy diet for eight weeks to adults with overweight or obesity on folate, retinol, vitamin B, D and E status and the degree of inflammation: a post hoc analysis of a randomized intervention trial. Nutr Metab (Lond). 2018; 15: 24, doi: [10.1186/s12986-018-0263-1](https://doi.org/10.1186/s12986-018-0263-1), indexed in Pubmed: 29643928.
22. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24(6): 389–394, doi: [10.1097/MED.0000000000000371](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371), indexed in Pubmed: 28915134.

23. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(2): 195–205, doi: [10.1007/s11154-017-9411-6](https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6), indexed in Pubmed: [28176237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176237/).
24. Feghaly J, Johnson P, Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020; 81(1): 1–5, doi: [10.12968/hmed.2019.0291](https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0291), indexed in Pubmed: [32003617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003617/).
25. Garcia-Carretero R, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, et al. Logistic LASSO and Elastic Net to Characterize Vitamin D Deficiency in a Hypertensive Obese Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020; 18(2): 79–85, doi: [10.1089/met.2019.0104](https://doi.org/10.1089/met.2019.0104), indexed in Pubmed: [31928513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928513/).
26. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 335–208, doi: [10.1186/s13063-015-0851-6](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0851-6), indexed in Pubmed: [26246241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246241/).
27. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, et al. Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2017; 9(3), doi: [10.3390/nu9030241](https://doi.org/10.3390/nu9030241), indexed in Pubmed: [28272298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272298/).
28. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, et al. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2019; 92: 193–205, doi: [10.1016/j.metabol.2018.12.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010), indexed in Pubmed: [30615949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615949/).
29. Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 26, doi: [10.1186/s12875-020-1096-3](https://doi.org/10.1186/s12875-020-1096-3), indexed in Pubmed: [32033527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033527/).
30. Sergeev IN. Vitamin D status and vitamin D-dependent apoptosis in obesity. *Nutrients*. 2020; 12(5), doi: [10.3390/nu12051392](https://doi.org/10.3390/nu12051392), indexed in Pubmed: [32413960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413960/).
31. Kim H, Chandler P, Ng K, et al. Obesity and efficacy of vitamin D supplementation in healthy black adults. *Cancer Causes Control*. 2020; 31(4): 303–307, doi: [10.1007/s10552-020-01275-3](https://doi.org/10.1007/s10552-020-01275-3), indexed in Pubmed: [32052217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052217/).
32. Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, et al. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78 weeks randomized placebo-controlled trial (PREVENT-WIN Trial). *Sci Rep*. 2020; 10(1): 220, doi: [10.1038/s41598-019-56904-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56904-y), indexed in Pubmed: [31937856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937856/).
33. Wilson R, Willis J, Geary R, et al. Inadequate vitamin C status in prediabetes and Type 2 diabetes mellitus: associations with glycaemic control, obesity, and smoking. *Nutrients*. 2017; 9(9), doi: [10.3390/nu9090997](https://doi.org/10.3390/nu9090997), indexed in Pubmed: [28891932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891932/).
34. Maguire D, Talwar D, Shiels PG, et al. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 25: 8–17, doi: [10.1016/j.clnesp.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.02.007), indexed in Pubmed: [29779823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779823/).
35. Nath A, Tran T, Shope TR, et al. Prevalence of clinical thiamine deficiency in individuals with medically complicated obesity. *Nutr Res*. 2017; 37: 29–36, doi: [10.1016/j.nutres.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.012), indexed in Pubmed: [28215312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215312/).
36. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, et al. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *J Med Food*. 2018; 21(12): 1197–1203, doi: [10.1089/jmf.2018.0007](https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0007), indexed in Pubmed: [30311825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311825/).
37. Mazur-Bialy AI, Pocheć E. Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage co-culture. Potential application of vitamin B2 enrichment for attenuation of insulin resistance and metabolic syndrome development. *Molecules*. 2016; 21(12), doi: [10.3390/molecules21121724](https://doi.org/10.3390/molecules21121724), indexed in Pubmed: [27983705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27983705/).
38. Mazur-Bialy AI, Pocheć E. Vitamin B2 deficiency enhances the pro-inflammatory activity of adipocyte, consequences for insulin resistance and metabolic syndrome development. *Life Sci*. 2017; 178: 9–16, doi: [10.1016/j.lfs.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.04.010), indexed in Pubmed: [28414075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414075/).
39. Westphal S, Borucki K, Taneva E, et al. Treatment with niacin lowers ADMA. *Atherosclerosis*. 2006; 184(2): 448–450, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.018), indexed in Pubmed: [16376893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376893/).
40. Kroon T, Baccega T, Olsén A, et al. Nicotinic acid timed to feeding reverses tissue lipid accumulation and improves glucose control in obese Zucker rats[S]. *J Lipid Res*. 2017; 58(1): 31–41, doi: [10.1194/jlr.M068395](https://doi.org/10.1194/jlr.M068395), indexed in Pubmed: [27875257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875257/).
41. Dollerup OL, Christensen B, Svart M, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108(2): 343–353, doi: [10.1093/ajcn/nqy132](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy132), indexed in Pubmed: [29992272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992272/).
42. Edwards CG, Walk AM, Cannavale CN, et al. Dietary choline is related to neural efficiency during a selective attention task among middle-aged adults with overweight and obesity. *Nutr Neurosci*. 2021; 24(4): 269–278, doi: [10.1080/1028415X.2019.1623456](https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1623456), indexed in Pubmed: [31156061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156061/).
43. Sivanesan S, Taylor A, Zhang J, et al. Betaine and choline improve lipid homeostasis in obesity by participation in mitochondrial oxidative demethylation. *Front Nutr*. 2018; 5: 61, doi: [10.3389/fnut.2018.00061](https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00061), indexed in Pubmed: [30042948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042948/).
44. Baltaci D, Deler MH, Turker Y, et al. Evaluation of serum Vitamin B12 level and related nutritional status among apparently healthy obese female individuals. *Niger J Clin Pract*. 2017; 20(1): 99–105, doi: [10.4103/1119-3077.181401](https://doi.org/10.4103/1119-3077.181401), indexed in Pubmed: [27958255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27958255/).
45. Wåhlén A, Haenni A, Johansson HE. Do we need to measure vitamin B12 and magnesium in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 151–154, doi: [10.2147/DMSO.S131340](https://doi.org/10.2147/DMSO.S131340), indexed in Pubmed: [28496346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496346/).



46. Sun Y, Sun M, Liu B, et al. Inverse association between serum vitamin B12 concentration and obesity among adults in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 414, doi: [10.3389/fendo.2019.00414](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00414), indexed in Pubmed: [31316466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316466/).
47. Haloul M, Vinjamuri SJ, Naquiallah D, et al. Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B12 Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients. *Nutrients*. 2020; 12(7), doi: [10.3390/nu12072014](https://doi.org/10.3390/nu12072014), indexed in Pubmed: [32645905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645905/).
48. Maffoni S, De Giuseppe R, Stanford FC, et al. Folate status in women of childbearing age with obesity: a review. *Nutr Res Rev*. 2017; 30(2): 265–271, doi: [10.1017/S0954422417000142](https://doi.org/10.1017/S0954422417000142), indexed in Pubmed: [28587698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587698/).
49. Li W, Tang R, Ouyang S, et al. Folic acid prevents cardiac dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2017; 14: 68, doi: [10.1186/s12986-017-0224-0](https://doi.org/10.1186/s12986-017-0224-0), indexed in Pubmed: [29118818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118818/).
50. Park HJ, Bailey LB, Shade DC, et al. Distinctions in gene-specific changes in DNA methylation in response to folic acid supplementation between women with normal weight and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017; 11(6): 665–676, doi: [10.1016/j.orcp.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2017.06.004), indexed in Pubmed: [28733112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733112/).
51. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, et al. Association of low dietary folate intake with lower CAMKK2 gene methylation, adiposity, and insulin resistance in obese subjects. *Nutr Res*. 2018; 50: 53–62, doi: [10.1016/j.nutres.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.11.007), indexed in Pubmed: [29540272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540272/).
52. Li Z, Gueant-Rodriguez RM, Quilliot D, et al. Folate and vitamin B12 status is associated with insulin resistance and metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2018; 37(5): 1700–1706, doi: [10.1016/j.clnu.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.07.008), indexed in Pubmed: [28780990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780990/).
53. Li W, Tang R, Ma F, et al. Folic acid supplementation alters the DNA methylation profile and improves insulin resistance in high-fat-diet-fed mice. *J Nutr Biochem*. 2018; 59: 76–83, doi: [10.1016/j.jnutbio.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.05.010), indexed in Pubmed: [29986310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29986310/).
54. Pereira GA, Bressan J, Oliveira FL, et al. Dietary folate intake is negatively associated with excess body weight in Brazilian graduates and postgraduates (CUME Project). *Nutrients*. 2019; 11(3), doi: [10.3390/nu11030518](https://doi.org/10.3390/nu11030518), indexed in Pubmed: [30823410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30823410/).
55. Młodzik-Czyżewska MA, Malinowska AM, Chmurrzyska A. Low folate intake and serum levels are associated with higher body mass index and abdominal fat accumulation: a case control study. *Nutr J*. 2020; 19(1): 53, doi: [10.1186/s12937-020-00572-6](https://doi.org/10.1186/s12937-020-00572-6), indexed in Pubmed: [32498709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498709/).