



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2026



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Lek. Michał Gawryjotek

**Wpływ suplementacji witaminą D na proces zapalny i funkcję śródbłonna naczyniowego
u pacjentów ortopedycznych z chorobą otyłościową**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Michał Wiciński

Bydgoszcz 2026

Podziękowania:

Za wsparcie merytoryczne, cenne rady udzielane podczas realizacji pracy oraz cierpliwość dziękuję

Panu Prof. dr. hab. Michałowi Wicińskiemu

Za ogromne wsparcie dziękuję serdecznie Marcie

Streszczenie

Liczne badania wykazały, że witamina D odgrywa istotną rolę w procesie zapalnym. Otyłość jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych i stanem prowadzącym do niedoboru witaminy D. Ponadto schorzenia ortopedyczne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, dysfunkcją śródbłonna i procesem zapalnym. Celem niniejszej pracy była ocena, czy suplementacja witaminą D u pacjentów z ostrymi (AOCs) i przewlekłymi schorzeniami ortopedycznymi (COCs) oraz współistniejącą otyłością może wpływać na parametry hemostazy, funkcję śródbłonna, a także redukcję stanu zapalnego. Do badań zakwalifikowano 33 pacjentów otyłych ze zdiagnozowanymi AOCs lub COCs. Pacjenci otrzymywali witaminę D w dawce 4000 IU/doba przez 3 miesiące. Do pomiaru stężeń w surowicy alfa 2-antyplazminy (α 2AP), cząsteczki adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM-1), inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1), inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI), białka chitynazy-3-podobnego 1 (YKL-40), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 17 (IL-17), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), adiponektyny i witaminy D zastosowano test immunoenzymatyczny (ELISA). Stężenia oznaczano w dwóch punktach czasowych – przed i po trzymiesięcznej suplementacji. Niezależnie od wzrostu stężenia witaminy D w surowicy, w grupie pacjentów z AOCs zaobserwowano statystycznie istotną zmianę stężenia VCAM-1, PAI-1 i IL-17. Natomiast u chorych ze zdiagnozowanym COCs istotne zmiany stężeń wykazano dla VCAM-1, IL-6 i TNF- α . Przeprowadzone badanie nie wykazało, aby trzymiesięczna suplementacja witaminą D w dawce 4000 IU/doba redukowała stan zapalny w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: proces zapalny; otyłość; hemostaza; funkcja śródbłonna; schorzenia ortopedyczne; witamina D.

Abstract

Numerous studies have shown that vitamin D plays a significant role in the inflammatory process. Obesity is a well-known risk factor for thromboembolic diseases and a condition leading to vitamin D deficiency. Furthermore, orthopedic conditions are associated with an increased risk of thrombosis, endothelial dysfunction, and inflammation. The aim of this study was to assess whether vitamin D supplementation in patients with acute (AOCs) and chronic (COCs) orthopedic conditions and comorbid obesity could affect hemostasis parameters, endothelial function, and inflammation. Thirty-three obese patients diagnosed with AOCs or COCs were enrolled in the study. Patients received vitamin D at a dose of 4000 IU/day for three months. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum concentrations of alpha 2-antiplasmin (α 2AP), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17), tumor necrosis factor (TNF- α), adiponectin, and vitamin D. Concentrations were determined at two time points – before and after a three-month supplementation. Regardless of the increase in serum vitamin D concentration, a statistically significant change in VCAM-1, PAI-1, and IL-17 concentrations was observed in the group of patients with AOCs. However, in patients diagnosed with COCs, significant changes were demonstrated for VCAM-1, IL-6, and TNF- α . The study did not show that three-month supplementation with vitamin D at a dose of 4000 IU/day reduced inflammation in this group of patients.

Keywords: inflammatory process; obesity; coagulation; endothelial function; orthopedic conditions; vitamin D.

Spis treści

1. Wstęp.....	10
2. Cel pracy.....	14
3. Materiały i metody.....	15
4. Analiza statystyczna.....	17
5. Omówienie głównych wyników badań.....	18
6. Dyskusja.....	25
7. Podsumowanie.....	29
8. Wnioski	30
9. Piśmiennictwo.....	31
10. Wykaz rycin.....	37
11. Wykaz tabel.....	38

Wykaz skrótów używanych w tekście

BMI	(body mass index) - wskaźnik masy ciała
DVT	(deep venous thrombosis) - zakrzepica żył głębokich
VTE	(venous thromboembolism) - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
VDR	(vitamin D receptor) - jądrowy receptor witaminy D
PE	(pulmonary embolism) - zatorowość płucna
ICAM	(intercellular adhesion molecules) - międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna
VCAM-1	(vascular cell adhesion molecule 1) - cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1
PAI-1	(plasminogen activator inhibitor-1) - inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1
tPA	(tissue-type plasminogen activator) - tkankowy aktywator plazminogenu
TFPI	(tissue factor pathway inhibitor) - inhibitor szlaku czynnika tkankowego
IFN-γ	(interferon-gamma) - interferon gamma
OA	(osteoarthritis) - choroba zwyrodnieniowa stawów
YKL-40	(chitinase-3-like protein 1) - białko chitynazo-3-podobne 1
IL-6	(interleukin-6) - interleukina 6
IL-17	(interleukin-17) - interleukina 17
TNF-α	(tumor necrosis factor- α) - czynnik martwicy nowotworów- α
α2AP	(alpha 2-antiplasmin) - alfa 2-antyplazmina
AOCs	(acute orthopedic conditions) - ostre schorzenia ortopedyczne
COCs	(chronic orthopedic conditions) - przewlekłe schorzenia ortopedyczne
NO	(nitric oxide) - tlenek azotu
IR	(insulin resistance) - insulinooporność
oxLDL	(oxidized low-density lipoprotein) - utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości

PVAT	(perivascular adipose tissue) - zdrowa okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa
sVCAM-1	(soluble vascular cell adhesion molecule 1) - rozpuszczalna cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1
sICAM-1	(soluble intercellular adhesion molecule 1) - rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1
VEGF	(vascular endothelial growth factor) - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
NAM	(National Academy of Medicine) - Narodowa Akademia Medycyny
NIH	(National Institutes of Health) - Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia
CVD	(cardiovascular disease) - choroby układu sercowo-naczyniowego
LPS	(lipopolysaccharide) - lipopolisacharyd

Prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej

1. Gawryjółek M., Wiciński M., Zabrzyńska M., Ohla J., Zabrzyński J. **Effect of Vitamin D supplementation on inflammatory markers in obese patients with acute and chronic orthopedic conditions.** *Nutrients* 2024, 16(21), 3735

IF=5,0; pkt MEN=140

2. Gawryjółek M., Wiciński M., Michalska Gawryjółek M., Zabrzyński J. **Vitamin D supplementation effects on markers related with endothelial function and coagulation in obese orthopedic patients: insights from acute and chronic cases.** *Nutrients* 2025, 17(5), 882

IF=5,0; pkt MEN=140

1. Wstęp

W codziennej praktyce klinicznej diagnozowane od wielu lat choroby ortopedyczne, takie jak złamania, choroba zwyrodnieniowa, tendinopatie oraz urazy więzadłowo-stawowe wymagają niejednokrotnie holistycznego podejścia. Coraz częściej jedną z poważniejszych chorób towarzyszących wyżej wymienionym schorzeniom staje się choroba otyłościowa. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje otyłość jako nieprawidłowe, nadmierne i szkodliwe dla zdrowia nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które prowadzi do szeregu chorób przewlekłych i jest efektem utrzymującego się przez dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego. Jest to choroba przewlekła, którą zazwyczaj diagnozuje się na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI). Wartości równe lub wyższe od 30 kg/m^2 świadczą o otyłości [1]. Przyjmuje się, że otyłość oznacza zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie mężczyzny $>25\%$, a w organizmie kobiety $>30\%$. Dodatkowe obciążenie układu kostnego, obserwowane u pacjentów otyłych, powoduje zmiany w mechanice ciała, które niekorzystnie wpływają na funkcjonowanie stawów. Jest to jeden z głównych czynników ryzyka i progresji choroby zwyrodnieniowej, przede wszystkim kolana, ale także biodra i stawu skokowego [2]. Wpływa ona także na zwiększony odsetek uszkodzeń łąkotkowych, co z kolei prowadzi do częstszych interwencji artroskopowych u tych pacjentów [3]. Do niedawna uważano, że otyłość stanowi mechanizm ochronny przed złamaniami. Jednak doniesienia z ostatniej dekady sugerują wyższą częstość występowania złamań u osób otyłych, zwłaszcza w populacji osób starszych [4,5]. Otyłość powoduje także przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia [5]. Dorośli z nadwagą i otyłością mają zwykle podwyższone wykładniki stanu zapalnego. Skutkuje to utratą objętości chrząstki stawowej oraz degradacją kolagenu. Mechanizmy te przyczyniają się do choroby zwyrodnieniowej stawów. Tkanka tłuszczowa jest również narządem wydzielania wewnętrznego o wysokiej aktywności metabolicznej. Poprzez złożone mechanizmy, tkanka ta modyfikuje na różnych etapach biosyntezy adipokiny o przeciwstawnych działaniach na wybrane komponenty stanu zapalnego [6,7].

Kolejnym z problemów towarzyszących pacjentom ortopedycznym jest zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Ograniczenie ruchomości wynikające z urazu, przebytych operacji lub unieruchomienia kończyn przyczynia się do wzrostu ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. Dodatkowo otyłość jako niezależny czynnik ryzyka zwiększa częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) [8]. Ryzyko wystąpienia

VTE jest nawet 2,33-krotnie wyższe u osób otyłych [9]. Nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie prowadzi do zmian w układzie hemostazy z wyraźnym nasileniem aktywności czynników o działaniu prozakrzepowym, takich jak TFPI, PAI-1 [10,11]. Otyłość jest także czynnikiem wywołującym dysfunkcję śródbłonna naczyniowego [12]. Przewlekły stan zapalny w otyłości prowadzi do patologicznych zmian strukturalnych w obrębie naczyń, a zaburzenia hormonalne, głównie w obrębie adipocytów, przyczyniają się do uszkodzenia endotelium. Oprócz stanu zapalnego spowodowanego nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, zmniejszona biodostępność tlenu azotu (NO), insulinooporność (IR) oraz utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości (oxLDL) nasilają ten proces. Podczas gdy prawidłowa okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa (PVAT) zapewnia rozszerzenie łożyska naczyniowego, tkanka tłuszczowa w chorobie otyłościowej zmienia profil uwalnianych adipocytokin, co skutkuje osłabieniem efektu wazodylatacyjnego [13]. Śródbłonek odgrywa ważną rolę w procesie zapalnym, regulując przepuszczalność naczyń dla makrocząsteczek i leukocytów, kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń oraz proces hemostazy. Jest też zaangażowany w syntezę i wiązanie na swojej powierzchni mediatorów zapalnych [14]. W ocenie stanu zapalnego endotelium istotne jest ilościowe określenie stopnia jego aktywacji. Nie można tego jednak przeprowadzić bezpośrednio ze względu na lokalizację komórek w obrębie naczyń. Pomiar stężeń cząsteczek adhezyjnych: międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1) oraz VCAM-1 daje taką możliwość. Krążące cząsteczki adhezyjne mogą pełnić własne funkcje poprzez wiązanie się z receptorami na leukocytach krwi. Uważa się jednak, że odzwierciedlają one zmiany zachodzące na powierzchni śródbłonna. Aktywowany śródbłonek uwalnia rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne: cząsteczkę adhezji komórkowej naczyń krwionośnych-1 (sVCAM-1) i cząsteczkę adhezji międzykomórkowej-1 (sICAM-1) [15-17]. Pomiar stężeń cząsteczek adhezji we krwi jest wykorzystywany do określenia stopnia aktywacji śródbłonna.

Nasycone kwasy tłuszczowe wywołują ostrą odpowiedź zapalną, zwiększając ekspresję ICAM-1 i VCAM-1 [18]. Ważnych informacji o stanie śródbłonna może dostarczyć ocena stężeń α 2AP oraz TFPI. α 2AP zaliczana jest do enzymów o aktywności proteaz serynowych. Wykazując powinowactwo do plazminy w osoczu, neutralizuje jej działanie proteolityczne. W wyniku inaktywacji plazminy powstaje stabilny, pozbawiony aktywności kompleks plazmina- α 2AP. Wykazano, że niskie stężenie α 2AP może prowadzić do miejscowego nadmiernego uwalniania czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) przez stale aktywną plazminę w obszarze urazu, skutkującą szybką regeneracją endotelium po uszkodzeniu naczynia [19].

TFPI jest glikoproteiną przeciwzakrzepową wydzielaną przez komórki śródbłonka w odpowiedzi na jego uszkodzenie stymulowaną trombiną lub heparyną [20]. Niskie stężenie TFPI w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej [21].

Szacuje się, że w Polsce niedobór witaminy D może dotyczyć nawet 90% pacjentów [22]. Przyczyną tego stanu rzeczy są błędy żywieniowe oraz długie okresy jesienno-zimowe z niedostateczną liczbą dni słonecznych. Suplementacja w takim przypadku nawet większych dawek (>4000 IU) jest uzasadniona, co potwierdzają aktualne rekomendacje. Zaburzenie biosyntezy skórnej jako przyczyny niedoboru witaminy D u osób otyłych podkreślał w swej pracy Wortsman wraz z zespołem [23]. Wykazano, że u osób otyłych ekspozycja na tę samą dawkę promieniowania UVB w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała powoduje około 50% mniejszy wzrost stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi. Drugą przyczyną niedoboru witaminy D u osób otyłych jest mechanizm zmniejszonej biodostępności wskutek magazynowania (sekwestracji) w tkance tłuszczowej. Witamina D wykazuje wyraźny tropizm do adipocytów, co skutkuje jej wysoką zawartością w tkance tłuszczowej i niskim stężeniem w surowicy, zwykle bez istotnych klinicznie objawów niedoboru [24].

Znaczenie fizjologiczne witaminy D jest znacznie większe niż regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D reguluje aktywność limfocytów T i B oraz odpowiedź humoralną i komórkową. Jej niedobór często występuje u chorych wyniszczonych niedoborami immunologicznymi. Prawidłowe stężenie hamuje procesy zapalne w organizmie [25]. Aktywna forma witaminy D - 1,25(OH)₂D - uczestniczy w procesie immunomodulacji m.in. poprzez jądrowe receptory witaminy D (VDR) występujące w komórkach odpornościowych: makrofagach, monocytach, limfocytach T i B.

Ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające witamina D zapobiega uszkodzeniom śródbłonka naczyniowego [26,27]. W przewlekłych procesach zapalnych optymalne stężenie witaminy D zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych takich jak IL-6, IL-17, TNF- α , interferon gamma (IFN- γ) i inne [28]. Wykazano, że witamina ta może hamować wybrane komponenty układu krzepnięcia, co istotnie przyczynia się do zmniejszenia wystąpienia VTE [18].

Amerykańskie zalecenia Narodowej Akademii Medycyny (NAM) wskazują, że optymalne stężenie kalcydiolu w surowicy krwi wynosi ≥ 30 ng/ml [29].

Polskie normy stężenia kalcydiolu przedstawiono w tabeli nr 1 [30].

Tabela1. Oznaczenie stężenia witaminy D - 25(OH)D (kalcydiolu) w surowicy krwi.

Status zaopatrzenia w witaminę D	Stężenie kalcydiolu (ng/ml)
niedobór	≤20 ng/ml
stężenie suboptymalne	>20 ng/ml do <30 ng/ml
stężenie optymalne	≥30 ng/ml do 50 ng/ml
duże stężenie	>50 ng/ml do 100 ng/ml
stężenie niosące ze sobą ryzyko zatrucia	powyżej 100 ng/ml

Zalecenia europejskie i amerykańskie dotyczące dawkowania witaminy D różnią się istotnie. Polskie wytyczne są bardziej rygorystyczne i jednoznaczne. Zalecenia amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) dla osób od 1 do 18. roku życia wynoszą 600 IU/doba [29]. Według polskich zaleceń już od 4. roku życia stopniowo zwiększa się dzienną dawkę, dochodząc do 1000–2000 IU/doba w wieku 11–18 lat. Pozostaje ona niezmienna do 75. roku życia. Ze względu na ryzyko niedoboru u osób powyżej 75. roku życia zaleca się znacznie wyższe dawki – tj. 4000 IU/doba. Analogicznie w amerykańskich wytycznych jest to dawka 600 IU i 800 IU. Uwarunkowane jest to mniejszą liczbą dni słonecznych w Polsce i szeroko rozpowszechnionym niedoborem witaminy D w naszej populacji. Amerykańskie normy skupiają się na profilaktyce schorzeń układu kostnego, podczas gdy polskie analizują problem w aspekcie interdyscyplinarnym. Istotne jest jednak monitorowanie stężenia 25(OH)D we krwi, które powinno mieścić się w przedziale 30-50 ng/ml.

2. Cel pracy

Celem przeprowadzonych badań była ocena, czy i w jaki sposób suplementacja witaminą D 4000 IU/doba wpływa na stan zapalny oraz funkcję śródbłonna naczyniowego u pacjentów ze schorzeniami ortopedycznymi (AOCs i COCs).

Do realizacji głównego celu wyznaczone cele szczegółowe:

1. Określenie wpływu witaminy D w dawce 4000 IU/doba na stężenie YKL-40, IL-6, IL-17, TNF- α i adiponektyny po 3 miesiącach suplementacji u osób otyłych ze schorzeniami ortopedycznymi ostrymi i przewlekłymi.
2. Wpływ witaminy D w dawce 4000 IU/doba na stężenie α 2AP, VCAM-1, PAI-1, TFPI po 3 miesiącach suplementacji u osób otyłych ze schorzeniami ortopedycznymi ostrymi i przewlekłymi.
3. Ocena wybranych parametrów układu hemostazy: PAI-1, TFPI w grupie badanej.

3. Materiały i metody

Badaniem objęto 33 pacjentów zrekrutowanych w Poradni Ortopedycznej Szpitala Wielo specjalistycznego im. dr. Ludwika Błażka w Inowrocławiu. Pacjenci zostali zakwalifikowani do badania na podstawie następujących kryteriów włączenia: wiek 18–75 lat, BMI > 30 kg/m², niedobór witaminy D < 30 ng/ml. Kryteria wyłączenia stanowiły: ciąża, regularne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, nowotwór w wywiadzie, dializa, choroby wątroby oraz suplementacja witaminą D. Osoby włączone do badania podzielono na dwie grupy: z ostrymi chorobami ortopedycznymi (AOCs) n=18 i przewlekłymi chorobami ortopedycznymi (COCs) n=15. Grupa z AOCs obejmowała osoby ze złamaniami kości, skręceniami stawów i uszkodzeniem łąkotki stawu kolanowego. Grupa z COCs obejmowała pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych i biodrowych.

Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską dla eksperymentów z udziałem ludzi po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (numer zatwierdzenia: KB 465/2022, data zatwierdzenia: 27 września 2022 r.). Wszyscy pacjenci byli ochotnikami i wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Badania przeprowadzono od września 2022 r. do maja 2023 r., eliminując wpływ promieniowania UV-B. Żaden z pacjentów nie deklarował zmian swoich nawyków żywieniowych w trakcie obserwacji. Ponadto zebrano dane dotyczące wieku, masy ciała i wzrostu osób badanych. Od każdego uczestnika badania pobrano próbkę krwi z żyły obwodowej – przed i po 3 miesiącach suplementacji witaminą D. Pacjenci suplementowali preparat Vigantoletten 4000 IU p.o. 1 x dziennie rano, który otrzymali na pierwszej wizycie w poradni. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

Próbki krwi pobrano zgodnie ze standardową procedurą. Materiał zamrożono w temperaturze –20°C, przetransportowano na suchym lodzie do Katedry Farmakologii i Terapii i przechowywano w temperaturze –70°C do czasu wykonania badań.

Stężenie biomarkerów w surowicy oznaczono za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) z użyciem mikropłytek ELISA firmy Sunredbio (SRB) Technology, Szanghaj, Chiny.

Analizy przeprowadzono za pomocą spektrofotometru mikrołytkowego EPOCH firmy BioTech, Santa Clara, Kalifornia, USA.

W pracy nr 1 oznaczono stężenia: białka YKL-40, IL-6, IL-17, TNF- α i adiponektyny przed i po 3-miesięcznej suplementacji witaminą D w dawce 4000 IU/doba.

W pracy nr 2 wykonano pomiar stężeń: VCAM-1, PAI-1, α 2AP i TFPI przed i po 3-miesięcznej suplementacji witaminą D w dawce 4000 IU/doba. W obu przypadkach grupę badaną stanowili pacjenci ze schorzeniami ortopedycznymi ostrymi i przewlekłymi.

4. Analiza statystyczna

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.). Wyniki dla każdej grupy przedstawiono jako średnia \pm błąd standardowy średniej (SEM). Normalność rozkładu oceniono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W każdej grupie porównania markerów i stężeń witaminy D przed i po suplementacji przeprowadzono za pomocą testu Wilcoxon lub testu t dla prób zależnych. Do porównania grup niezależnych zastosowano test U Manna-Whitney lub test t dla prób niezależnych. Dodatkowo w grupie z AOCs markery i stężenia witaminy D analizowano w zależności od płci, stosując te same testy. Do oceny związku między stężeniami markerów, wiekiem, BMI i płcią badanych zastosowano korelację rang Spearmana. Wyniki z wartością $p \leq 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

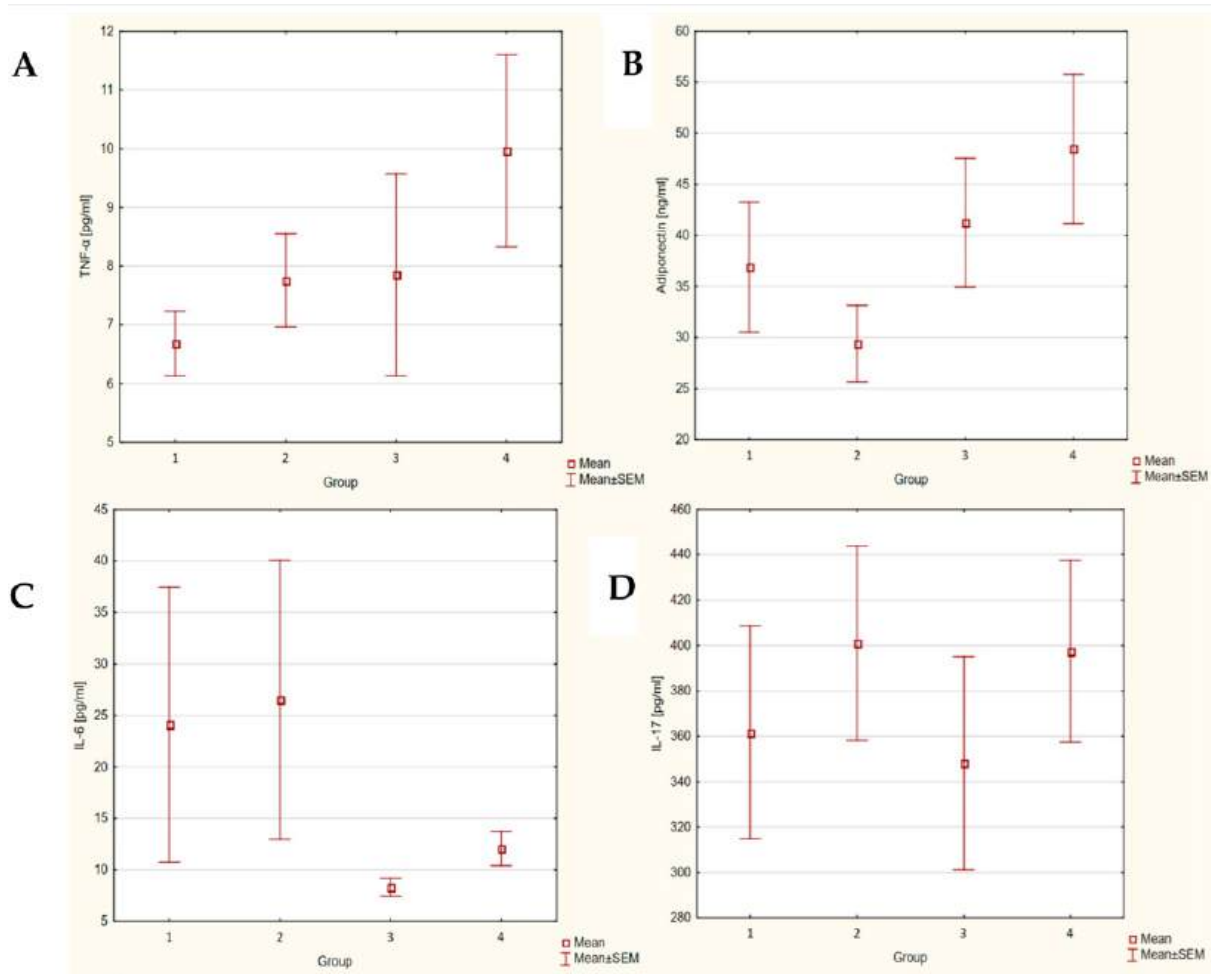
5. Omówienie głównych wyników badań

Publikacja 1: Gawryjolek, M.; Wiciński, M.; Zabrzyńska, M.; Ohla, J.; Zabrzyński, J. Effect of Vitamin D supplementation on inflammatory markers in obese patients with acute and chronic orthopedic conditions. *Nutrients* 2024, 16, 3735.

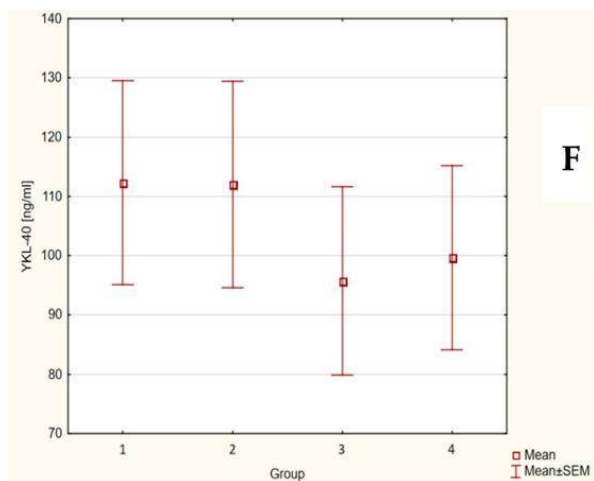
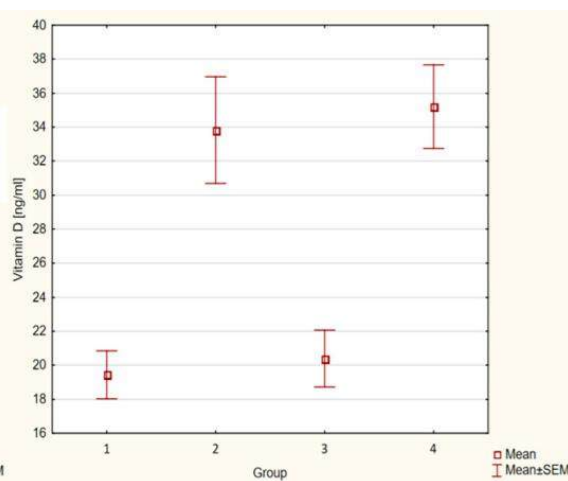
<https://doi.org/10.3390/nu16213735>

Przeprowadzone badanie miało na celu ocenę przeciwzapalnych właściwości witaminy D. Badaną grupę stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem witaminy D < 30 ng/ml oraz chorobą otyłościową. Pacjenci wybrani byli spośród osób leczących się w poradni ortopedycznej. Podzieleni zostali na dwie grupy: z ostrymi i przewlekłymi chorobami ortopedycznymi. Ocenę wpływu leczenia witaminą D oparto na pomiarze jej stężenia oraz markerów zapalnych w surowicy przed i po 3 miesiącach suplementacji.

Uzyskane wyniki obrazują ryciny 1 i 2 z wykresami stężeń markerów i witaminy D przed i po 3-miesięcznej suplementacji.



Ryc.1. Stężenia markerów w surowicy: (A) TNF-α; (B) adiponektyna; (C) IL-6; (D) IL-17 w grupie z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (3 – przed suplementacją; 4 – po suplementacji).

E**F**

Ryc.2. Stężenia w surowicy: (E) YKL-40; (F) witamina D w grupie z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (3 – przed suplementacją; 4 – po suplementacji).

Po 3 miesiącach suplementacji witaminą D w grupie z AOCs zaobserwowano istotny wzrost stężenia witaminy D w surowicy ($19,44 \pm 1,4$ vs. $33,83 \pm 3,12$ ng/ml; $p < 0,001$) oraz IL-17 ($361,76 \pm 46,89$ vs. $401,1 \pm 42,81$ pg/ml; $p = 0,019$). Stężenia pozostałych markerów nie zmieniły się po 3 miesiącach suplementacji (**Tabela 3 w artykule nr 1**).

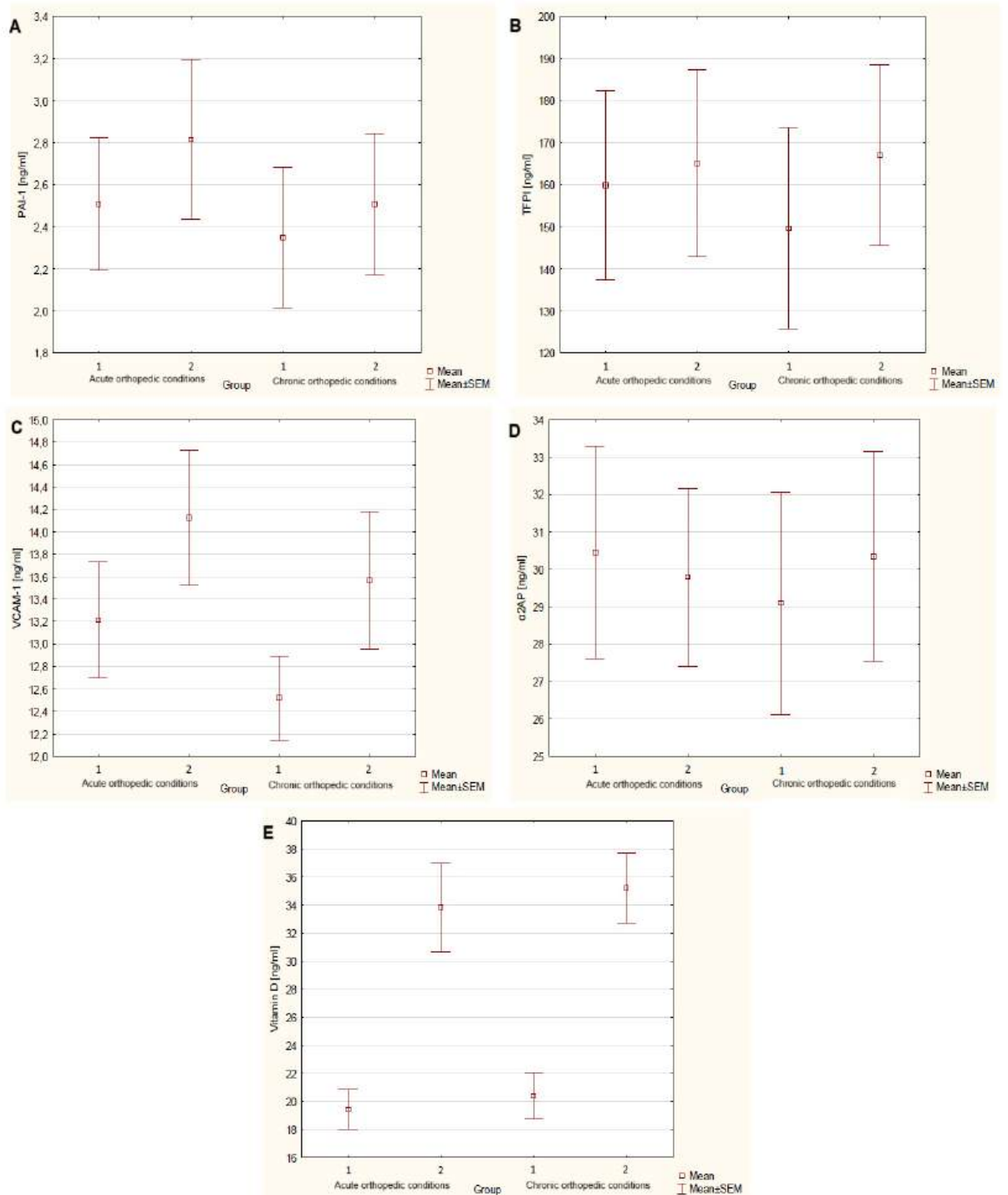
W grupie z COCs suplementacja witaminą D spowodowała wzrost jej stężenia w surowicy ($20,39 \pm 1,66$ vs. $35,22 \pm 2,46$ ng/ml; $p < 0,001$). Zaobserwowano także wzrost stężenia IL-6 ($8,33 \pm 0,86$ vs. $12,08 \pm 1,67$ pg/ml; $p = 0,023$) i TNF- α ($7,85 \pm 1,72$ vs. $9,97 \pm 1,64$ pg/ml; $p = 0,023$). Stężenia pozostałych markerów nie wykazały różnic istotnych statystycznie (**Tabela 4 w artykule nr 1**).

Zaobserwowano wyższe stężenia ($p = 0,034$) adiponektyny u chorych z COCs ($48,47 \pm 7,31$ ng/ml) w porównaniu z pacjentami z AOCs ($29,42 \pm 3,76$ ng/ml). W przypadku pozostałych biomarkerów oraz witaminy D stężenia nie różniły się w sposób istotny statystycznie (**Tabela 6 w artykule nr 1**).

Publikacja 2: Gawryjołek, M.; Wiciński, M.; Michalska Gawryjołek, M.; Zabrzyński, J. Vitamin D supplementation effects on markers related with endothelial function and coagulation in obese orthopedic patients: insights from acute and chronic cases. *Nutrients* 2025, 17, 882. <https://doi.org/10.3390/nu17050882>

Celem niniejszego badania była ocena, czy i w jaki sposób suplementacja witaminą D wpływa na proces krzepnięcia i funkcję śródbłonna u pacjentów leczonych z powodu schorzeń ortopedycznych. Każdy z pacjentów z oznaczonym stężeniem witaminy D < 30 ng/ml obciążony był chorobą otyłościową. Skuteczność suplementacji oceniono na podstawie pomiaru stężeń markerów śródbłonkowych oraz krzepnięcia w surowicy przed i po 3-miesięcznym okresie suplementacji.

Otrzymane wyniki obrazuje rycina 3 z wykresami stężeń markerów i witaminy D przed i po 3-miesięcznej suplementacji.



Ryc. 3. Stężenia w surowicy: (A) PAI-1; (B) TFPI; (C) VCAM-1; (D) α2AP; (E) – witamina D w grupie z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji).

Po 3-miesięcznej suplementacji witaminą D w grupie z AOCs zaobserwowano wzrost stężenia PAI-1 w surowicy ($2,51 \pm 0,32$ vs. $2,82 \pm 0,38$ ng/ml; $p = 0,043$), VCAM-1 ($13,22 \pm 0,52$ vs. $14,13 \pm 0,6$ ng/ml; $p = 0,007$) i witaminy D ($19,44 \pm 1,4$ vs. $33,83 \pm 3,12$ ng/ml; $p < 0,001$) **(Tabela 1 w pracy nr 2)**.

W grupie pacjentów z COCs zaobserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia VCAM-1 w surowicy ($12,52 \pm 0,38$ vs. $13,57 \pm 0,61$ ng/ml; $p = 0,031$), a także stężenia witaminy D ($20,39 \pm 1,66$ vs. $35,22 \pm 2,46$ ng/ml; $p < 0,001$) **(Tabela 2 w pracy nr 2)**.

6. Dyskusja

W literaturze często podkreśla się właściwości przeciwzapalne witaminy D. Reguluje ona także funkcję śródbłonka. Wykazano, że pacjenci z chorobą otyłościową mają niższe stężenie witaminy D w surowicy niż chorzy z prawidłową masą ciała [31]. Nieprawidłowa masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schorzeń kardiometabolicznych, a także nowotworów. Wykazano też związek z zaburzeniami o podłożu psychologicznym [32]. Dawka nasycająca u osób otyłych jest wyższa, co należy tłumaczyć dużym powinowactwem pochodnych kalcyferolu do tkanki tłuszczowej [33]. Dlatego w przeprowadzonych badaniach zdecydowaliśmy się na dawkę 4000 IU/doba. Jednak, jak wykazały nasze badania, nawet tak wysoka dawka u osób z BMI > 30 kg/m² ze zdiagnozowanymi schorzeniami ortopedycznymi może okazać się niewystarczająca. W obu grupach zastosowana suplementacja praktycznie nie zredukowała stanu zapalnego (wyniki: Ryc. 1, 2, 3). Należy zaznaczyć, że u chorych z AOCs nie odnotowano dodatkowego efektu przeciwzakrzepowego, a nawet, o czym świadczy podwyższone stężenie PAI-1, efekt ten może być odwrotny. Na tym etapie badań o charakterze pilotażowym należy zachować ostrożność w formułowaniu wniosków o prozakrzepowym działaniu witaminy D.

Wyniki naszych badań dotyczące przeciwzapalnego działania witaminy D nie potwierdzają danych opublikowanych przez innych badaczy, a nawet są z nimi sprzeczne. Trzymiesięczna suplementacja witaminą D doprowadziła do istotnego wzrostu wykładników stanu zapalnego IL-6 i TNF- α . Przeciwnie wyniki badań opublikowali Zhang i wsp. analizując hamujący wpływ fizjologicznych poziomów witaminy D na stymulowaną lipopolisacharydem (LPS) odpowiedź zapalną w ludzkich monocytach krwi. W tym badaniu wykazano, że stężenie 30–50 ng/ml 25(OH)D₃ w surowicy jest wystarczające do zahamowania produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 oraz TNF- α , przez monocyty [25]. W naszej pracy spektrum analizowanych cytokin było większe. Ponadto, osoby badane przez Zhanga i wsp. wybrane zostały spośród zdrowych dorosłych z prawidłowym BMI bez towarzyszących schorzeń ortopedycznych. Nasze wyniki różnią się także od tych uzyskanych przez Jamkę i wsp., w których opisano trzynaście randomizowanych badań klinicznych z baz danych: *PubMed*, *Web of Knowledge*, *Scopus*, *Cochrane Library* i *Embase*. Populacja badanych składała się z 1955 osób z nadwagą i otyłością. Dawki witaminy D oraz czas prowadzenia obserwacji były niejednorodne w analizowanych przez badaczy pracach, co niewątpliwie mogło wpłynąć na pełną interpretację danych. Wykazano natomiast, że suplementacja witaminą D nie wpłynęła na stężenia IL-6 i TNF- α [34].

Częściowo zbliżony profil badanych pacjentów w obydwu pracach wskazuje, że choroba otyłościowa przyczynia się do znacznego osłabienia działania przeciwzapalnego witaminy D. W naszej pracy tylko u pacjentów z COCs odnotowano wzrost stężenia IL-6 i TNF- α , co wskazuje zatem na przewlekłe schorzenia ortopedyczne jako istotny czynnik wpływający na otrzymane wyniki. Zbliżone wyniki uzyskali Wiciński i Beilfuss w swoich badaniach [35,36]. U Wicińskiego i wsp. grupę badaną, podobnie jak u nas, stanowiło 33 pacjentów otyłych, w tym 16 kobiet i 17 mężczyzn. Zarówno wiek, jak i kryteria wykluczenia były tożsame w obu projektach. Każdy z pacjentów przyjmował 2000 IU/doba witaminy D dziennie przez okres trzech miesięcy, po którym nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu IL-6 [35]. Metodyka badania Wicińskiego i wsp. była najbardziej zbliżona do naszej, zarówno pod względem zakwalifikowanych pacjentów, jak i okresu suplementacji. Na różnice w otrzymanych wynikach mogły wpłynąć dwukrotnie mniejsza dawka witaminy D oraz profil pacjentów. Podobnie jak u Jamki i wsp. brak istotnych zmian stężenia IL-6 pokrywał się z grupą pacjentów z AOCs [34]. Z kolei Beilfuss i wsp. w swoich pracach wykazali, że przyjmowana dawka 40 000 IU tygodniowo u pacjentów otyłych obniżyła stężenie IL-6, nie wpływając na poziom TNF- α [36]. Badanie, w odróżnieniu od naszego, trwało rok, co pozwoliło na dokładniejszą ocenę wpływu suplementacji. Prawie dwukrotnie wyższa dawka witaminy D, czterokrotnie dłuższy czas badania oraz brak chorób ortopedycznych mogły mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki w porównywanych badaniach.

W grupie pacjentów z COCs przeważała choroba zwyrodnieniowa stawów. Uzyskane wyniki badań mogą odzwierciedlać specyfikę tej choroby. Poziom leptyny w chrząstce stawowej u tych pacjentów jest zwiększony, co stymuluje produkcję TNF- α i IL-6 [37-39]. Także w OA chondrocyty wytwarzają szeroką gamę mediatorów prozapalnych, w tym adipokiny i VCAM-1. Zwiększona ekspresja VCAM-1 wskazuje na nasilenie stanu zapalnego w tkankach stawowych [40]. Harasymowicz i wsp. w swoich badaniach podkreślają, że adiponektyna w OA może indukować ekspresję VCAM-1 w ludzkich chondrocytach. Ponadto stężenie sVCAM-1 w surowicy może być wskaźnikiem predykcyjnym protezoplastyki stawu biodrowego i kolanowego [41].

Wyniki badań opublikowane w pracy nr 2 wykazały wzrost stężenia VCAM-1 w surowicy pacjentów ze zdiagnozowanymi AOCs i COCs, podczas gdy stężenie PAI-1 było wyraźnie wyższe tylko w grupie chorych z AOCs. Tabrizi i wsp. w przeglądzie systematycznym przeanalizowali czternaście badań klinicznych z udziałem 1253 pacjentów. Autorzy nie wykazali istotnego wpływu suplementacji witaminą D na stężenia ICAM-1 i VCAM-1 w surowicy [42]. Z kolei Naeini

i wsp. wykazali, że suplementacja witaminą D w dawce 50 000 IU tygodniowo p.o. przez okres 12 tygodni, a następnie tą samą dawką co 3 tyg. przez okres 3 miesięcy u pacjentów hemodializowanych obniża stężenie ICAM-1 i VCAM-1. Badacze nie zaobserwowali jednak, aby efekt był zależny od dawki, rodzaju suplementu witaminy D oraz BMI pacjentów [43]. Prezentowane powyżej niejednoznaczne wyniki badań w zestawieniu z danymi pilotażowymi opublikowanymi przez nasz zespół mogą na tym etapie być trudne w interpretacji. Należy podkreślić, że u chorych z AOCs patologie w obrębie narządu ruchu, szczególnie złamania, wiążą się w początkowej fazie z ostrą odpowiedzią zapalną [44]. Zrost kostny w początkowym stadium inicjuje intensywny proces zapalny, regulowany głównie przez neutrofile, w wyniku którego dochodzi do wzrostu poziomu cytokin prozapalnych, w tym IL-6, zaangażowanej w proces regeneracji układu kostnego na wstępnym i późnym etapie [45].

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do naszego badania, w grupie z AOCs 66% stanowiły kobiety. Porównania statystyczne w obrębie płci wykazały, że kobiety miały wyższe stężenie PAI-1. Płeć zatem może mieć wpływ na ekspresję PAI-1, co potwierdzają badania Asselbergsa i wsp., które wskazały, że stężenie t-PA i PAI-1 jest inne u kobiet i mężczyzn [46]. W swojej pracy badacze udowodnili, że wiek, BMI i stosunek obwodu talii do bioder są powiązane z wyższym stężeniem PAI-1. Do naszej grupy należeli tylko pacjenci otyli. Średnia wieku kobiet wynosiła 54 lata. Koreluje to także z wnioskami Asselbergsa i wsp. o podwyższonym stężeniu PAI-1 u kobiet przed i w wieku okołomenopauzalnym [46].

Analizowane stężenia markerów aktywności metabolicznej funkcji śródbłonna, takie jak TFPI, α 2AP, nie zmieniły się. Suplementacja witaminą D nie przyczyniła się do obniżenia markerów stanu zapalnego, co może wskazywać na dwa przeciwne, symultanicznie zachodzące procesy. Z jednej strony, witamina D w stosunkowo wysokiej dawce 4000 IU/doba hipotetycznie tłumi stan zapalny. Jednak pacjenci biorący udział w naszym badaniu mają zdiagnozowane schorzenia przebiegające z wyraźną komponentą zapalną. Należy założyć, że właśnie ona dominuje nad przeciwnym efektem indukowanym witaminą D. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że wszyscy uczestnicy badania byli otyli. Co więcej, wzrost stężenia VCAM-1, markera stosowanego do oceny dysfunkcji śródbłonna, świadczy o jego dalszej degradacji [47]. Badani pacjenci z obu grup mieli zwiększone ryzyko zakrzepicy ze względu na otyłość oraz chorobę podstawową, która w obydwu przypadkach skutkowałą podwyższonymi wykładnikami stanu zapalnego. Ponadto pacjenci byli narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy z powodu ograniczonej

aktywności fizycznej, związanej ze schorzeniami ortopedycznymi oraz samym procesem leczenia.

Według wytycznych stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u badanych chorych nie było wskazane [48]. Ostre stany takie jak złamania ograniczały się do kończyn górnych; urazy łątkowe leczone były już po okresie obejmującym stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej. Choroba zwyrodnieniowa zarówno kolana, jak i biodra nie wymaga wdrożenia leczenia tromboprofilaktycznego.

Ponadto, należy wziąć pod uwagę pewne czynniki ograniczające, takie jak wiek, choroby współistniejące, dieta, aktywność fizyczna. Zmienne te mogą mieć wpływ na nasze wyniki i należy je uwzględnić w przyszłych projektach badawczych. Schorzenia takie jak złamanie końca dalszego kości promieniowej, bliższego kości ramiennej, uszkodzenie łąkotek oraz choroby zwyrodnieniowe stawu kolanowego i biodrowego mogły znacząco wpłynąć na stężenia cytokin i spowodować ich wzrost pomimo skutecznej suplementacji witaminą D.

Przeprowadzone przez nas badanie ma kilka ograniczeń. Populacja nie była jednorodna pod względem schorzeń ortopedycznych, a rekrutacja pacjentów obejmowała nie tylko osoby z chorobami zwyrodnieniowymi. Zapalenie związane z chorobą zwyrodnieniową stawów jest zjawiskiem, które obejmuje wiele typów komórek i tkanek okołostawowych. Stan zapalny o umiarkowanym nasileniu wydaje się być korzystny dla regeneracji tkanek. Jednak choroba zwyrodnieniowa stawów wiąże się ze znacznie większym i rozległym zapaleniem, przez co proces ten nie jest ograniczony [49]. Należy również wziąć pod uwagę, że wiek i płeć są czynnikami wpływającymi na efekty kliniczne suplementacji witaminą D.

Wyniki naszych badań dostarczyły pod wieloma względami wartościowych i istotnych dowodów na plejotropowe działanie wysokich dawek witaminy D w obrębie śródbłonka naczyń, jak i stanu zapalnego. Dalsze badania jednoznacznie przyczynią się do weryfikacji stawianych hipotez.

7. Podsumowanie

1. Trzymiesięczna doustna suplementacja witaminą D w dawce 4000 IU nie obniża stężeń markerów zapalnych u pacjentów otyłych ze schorzeniami ortopedycznymi.
2. Wysokie dawki witaminy D nie wpływają na stężenie α 2AP, VCAM-1, PAI-1, TFPI u pacjentów ortopedycznych.
3. Ostre schorzenia ortopedyczne u osób otyłych, takie jak złamanie końca bliższego kości ramiennej, dalszego kości promieniowej, skręcenie stawu skokowego i kolanowego, wpływają na wzrost stężenia w surowicy PAI-1, VCAM-1 oraz IL-17.
4. Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego i biodrowego oraz otyłość wpływają na wzrost stężenia IL-6, VCAM-1 i TNF- α .
5. Suplementacja witaminą D w dawce 4000 IU nie zapobiega wzrostowi stężeń IL-6, IL-17, PAI-1, VCAM-1 i TNF- α u otyłych pacjentów z chorobami ortopedycznymi.

8. Wnioski

1. Suplementacja witaminą D w dawce 4000 IU/doba u chorych otyłych ze zdiagnozowanymi COCs lub AOCs nie wpływa istotnie na komponentę zapalną w obu grupach.
2. Przewlekły stan zapalny niweluje pozytywne działanie wysokich dawek witaminy D na funkcję śródbłonna naczyniowego.
3. U pacjentów z AOCs witamina D nie wykazuje działania tromboprolaktycznego.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Piché M.E., Tchernof A., Després J.P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477-1500.
2. Wearing S.C., Hennig E.M., Byrne N.M., Steele J.R., Hills A.P. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev.* 2006;7(3):239-250.
3. Ford G.M., Hegmann K.T., White G.L. Jr., Holmes E.B. Associations of body mass index with meniscal tears. *Am J Prev Med.* 2005;28(4):364-368.
4. Court-Brown C.M., Duckworth A.D., Ralston S., McQueen M.M. The relationship between obesity and fractures. *Injury.* 2019;50(8):1423-1428.
5. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
6. Schmidt F.M., Weschenfelder J., Sander C., Minkwitz J., Thormann J., Chittka T., Mergl R., Kirkby K.C., Faßhauer M., Stumvoll M., Holdt L.M., Teupser D., Hegerl U., Himmerich H. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121971.
7. Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Micro-environment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2016;118:1786–1807.
8. Movahed M.R., Khoubyari R., Hashemzadeh M., Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir. Investig.* 2019;57:376–379.
9. Ageno W., Becattini C., Brighton T., Selby R., Kamphuisen P.W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation.* 2008;117:93–102.
10. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122:3415–3422.
11. Blokhin I.O., Lentz S.R. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr. Opin. Hematol.* 2013;20:437–444.

12. Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:350–354.
13. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:489-538.
14. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:302-312.
15. Terry R.W., Kwee L., Levine J.F., Labow MA. Cytokine induction of an alternatively spliced murine vascular cell adhesion molecule (VCAM) mRNA encoding a glycosylphosphatidylinositol-anchored VCAM protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(13):5919-5923.
16. Leeuwenberg J.F., Smeets E.F., Neefjes J.J., Shaffer M.A., Cinek T., Jeunhomme T.M., Ahern T.J., Buurman W.A. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology.* 1992;77(4):543-549.
17. Scholz D., Devaux B., Hirche A., Pötzsch B., Kropp B., Schaper W., Schaper J. Expression of adhesion molecules is specific and time-dependent in cytokine-stimulated endothelial cells in culture. *Cell Tissue Res.* 1996;284(3):415-423.
18. Harvey K.A., Walker C.L., Pavlina T.M., Xu Z., Zaloga G.P., Siddiqui R.A. Long-chain saturated fatty acids induce pro-inflammatory responses and impact endothelial cell growth. *Clin. Nutr.* 2010;29:492–500.
19. Matsuno H., Ishisaki A., Nakajima K., Okada K., Ueshima S., Matsuo O., Kozawa O. Lack of alpha 2-antiplasmin promotes re-endothelialization via over-release of VEGF after vascular injury in mice. *Blood.* 2003;102(10):3621-3628.
20. Mehic D., Tolios A., Hofer S., Ay C., Haslacher H., Rejtö J., Ouwehand W.H., Downes K., Haimel M., Pabinger I., Gebhart J. Elevated levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with mild to moderate bleeding tendency. *Blood Adv.* 2021;5:391–398.
21. Cao X., Su Y., Zhang W., Zhao H., Wen M., Lu S., Zhao Y., Chen Y., Liu L., Zang X., Wu J. The Impact of Anticoagulant Activity of Tissue Factor Pathway Inhibitor Measured by a Novel Functional Assay for Predicting Deep Venous Thrombosis in Trauma Patients: A Prospective Nested Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211063877.

22. Grant W.B., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Cheng R.Z. Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*. 2025;17(2):277.
23. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693.
24. Mawer E.B., Backhouse J., Holman C.A., Lumb G.A., Stanbury S.W. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci*. 1972;43(3):413-431.
25. Zhang Y., Leung D.Y.M., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J. Immunol*. 2012;188:2127–2135.
26. Targher G., Pichiri I., Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: More than skin deep. *Semin. Thromb. Hemost*. 2012;38:114–124.
27. Sun J., Kong J., Duan Y., Szeto F.L., Liao A., Madara J.L., Li Y.C. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2006;291:E315–E322.
28. Gilani S.J., Bin-Jumah M.N., Nadeem M.S., Kazmi I. Vitamin D Attenuates COVID-19 Complications via Modulation of Proinflammatory Cytokines, Antiviral Proteins, and Autophagy. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther*. 2022;20:231–241.
29. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
30. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Sieroszewski P., Peregud-Pogorzelski J., Lauterbach R., Targowski T., Lewiński A., Spaczyński R., Wielgoś M., Pinkas J., Jackowska T., Helwich E., Mazur A., Ruchała M., Zygmunt A., Szalecki M., Bossowski A., Czech-Kowalska J., Wójcik M., Pyrzak B., Żmijewski M.A., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Bleizgys A., Karras S.N., Grant W.B., Carlberg C., Pilz S., Holick M.F., Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695.

31. Walsh J.S., Bowles S., Evans A.L. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-394.
32. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol.* 2021;12:706978.
33. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2021;10(2):162-180.
34. Jamka M., Woźniewicz M., Walkowiak J., Bogdański P., Jeszka J., Stelmach-Mardas M. The Effect of Vitamin D Supplementation on Selected Inflammatory Biomarkers in Obese and Overweight Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Eur. J. Nutr.* 2016;55:2163–2176.
35. Wiciński M., Ozorowski M., Wódkiewicz E., Otto S.W., Kubiak K., Malinowski B. Impact of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers' Levels in Obese Patients. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021;43:1606–1622.
36. Beilfuss J., Berg V., Sneve M., Jorde R., Kamycheva E. Effects of a 1-Year Supplementation with Cholecalciferol on Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha and Insulin Resistance in Overweight and Obese Subjects. *Cytokine.* 2012;60:870–874.
37. Jang D., Lee A.H., Shin H.Y., Song H.R., Park J.H., Kang T.B., Lee S.R., Yang S.H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:2719.
38. Wang T., He C. Pro-Inflammatory Cytokines: The Link between Obesity and Osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;44:38–50.
39. Stannus O., Jones G., Cicuttini F., Parameswaran V., Quinn S., Burgess J., Ding C. Circulating Levels of IL-6 and TNF- α Are Associated with Knee Radiographic Osteoarthritis and Knee Cartilage Loss in Older Adults. *Osteoarthr. Cartil.* 2010;18:1441–1447.
40. Conde J., Scotece M., López V., Gómez R., Lago F., Pino J., Gómez-Reino J.J., Gualillo O. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes. *PLoS ONE.* 2012;7:e52533.

41. Harasymowicz N.S., Azfer A., Burnett R., Simpson H., Salter D.M. Chondrocytes from osteoarthritic cartilage of obese patients show altered adiponectin receptors expression and response to adiponectin. *J. Orthop. Res.* 2021;39:2333–2339.
42. Tabrizi R., Akbari M., Lankarani K.B., Heydari S.T., Kolahehdooz F., Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab.* 2018;15:85.
43. Naeini A.E., Moeinzadeh F., Vahdat S., Ahmadi A., Hedayati Z.P., Shahzeidi S. The Effect of Vitamin D Administration on Intracellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Hemodialysis Patients: A Placebo-controlled, Double-blinded Clinical Trial. *J. Res. Pharm. Pract.* 2017;6:16–20.
44. Cedeno-Veloz B.A., Rodriguez-Garcia A.M., Zambom-Ferraresi F., Domínguez-Mendoza S., Guruceaga-Eguillor I., Ruiz-Izquieta V., Lasarte J.J., Martinez-Velilla N. Systemic Inflammation in Hip Fracture and Osteoarthritis: Insights into Pathways of Immunoporosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(18):9138.
45. Cedeno-Veloz B.A., Lozano-Vicario L., Zambom-Ferraresi F., Fernández-Irigoyen J., Santamaría E., Rodríguez-García A., Romero-Ortuno R., Mondragon-Rubio J., Ruiz-Ruiz J., Ramírez-Vélez R., Izquierdo M., Martínez-Velilla N. Effect of immunology biomarkers associated with hip fracture and fracture risk in older adults. *Immun Ageing.* 2023;20(1):55.
46. Asselbergs F.W., Williams S.M., Hebert P.R., Coffey C.S., Hillege H.L., Navis G., Vaughan D.E., van Gilst W.H., Moore J.H. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.* 2006;96:471–477.
47. Figueras-Aloy J., Gómez-López L., Rodríguez-Miguélez J.M., Salvia-Roiges M.D., Jordán-García I., Ferrer-Codina I., Carbonell-Estrany X., Jiménez-González R. Serum Soluble ICAM-1, VCAM-1, L-Selectin, and P-Selectin Levels as Markers of Infection and their Relation to Clinical Severity in Neonatal Sepsis. 2007;24:331–338.

48. Tomkowski W., Kuca P., Urbanek T., Chmielewski D., Krasiński Z., Pruszczyk P., Windyga J., Oszkinis G., Jawień A., Burakowski J., Dybowska M., Kęsik J., Zubilewicz T. Venous thromboembolism – recommendations on the prevention, diagnostic approach, and management. The Polish Consensus Statement 2017. *Acta Angiol.* 2017;2:35–71.

49. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* 2020;126:1549–1564.

10. Wykaz rycin

Rycina 1. Stężenia markerów w surowicy (A) TNF- α ; (B) adiponektyna; (C) IL-6; (D) IL-17; w grupie z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (3 – przed suplementacją; 4 – po suplementacji).....19

Rycina 2. Stężenia markerów w surowicy (E) YKL-40; (F) witamina D) z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (3 – przed suplementacją; 4 – po suplementacji).....20

Rycina 3. Stężenia markerów (A – PAI-1; B – TFPI; C – VCAM-1; D – α 2AP; E – witamina D) w grupie z AOCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji) i COCs (1 – przed suplementacją; 2 – po suplementacji).....23

11. Wykaz tabel

Tabela 1. Oznaczenie stężenia witaminy D - 25(OH)D (kalcydiolu) w surowicy krwi.....	13
---	----

Article

Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions

Michał Gawryjolek ^{1,*}, Michał Wiciński ², Maria Zabrzynska ³, Jakub Ohla ⁴ and Jan Zabrzynski ⁴ 

¹ Department of Orthopaedics and Traumatology, Dr L. Blazek Multi-Specialty Hospital, 88-100 Inowroclaw, Poland

² Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, M. Curie 9, 85-090 Bydgoszcz, Poland

³ Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, 85-067 Bydgoszcz, Poland; maria.zabrzynska@gmail.com

⁴ Department of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, 85-092 Bydgoszcz, Poland; jakub.ohla@wp.pl (J.O.); zabrzynski@gmail.com (J.Z.)

* Correspondence: gawryjolekm83@gmail.com

Abstract: Numerous studies have shown that vitamin D may play an important role in modulating the inflammatory process. This study aimed to evaluate the effect of vitamin D supplementation on inflammatory markers in patients with orthopedic disorders and obesity. Thirty-three obese subjects were included in the study and were divided into two groups based on their medical condition: acute orthopedic diseases and chronic orthopedic diseases. Inclusion criteria for the research included age 18–75 years, BMI > 30 kg/m², vitamin D deficiency, and no previous vitamin D supplementation. Samples were collected before and after 3 months of 4000 IU/day vitamin D supplementation. The study used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and measured serum levels of markers such as chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17), tumor necrosis factor (TNF- α), and adiponectin. After 3 months of vitamin D supplementation, a statistically significant increase in vitamin D and IL-17 levels was observed in the group with acute orthopedic diseases. Similarly, after supplementation, a statistically significant increase in vitamin D, IL-6 and TNF- α levels was observed in the group with chronic orthopedic diseases. Moreover, after vitamin D supplementation, statistically significantly higher adiponectin levels were observed in the chronic orthopedic group than in the acute orthopedic group. Despite high-dose vitamin D supplementation, inflammatory markers increased in acute and chronic orthopedic conditions. Based on our study, vitamin D does not reduce inflammation in patients with orthopedic conditions and obesity.

Keywords: vitamin D; obesity; inflammatory process



Citation: Gawryjolek, M.; Wiciński, M.; Zabrzynska, M.; Ohla, J.; Zabrzynski, J. Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions. *Nutrients* **2024**, *16*, 3735. <https://doi.org/10.3390/nu16213735>

Academic Editors: Tyler Barker and Gerrit Steffen Maier

Received: 7 October 2024

Revised: 27 October 2024

Accepted: 28 October 2024

Published: 31 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

According to the World Health Organization, overweight and obesity is a condition in which excessive or abnormal accumulation of body fat increases health risks. Obesity is caused by the abnormal accumulation of body fat, leading to an imbalance between energy intake and energy expenditure [1]. Obesity is believed to be associated with an inflammatory response. Epidemiological studies of people with obesity have shown that elevated levels of inflammatory cytokines accompany obese people. In obese patients, serum often occurs at high levels of inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin families, especially interleukin 6 (IL-6) [2,3].

The adipose tissue itself leads to inflammation. Adipose tissue can secrete adipokines and inflammatory factors. It should not be treated simply as an energy store or metabolic organ but also as an endocrine organ [4,5]. Adipocytokines may mediate inflammation [6,7].

It has also been proven that obesity increases the migration of macrophages to adipose tissue [8]. Increased numbers and activation of immune cells, including macrophages, neutrophils, and helper T cells, characterize obesity-induced inflammation. This produces pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , interleukins, and C-reactive proteins (CRP). At the same time, it inhibits anti-inflammatory cells, reduces adiponectin production and predisposes to various cellular stresses, such as endoplasmic reticulum (ER) stress, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress [9].

Bone healing processes are linked to acute inflammation and the innate immune system. In response to a disruptive stimulus that threatens the existence or function of the organism, the innate immune system is activated to reestablish a normal state of homeostasis. Circulating and local monocytes and macrophages are activated and respond immediately to the adverse stimuli with a pre-programmed series of non-antigen-specific events. Monocytes/macrophages sense and regulate subsequent biological events to attenuate the adverse stimulus and restore normal local anatomy and physiology [10–13].

Inflammation associated with osteoarthritis is a pathophysiological phenomenon that involves many cell types and tissues within and outside the joint. Limited inflammation is beneficial and necessary for tissue repair. However, uncontrolled, dysregulated, unremitting inflammation underlies chronic inflammatory conditions [14]. Not only synovitis but also articular cartilage, meniscus, and subchondral bone also participate in inflammatory interactions during joint disease. Over the past two decades, the role of inflammation in osteoarthritis has been well established [15–17]. Despite this, many unresolved questions remain regarding its underlying mechanisms.

Vitamin D is a steroid hormone whose active form has multiple biological effects, including regulation of the immune response. The active metabolite can occur in human immune cells such as T cells, B cells, monocytes, and macrophages [18]. The active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D, participates in immunomodulation via its VDR receptors expressed on human immune cells, especially in chronic inflammatory disorders, decreasing levels of pro-inflammatory cytokines [19]. Vitamin D mainly affects T helper cells, their proliferation, and cytokines production: IL-2, IFN γ , TNF- α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, and IL-17 [3]. The deficiency of vitamin D has been associated with immunomodulation and initiation of many diseases [20].

Holick and Giulietti reported that vitamin D may play an important role in modulating inflammation [21,22]. Normal blood levels of vitamin D are needed for an optimal anti-inflammatory response in humans [23]. In studies on cell cultures, 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibits the activation of the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) pathway, the activity of TNF- α , and the release of IL-6 in human endothelial cells, which leads to anti-inflammatory effects [24,25].

Other actions have been noted in inflammatory cells. In mouse macrophages, treatment with 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibited the translocation of NF- κ B into the nucleus, which resulted in reduced expression of TNF- α [26]. Human monocytes treated with 1 α ,25(OH)₂D₃ suppressed the harmful effects of TNF- α by inhibiting the expression of its receptors [23]. Similar results were reported in human studies where monocytes from patients with type 2 diabetes (T2D) showed significantly higher levels of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-6, and IL-1, compared to monocytes from healthy controls. However, treatment with 1 α ,25(OH)₂D₃, mediated by MKP-1 (MAPK-1 phosphatase), inhibited the expression of pro-inflammatory cytokines [21]. Data examining the effect of vitamin D supplementation suggest various beneficial effects of vitamin D, including anti-inflammatory effects.

The Endocrine Society, the National and International Osteoporosis Foundation, and the American Geriatric Society define vitamin D deficiency as the level of 25-hydroxyvitamin (25 OH D) of less than 30 ng/mL. The Endocrine Society recommends a preferred range of 40 to 60 ng/mL.

The aim of this study was to check how vitamin D supplementation could aid in suppressing the inflammatory process caused by either obesity or orthopedic disorders.

We hypothesized that there would be a significant decrease in pro-inflammatory cytokines after vitamin D supplementation in our population of obese patients with acute and chronic orthopedic disorders.

2. Material and Methods

2.1. Bioethics

The study was conducted following the Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology Policy for Experimental and Clinical studies. (approval number: KB 465/2022, approval date: 27 September 2022). The study was performed by the Declaration of Helsinki for experiments involving humans after receiving permission from the Bioethics Committee of Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń. All patients were volunteers and gave informed consent.

2.2. Study Cohort

The study included 33 patients recruited from the Department of Orthopedic Surgery. The patients were selected for the study based on the following inclusion criteria: age 18–75, BMI > 30 kg/m², vitamin D insufficient < 30 ng/mL. The exclusion criteria were pregnancy, taking anticoagulants regularly, cancer, dialysis, and liver disease. None of the patients had previously supplemented with vitamin D. The subjects included in the study were divided into two groups: acute orthopedic diseases and chronic orthopedic diseases. The acute orthopedic diseases group included subjects with broken bones, sprained joints, and damage to the meniscus of the knee joint. The chronic orthopedic diseases group included patients with osteoarthritis of the knee and hip joint. The tests were carried out from September 2022 to May 2023, eliminating the impact of UV-B radiation. None of the patients changed their diet habits during the follow-up. In addition, data were collected on the age, weight, and height of the subjects.

2.3. Samples Collection

A peripheral vein blood sample was collected from each participant twice—before and after the 3 months of vitamin D supplementation. The serum from these samples was separated and immediately transported to the Department of Pharmacology and Therapeutics, Collegium Medicum in Bydgoszcz.

2.4. Outcome Evaluation

Serum and plasma were prepared immediately according to standard procedure. The material was frozen at −20 °C, and samples were then transported on dry ice to the Department of Pharmacology and Therapeutics, where they were stored at −70 °C until analysis. Serum protein markers such as YKL-40, IL-17, IL-6, TNF- α , and adiponectin were measured in all patients using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Sunredbio (SRB) Technology, Shanghai, China; DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany; Mediagnost GmbH, Reutlingen, Germany). According to the manufacturer's instructions, analyses were performed on an EPOCH microplate spectrophotometer (BioTech, Santa Clara, CA, USA).

2.5. Measurement of Vitamin D

Serum vitamin D concentration was measured in the hospital laboratory operating at the orthopedic clinic. A sample was taken from the patient's venous blood at the first visit. A second sample was taken after 3 months of vitamin D supplementation at a dose of 4000 IU per day, orally, in the morning.

2.6. Statistical Analysis

Results for each group ('before supplementation-1' and 'after supplementation-2') were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). Variables were tested for normality of distribution using the Shapiro–Wilk test. Within each group, markers and vitamin D

concentrations were compared before and after supplementation using the Wilcoxon test or the *t*-test for dependent samples. The Mann–Whitney U test was used to compare independent groups (acute orthopedic diseases vs. chronic orthopedic diseases). Moreover, using the *t*-test for independent samples or the Mann–Whitney test, inflammatory markers and vitamin D concentrations were also compared by sex in the group with acute orthopedic conditions. Spearman’s rank correlation was used to assess the relationship between marker concentrations, age and BMI of the subjects in each group. Additionally, the correlation between sex and the concentration of inflammatory markers in the group with acute orthopedic conditions was checked. All statistical analyses were performed using Statistica 13.3 software. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

The 33 obese patients included in the study were divided into two groups—acute orthopedic diseases and chronic orthopedic diseases. There were 18 subjects (34% males and 66% females) in the acute disease group and 15 subjects (7% males and 93% females) in the chronic disease group. The mean age in the acute group was 53.22 years (± 2.4 SEM), and in the chronic group, 63.47 years (± 2.29 SEM). Participants in the chronic group were statistically significantly older ($p = 0.002$) compared to those in the other group (Figure 1). The mean BMI for both groups—acute and chronic—was 33.61 kg/m² (± 0.53 SEM) vs. 33.67 kg/m² (± 0.61 SEM), respectively, and was not statistically significantly different.

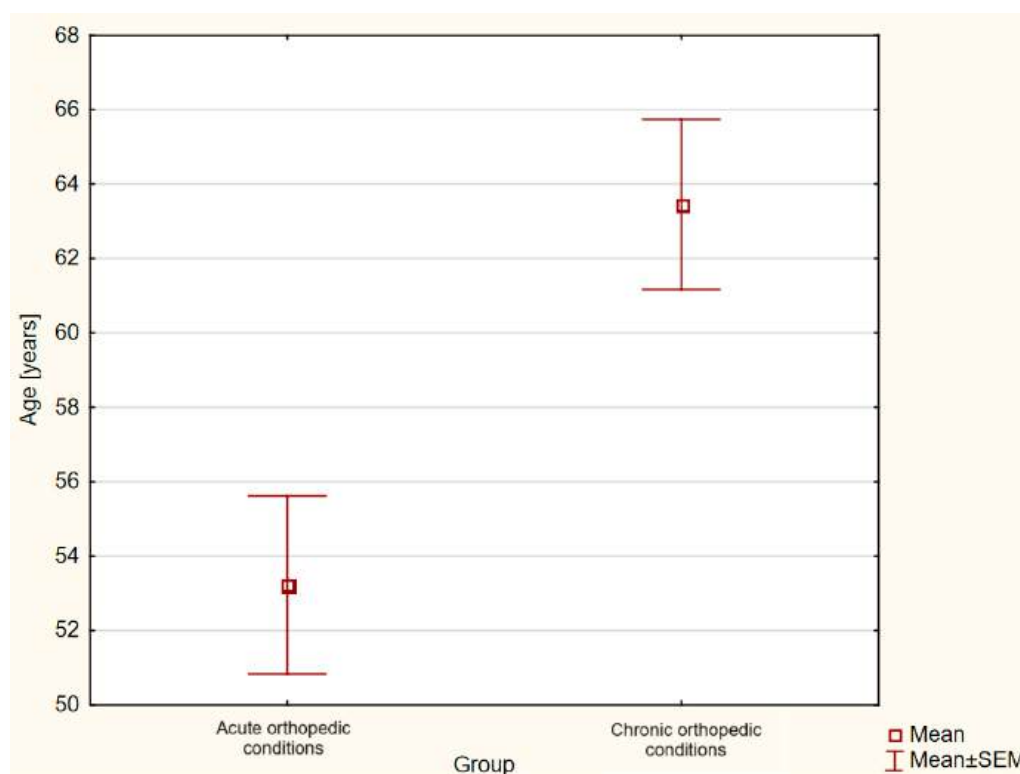


Figure 1. Comparison of mean age of patients in the group with acute orthopedic conditions and chronic orthopedic conditions ($p = 0.002$).

Spearman’s rank correlation was performed to check whether the inflammatory markers and vitamin D selected for the study had significant correlations with the BMI values and age of the patients in each study group. In both the acute orthopedic group (Table 1) and the chronic orthopedic group (Table 2), there were no statistically significant correlations between marker concentrations—TNF- α , adiponectin, IL-6, IL-17, YKL-40, and vitamin D—and age or BMI.

Table 1. Spearman’s rank correlation between inflammatory markers, vitamin D, BMI and age in a group with acute orthopedic conditions.

		Acute Orthopedic Conditions			
		N	R Spearman	t (N – 2)	p-Value
BMI	TNF- α	18	0.26	1.08	>0.05
	Adiponectin	18	–0.04	–0.15	
	IL-6	18	0.08	0.31	
	IL-17	18	–0.22	–0.92	
	YKL-40	18	–0.17	–0.68	
	Vitamin D	18	0.05	0.18	
Age	TNF- α	18	0.18	0.73	>0.05
	Adiponectin	18	–0.09	–0.37	
	IL-6	18	0.36	1.53	
	IL-17	18	–0.30	–1.24	
	YKL-40	18	–0.46	–2.08	
	Vitamin D	18	–0.47	–2.13	

Table 2. Spearman’s rank correlation between inflammatory markers, vitamin D, BMI, and age in a group with chronic orthopedic conditions.

		Chronic Orthopedic Conditions			
		N	R Spearman	t (N – 2)	p-Value
BMI	TNF- α	15	–0.48	–1.98	>0.05
	Adiponectin	15	0.00	0.00	
	IL-6	15	–0.42	–1.69	
	IL-17	15	0.48	1.99	
	YKL-40	15	0.49	2.01	
	Vitamin D	15	–0.11	–0.39	
Age	TNF- α	15	0.26	0.96	>0.05
	Adiponectin	15	–0.51	–2.15	
	IL-6	15	–0.17	–0.63	
	IL-17	15	–0.18	–0.66	
	YKL-40	15	–0.07	–0.26	
	Vitamin D	15	–0.11	–0.41	

In the group with acute orthopedic diseases, markers and vitamin D concentrations were compared before and after a 3-month supplementation with vitamin D at a dose of 4000 IU/day. Table 3 shows the mean \pm SEM for both measurements in this study group.

After 3 months of vitamin D supplementation, a statistically significant increase in serum levels of this vitamin (19.44 ± 1.4 vs. 33.83 ± 3.12 ng/mL; $p < 0.001$) and an increase in IL-17 levels (361.76 ± 46.89 vs. 401.1 ± 42.81 pg/mL; $p = 0.019$) were observed in this group. Concentrations of other markers did not change in a statistically significant manner.

Table 3. Mean and standard error of the mean (SEM) of markers and vitamin D serum concentrations in the group with acute orthopedic conditions (1—before supplementation; 2—after 3-month vitamin D supplementation).

Acute Orthopedic Conditions			
Protein	Mean ± SEM (1)	Mean ± SEM (2)	<i>p</i> -Value
TNF- α [pg/mL]	6.68 ± 0.55	7.76 ± 0.79	0.285
Adiponectin [ng/mL]	36.9 ± 6.39	29.42 ± 3.76	0.099
IL-6 [pg/mL]	24.11 ± 13.36	26.5 ± 13.54	0.052
IL-17 [pg/mL]	361.76 ± 46.89	401.1 ± 42.81	0.019
YKL-40 [ng/mL]	112.36 ± 17.2	112.02 ± 17.38	0.937
Vitamin D [ng/mL]	19.44 ± 1.4	33.83 ± 3.12	<0.001

In the group with chronic orthopedic diseases, markers and vitamin D concentrations were compared before supplementation and after a 3-month supplementation with vitamin D at a dose of 4000 IU/day. Table 4 shows the mean ± SEM for both measurements in this study group.

Table 4. Mean and standard error of the mean (SEM) of markers and vitamin D serum concentrations in the group with chronic orthopedic conditions (1—before supplementation; 2—after 3-month vitamin D supplementation).

Chronic Orthopedic Conditions			
Protein	Mean ± SEM (1)	Mean ± SEM (2)	<i>p</i> -Value
TNF- α [pg/mL]	7.85 ± 1.72	9.97 ± 1.64	0.023
Adiponectin [ng/mL]	41.27 ± 6.30	48.47 ± 7.31	0.307
IL-6 [pg/mL]	8.33 ± 0.86	12.08 ± 1.67	0.023
IL-17 [pg/mL]	348.2 ± 47.06	397.55 ± 39.99	0.117
YKL-40 [ng/mL]	95.71 ± 15.88	99.69 ± 15.51	0.182
Vitamin D [ng/mL]	20.39 ± 1.66	35.22 ± 2.46	<0.001

After 3 months of vitamin D supplementation, a statistically significant increase in serum levels of this vitamin (20.39 ± 1.66 vs. 35.22 ± 2.46 ng/mL; $p < 0.001$) and an increase in IL-6 (8.33 ± 0.86 vs. 12.08 ± 1.67 pg/mL; $p = 0.023$) and TNF- α (7.85 ± 1.72 vs. 9.97 ± 1.64 pg/mL; $p = 0.023$) levels were observed in this group. Concentrations of other markers did not change in a statistically significant manner.

Serum markers and vitamin D concentrations were also compared between the two groups, acute and chronic, before supplementation (Table 5) and then after 3 months of supplementation (Table 6).

Before supplementation, there were no statistically significant differences in markers and vitamin D levels between the acute orthopedic group and the chronic orthopedic group.

After 3 months of vitamin D supplementation, statistically significantly higher ($p = 0.034$) adiponectin levels were noted in the chronic orthopedic diseases group (48.47 ± 7.31 ng/mL) than in the acute orthopedic diseases group (29.42 ± 3.76 ng/mL). For the other examined proteins, there were no statistically significant differences.

Table 5. Comparison of markers and vitamin D serum concentrations before supplementation (1) in the group with acute orthopedic conditions and the group with chronic orthopedic conditions.

Protein	Acute Orthopedic Conditions	Chronic Orthopedic Conditions	<i>p</i> -Value
	Mean ± SEM (1)	Mean ± SEM (1)	
TNF-α [pg/mL]	6.68 ± 0.55	7.85 ± 1.72	0.871
Adiponectin [ng/mL]	36.9 ± 6.39	41.27 ± 6.30	0.504
IL-6 [pg/mL]	24.11 ± 13.36	8.33 ± 0.86	0.255
IL-17 [pg/mL]	361.76 ± 46.89	348.2 ± 47.06	0.898
YKL-40 [ng/mL]	112.36 ± 17.2	95.71 ± 15.88	0.869
Vitamin D [ng/mL]	19.44 ± 1.4	20.39 ± 1.66	0.539

Table 6. Comparison of markers and vitamin D serum concentrations after supplementation (2) in the group with acute orthopedic conditions and the group with chronic orthopedic conditions.

Protein	Acute Orthopedic Conditions	Chronic Orthopedic Conditions	<i>p</i> -Value
	Mean ± SEM (2)	Mean ± SEM (2)	
TNF-α [pg/mL]	7.76 ± 0.79	9.97 ± 1.64	0.247
Adiponectin [ng/mL]	29.42 ± 3.76	48.47 ± 7.31	0.034
IL-6 [pg/mL]	26.5 ± 13.54	12.08 ± 1.67	0.481
IL-17 [pg/mL]	401.1 ± 42.81	397.55 ± 39.99	0.956
YKL-40 [ng/mL]	112.02 ± 17.38	99.69 ± 15.51	0.985
Vitamin D [ng/mL]	33.83 ± 3.12	35.22 ± 2.46	0.842

The box plots show a comparison of the concentrations of all markers and vitamin D in each of the study groups before and after supplementation (Figure 2).

Due to the large sex disproportion in the group with acute orthopedic conditions, additional statistical analyses were performed. There were no statistically significant differences between females and males in the group with acute orthopedic conditions in terms of BMI (33.83 ± 0.72 vs. 33.17 ± 0.75 kg/m²; $p = 0.57$). On the other hand, it was noted that males in this group were statistically significantly older ($p = 0.017$) than females, as shown in Figure 3.

Serum markers and vitamin D concentrations were also compared by sex—females vs. males—before supplementation (Table 7) and after 3 months of vitamin D supplementation (Table 8) in the group with acute orthopedic conditions.

Table 7. Comparison of markers and vitamin D serum concentrations before supplementation (1) in the group with acute orthopedic conditions according to sex.

Protein	Females (N = 12)	Males (N = 6)	<i>p</i> -Value
	Mean ± SEM (1)	Mean ± SEM (1)	
TNF-α [pg/mL]	6.87 ± 0.63	6.29 ± 1.15	0.639
Adiponectin [ng/mL]	43.75 ± 7.8	23.18 ± 9.59	0.133
IL-6 [pg/mL]	30.26 ± 20.06	11.8 ± 2.32	0.531
IL-17 [pg/mL]	433.62 ± 60.07	218.06 ± 18.09	0.025
YKL-40 [ng/mL]	137.48 ± 22.4	62.12 ± 7.17	0.034
Vitamin D [ng/mL]	19.99 ± 1.75	18.33 ± 2.49	0.59

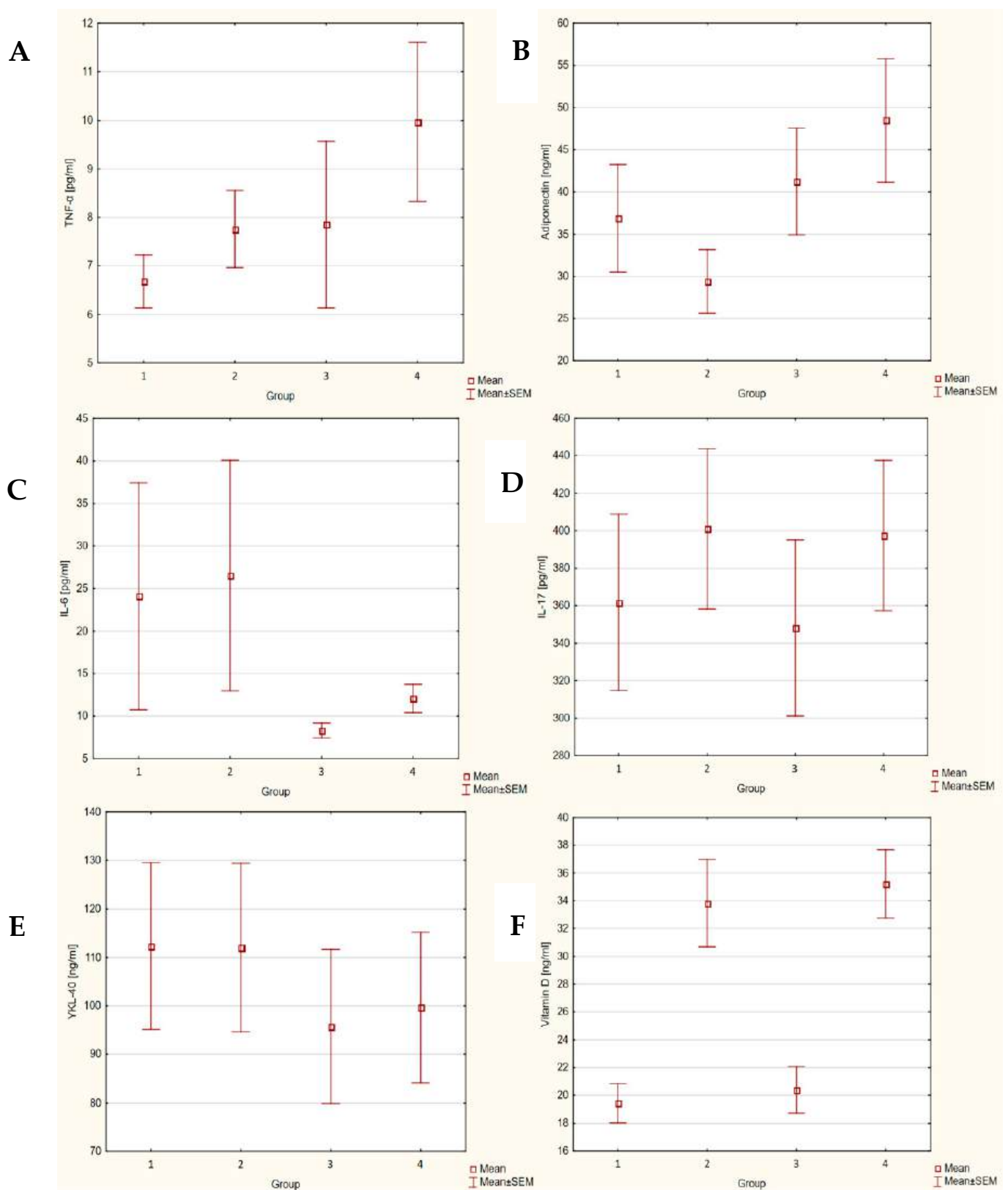


Figure 2. Serum concentrations of markers ((A) TNF- α ; (B) adiponectin; (C) IL-6; (D) IL-17; (E) YKL-40; (F) vitamin D) in the group with acute orthopedic diseases (1—before supplementation; 2—after supplementation) and chronic orthopedic diseases (3—before supplementation; 4—after supplementation).

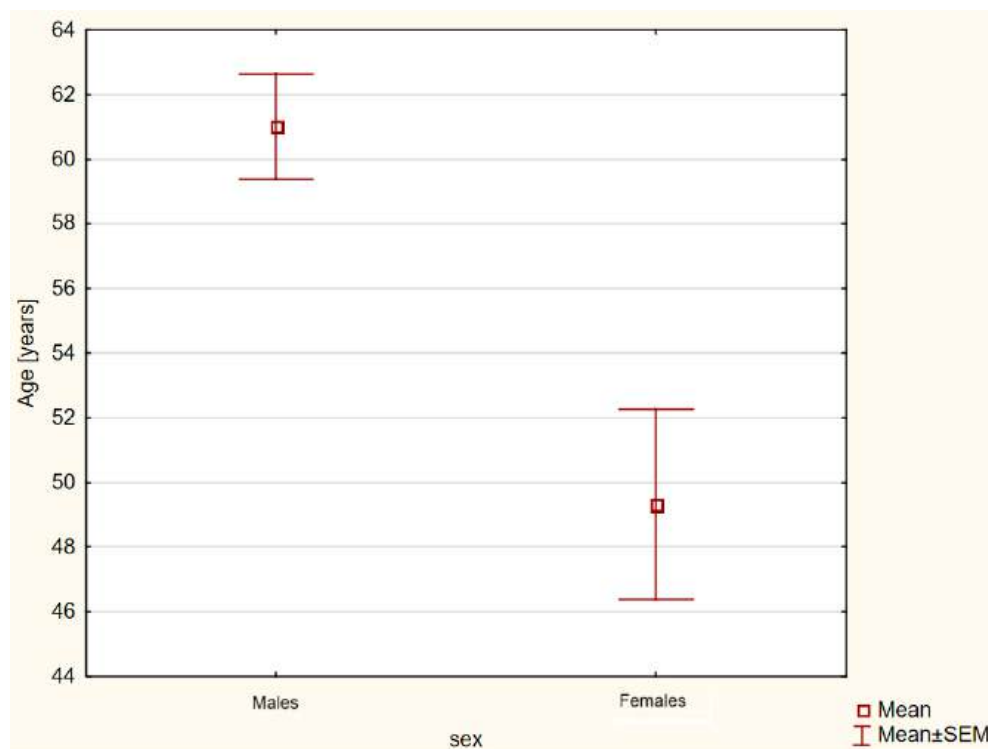


Figure 3. Age comparison of subjects in the group with acute orthopedic conditions according to sex ($p = 0.017$).

Table 8. Comparison of markers and vitamin D serum concentrations after supplementation (2) in the group with acute orthopedic conditions according to sex.

Protein	Females (N = 12)	Males (N = 6)	p-Value
	Mean ± SEM (2)	Mean ± SEM (2)	
TNF- α [pg/mL]	7.16 ± 0.98	8.96 ± 1.33	0.301
Adiponectin [ng/mL]	29.82 ± 4.61	28.61 ± 7.09	0.884
IL-6 [pg/mL]	33.73 ± 20.26	12.04 ± 1.59	0.467
IL-17 [pg/mL]	472.05 ± 50.36	259.19 ± 38.63	0.014
YKL-40 [ng/mL]	139.64 ± 21.82	56.79 ± 8.45	0.019
Vitamin D [ng/mL]	33.82 ± 3.87	33.85 ± 5.79	0.99

There were no statistically significant differences in TNF- α , adiponectin, IL-6 and vitamin D levels between women and men in the acute orthopedic group before supplementation. In contrast, statistically significant higher levels of IL-17 were noted in females than in males (433.62 ± 60.07 vs. 218.06 ± 18.09 pg/mL; $p = 0.025$). Similarly, higher concentrations in females than in males were obtained for YKL-40 (137.48 ± 22.4 vs. 62.12 ± 7.17 ng/mL; $p = 0.034$).

Furthermore, no statistically significant differences were found in the levels of TNF- α , adiponectin, IL-6 and vitamin D between females and males in the group with acute orthopedic syndrome after 3 months of vitamin D supplementation. However, statistically significantly higher concentrations of IL-17 (472.05 ± 50.36 vs. 259.19 ± 38.63 pg/mL; $p = 0.014$) and YKL-40 (139.64 ± 21.82 vs. 56.79 ± 8.45 ng/mL; $p = 0.019$) were again observed in females than in males.

Spearman’s rank correlation (Table 9) did not show any statistically significant correlations between sex and the concentration of inflammatory markers and vitamin D in the group with acute orthopedic diseases.

Table 9. Spearman’s rank correlation between inflammatory markers, vitamin D, and sex in a group with acute orthopedic conditions.

		Acute Orthopedic Conditions			<i>p</i> -Value
		<i>N</i>	<i>R</i> Spearman	<i>t</i> (<i>N</i> – 2)	
Sex	TNF- α	18	0.09	0.36	>0.05
	Adiponectin	18	0.43	1.91	
	IL-6	18	–0.20	–0.84	
	IL-17	18	–0.44	–1.96	
	YKL-40	18	0.35	1.48	
	Vitamin D	18	0.09	0.36	

4. Discussion

This research aimed to check the levels of pro-inflammatory cytokines in obese patients before and after vitamin D supplementation. The obese patients included in the study were divided into two groups—those with acute orthopedic diseases and those with chronic orthopedic diseases. In both groups, after 3 months of vitamin D supplementation at a dose of 4000 IU/day, serum vitamin D levels increased statistically significantly. IL-17 levels increased in the group with acute conditions. In contrast, an increase in IL-6 levels, as well as TNF- α levels, was observed in the group with chronic conditions. Interestingly, after 3 months of vitamin D supplementation, the chronic conditions group had significantly higher adiponectin levels than the acute conditions group. In addition, patients in the group with chronic orthopedic conditions were statistically significantly older than patients with acute orthopedic conditions. Regardless of the type of condition and obesity, age may be a significant factor in increasing inflammation in the body. In contrast, interestingly, despite the higher age of the male patients in the acute orthopedic group, females had higher levels of IL-17 and YKL-40—both before and after vitamin D supplementation. Therefore, it seems that patients’ inflammation may also be influenced by sex. Nevertheless, regarding our study, there were no significant correlations between age and sex and concentrations of inflammatory markers and vitamin D.

The inverse association between vitamin D deficiency and obesity is widely recognized. While lean and obese patients may have similar levels of vitamin D, vitamin management is disturbed. It results from a larger body volume of obesity and accumulates mainly in enhanced compartments: serum, muscle, liver, and adipose tissue, leaving only a small concentration in the circulation [27]. Additionally, obese patients have a lower level of the active form of vitamin D due to a lower concentration of enzymes responsible for its formation [28].

Obesity leads to the remodeling of adipose tissue, changing either the structure or cellular composition. While adipose tissue is also known as an endocrine organ, obesity enhances the production of adipokines, cellular signaling proteins, which have the pro-inflammatory effect, and, what is more, decreased anti-inflammatory adipokines as well [3,29]. High levels of adipokines, inflammatory modulators in obesity, are responsible for the secretion of pro-inflammatory cytokines, such as IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, and IL-12 [30–33]. Moreover, anti-inflammatory adipokines are decreased, omentin, isthmin 1, nesfatin 1, and particularly adiponectin, which also decrease the level of TNF- α —as one of the pro-inflammatory effects [34].

Some studies have indicated that vitamin D levels are directly associated with adiponectin and that this association varies across body mass index categories, becoming stronger with increasing indicators [35–38]. Mousa et al. [39] noted that vitamin D may increase adiponectin concentrations in overweight, obese and vitamin D-deficient adults. Different results were obtained by Gannagé-Yared et al. and Liu et al. in their research; after three months of use of vitamin D supplementation, serum adiponectin levels did not statistically change [36,40]. In our study, vitamin D supplementation did not influence adiponectin,

but the level of vitamin D increased significantly. However, the level of TNF- α increased, which is regulated by adiponectin.

On the other hand, pro-inflammatory adipokines also triggered increased secretion of pro-inflammatory cytokines, apart from TNF- α and IL-6, as well. This may confirm that the concentration of adiponectin was too low to properly reduce the secretion of TNF- α , and the levels of pro-inflammatory adipokines were too high, which may indicate no effect of vitamin D supplementation. Wamberg et al. reported that incubation with 1,25(OH)₂D decreased the expression of IL-6 in human adipose tissue [41]. Zhang et al. observed that vitamin D inhibits IL-6 and TNF- α production by human monocytes [23]. On the other hand, Jamka et al. noted that vitamin D supplementation did not influence TNF- α and IL-6 concentrations [42]. Vitamin D also influences a third group of T-cells known as Th 17 cells, which reduces the production of IL-17 [43]. However, in our study, the vitamin D supplementation had no effect; quite the opposite, it caused an increase in IL-17 concentrations.

Our findings differ in the study group among patients with acute and chronic disorders, despite the growth of the serum level of vitamin D. Patients with acute disorders have significantly higher levels of IL-17. McGeachy et al. suggested that the IL-17 cytokine family is relatively poorly understood, apart from IL-17A, and increased IL-17 in obesity may reflect an attempt by the immune system to correct the pathologic nature of the increased fat tissue and the associated metabolic stress [44]. Jorde et al. measured the pro-inflammatory cytokines level, e.g., IL-17 in overweight patients, after one-year intervention with 40,000 IU vitamin D per week, 20,000 IU vitamin D per week, or placebo, and they were not able to demonstrate with certainty any significant relationship between serum 25(OH)D levels and some cytokines and markers of inflammation [45].

Interleukin 6 is mainly produced and significantly increases in infections and tissue injuries, supporting acute phase responses but also in autoimmune diseases [46]. On the other hand, patients with chronic disorders mainly have higher levels of TNF- α and also IL-6. In the group of our chronic patients prevail osteoarthritis and meniscal tears, which can result in higher levels of TNF- α and IL-6. Osteoarthritis has an impact on pro-inflammatory adipokinase. The level and activity of leptin in articular cartilage is increased, which stimulates the production of TNF- α and IL-6 [47–49]. Beilfuss et al. showed that a one-year intervention with vitamin D decreased serum IL-6 levels but did not affect TNF- α levels [50]. Additionally, Wiciński et al. presented that three months of vitamin D 2000 IU therapy did not induce any statistically significant changes in serum levels of IL-6 [51]. In our study, vitamin D probably did not affect serum levels of the above-mentioned cytokines; quite the opposite, the levels statistically significantly increased.

Overall, the multiple orthopedic diseases in our population itself influenced our results. Our population comprised 33 obese patients with the implication of ongoing inflammation. Additionally, acute and chronic orthopedic conditions strengthen the inflammation process. Thus, the dose of vitamin D in our study may not be enough to achieve the decrease of pro-inflammatory markers' levels. Karonova et al. presented a significant decrease in IL-6 only in patients who received high-dose vitamin D therapy (40,000 IU per week); no changes were detected in the 5000 IU per week group [52].

Several limitations were noted in this study. The main limitations of this study were the modest number of included patients and a short period of vitamin D supplementation. Additionally, the patients were diagnosed with various orthopedic conditions. This could potentially affect the various levels of cytokines in our study and cause greater differences in our results. A more homogeneous population in terms of orthopedic conditions may result in more reliable outcomes. It is worth mentioning that inflammation is also affected by age and sex, which should be taken into account when evaluating the potential anti-inflammatory effect of vitamin D. Due to limited physical activity because of orthopedic conditions, patients tended to lead a sedentary lifestyle, which was not conducive to weight loss and may have contributed to inflammation. Furthermore, we could not obtain reliable

information about the consistency in supplementing vitamin D. However, statistically significant increased vitamin D serum proves otherwise.

5. Conclusions

Our study findings indicate that after vitamin D supplementation, the levels of pro-inflammatory cytokines increased. However, besides obesity, patients were diagnosed with various orthopedic conditions. This could potentially affect the various levels of cytokines and cause their growth, which may indicate that the vitamin D dose was too low to affect the inflammation process. On the other hand, comparing the results between acute and chronic conditions groups, the only statistically significant change was in the concentration of adiponectin, which speaks of no difference between the effect of supplementation with vitamin D comparing patients with acute and chronic disorders. Based on our study, vitamin D does not reduce inflammation in patients with orthopedic conditions and obesity.

Author Contributions: Conceptualization, M.G.; Methodology, M.Z.; Formal analysis, J.O.; Supervision, M.W. and J.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki for experiments involving humans after receiving permission from the local Bioethics Committee: Bioethics Committee of the Nicolaus Copernicus University in Toruń functioning at Collegium Medicum in Bydgoszcz (approval number: KB 465/2022, approval date: 27 September 2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study are included in the article, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Spiegelman, B.M.; Flier, J.S. Obesity and the Regulation of Energy Balance. *Cell* **2001**, *104*, 531–543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Ziccardi, P.; Nappo, F.; Giugliano, G.; Esposito, K.; Marfella, R.; Cioffi, M.; D'Andrea, F.; Molinari, A.M.; Giugliano, D. Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endothelial Functions in Obese Women After Weight Loss Over One Year. *Circulation* **2002**, *105*, 804–809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Schmidt, F.M.; Weschenfelder, J.; Sander, C.; Minkwitz, J.; Thormann, J.; Chittka, T.; Mergl, R.; Kirkby, K.C.; Faßhauer, M.; Stumvoll, M.; et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121971. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Choe, S.S.; Huh, J.Y.; Hwang, I.J.; Kim, J.I.; Kim, J.B. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front. Endocrinol.* **2016**, *7*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Galic, S.; Oakhill, J.S.; Steinberg, G.R. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2010**, *316*, 129–139. [[CrossRef](#)]
6. Tian, Y.-F.; Chang, W.-C.; Loh, C.-H.; Hsieh, P.-S. Leptin-Mediated Inflammatory Signaling Crucially Links Visceral Fat Inflammation to Obesity-Associated β -Cell Dysfunction. *Life Sci.* **2014**, *116*, 51–58. [[CrossRef](#)]
7. Lagathu, C.; Bastard, J.-P.; Auclair, M.; Maachi, M.; Capeau, J.; Caron, M. Chronic Interleukin-6 (IL-6) Treatment Increased IL-6 Secretion and Induced Insulin Resistance in Adipocyte: Prevention by Rosiglitazone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *311*, 372–379. [[CrossRef](#)]
8. Oh, D.Y.; Morinaga, H.; Talukdar, S.; Bae, E.J.; Olefsky, J.M. Increased Macrophage Migration into Adipose Tissue in Obese Mice. *Diabetes* **2012**, *61*, 346–354. [[CrossRef](#)]
9. Fernández-Sánchez, A.; Madrigal-Santillán, E.; Bautista, M.; Esquivel-Soto, J.; Morales-González, Á.; Esquivel-Chirino, C.; Durante-Montiel, I.; Sánchez-Rivera, G.; Valadez-Vega, C.; Morales-González, J.A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 3117–3132. [[CrossRef](#)]
10. Nich, C.; Takakubo, Y.; Pajarinen, J.; Ainola, M.; Salem, A.; Sillat, T.; Rao, A.J.; Raska, M.; Tamaki, Y.; Takagi, M.; et al. Macrophages-Key cells in the response to wear debris from joint replacements. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2013**, *101*, 3033–3045. [[CrossRef](#)]
11. Mosser, D.M.; Edwards, J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 958–969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Mantovani, A.; Biswas, S.K.; Galdiero, M.R.; Sica, A.; Locati, M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* **2013**, *229*, 176–185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Kawai, T.; Akira, S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* **2011**, *34*, 637–650. [[CrossRef](#)]
14. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **2008**, *454*, 428–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Berenbaum, F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthr. Cartil.* **2013**, *21*, 16–21. [[CrossRef](#)]
16. Sanchez-Lopez, E.; Coras, R.; Torres, A.; Lane, N.E.; Guma, M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat. Rev. Rheum.* **2022**, *18*, 258–275. [[CrossRef](#)]
17. Scanzello, C.R.; Goldring, S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* **2012**, *51*, 249–257. [[CrossRef](#)]
18. Smolders, J.; Torkildsen, Ø.; Camu, W.; Holmøy, T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* **2019**, *33*, 1187–1199. [[CrossRef](#)]
19. Gilani, S.J.; Bin-Jumah, M.N.; Nadeem, M.S.; Kazmi, I. Vitamin D Attenuates COVID-19 Complications via Modulation of Proinflammatory Cytokines, Antiviral Proteins, and Autophagy. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2022**, *20*, 231–241. [[CrossRef](#)]
20. Hewison, M. An Update on Vitamin D and Human Immunity: An Update on Vitamin D. *Clin. Endocrinol.* **2012**, *76*, 315–325. [[CrossRef](#)]
21. Giuliatti, A.; Van Etten, E.; Overbergh, L.; Stoffels, K.; Bouillon, R.; Mathieu, C. Monocytes from Type 2 Diabetic Patients Have a Pro-Inflammatory Profile. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, *77*, 47–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Holick, M.F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 266–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Zhang, Y.; Leung, D.Y.M.; Richers, B.N.; Liu, Y.; Remigio, L.K.; Riches, D.W.; Goleva, E. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J. Immunol.* **2012**, *188*, 2127–2135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ebihara, K.; Masuhiro, Y.; Kitamoto, T.; Suzawa, M.; Uematsu, Y.; Yoshizawa, T.; Ono, T.; Harada, H.; Matsuda, K.; Hasegawa, T.; et al. Intron Retention Generates a Novel Isoform of the Murine Vitamin D Receptor That Acts in a Dominant Negative Way on the Vitamin D Signaling Pathway. *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16*, 3393–3400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Sugden, J.A.; Davies, J.I.; Witham, M.D.; Morris, A.D.; Struthers, A.D. Vitamin D Improves Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Low Vitamin D Levels. *Diabet. Med.* **2008**, *25*, 320–325. [[CrossRef](#)]
26. Cohen-Lahav, M.; Shany, S.; Tobvin, D.; Chaimovitz, C.; Douvdevani, A. Vitamin D Decreases NFκB Activity by Increasing IκBα Levels. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, *21*, 889–897. [[CrossRef](#)]
27. Vranić, L.; Mikolašević, I.; Milić, S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* **2019**, *55*, 541. [[CrossRef](#)]
28. Bosdou, J.; Konstantinidou, E.; Anagnostis, P.; Kolibianakis, E.; Goulis, D. Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients* **2019**, *11*, 1455. [[CrossRef](#)]
29. Fuster, J.J.; Ouchi, N.; Gokce, N.; Walsh, K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* **2016**, *118*, 1786–1807. [[CrossRef](#)]
30. Kawai, T.; Autieri, M.V.; Scalia, R. Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2021**, *320*, C375–C391. [[CrossRef](#)]
31. Corrêa, T.A.; Rogero, M.M. Polyphenols Regulating microRNAs and Inflammation Biomarkers in Obesity. *Nutrition* **2019**, *59*, 150–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Huang, L.-Y.; Chiu, C.-J.; Hsing, C.-H.; Hsu, Y.-H. Interferon Family Cytokines in Obesity and Insulin Sensitivity. *Cells* **2022**, *11*, 4041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Wu, H.; Ballantyne, C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* **2020**, *126*, 1549–1564. [[CrossRef](#)]
34. Kirichenko, T.V.; Markina, Y.V.; Bogatyreva, A.I.; Tolstik, T.V.; Varaeva, Y.R.; Starodubova, A.V. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14982. [[CrossRef](#)]
35. Young, K.A.; Engelman, C.D.; Langefeld, C.D.; Hairston, K.G.; Haffner, S.M.; Bryer-Ash, M.; Norris, J.M. Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 3306–3313. [[CrossRef](#)]
36. Gannagé-Yared, M.-H.; Chedid, R.; Khalife, S.; Azzi, E.; Zoghbi, F.; Halaby, G. Vitamin D in Relation to Metabolic Risk Factors, Insulin Sensitivity and Adiponectin in a Young Middle-Eastern Population. *Eur. J. Endocrinol.* **2009**, *160*, 965–971. [[CrossRef](#)]
37. Nimitphong, H.; Chanprasertyothin, S.; Jongjaroenprasert, W.; Ongphiphadhanakul, B. The Association between Vitamin D Status and Circulating Adiponectin Independent of Adiposity in Subjects with Abnormal Glucose Tolerance. *Endocrine* **2009**, *36*, 205–210. [[CrossRef](#)]
38. Vaidya, A. Vitamin D and Cardio-Metabolic Disease. *Metabolism* **2013**, *62*, 1697–1699. [[CrossRef](#)]
39. Mousa, A.; Naderpoor, N.; Wilson, K.; Plebanski, M.; de Courten, M.P.; Scragg, R.; de Courten, B. Vitamin D supplementation increases adipokine concentrations in overweight or obese adults. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59*, 195–204. [[CrossRef](#)]
40. Liu, E.; Meigs, J.B.; Pittas, A.G.; McKeown, N.M.; Economos, C.D.; Booth, S.L.; Jacques, P.F. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Markers of the Insulin Resistant Phenotype in Nondiabetic Adults. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 329–334. [[CrossRef](#)]
41. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Jamka, M.; Woźniewicz, M.; Walkowiak, J.; Bogdański, P.; Jeszka, J.; Stelmach-Mardas, M. The Effect of Vitamin D Supplementation on Selected Inflammatory Biomarkers in Obese and Overweight Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 2163–2176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Tang, J.; Zhou, R.; Luger, D.; Zhu, W.; Silver, P.B.; Grajewski, R.S.; Su, S.-B.; Chan, C.-C.; Adorini, L.; Caspi, R.R. Calcitriol Suppresses Antiretinal Autoimmunity through Inhibitory Effects on the Th17 Effector Response. *J. Immunol.* **2009**, *182*, 4624–4632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. McGeachy, M.J.; Cua, D.J.; Gaffen, S.L. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity* **2019**, *50*, 892–906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Jorde, R.; Sneve, M.; Torjesen, P.A.; Figenschau, Y.; Gøransson, L.G.; Omdal, R. No Effect of Supplementation with Cholecalciferol on Cytokines and Markers of Inflammation in Overweight and Obese Subjects. *Cytokine* **2010**, *50*, 175–180. [[CrossRef](#)]
46. Kaur, S.; Bansal, Y.; Kumar, R.; Bansal, G. A Panoramic Review of IL-6: Structure, Pathophysiological Roles and Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2020**, *28*, 115327. [[CrossRef](#)]
47. Jang, D.; Lee, A.-H.; Shin, H.-Y.; Song, H.-R.; Park, J.-H.; Kang, T.-B.; Lee, S.-R.; Yang, S.-H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2719. [[CrossRef](#)]
48. Wang, T.; He, C. Pro-Inflammatory Cytokines: The Link between Obesity and Osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2018**, *44*, 38–50. [[CrossRef](#)]
49. Stannus, O.; Jones, G.; Cicuttini, F.; Parameswaran, V.; Quinn, S.; Burgess, J.; Ding, C. Circulating Levels of IL-6 and TNF- α Are Associated with Knee Radiographic Osteoarthritis and Knee Cartilage Loss in Older Adults. *Osteoarthr. Cartil.* **2010**, *18*, 1441–1447. [[CrossRef](#)]
50. Beilfuss, J.; Berg, V.; Sneve, M.; Jorde, R.; Kamycheva, E. Effects of a 1-Year Supplementation with Cholecalciferol on Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha and Insulin Resistance in Overweight and Obese Subjects. *Cytokine* **2012**, *60*, 870–874. [[CrossRef](#)]
51. Wiciński, M.; Ozorowski, M.; Wódkiewicz, E.; Otto, S.W.; Kubiak, K.; Malinowski, B. Impact of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers' Levels in Obese Patients. *Curr. Issues Mol. Biol.* **2021**, *43*, 1606–1622. [[CrossRef](#)]
52. Karonova, T.; Stepanova, A.; Bystrova, A.; Jude, E.B. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients* **2020**, *12*, 2518. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Vitamin D Supplementation Effects on Markers Related with Endothelial Function and Coagulation in Obese Orthopedic Patients: Insights from Acute and Chronic Cases

Michał Gawryjolek ^{1,*}, Michał Wiciński ², Marta Michalska Gawryjolek ³ and Jan Zabrzyński ⁴ 

¹ Department of Orthopaedics and Traumatology, Dr L. Blazek Multi-Specialty Hospital, 88-100 Inowroclaw, Poland

² Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, M. Curie 9, 85-090 Bydgoszcz, Poland; michal.wicinski@cm.umk.pl

³ Department of Radiology, Dr L. Blazek Multi-Specialty Hospital, 88-100 Inowroclaw, Poland; michalskamarta86@gmail.com

⁴ Department of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 85-092 Bydgoszcz, Poland

* Correspondence: gawryjolekm83@gmail.com

Abstract: Obesity is a risk factor for thrombosis-related diseases and a condition that leads to vitamin D deficiency. Furthermore, orthopedic conditions are also at risk for diseases associated with coagulation and endothelial function. This study aimed to assess whether vitamin D supplementation in patients with acute (AOCs) and chronic orthopedic conditions (COCs) and coexisting obesity could affect coagulation and endothelial function. Thirty-three obese individuals with AOCs or COCs were included in the study. Patients were supplemented with vitamin D at 4000 IU/day for 3 months. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the concentrations of alpha 2-antiplasmin (α 2AP), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and vitamin D, which were examined at two time points—before and after supplementation. Regardless of the increase in serum vitamin D levels in both groups after supplementation, there was a statistically significant increase in VCAM-1 and PAI-1 levels in the group with AOCs, whereas only VCAM-1 increased statistically significantly in the second group. For obese patients with COCs, vitamin D does not appear to have a potentially beneficial effect on coagulation and the endothelium.

Keywords: orthopedic conditions; coagulation; endothelial function; vitamin D; obesity



Academic Editor: Chengwen Sun

Received: 4 February 2025

Revised: 22 February 2025

Accepted: 27 February 2025

Published: 28 February 2025

Citation: Gawryjolek, M.; Wiciński, M.; Michalska Gawryjolek, M.;

Zabrzyński, J. Vitamin D

Supplementation Effects on Markers

Related with Endothelial Function and

Coagulation in Obese Orthopedic

Patients: Insights from Acute and

Chronic Cases. *Nutrients* **2025**, *17*, 882.

[https://doi.org/10.3390/](https://doi.org/10.3390/nu17050882)

[nu17050882](https://doi.org/10.3390/nu17050882)

Copyright: © 2025 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article

distributed under the terms and

conditions of the Creative Commons

Attribution (CC BY) license

([https://creativecommons.org/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

[licenses/by/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)).

1. Introduction

Obesity and overweight are conditions resulting in more significant health risks, in which excessive or abnormal body fat are crucial components [1]. Lin et al. mentioned that obesity increases the likelihood of various diseases, such as, for example, cardiovascular diseases (CVDs), metabolic syndrome, type 2 diabetes, osteoarthritis, cancer, and depression [2]. In addition, one consequence of obesity is an increased incidence of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) [3]. Ageno et al. in their meta-analysis showed that the risk of developing venous thromboembolism (VTE) is up to 2.33-fold higher in obese individuals [4]. Moreover, increased adipose tissue mass, related to obesity, is associated with higher levels of prothrombotic molecules, such as factor VII, fibrinogen, and tissue factor, due to systemic inflammation [5]. Similarly, plasminogen activator

inhibitor-1 (PAI-1) is elevated in obesity, possibly related to increased PAI-1 expression in visceral tissue [6].

The risk of vitamin D deficiency is markedly increased in obese individuals, and studies show that vitamin D levels are inversely associated with obesity incidence. However, its effect on visceral fat loss is not fully understood [7].

Vitamin D deficiency is described as its serum level being under 20 ng/mL. Furthermore, the adequate level should be 40–60 ng/mL [8]. Studies have shown that an active form of vitamin D acts as a ligand through vitamin D nuclear receptors (VDRs) [9–11]. Apart from regulating calcium and phosphate levels in bones, these receptors play essential roles in tissues such as skeletal muscles and vascular endothelial cells [12–14]. These receptors mainly regulate diseases such as intestinal, renal, bone, skin, and cardiac disease [15]. The wide range of activities in different tissues mediated by VDRs results in an elevated risk of metabolic diseases and CVDs [9]. Moreover, vitamin D is believed to be involved in adipose tissue metabolism, particularly in adipogenesis, adipocyte diversification, energy homeostasis, and inflammatory processes. Importantly, due to its anti-inflammatory and antioxidant properties, vitamin D can prevent vascular endothelial damage [16–18]. It has also been shown that the vitamin can inhibit the coagulation pathway and, therefore, has an anticoagulant effect [19,20]. Hence, it appears that vitamin D deficiency may potentially impact the occurrence of a prothrombotic state, which is associated with the development of VTE [16].

Osteoarthritis (OA) is a joint disease that is a significant cause of pain and disability [21]. The findings from the Wuchuan Osteoarthritis Study indicate that nearly all (96.8%) of the mortality associated with knee OA can be attributed to its impact on mobility disability [22]. Meanwhile, results from the Osteoarthritis Initiative revealed that 22.4% of the effect of symptomatic knee OA on overall mortality was mediated by physical disability. In comparison, impairments influenced 26.5% of the physical component summary scores related to quality of life [23–25]. Other studies have also shown that hand OA may be a factor in the increased risk of cardiovascular events, which appears to be related to the systemic inflammation that is associated with OA [26]. Zeng et al. demonstrated in their study that while knee or hip OA is linked to a higher risk of VTE, hand OA does not show this association [27]. Despite several studies analyzing the association between OA and the risk of cardiovascular events, the issue seems to remain unresolved due to inconsistent results [25,28–36]. Moreover, venous return is slowed in patients with acute orthopedic diseases like bone fractures with additional limb immobilization, making them susceptible to spontaneous intravascular clotting [37].

Considering vitamin D's pleiotropic properties and therapeutic function, it was decided to test whether it could affect coagulation and vascular endothelium markers in orthopedic patients with coexisting obesity. The objective was to determine whether high-dose vitamin D supplementation might influence these markers differently based on the type of orthopedic condition—acute or chronic.

2. Materials and Methods

2.1. Bioethics

The research adhered to the policies established by *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* concerning both experimental and clinical studies. The investigation was conducted following the Declaration of Helsinki regarding experiments involving human subjects, following the approval granted by the Bioethics Committee of the Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń (approval number: KB 465/2022, approval date: 27 September 2022). All participants provided informed consent to participate in the study and were volunteers.

2.2. Study Cohort

Thirty-three patients from the Department of Orthopedic Surgery participated in the study. The selection of subjects was based on specific inclusion criteria: participants were required to be aged between 18 and 75 years, have a BMI greater than 30 kg/m², and exhibit vitamin D deficiency levels below 30 ng/mL. Exclusion criteria encompassed pregnancy, regular anticoagulant use, cancer, dialysis, and liver disease. Additionally, none of the patients had previously taken vitamin D supplements.

The study participants were categorized into two groups: acute orthopedic conditions (AOCs) and chronic orthopedic conditions (COCs). The AOCs group consisted of patients suffering from bone fractures, joint sprains, and meniscal damage in the knee joint. The COCs group included individuals diagnosed with OA of the knee and hip. None of the patients were hospitalized. Patients with AOCs initially received emergency care before further treatment was implemented approximately one week after the fracture at the orthopedic clinic. Fractures include the proximal end of the humerus and the distal end of the radius.

To eliminate the effect of UV-B radiation on the results obtained, the study was conducted from September 2022 to May 2023. In addition, all participants maintained their usual eating habits throughout the study. Data on each subject's age, weight, and height were also analyzed.

2.3. Samples Collection

Patients ingested vitamin D orally at 4000 IU daily for three months. Vitamin D concentration in serum was assessed in the hospital laboratory associated with the orthopedic clinic.

Each participant's peripheral venous blood specimen was collected at two different time intervals—before and after the completion of the three-month vitamin D supplementation. Blood samples were taken from patients at a specified time in the morning while they were fasting and seated. The separated serum from these samples was promptly transported for further examination to the Department of Pharmacology and Therapeutics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland.

2.4. Outcome Evaluation

Serum and plasma samples were promptly prepared following standard protocols. The samples were frozen at −20 °C and transported on dry ice to the Department of Pharmacology and Therapeutics, where they were stored at −70 °C until analysis. The study determined markers—α2AP, TFPI, PAI-1, and VCAM-1—which play a role in thrombosis and homeostasis, as well as providing information on inflammation in the body. α2AP is an essential inhibitor of fibrinolysis. TFPI is a key regulator of the extrinsic coagulation pathway, where it inhibits coagulation by forming complexes with factor Xa and tissue factor, thereby preventing clot formation. PAI-1 regulates fibrinolysis, and its levels increase in conditions with an increased risk of thrombosis. VCAM-1, a marker of endothelial dysfunction, provides valuable information on inflammation and cardiovascular disease. Serum protein markers were assessed in all patients using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with ELISA microplates provided by Sunredbio (SRB) Technology, Shanghai, China. Following the manufacturer's guidelines, analyses were conducted using an EPOCH microplate spectrophotometer from BioTech, Santa Clara, CA, USA.

2.5. Statistical Analysis

Statistica 13.3 software was utilized to conduct the statistical analysis. The results for each group are presented as mean ± standard error of the mean (SEM). The normality of

the distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. For each group, comparisons of markers and vitamin D concentrations before and after supplementation were made using either the Wilcoxon test or the *t*-test for dependent samples. The Mann–Whitney U-test or *t*-test for independent samples was employed to compare independent groups, specifically AOCs vs. COCs. Additionally, within the group experiencing AOCs, markers and vitamin D concentrations were analyzed by sex using these same tests. Spearman’s rank correlation was applied to evaluate the association between marker concentrations, age, BMI, and the subjects’ sex. Results with a *p*-value of less than 0.05 were deemed statistically significant.

3. Results

The study involved 33 obese patients, categorized based on their orthopedic conditions into two groups: those with AOCs (18 subjects) and those with COCs (15 subjects). In the AOCs group, the sex distribution was 34% male and 66% female. However, in the COCs group, 93% of subjects were females. Statistical analysis revealed that patients with COCs were significantly older than those in the AOCs group, with average ages of 63.47 ± 2.29 years compared to 53.22 ± 2.4 years ($p = 0.002$). In contrast, regarding mean BMI, the two groups were not statistically significantly different (33.61 ± 0.53 kg/m² for the AOCs group and 33.67 ± 0.61 kg/m² for the COCs group). No statistical differences in BMI were observed before and after the 3-month supplementation in any of the study groups.

Spearman’s rank correlation was conducted to explore potential relationships between markers, vitamin D levels, BMI, and patient age within each group (Tables 1 and 2). For the AOCs group, possible correlations by patient sex were also analyzed.

The correlation analysis indicated no significant relationships between BMI, sex, the selected markers, and vitamin D in the AOCs group. In contrast, it showed that there was a negative statistically significant correlation between age and PAI-1 ($R = -0.74$; $p < 0.05$) and VCAM-1 ($R = -0.53$; $p < 0.05$) concentrations in the group with AOCs. The COCs group, on the other hand, showed no significant correlations of markers and vitamin D with the parameters studied (BMI, age).

In the AOCs group (Table 1), after three months of vitamin D supplementation there was a statistically significant increase in PAI-1 (2.51 ± 0.32 ng/mL vs. 2.82 ± 0.38 ng/mL; $p = 0.043$), VCAM-1 (13.22 ± 0.52 ng/mL vs. 14.13 ± 0.6 ng/mL; $p = 0.007$), and vitamin D (19.44 ± 1.4 ng/mL vs. 33.83 ± 3.12 ng/mL; $p < 0.001$) levels.

Table 1. Comparison of the mean and standard error of the mean (SEM) of vitamin D and markers in the AOCs group: before [1] and after [2] three-month supplementation.

AOCs Group			
Protein	Mean \pm SEM [1]	Mean \pm SEM [2]	<i>p</i> -Value
α 2AP [ng/mL]	30.45 ± 2.83	29.79 ± 2.38	0.446
TFPI [ng/mL]	159.93 ± 22.46	165.06 ± 22.18	0.184
PAI-1 [ng/mL]	2.51 ± 0.32	2.82 ± 0.38	0.043
VCAM-1 [ng/mL]	13.22 ± 0.52	14.13 ± 0.6	0.007
Vitamin D [ng/mL]	19.44 ± 1.4	33.83 ± 3.12	<0.001

After 3 months of vitamin D supplementation in the group with COCs (Table 2), a statistically significant increase was observed in VCAM-1 levels (from 12.52 ± 0.38 ng/mL to 13.57 ± 0.61 ng/mL; $p = 0.031$) as well as in vitamin D concentrations (from 20.39 ± 1.66 ng/mL to 35.22 ± 2.46 ng/mL; $p < 0.001$).

Table 2. Comparison of the mean and standard error of the mean (SEM) of vitamin D and markers in the COCs group: before [1] and after [2] three-month supplementation.

COCs Group			
Protein	Mean ± SEM [1]	Mean ± SEM [2]	<i>p</i> -Value
α2AP [ng/mL]	29.09 ± 2.98	30.34 ± 2.81	0.460
TFPI [ng/mL]	149.66 ± 23.95	167.04 ± 21.54	0.112
PAI-1 [ng/mL]	2.35 ± 0.33	2.51 ± 0.34	0.177
VCAM-1 [ng/mL]	12.52 ± 0.38	13.57 ± 0.61	0.031
Vitamin D [ng/mL]	20.39 ± 1.66	35.22 ± 2.46	<0.001

Tables 3 and 4 compare α2AP, TFPI, PAI-1, VCAM-1, and vitamin D levels in the AOCs and COCs groups before and after supplementation.

Table 3. Markers and vitamin D serum concentrations—AOCs vs. COCs—before supplementation [1].

Protein	AOCs Group	COCs Group	<i>p</i> -Value
	Mean ± SEM [1]	Mean ± SEM [1]	
α2AP [ng/mL]	30.45 ± 2.83	29.09 ± 2.98	0.786
TFPI [ng/mL]	159.93 ± 22.46	149.66 ± 23.95	0.731
PAI-1 [ng/mL]	2.51 ± 0.32	2.35 ± 0.33	0.678
VCAM-1 [ng/mL]	13.22 ± 0.52	12.52 ± 0.38	0.849
Vitamin D [ng/mL]	19.44 ± 1.4	20.39 ± 1.66	0.539

Table 4. Markers and vitamin D serum concentrations—AOCs vs. COCs—after supplementation [2].

Protein	AOCs Group	COCs Group	<i>p</i> -Value
	Mean ± SEM [2]	Mean ± SEM [2]	
α2AP [ng/mL]	29.79 ± 2.38	30.34 ± 2.81	0.986
TFPI [ng/mL]	165.06 ± 22.18	167.04 ± 21.54	0.459
PAI-1 [ng/mL]	2.82 ± 0.38	2.51 ± 0.34	0.678
VCAM-1 [ng/mL]	14.13 ± 0.6	13.57 ± 0.61	0.551
Vitamin D [ng/mL]	33.83 ± 3.12	35.22 ± 2.46	0.842

The comparison of markers and vitamin D concentrations revealed no statistically significant differences between the AOCs and COCs groups, regardless of whether it was before or after supplementation.

Additional statistical analyses were performed to see if the sex could have significantly affected serum markers. In the AOCs group, the ratio of males to females was 1:2. Regarding BMI values, the subjects did not differ statistically significantly. However, males were statistically markedly older than females in this group (61.0 ± 1.63 years vs. 49.33 ± 2.93 years; $p = 0.017$).

Differences between markers and vitamin D concentrations by sex in the AOCs group are shown in Table 5 (before supplementation) and Table 6 (after supplementation).

Table 5. Serum markers and vitamin D concentrations before supplementation [1] in the group with AOCs, categorized by sex.

Protein	Females (N = 12)	Males (N = 6)	p-Value
	Mean ± SEM [1]	Mean ± SEM [1]	
α2AP [ng/mL]	33.49 ± 3.80	24.38 ± 2.66	0.13
TFPI [ng/mL]	189.89 ± 30.14	100.01 ± 8.4	0.06
PAI-1 [ng/mL]	2.89 ± 0.43	1.75 ± 0.12	0.09
VCAM-1 [ng/mL]	13.74 ± 0.64	12.16 ± 0.79	0.16
Vitamin D [ng/mL]	19.99 ± 1.75	18.33 ± 2.49	0.59

Before supplementation, no statistically significant differences in the concentrations of the parameters between males and females were observed in the AOCs group.

Table 6. Serum markers and vitamin D concentrations after supplementation [2] in the group with AOCs, categorized by sex.

Protein	Females (N = 12)	Males (N = 6)	p-Value
	Mean ± SEM [2]	Mean ± SEM [2]	
α2AP [ng/mL]	32.16 ± 2.97	25.05 ± 3.47	0.16
TFPI [ng/mL]	194.43 ± 29.84	106.31 ± 8.21	0.06
PAI-1 [ng/mL]	3.37 ± 0.5	1.7 ± 0.13	0.03
VCAM-1 [ng/mL]	14.79 ± 0.75	12.79 ± 0.83	0.12
Vitamin D [ng/mL]	33.82 ± 3.87	33.85 ± 5.79	0.99

After completing supplementation, females with AOCs had higher PAI-1 levels than males in this group (3.37 ± 0.5 ng/mL vs. 1.7 ± 0.13 ng/mL; *p* = 0.03). The other showed no statistically significant difference.

Due to the significant sex disparity, the concentrations of markers and vitamin D in females in both groups before (Table 7) and after (Table 8) supplementation were also compared. Females in the COCs group were statistically significantly older than those in the AOCs group (63.14 ± 2.43 years vs. 49.33 ± 2.93 years; *p* = 0.002).

Table 7. Comparison of markers and vitamin D concentrations between females in the AOCs and COCs groups—before supplementation [1].

Protein	Females (N = 12) AOCs Group	Females (N = 14) COCs Group	p-Value
	Mean ± SEM [1]	Mean ± SEM [1]	
α2AP [ng/mL]	33.49 ± 3.8	29.44 ± 3.18	0.52
TFPI [ng/mL]	189.89 ± 30.16	151.83 ± 25.62	0.52
PAI-1 [ng/mL]	2.89 ± 0.43	2.36 ± 0.36	0.34
VCAM-1 [ng/mL]	13.74 ± 0.64	12.55 ± 0.4	0.12
Vitamin D [ng/mL]	19.99 ± 1.75	19.89 ± 1.7	0.97

Table 8. Comparison of markers and vitamin D concentrations between females in the AOCs and COCs groups—after supplementation [2].

Protein	Females (N = 12) AOCs Group	Females (N = 14) COCs Group	p-Value
	Mean ± SEM [2]	Mean ± SEM [2]	
α2AP [ng/mL]	32.16 ± 2.97	30.21 ± 3.01	0.59
TFPI [ng/mL]	194.43 ± 29.84	168.29 ± 23.1	0.78
PAI-1 [ng/mL]	3.37 ± 0.5	2.53 ± 0.36	0.25
VCAM-1 [ng/mL]	14.79 ± 0.75	13.56 ± 0.66	0.29
Vitamin D [ng/mL]	33.82 ± 3.87	35.75 ± 2.58	0.67

The above results show that there are no statistically significant differences in markers and vitamin D concentrations between females in the AOCs and COCs groups, both before and after supplementation.

4. Discussion

Our study aimed to test whether vitamin D could affect coagulation and the vascular endothelium in obese patients with orthopedic conditions. This was evaluated by changes in markers such as VCAM-1, PAI-1, α2AP, and TFPI. Participants in the study were categorized into two groups according to their orthopedic diseases—acute or chronic. The subjects received a daily dose of 4000 IU of vitamin D for three months and were double-checked for serum vitamin D levels before and after completing supplementation.

In conclusion, both groups had a statistically significant increase in serum vitamin D levels after 3 months of supplementation compared to baseline, where all patients were in the deficiency group. A statistically significant increase in VCAM-1 and PAI-1 was observed after vitamin D supplementation in the AOCs group, while only VCAM-1 increased statistically significantly in the COCs group. In contrast, no changes were observed in the concentrations of the other markers in both groups after supplementation. Moreover, comparing patients from the AOCs group with those from the COCs group showed no statistical differences in the concentrations of the studied markers before and after supplementation.

In addition, due to the large discrepancy in the sex distribution, especially in the group with AOCs, several additional statistical analyses were performed. Females in this group were statistically significantly younger than males. After supplementation, females in the AOCs group had statistically significantly higher PAI-1 levels than males. In contrast, comparing females in the AOCs and COCs groups revealed no significant differences in markers and vitamin D levels before and after supplementation. However, females in the COCs group were significantly older.

Patients with COCs were significantly older than those with AOCs. Interestingly, markers like VCAM-1 and PAI-1 in the latter group exhibited a statistically significant negative correlation with age. This may be due to the acute inflammatory response triggered, for example, by a fracture in AOCs patients. In contrast, COCs patients experience a chronic inflammatory reaction in their bodies. Of course, the influence of genetic and endocrine-related factors in both patient groups cannot be overlooked.

Obesity is one of the factors that induce endothelial dysfunction [38]. Saturated fatty acids also trigger an acute inflammatory response, enhancing the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and VCAM-1 [39]. A range of studies indicates that obesity,

especially when coupled with other metabolic disorders known as metabolic or insulin resistance syndrome, significantly raises the risk of atherosclerosis and related complications [40,41]. Growing evidence points to persistent subclinical inflammation being a key factor in the development of obesity and its complications, including insulin resistance, dyslipidemia, and atherosclerosis [42]. Interestingly, there is a widely noted inverse relationship between vitamin D deficiency and obesity recognized. Many studies have confirmed the link between vitamin D deficiency and obesity, along with obesity-related diseases. However, the causal relationship remains uncertain. Several explanations exist for the inverse relationship with increased adiposity, yet none fully clarify this connection [43].

Bořanská et al. demonstrated that obesity correlates with elevated mRNA expression and protein levels of adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1 [44]. Numerous studies indicate a link between obesity and hemostatic alterations. Obese individuals displayed heightened levels of PAI-1 [45,46]. Recently, it has been noted that even adipose tissue may play a role in the increased PAI-1 levels in insulin resistance. Furthermore, pro-inflammatory cytokines are implicated in the augmented release of anti-fibrinolytic agents, such as PAI-1 and tissue factors, from the liver and adipose tissue [47,48]. PAI-1, a key regulator of fibrinolysis, is found in various tissues and cell types, including macrophages/monocytes, hepatocytes, the vascular endothelium, the adipose tissue in the heart and lungs, and platelets [49,50]. Recently, Cura-Esquivel et al. revealed that overweight and obese children had higher PAI-1 levels compared to their normal-weight counterparts [51]. Based on the above studies, obesity may be a predisposing factor for higher levels of the markers studied in our work.

Tabrizi et al., in their systematic review, analyzed fourteen clinical trials with 1253 patients included. No considerable effect of vitamin D supplementation was found on ICAM-1 and VCAM-1 levels [52]. Conversely, Naeini et al. demonstrated that vitamin D supplementation in a placebo-controlled, double-blind clinical trial led to a decrease in ICAM-1 and VCAM-1 among hemodialysis patients. However, there were no meaningful changes in the relationships between dosages, types of vitamin D administered, participants' BMI, and endothelial activations [53]. Studies have shown that in OA, chondrocytes produce a wide range of inflammatory mediators, including adipokines and VCAM-1, leading to cartilage loss. It appears that higher VCAM-1 expression may indicate increased inflammation in the joint tissues [54]. In a different study, Harasymowicz et al. highlight that adiponectin, a pro-inflammatory adipokine in OA, can induce VCAM-1 expression in human OA chondrocytes. In addition, serum levels of soluble VCAM-1 appear to be a strong and independent marker for the likelihood of hip and knee replacements, and they exhibit a positive correlation with hand OA [55]. Our research demonstrated a rise in VCAM-1 levels in the blood following 3 months of vitamin D supplementation. Both AOCs and COCs patients experienced this increase. This is quite probable for our patients who, because of an orthopedic condition restricting mobility along with obesity, experienced significant inflammation in both the AOCs and COCs groups.

The research conducted by Halder et al. found that 1,25(OH)₂D₃ functions by binding to VDR, which leads to a reduction in PAI-1 protein expression in a human uterine fibroid cell line [56]. Additionally, Barbosa et al. revealed that high PAI-1 reactivity in fibroblasts decreased in response to 1,25(OH)₂D₃ [57]. Furthermore, Wu-Wong et al. showed that vitamin D analogs can inhibit PAI-1 in smooth muscle cells (SMCs), but not in endothelial cells (CAECs) [58]. Jorde et al. found significant inverse relationships between 25(OH)D₃ and levels of tPA and PAI-1 antigen [59]. Fukumoto et al. reported that 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) lowers PAI-1 production in malignant rat osteoblast cells [60]. In contrast, our results have shown that despite the increase in vitamin D concentration in the examined serum in both study groups, only in the group of patients with AOCs the concentration

of PAI-1 in the serum increased. In our group of patients with AOCs, 66% were females. Comparisons between females and males in this group showed that females had higher levels of this marker, even if they were younger than males. In light of the obtained results, it seems that sex may play a significant role in the expression of PAI-1. Studies have shown that PAI-1 is higher in premenopausal women than in men, which is related to genetic and hormonal factors [61]. In contrast, in our study, the comparison of females in the AOCs group and females in the COCs group, who differed statistically significantly in age but showed no difference in PAI-1 levels, correlates with the study cited above, in which premenopausal women and those of menopausal age did not differ statistically in PAI-1 levels [61]. This also aligns with Asselbergs et al.'s research, which indicates that the biology of t-PA and PAI-1 differs between females and males. Age, BMI, and waist-to-hip ratio significantly predicted t-PA and PAI-1 levels in both sexes. The regression relationships connecting these factors to plasma t-PA and PAI-1 varied based on sex [62]. Elevated PAI-1 activity is recognized as a key characteristic of fibrosis. Growing evidence indicates a direct relationship between genetically determined PAI-1 levels and the degree of collagen buildup during injury repair [63].

Topaloglu et al., in their study, examined 75 patients who were divided into three groups based on their 25(OH)D3 levels. They found that TFPI levels were higher in the group with optimal 25(OH)D3 levels (≥ 20 ng/mL) and showed a strong positive correlation between levels of this vitamin and TFPI [64]. Despite elevated vitamin D levels, no significant difference in TFPI concentration was observed in our patients.

In summary, the subjects included in this study were at risk for thrombosis and inflammation due to obesity. Additionally, orthopedic conditions were another factor that heightened this risk and could influence the various markers studied. However, the study we conducted has several limitations. One significant limitation is the relatively small sample size of subjects. The population was not homogeneous concerning orthopedic conditions, which may have significantly affected the parameters examined. The groups also varied in size regarding sex distribution. It is also essential to consider that age and sex may influence the efficacy of vitamin D. Furthermore, patients may have faced an increased risk for thrombosis and inflammation due to their sedentary lifestyle, which stemmed from limited physical activity associated with orthopedic conditions. The study also did not take into account the lifestyle factors of the subjects, such as type of diet, smoking, and alcohol consumption, which can also significantly affect the markers we studied. Moreover, the outcomes may have been affected by the painkillers and anti-inflammatory medications taken by the patients, as well as different drugs, like hypertension medicines or hormones. Importantly, the influence of other comorbidities on obtained marker concentrations cannot be excluded. It is also essential to consider the phenomenon of vitamin D sequestration in adipose tissue. If this study is carried out, a follow-up study should be conducted to determine the dose and possible further treatment.

5. Conclusions

Our research indicated that, despite increased serum vitamin D levels, most patients exhibited elevated markers such as VCAM-1 and PAI-1 following three months of vitamin D supplementation at a dosage of 4000 IU per day. This suggests that, although the anti-inflammatory properties of vitamin D are frequently highlighted in the literature, along with its potential role in modulating epithelial function and influencing coagulation-related markers, it does not appear to provide additional health benefits in obese patients suffering from orthopedic conditions. Additionally, some limiting factors—such as age, sex, comorbidities, medications, diet, physical activity, smoking, or alcohol consumption—should be

considered, as these variables may significantly impact our results and need to be included in future research projects.

Author Contributions: Methodology, M.G.; writing—original draft preparation, M.G.; writing—review and editing, M.G., M.W., M.M.G. and J.Z.; supervision, M.W., M.M.G. and J.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of the Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń (approval number: KB 465/2022, approval date: 27 September 2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in this study are included in the article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Fruh, S.M. Obesity: Risk Factors, Complications, and Strategies for Sustainable Long-term Weight Management. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* **2017**, *29*, S3–S14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Lin, X.; Li, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol.* **2021**, *12*, 706978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Movahed, M.R.; Khoubyari, R.; Hashemzadeh, M.; Hashemzadeh, M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir. Investig.* **2019**, *57*, 376–379. [[CrossRef](#)]
4. Ageno, W.; Becattini, C.; Brighton, T.; Selby, R.; Kamphuisen, P.W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation* **2008**, *117*, 93–102. [[CrossRef](#)]
5. Samad, F.; Ruf, W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* **2013**, *122*, 3415–3422. [[CrossRef](#)]
6. Blokhin, I.O.; Lentz, S.R. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr. Opin. Hematol.* **2013**, *20*, 437–444. [[CrossRef](#)]
7. Shantavasinkul, P.C.; Nimitphong, H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? *Nutrients* **2022**, *14*, 3075. [[CrossRef](#)]
8. Charoengam, N.; Holick, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 2097. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Kanikarla-Marie, P.; Jain, S.K. 1,25(OH)₂D₃ Inhibits Oxidative Stress and Monocyte Adhesion by Mediating the Upregulation of GCLC and GSH in Endothelial Cells Treated with Acetoacetate (Ketosis). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2016**, *159*, 94–101. [[CrossRef](#)]
10. Christakos, S.; Dhawan, P.; Liu, Y.; Peng, X.; Porta, A. New Insights into the Mechanisms of Vitamin D Action. *J. Cell. Biochem.* **2003**, *88*, 695–705. [[CrossRef](#)]
11. Latic, N.; Erben, R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6483. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Condoleo, V.; Pelaia, C.; Armentaro, G.; Severini, G.; Clausi, E.; Cassano, V.; Miceli, S.; Fiorentino, T.V.; Succurro, E.; Arturi, F.; et al. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrines* **2021**, *2*, 417–426. [[CrossRef](#)]
13. Flore, L.; Robledo, R.; Dettori, L.; Scorcu, M.; Francalacci, P.; Tocco, F.; Massidda, M.; Calò, C.M. Association of VDR Polymorphisms with Muscle Mass Development in Elite Young Soccer Players: A Pilot Study. *Sports* **2024**, *12*, 253. [[CrossRef](#)]
14. Yuzawa, R.; Koike, H.; Manabe, I.; Oishi, Y. VDR Regulates Simulated Microgravity-Induced Atrophy in C2C12 Myotubes. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 1377. [[CrossRef](#)]
15. Shang, M.; Sun, J. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 876–887. [[CrossRef](#)]
16. Targher, G.; Pichiri, I.; Lippi, G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: More than skin deep. *Semin. Thromb. Hemost.* **2012**, *38*, 114–124. [[CrossRef](#)]
17. Sun, J.; Kong, J.; Duan, Y.; Szeto, F.L.; Liao, A.; Madara, J.L.; Li, Y.C. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2006**, *291*, E315–E322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Uberti, F.; Lattuada, D.; Morsanuto, V.; Nava, U.; Bolis, G.; Vacca, G.; Squarzanti, D.F.; Cisari, C.; Molinari, C. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 1367–1374. [[CrossRef](#)]

19. Mussbacher, M.; Salzmann, M.; Brostjan, C.; Hoesel, B.; Schoergenhofer, C.; Datler, H.; Hohensinner, P.; Basílio, J.; Petzelbauer, P.; Assinger, A. Cell Type-Specific Roles of NF-kappaB Linking Inflammation and Thrombosis. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 85. [[CrossRef](#)]
20. Ohsawa, M.; Koyama, T.; Yamamoto, K.; Hirose, S.; Kamei, S.; Kamiyama, R. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation* **2000**, *102*, 2867–2872. [[CrossRef](#)]
21. Hunter, D.J.; Bierma-Zeinstra, S. Osteoarthritis. *Lancet* **2019**, *393*, 1745–1759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Liu, Q.; Niu, J.; Li, H.; Ke, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Lin, J. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all-cause mortality: Population-based Wuchuan osteoarthritis study. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 3309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Wang, Y.; Nguyen, U.D.T.; Lane, N.E.; Lu, N.; Wei, J.; Lei, G.; Zeng, C.; Zhang, Y. Knee Osteoarthritis, Potential Mediators, and Risk of All-Cause Mortality: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.* **2021**, *73*, 566–573. [[CrossRef](#)]
24. Cleveland, R.J.; Alvarez, C.; Schwartz, T.A.; Losina, E.; Renner, J.B.; Jordan, J.M.; Callahan, L.F. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: A community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthr. Cartil.* **2019**, *27*, 593–602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Corsi, M.; Alvarez, C.; Callahan, L.F.; Cleveland, R.J.; Golightly, Y.M.; Jordan, J.M.; Nelson, A.E.; Renner, J.; Tsai, A.; Allen, K.D. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2018**, *19*, 393. [[CrossRef](#)]
26. Veronese, N.; Stubbs, B.; Solmi, M.; Smith, T.O.; Reginster, J.Y.; Maggi, S. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular disease: Data from the osteoarthritis initiative. *J. Nutr. Health Aging* **2018**, *22*, 371–376. [[CrossRef](#)]
27. Zeng, C.; Bennell, K.; Yang, Z.; Nguyen, U.D.T.; Lu, N.; Wei, J.; Lei, G.; Zhang, Y. Risk of venous thromboembolism in knee, hip and hand osteoarthritis: A general population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **2020**, *79*, 1616–1624. [[CrossRef](#)]
28. Atiqzaman, M.; Karim, M.E.; Kopec, J.; Wong, H.; Anis, A.H. Role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: A longitudinal study. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1835–1843. [[CrossRef](#)]
29. Barbour, K.E.; Lui, L.Y.; Nevitt, M.C.; Murphy, L.B.; Helmick, C.G.; Theis, K.A.; Hochberg, M.C.; Lane, N.E.; Hootman, J.M.; Cauley, J.A.; et al. Hip osteoarthritis and the risk of all-cause and disease-specific mortality in older women: A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **2015**, *67*, 1798–1805. [[CrossRef](#)]
30. Hsu, P.S.; Lin, H.H.; Li, C.R.; Chung, W.S. Increased risk of stroke in patients with osteoarthritis: A population-based cohort study. *Osteoarthr. Cartil.* **2017**, *25*, 1026–1031. [[CrossRef](#)]
31. Nüesch, E.; Dieppe, P.; Reichenbach, S.; Williams, S.; Iff, S.; Jüni, P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: Population based cohort study. *BMJ* **2011**, *342*, d1165. [[CrossRef](#)]
32. Tsuboi, M.; Hasegawa, Y.; Matsuyama, Y.; Suzuki, S.; Suzuki, K.; Imagama, S. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J. Bone Miner. Metab.* **2011**, *29*, 217–223. [[CrossRef](#)]
33. Hoeben, T.A.; Leening, M.J.G.; Bindels, P.J.; Castaño-Betancourt, M.; van Meurs, J.B.; Franco, O.H.; Kavousi, M.; Hofman, A.; Ikram, M.A.; Witteman, J.C.M.; et al. Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: A prospective population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 752–756. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Holbrook, T.L.; Wingard, D.L.; Barrett-Connor, E. Self-Reported arthritis among men and women in an adult community. *J. Community Health* **1990**, *15*, 195–208. [[CrossRef](#)]
35. Liu, R.; Kwok, W.Y.; Vliet Vlieland, T.P.M.; Kroon, H.M.; Meulenbelt, I.; Houwing-Duistermaat, J.J.; Rosendaal, F.R.; Huizinga, T.W.J.; Kloppenburg, M. Mortality in osteoarthritis patients. *Scand. J. Rheumatol.* **2015**, *44*, 70–73. [[CrossRef](#)]
36. Watson, D.J.; Rhodes, T.; Guess, H.A. All-Cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database. *J. Rheumatol.* **2003**, *30*, 1196–1202. [[PubMed](#)]
37. Liu, F.Y.; Wang, M.Q.; Fan, Q.S.; Duan, F.; Wang, Z.J.; Song, P. Endovascular embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *Chin. Med. J.* **2010**, *123*, 23–28. [[PubMed](#)]
38. Vogel, R.A.; Corretti, M.C.; Plotnick, G.D. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* **1997**, *79*, 350–354. [[CrossRef](#)]
39. Harvey, K.A.; Walker, C.L.; Pavlina, T.M.; Xu, Z.; Zaloga, G.P.; Siddiqui, R.A. Long-chain saturated fatty acids induce pro-inflammatory responses and impact endothelial cell growth. *Clin. Nutr.* **2010**, *29*, 492–500. [[CrossRef](#)]
40. Meigs, J.B. Metabolic syndrome: In search of a clinical role. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2761–2763. [[CrossRef](#)]
41. Haffner, S.M. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity* **2006**, *14*, 121S–127S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Devaraj, S.; Rosenson, R.S.; Jialal, I. Metabolic syndrome: An appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* **2004**, *33*, 431–453. [[CrossRef](#)]
43. Vranić, L.; Mikolašević, I.; Milić, S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* **2019**, *55*, 541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

44. Bošanská, L.; Michalský, D.; Lacinová, Z.; Dostálová, I.; Bártlová, M.; Haluzíková, D.; Matoulek, M.; Kasalický, M.; Haluzík, M. The influence of obesity and different fat depots on adipose tissue gene expression and protein levels of cell adhesion molecules. *Physiol. Res.* **2010**, *59*, 79–88. [[CrossRef](#)]
45. Mertens, I.; Van Gaal, L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes. Rev.* **2002**, *3*, 85–101. [[CrossRef](#)]
46. Rosito, G.A.; D'agostino, R.B.; Massaro, J.; Lipinska, I.; Mittleman, M.A.; Sutherland, P.; Wilson, P.W.F.; Levy, D.; Muller, J.E.; Tofler, G.H. Association between obesity and a prothrombotic state: The Framingham Offspring Study. *Thromb. Haemost.* **2004**, *91*, 683–689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Samad, F.; Pandey, M.; Loskutoff, D.J. Regulation of tissue factor gene expression in obesity. *Blood* **2001**, *98*, 3353–3358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Langer, F.; Spath, B.; Fischer, C.; Stolz, M.; Ayuk, F.A.; Kröger, N.; Bokemeyer, C.; Ruf, W. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase. *Blood* **2013**, *121*, 2324–2335. [[CrossRef](#)]
49. Sprengers, E.D.; Kluft, C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* **1987**, *69*, 381–387. [[CrossRef](#)]
50. Declerck, P.J.; Alessi, M.C.; Verstreken, M.; Kruihof, E.K.; Juhan-Vague, I.; Collen, D. Measurement of plasminogen activator inhibitor 1 in biologic fluids with a murine monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood* **1988**, *71*, 220–225. [[CrossRef](#)]
51. Cura-Esquivel, I.; Perales-Quintana, M.M.; Torres-González, L.; Guzmán-Avilán, K.; Muñoz-Espinosa, L.; Cordero-Pérez, P. Metabolic, inflammatory and adipokine differences on overweight/obese children with and without metabolic syndrome: A cross-sectional study. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0281381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Tabrizi, R.; Akbari, M.; Lankarani, K.B.; Heydari, S.T.; Kolahdooz, F.; Asemi, Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab.* **2018**, *15*, 85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Naeini, A.E.; Moeinzadeh, F.; Vahdat, S.; Ahmadi, A.; Hedayati, Z.P.; Shahzeidi, S. The Effect of Vitamin D Administration on Intracellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Hemodialysis Patients: A Placebo-controlled, Double-blinded Clinical Trial. *J. Res. Pharm. Pract.* **2017**, *6*, 16–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Conde, J.; Scotece, M.; López, V.; Gómez, R.; Lago, F.; Pino, J.; Gómez-Reino, J.J.; Gualillo, O. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e52533. [[CrossRef](#)]
55. Harasymowicz, N.S.; Azfer, A.; Burnett, R.; Simpson, H.; Salter, D.M. Chondrocytes from osteoarthritic cartilage of obese patients show altered adiponectin receptors expression and response to adiponectin. *J. Orthop. Res.* **2021**, *39*, 2333–2339. [[CrossRef](#)]
56. Halder, S.K.; Osteen, K.G.; Al-Hendy, A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol. Reprod.* **2013**, *89*, 150. [[CrossRef](#)]
57. Barbosa, E.M.; Nonogaki, S.; Katayama, M.L.; Folgueira, M.A.; Alves, V.F.; Brentani, M.M. Vitamin D3 modulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human breast carcinomas under organ culture. *Virchows Arch.* **2004**, *444*, 175–182. [[CrossRef](#)]
58. Wu-Wong, J.R.; Nakane, M.; Ma, J. Effects of vitamin D analogs on the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular cells. *Thromb. Res.* **2006**, *118*, 709–714. [[CrossRef](#)]
59. Jorde, R.; Haug, E.; Figenschau, Y.; Hansen, J.B. Serum levels of vitamin D and hemostatic factors in healthy subjects: The Tromsø study. *Acta Haematol.* **2007**, *117*, 91–97. [[CrossRef](#)]
60. Fukumoto, S.; Allan, E.H.; Martin, T.J. Regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression by 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in normal and malignant rat osteoblasts. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1201*, 223–228. [[CrossRef](#)]
61. Schoenhard, J.A.; Asselbergs, F.W.; Poku, K.A.; Stocki, S.A.; Gordon, S.; Vaughan, D.E.; Brown, N.J.; Moore, J.H.; Williams, S.M. Male-female differences in the genetic regulation of t-PA and PAI-1 levels in a Ghanaian population. *Hum. Genet.* **2008**, *124*, 479–488. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Asselbergs, F.W.; Williams, S.M.; Hebert, P.R.; Coffey, C.S.; Hillege, H.L.; Navis, G.; Vaughan, D.E.; van Gilst, W.H.; Moore, J.H. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.* **2006**, *96*, 471–477. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Li, W.Y.; Chong, S.S.; Huang, E.Y.; Tuan, T.L. Plasminogen activator/plasmin system: A major player in wound healing? *Wound Repair. Regen.* **2003**, *11*, 239–247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Topaloglu, O.; Arslan, M.S.; Karakose, M.; Ucan, B.; Ginis, Z.; Cakir, E.; Akkaymak, E.T.; Sahin, M.; Ozbek, M.; Cakal, E.; et al. Is there any association between thrombosis and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with vitamin D deficiency? *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2015**, *21*, 428–433. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Toruń, dnia 11.03.2026

Lek. spec. ortopedii i traumatologii narządu ruchu Michał Gawryjolek
Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedii
Szpital Wielospecjalistyczny im. dr. L. Błażka w Inowrocławiu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions”

Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Maria Zabrzyńska, Jakub Ohla, Jan Zabrzyński *Nutrients*.

2024;16(21):3735 mój udział polegał na sformułowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału oraz przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu wraz z późniejszą redakcją i korektą tekstu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 60%.

2401435
Michał Gawryjolek
specjalista ortopedii
(podpis) logif

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

2401435
Michał Gawryjolek
specjalista ortopedii
i traumatologii

Toruń, dnia 11.03.2026

Prof. dr hab. n. med. Michał Wiciński
Katedra Farmakologii i Terapii Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions” Michał Gawryjołek, Michał Wiciński, Maria Zabrzyńska, Jakub Ohla, Jan Zabrzyński *Nutrients*. 2024;16(21):3735 mój udział polegał na sprawowaniu nadzoru merytorycznego i naukowego nad przebiegiem prac.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 10%.

Kierownik
Katedry Farmakologii i Terapii
prof. dr hab. Michał Wiciński
(podpis)



Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wiecześnie,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowania ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Kierownik
Katedry Farmakologii i Terapii
prof. dr hab. Michał Wiciński



Toruń, dnia 11.03.2026

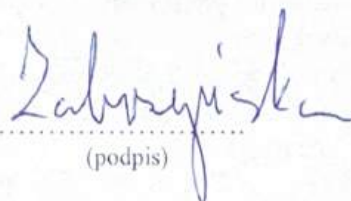
Dr. n. med. i n. o. zdt. Maria Zabrzyńska
Katedra Medycyny Rodzinnej
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz.

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions” Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Maria Zabrzyńska, Jakub Ohla, Jan Zabrzyński *Nutrients*. 2024;16(21):3735 mój udział polegał na zaprojektowaniu struktury metodologicznej.

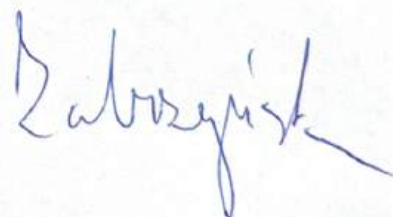
Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązkiem prawnym wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wliczyć,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 11.03.2026

Dr n. med. i n. o zdr. Jakub Ohla
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions” Michał Gawryjołek, Michał Wiciński, Maria Zabrzyńska, Jakub Ohla, Jan Zabrzyński *Nutrients*. 2024;16(21):3735 mój udział polegał na analizie statystycznej wyników.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 20%.

dr n. med. **Jakub Ohla**
specjalista ortopedii
i traumatologii narządu ruchu
2344436

.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowania ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Toruń, dnia 11.03.2026

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Jan Zabrzyński, prof. UMK
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Obese Patients with Acute and Chronic Orthopedic Conditions”

Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Maria Zabrzyńska, Jakub Ohla, Jan Zabrzyński

Nutrients. 2024;16(21):3735 mój udział polegał na sprawowaniu nadzoru merytorycznego i naukowego nad przebiegiem prac.

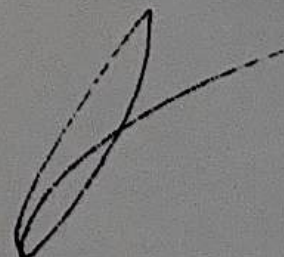
Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wiecześnie,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 11.03.2026

Lek. spec. ortopedii i traumatologii narządu ruchu Michał Gawryjolek
Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedii
Szpital Wielospecjalistyczny im. dr. L. Błażka w Inowrocławiu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Vitamin D Supplementation Effects on Markers Related with Endothelial Function and Coagulation in Obese Orthopedic Patients: Insights from Acute and Chronic Cases” Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Marta Michalska Gawryjolek, Jan Zabrzyński

Nutrients. 2025;17(5):882 mój udział polegał na opracowaniu metodologii badania, przygotowaniu pierwotnej wersji manuskryptu oraz redakcji i korekcie pracy na etapie recenzji.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 80%.

2401431
Michał Gawryjolek
specjalista ortopedii
(podpis)
traumatologii

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

2401435
Michał Gawryjolek
specjalista ortopedii
i traumatologii

Toruń, dnia 11.03.2026

Prof. dr hab. n. med. Michał Wiciński
Katedra Farmakologii i Terapii Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Vitamin D Supplementation Effects on Markers Related with Endothelial Function and Coagulation in Obese Orthopedic Patients: Insights from Acute and Chronic Cases” Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Marta Michalska Gawryjolek, Jan Zabrzyński *Nutrients*. 2025;17(5):882 mój udział polegał na sprawowaniu nadzoru merytorycznego i naukowego nad przebiegiem prac oraz pomocy w redakcji i korekcie tekstu na etapie recenzji.
Mój udział w powstaniu pracy wynosi 10%.

Kierownik
Katedry Farmakologii i Terapii

Prof. dr hab. Michał Wiciński
.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wiecześnie,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowania ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Kierownik
Katedry Farmakologii i Terapii
prof. dr hab. Michał Wiciński



Toruń, dnia 11.03.2026

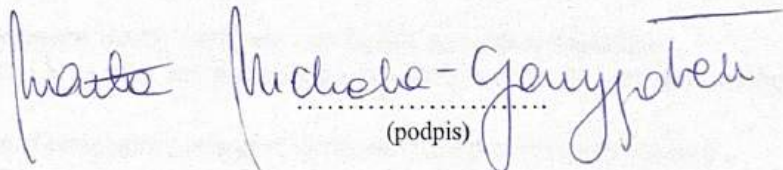
Dr n.med. Marta Michalska Gawryjolek
Zakład Radiologii
Szpital Wielospecjalistyczny im. dr. L. Błażka w Inowrocławiu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Vitamin D Supplementation Effects on Markers Related with Endothelial Function and Coagulation in Obese Orthopedic Patients: Insights from Acute and Chronic Cases” Michał Gawryjolek, Michał Wiciński, Marta Michalska Gawryjolek, Jan Zabrzyński *Nutrients*. 2025;17(5):882 mój udział polegał na doradztwie merytorycznym oraz pomocy w redakcji i korekcie tekstu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Małgorzata Michalska-Gajgost

Toruń, dnia 11.03.2026

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Jan Zabrzyński, prof. UMK
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

**Rada Dyscypliny Nauki
Medyczne Uniwersytetu Mikołaja
Kopernika w Toruniu**

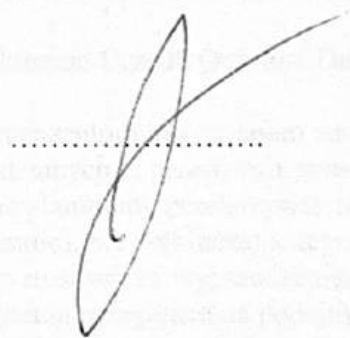
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy „Vitamin D Supplementation Effects on Markers Related with Endothelial Function and Coagulation in Obese Orthopedic Patients: Insights from Acute and Chronic Cases” Michał Gawryjołek, Michał Wiciński, Marta Michalska Gawryjołek, Jan Zabrzyński

Nutrients. 2025;17(5):882 mój udział polegał na nadzorze merytorycznym i naukowym nad przebiegiem prac oraz pomocy w redakcji i korekcie.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.

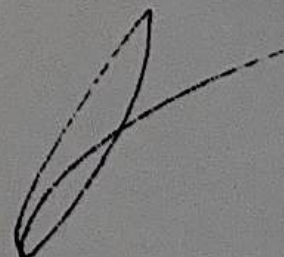
(podpis)

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right. The signature is positioned above a dotted horizontal line.

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wiecześnie,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 465/2022

Bydgoszcz, 27.09.2022 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11.05.1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4.03.2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **27.09.2022 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

dr hab. n. med. Michał Wiciński, prof. UMK
Katedra Farmakologii i Terapii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie:

lek. med. Michał Gawryjolek, dr hab. n. med. Michał Wiciński, prof. UMK,
mgr Lilianna Baran, Małgorzata Gołębowska, mgr farm. Anna Fajkiel-Madajczyk,
inż. Łukasz Wróbel

w sprawie badania:

„Ocena stężenia wybranej grupy białek (IL-6, IL-17, TNF-alfa, YKL-40, VCAM-1, ADP, PAI-1, alfa2-AP, TFPI i inne) w surowicy krwi u otyłych pacjentów z niedoborem witaminy D3 przed i po suplementacji witaminy D3 4000j.m./dziennie.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania, w tym również uczestników stanowiących grupę kontrolną, o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- zawarcia obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny;

- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (27.09.2022 r.) do końca 2023 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
dr hab. n. med. Michał Wiciński, prof. UMK
Katedra Farmakologii i Terapii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu