

Witamina D w zaburzeniach metabolizmu glukozy

Role of vitamin D in disorders of glucose homeostasis

STRESZCZENIE

Witamina D jest charakteryzowana jako regulator homeostazy metabolizmu kości i gospodarki wapniowej, ale także zapewnia działania pozaszkieletowe, ponieważ receptory witaminy D stwierdzone zostały w różnych tkankach.

Niedobór witaminy D odgrywa ważną rolę w oporności na insulinę. Niektóre doniesienia sugerują, że niedobór witaminy D ma negatywny wpływ na wrażliwość na insulinę. Przeprowadzone badania łączą niski poziom w surowicy 25OHD z patofizjologią otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy.

Niższe poziomy witaminy D w początkowym okresie ciąży są związane ze zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy ciążowej. Niskie stężenia witaminy D zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycowych. Docelowe stężenie zapewniające optymalne efekty działania witaminy D określane jest na poziomie 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy. Według aktualnych rekomendacji dla wszystkich kobiet w ciąży powinna być zalecana suplementacja witaminy D w dawkach 1500–2000 IU/D, co najmniej na początku drugiego trymestru ciąży do porodu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 2, 47–53

Słowa kluczowe: deficyt witaminy D, 25-hydroksywitamina D, insulinooporność, zespół metaboliczny, cukrzyca

ABSTRACT

Vitamin D is characterized as a regulator of homeostasis of bone and calcium metabolism, but it also provide nonskeletal actions because vitamin D receptors have been found in various tissues.

Vitamin D deficiency plays an important role in insulin resistance resulting in diabetes. Some reports suggesting that vitamin D deficiency has a negative effect on insulin sensitivity. Low serum levels of 25OHD have been linked through observational studies to the pathophysiology of obesity, metabolic syndrome and the diabetes mellitus.

Lower vitamin D status in early pregnancy is associated with a significantly increased risk of subsequent gestational diabetes.

Ewa Otto-Buczowska,
Artur Chwalba

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Low levels of vitamin D increase the likelihood of diabetic complications.

Target concentration for optimal Vitamin D effects is determined at level 30–50 ng/mL (75–125 nmol/L) of serum 25-hydroxyVitamin D concentration.

According to the current recommendations for all pregnant women should be recommended vitamin D supplementation at doses of 1500-2000 IU/d, at least from the beginning of the second trimester of pregnancy until the delivery.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 2, 47–53

Key words: vitamin D deficiency, 25-hydroxyVitamin D, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus

WSTĘP

Witamina D działa za pośrednictwem specyficznych receptorów. Ludzki receptor witaminy D kodowany jest przez gen *VDR* (*vitamin D nuclear receptor*). Gen kodujący receptor witaminy D znajduje się u człowieka na chromosomie 12q. Stwierdzenie obecności VDR w tkankach, które nie biorą udziału w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej, świadczy o wielokierunkowym działaniu kalcytriolu, który bierze udział nie tylko w metabolizmie kości. Jest szereg stanów chorobowych w których poziom 25OHD (poziom 25-hydroksywitaminy D) powinien być monitorowany [1, 2]. Obok grup pacjentów ewidentnie zagrożonych występowaniem niedoborów witaminy D, wymienić należy grupy, które zwykle nie są monitorowane w tym zakresie. Należą do nich pacjenci ze schorzeniami wątroby i dróg żółciowych, pacjenci ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym, z nawracającymi infekcjami układu oddechowego, ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza z towarzyszącym nadciśnieniem czy wreszcie pacjenci ze schorzeniami nowotworowymi. Aktualnie zalecany, jako optymalny współczynnik 25OHD, jest poziom 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) [2].

POZIOM WITAMINY D W ZESPOLE METABOLICZNYM

Ostatnio wiele uwagi poświęca się występowaniu niedoboru witaminy D w zespole metabolicznym. Zaobserwowano, że niedobór witami-

ny D występuje częściej u ludzi otyłych. Dlaczego? Rozpuszczalna w tłuszczach witamina D magazynowana jest w tkance tłuszczowej. Podskórna tkanka tłuszczowa zatrzymuje witaminę D, a konsekwencją jest zmniejszenie jej stężenia w surowicy krwi, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [3, 4]. Jak wiadomo w zespole metabolicznym, który związany jest z otyłością brzuszną, występuje cały szereg zaburzeń, takich jak insulinooporność, dyslipidemia oraz nietolerancja glukozy lub klinicznie jawna cukrzyca typu 2 [5]. Wiele badań wskazuje na związek między niskim poziomem 25OHD i zespołem metabolicznym [6, 7]. Obserwacje takie potwierdziły również prospektywne analizy autorów kanadyjskich [8], którzy w badaniach przeprowadzonych na obszernym materiale stwierdzili, iż niski poziom witaminy D zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, a zwiększenie poziomu 25OHD może przyczyniać się do zmniejszenia zagrożenia wystąpieniem zespołu metabolicznego, w tym cukrzycy typu 2 i schorzeń układu sercowo-naczyniowego [9].

W ostatnim czasie autorzy polscy przedstawili wyniki badań stężenia 25OHD w grupie 268 pacjentów z objawami zespołu metabolicznego [10]. Niedobór 25OHD w osoczu stwierdzono u 80,97% badanych. U 17,16% wyniki oceniono jako hipowitaminozę, jedynie u 1,87% badanych stężenie witaminy D w osoczu oceniono jako prawidłowe. Zdaniem autorów częstość występowania niedoborów jest szczególnie wysoka u mężczyzn po 55. roku życia.

Związek ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego z obniżonym poziomem 25OHD wykazały także badania przeprowadzone w Australii [11].

Wydaje się jednak, że zagadnienie to nie jest jeszcze jednoznacznie rozstrzygnięte i wymaga dalszych randomizowanych badań [7]. Autorzy koreańscy zwrócili uwagę na związek występowania niedoborów witaminy D z występowaniem otyłości i zespołu metabolicznego w populacji dziecięcej [12]. Wiele badań wskazuje, że także podaż wapnia w diecie ma związek z ryzykiem wystąpienia otyłości [13]. Niedobór wapnia zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego [14, 15]. Dieta bogata w wapń sprzyja zmniejszeniu masy ciała.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY POZIOMEM WITAMINY D A RYZYKIEM WYSTĄPIENIA CUKRZYCY

Jednym ze stanów chorobowych, w których występować mogą niedobory witaminy D, jest cukrzyca. Mathieu i wsp. [16] uważają, że ponieważ zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych wykazano, że witamina D wpływa na syntezę i uwalnianie insuliny, można przyjąć, że jej niedobór może odgrywać rolę w rozwoju cukrzycy zarówno typu 1, jak i typu 2. Podobny pogląd wysuwają inni autorzy [17–19]. Wpływ witaminy D na mechanizmy rozwoju cukrzycy związany jest z obecnością receptorów VDR w komórkach β [20]. Możliwość modulowania ekspresji tego receptora przez kalcytriol wpływa na aktywność insuliny [21].

Mechanizm, za pośrednictwem którego witamina D wpływa na funkcjonowanie komórek β , nie jest jeszcze ostatecznie wyjaśniony. Przypuszcza się, że nie tylko sekrecja insuliny, ale również jej aktywność zależne są od obecności kalcytriolu.

Wykazano, że witamina D posiada zdolność do przyspieszania konwersji proinsuliny do jej aktywnej formy — insuliny [22]. Udowodniono prostą zależność mówiącą o tym, że wzrost koncentracji 25OHD zwiększa wrażliwość na insulinę oraz usprawnia funkcjonowanie komórek wysp trzustkowych i odwrotnie — niedobór

witaminy D zmniejsza wrażliwość na insulinę i zaburza prawidłową pracę komórek β .

Sung i wsp. [23] przedstawili przegląd informacji na temat roli witaminy D w wywoływaniu insulinooporności. Obszerne omówienie roli witaminy D w uwalnianiu insuliny z komórek β , a także w inicjowaniu procesów insulinooporności przedstawił w najnowszych badaniach Beridge [24]. Zdaniem autora witamina D bierze udział w redukcji procesów zapalnych odgrywających rolę w wywoływaniu insulinooporności. Zarówno w badaniach przeprowadzanych na ludziach, jak i na modelach zwierzęcych potwierdzono rolę witaminy D w patogenezie insulinooporności.

Badania nad zależnością poziomu 25OHD i insulinooporności ocenianej w oparciu o wskaźnik HOMA-IR w grupie 297 dzieci przedstawili Sharifi i wsp. [25].

Pittas i wsp. [26] przedstawili dane, że utrzymanie właściwej homeostazy witaminy D i wapnia może mieć duże znaczenie w zapobieganiu insulinooporności i cukrzycy. Zaobserwowano odwrotną zależność stężenia witaminy D i wapnia w stosunku do zapadalności na zespół metaboliczny oraz cukrzycę typu 2.

Omówienie tego zagadnienia w oparciu o obszerne piśmiennictwo przedstawił Wimalawansa [27].

ROLA WITAMINY D W CUKRZYCY TYPU 1

Cukrzyca typu 1 jest chorobą powstającą w wyniku autoagresji, a zatem główną rolę w destrukcji komórek β trzustki odgrywa własny system immunologiczny chorego. Istotną funkcję witaminy D w patofizjologii cukrzycy tego typu wskazuje obecność receptora VDR właściwie we wszystkich komórkach układu odpornościowego. Wykazano, że mutacje receptora witaminy D, upośledzające jej oddziaływanie na genom, mogą wiązać się z większym ryzykiem cukrzycy typu 1 [28].

Od szeregu lat trwają badania nad zależnością poziomu witaminy D a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1 [29]. W badaniach nad rolą witaminy D w profilaktyce cukrzycy

typu 1 stwierdzono, że wykazuje ona zdolność do hamowania reakcji autoimmunologicznej organizmu skierowanej przeciwko komórkom β trzustki. Uważa się, że witamina D może pełnić funkcję immunomodulatorową w prewencji cukrzycy typu 1 [16]. Wpływ na czynnik transkrypcji NF κ B i Tregs tłumaczy mechanizm działania antyzapalnego witaminy D. Ochronne działanie witaminy D na komórki trzustki wynika z oddziaływania dimeru VDR-RXR na NF κ B i wyhamowania produkcji IFN- γ , IL-2 i IL-5, zaś zwiększenia syntezy IL-4. Witamina D, hamując aktywację komórek Th1 i ekspresję prozapalnych cytokin, chroni przed autoagresją wynikającą z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. W związku z prewencyjną funkcją 1,25(OH) $_2$ D, witaminę D traktuje się jako hormon immunosupresyjny [30].

W badaniach eksperymentalnych zauważono, że długotrwałe podawanie witaminy D znacznie zredukowało częstotliwość występowania cukrzycy typu 1. Wykazano, że witamina D wzmacnia działanie supresyjne komórek Treg (Regulatory T Cells) [31].

Autorzy australijscy, którzy przeprowadzili badanie poziomu kilku wskaźników ilustrujących poziom witaminy D w grupie dzieci z cukrzycą typu 1, odnotowali u nich niższe poziomy 25OHD niż w grupie kontrolnej [32]. Autorzy uważają, że do rozważenia pozostaje pytanie o to, czy niski poziom witaminy D jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1, czy też jej skutkiem. Na prawdopodobieństwo wpływu witaminy D na rozwój cukrzycy zwracają uwagę także inni autorzy [33, 34].

Ramos-Lopez i wsp. [35] wysunęli przypuszczenie, że ochronne działanie witaminy D na rozwój cukrzycy typu 1 jest uwarunkowane genetycznie. Szalecki i wsp. [36] podają, że umiarkowany lub znaczny niedobór witaminy D mierzony stężeniem kalcydiolu w surowicy znamienne częściej stwierdza się u pacjentów z cukrzycą typu 1 niż w grupie kontrolnej. Z najnowszych opublikowanych badań polskich autorów wynika, że niedobór witaminy

D zbiega się ze złą kontrolą glikemii u młodocianych chorych na cukrzycę typu 1 [37]. Thnc i wsp. [38] wykazali, że zapotrzebowanie na insulinę u dzieci z cukrzycą typu 1 i obniżonym poziomem 25OHD jest zwiększone. Autorzy wysuwają zalecenie monitorowania tego poziomu u dzieci z cukrzycą, a w razie potrzeby jego wyrównanie. Mutlu i wsp. [39] w grupie młodocianych pacjentów stwierdzili występowanie obniżonych poziomów 25OHD, chociaż nie zauważyli korelacji z zapotrzebowaniem na insulinę. Autorzy włoscy, którzy przeprowadzili badania poziomu 25OHD w grupie 58 dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, stwierdzili, że średnie wartości miały one niższe niż te zaobserwowane w grupie kontrolnej. Badacze wysuwają wniosek o konieczności prowadzenia badań już przed ujawnieniem się cukrzycy dla ustalenia tego, czy zaburzenia te są przyczyną, czy skutkiem cukrzycy [40].

CUKRZYCA TYPU 2

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy tego typu jest otyłość. U jej podstaw leżą dwa zaburzenia, tj. insulinooporność i zaburzenia sekrecji insuliny [28]. Mimo iż wydaje się, że istnieje związek między niedoborem witaminy D, a ryzykiem rozwoju cukrzycy obu typów, autorzy podkreślają, że wciąż brak dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolno-klinicznych, oceniających wpływ suplementacji witaminą D na obniżanie ryzyka wystąpienia cukrzycy [41, 42]. Inni autorzy też wyrażają ten pogląd. [43].

Omówienie tego zagadnienia przedstawili ostatnio autorzy holenderscy, którzy potwierdzają, stwierdzany w badaniach eksperymentalnych i epidemiologicznych, związek niedoboru witaminy D ze zmniejszeniem wydzielania insuliny oraz opornością na jej działanie w cukrzycy typu 2 [44].

Autorzy uważają, że należy zapobiegać niedoborowi witaminy D. Jednak decyzje w sprawie suplementacji zwiększonymi dawkami, w celu profilaktyki rozwoju cukrzycy typu 2 czy jej leczenia, wymagają dalszych badań.

W ostatnim czasie naukowcy australijscy przeprowadzili badanie mające na celu ocenę wpływu suplementacji witaminą D na zwiększenie wrażliwości na działanie insuliny i jej wydzielanie, co w przyszłości może mieć znaczenie w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2 [45]. Badanie to wykazało niski poziom witaminy D u dwóch trzecich pacjentów z cukrzycą typu 2, szczególnie u pacjentów ze złą kontrolą glikemii i tych z dłuższymi czasami trwania cukrzycy. Dlatego autorzy zalecają rutynowe badanie poziomu witaminy D u chorych z cukrzycą typu 2 [46].

CUKRZYCA U CIĘŻARNYCH

Dane na temat roli witaminy D w regulacji homeostazy glukozy w okresie ciąży i wpływu jej niedoboru na ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej (GDM) są skąpe, a wyniki często sprzeczne [47].

W badaniu prowadzonym przez Lau i wsp. [48] wykazano, że u ciężarnych z cukrzycą ciążową stężenia 25OHD były odwrotnie proporcjonalne do glikemii w teście tolerancji glukozy oraz do stężenia hemoglobiny glikowanej. Autorzy uważają, że u kobiet w ciąży niskie stężenie 25OHD wiąże się z gorszą kontrolą cukrzycy.

Autorzy angielscy, którzy przeprowadzili badania w grupie ciężarnych z rozpoznąną cukrzycą typu 1, stwierdzili niższe wartości 25OHD u ciężarnych z cukrzycą w porównaniu z ciężarnymi bez cukrzycy [49]. Autorzy zauważyli również negatywną korelację pomiędzy poziomem 25OHD, a poziomem HbA1c.

Parlea i wsp. [50] wskazali, że zaopatrzenie w witaminę D może istotnie wpływać na tolerancję glukozy podczas ciąży. Autorzy ci wyrazili pogląd, że rutynowe badania stężenia witaminy D u ciężarnych i uzupełnianie jej niedoborów może stanowić potencjalną interwencję w zapobieganiu cukrzycy ciążowej.

Z kolei Maghbooli i wsp. [51] zaobserwowali związek pomiędzy niskim stężeniem witaminy D, a zachorowalnością na cukrzycę ciążową. Wykazano również zależność między poziomem witaminy D a stopniem insulinoporności. Podobne obserwacje przedstawili też inni autorzy [52].

Nie wszystkie wyniki badań są jednak tak jednoznaczne w ocenie związku poziomu witaminy D z występowaniem cukrzycy ciążowej [47]. Przedmiot badań w wielu punktach jest bardzo zróżnicowany (czynniki etniczne, ekspozycja na światło, masa ciała ciężarnych).

Wyniki badań stały się podstawą aktualnych rekomendacji amerykańskiego Endocrine Society z 2011 roku [53] oraz polskich rekomendacji z 2013 roku [54] zalecających suplementację witaminą D w dawce 1500–2000 IU/d u wszystkich kobiet w ciąży. Suplementacja taka powinna być włączona nie później niż od początku drugiego trymestru ciąży. Wskazuje się jednak na zasadność podejmowania jej od momentu stwierdzenia ciąży.

W 2016 roku przedstawiony został przegląd badań wpływu suplementacji witaminą D podczas ciąży na metabolizm glukozy krótko po porodzie [55]. Autorzy uważają, że prenatalna suplementacja witaminą D u pacjentek z cukrzycą ciążową i niedoborem witaminy D w sposób bezpieczny zwiększa poziom 25OHD u matki i dziecka. Wzrost ten utrzymuje się przez kilka tygodni po porodzie, ale nie wpływa w sposób znaczący na stężenie glukozy na czczo, poziom insuliny i insulinoporność.

PODSUMOWANIE

Ten krótki przegląd danych piśmiennictwa ma zwrócić uwagę na to, że u pacjentów z zaburzeniami homeostazy glukozy często stwierdza się wyraźne obniżenie 25OHD. W chwili obecnej nie zostało jeszcze jednoznacznie ustalone, czy zaburzenia te mają charakter przyczynowy i są składnikiem leżącym u podstaw tych zaburzeń, czy też są ich skutkiem. Wydaje się jednak, że niedobór witaminy D może niekorzystnie wpływać na metabolizm glukozy. W każdym razie większość autorów jest zgodna, że oznaczenie poziomu 25OHD powinno być badaniem rutynowym u wszystkich pacjentów z zaburzeniami homeostazy glukozy niezależnie od ich charakteru i nasilenia. Istnieją pewne różnice w ocenie optymalnych poziomów, a także w wielkości dawki profilaktycznej i leczniczej.

PIŚMIENNICTWO

- Gruber BM. Fenomen witaminy D. Postępy Hig Med Dosw. 2015; 69: 127–139.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol Pol. 2013; 64(4): 319–327, indexed in Pubmed: [24002961](#).
- Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafrauela JJ, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. Clin Nutr. 2007; 26(5): 573–580, doi: [10.1016/j.clnu.2007.05.009](#), indexed in Pubmed: [17624643](#).
- Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M. Nowe nieznanne funkcje witaminy D. Med Rodz. 2008; 2: 34–47.
- Otto-Buczowska E. Zespół metaboliczny — narastający problem. Postępy Nauk Med. 2014; 27: 11–16.
- Gulseth HL, Gjelstad IMF, Birkeland KI, et al. Vitamin D and the metabolic syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2013; 11(6): 968–984, indexed in Pubmed: [24168438](#).
- Florentin M, Elisaf MS, Mikhailidis DP, et al. Vitamin D and metabolic syndrome: is there a link? Curr Pharm Des. 2010; 16(30): 3417–3434, indexed in Pubmed: [20819071](#).
- Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, et al. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80(4): 502–507, doi: [10.1111/cen.12190](#), indexed in Pubmed: [23452164](#).
- Pham TM, Ekwaru JP, Setayeshgar S, et al. The Effect of Changing Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations on Metabolic Syndrome: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. Nutrients. 2015; 7(9): 7271–7284, doi: [10.3390/nu7095338](#), indexed in Pubmed: [26343719](#).
- Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, et al. Ocena częstości niedoborów witaminy 25(OH)D w osoczu chorych z objawami zespołu metabolicznego. Pol Merkur Lekarski. 2016; 40: 288–291.
- Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(6): 1953–1961, doi: [10.1210/jc.2011-3187](#), indexed in Pubmed: [22442263](#).
- Lee SH, Kim SM, Park HS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23(8): 785–791, doi: [10.1016/j.numecd.2012.04.013](#), indexed in Pubmed: [22762845](#).
- Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ, et al. Calcium intake and body weight. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(12): 4635–4638, doi: [10.1210/jcem.85.12.7063](#), indexed in Pubmed: [11134120](#).
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2005; 28(5): 1228–1230, indexed in Pubmed: [15855599](#).
- Liu S, Song Y, Ford ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. Diabetes Care. 2005; 28(12): 2926–2932, indexed in Pubmed: [16306556](#).
- Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A, et al. Vitamin D and diabetes. Diabetologia. 2005; 48(7): 1247–1257, doi: [10.1007/s00125-005-1802-7](#), indexed in Pubmed: [15971062](#).
- Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. Curr Drug Targets. 2011; 12(1): 61–87, indexed in Pubmed: [20795936](#).
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. Endocrine. 2009; 35(1): 11–17, doi: [10.1007/s12020-008-9115-5](#), indexed in Pubmed: [18979202](#).
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39(2): 419–46, table of contents, doi: [10.1016/j.ecl.2010.02.013](#), indexed in Pubmed: [20511061](#).
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol. 1994; 267(3 Pt 1): E356–E360, indexed in Pubmed: [7943215](#).
- Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Cell Biochem Funct. 2002; 20(3): 227–232, doi: [10.1002/cbf.951](#), indexed in Pubmed: [12125099](#).
- Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004; 79(5): 820–825, indexed in Pubmed: [15113720](#).
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, et al. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012; 2012: 1–11, doi: [10.1155/2012/634195](#).
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem J. 2017; 474(8): 1321–1332, doi: [10.1042/BCJ20170042](#), indexed in Pubmed: [28341729](#).
- Sharifi F, Mousavinasab N, Mellati AA. Defining a cut-off point for vitamin D deficiency based on insulin resistance in children. Diabetes Metab Syndr. 2013; 7(4): 210–213, doi: [10.1016/j.dsx.2013.10.015](#), indexed in Pubmed: [24290086](#).
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(6): 2017–2029, doi: [10.1210/jc.2007-0298](#), indexed in Pubmed: [17389701](#).
- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.09.017](#), indexed in Pubmed: [27662816](#).
- Misiorowski W. Witamina D a cukrzyca typu 1 i 2 w wieku dojrzalym. Stand Med. 2012; 9: 639–644.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001; 358(9292): 1500–1503, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](#), indexed in Pubmed: [11705562](#).
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system.

- Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 Suppl): 1717S–20S, indexed in Pubmed: [15585793](#).
31. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, et al. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002; 51(5): 1367–1374, indexed in Pubmed: [11978632](#).
 32. Greer RM, Portelli SL, Hung BSM, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013; 14(1): 31–41, doi: [10.1111/j.1399-5448.2012.00890.x](#), indexed in Pubmed: [22913562](#).
 33. Holick MF. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep*. 2008; 8(5): 393–398, indexed in Pubmed: [18778589](#).
 34. Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4(4): 182–183, doi: [10.1038/ncpend-met0762](#), indexed in Pubmed: [18283325](#).
 35. Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, et al. Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1079: 327–334, doi: [10.1196/annals.1375.050](#), indexed in Pubmed: [17130574](#).
 36. Szalecki M, Lech M, Malinowska A. Witamina D w cukrzycy typu 1 i 2 oraz w endokrynopatiach wieku rozwojowego. *Stand Med*. 2012; 9: 633–638.
 37. Wierzbicka E, Szalecki M, Pludowski P, et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in Polish adolescents with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol*. 2016; 41(4): 445–455, indexed in Pubmed: [26982098](#).
 38. Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, et al. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(11-12): 1037–1041, indexed in Pubmed: [22308861](#).
 39. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, et al. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011; 3(4): 179–183, doi: [10.4274/jcrpe.430](#), indexed in Pubmed: [22155459](#).
 40. Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(4): 477–482, doi: [10.1007/s00431-013-2204-3](#), indexed in Pubmed: [24221608](#).
 41. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121(1-2): 425–429, doi: [10.1016/j.jsbmb.2010.03.042](#), indexed in Pubmed: [20304061](#).
 42. Scragg R. Vitamin D and type 2 diabetes: are we ready for a prevention trial? *Diabetes*. 2008; 57(10): 2565–2566, doi: [10.2337/db08-0879](#), indexed in Pubmed: [18820212](#).
 43. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(3): 185–197, doi: [10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x](#), indexed in Pubmed: [18269634](#).
 44. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.11.021](#), indexed in Pubmed: [27932304](#).
 45. de Courten B, Mousa A, Naderpoor N, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 335, doi: [10.1186/s13063-015-0851-6](#), indexed in Pubmed: [26246241](#).
 46. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(12): 2686–2688, doi: [10.7860/JCDR/2013/6712.3733](#), indexed in Pubmed: [24551612](#).
 47. Misiorowska J, Misiorowski W. Rola witaminy D w ciąży. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; 27: 865–871.
 48. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust*. 2011; 194(7): 334–337, indexed in Pubmed: [21470081](#).
 49. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74068–236, doi: [10.1371/journal.pone.0074068](#), indexed in Pubmed: [24019947](#).
 50. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012; 29(7): e25–e32, doi: [10.1111/j.1464-5491.2011.03550.x](#), indexed in Pubmed: [22150870](#).
 51. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(1): 27–32, doi: [10.1002/dmrr.737](#), indexed in Pubmed: [17607661](#).
 52. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25(6): 678–684, doi: [10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x](#), indexed in Pubmed: [18544105](#).
 53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911–1930.
 54. Pludowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, et al. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów — wytyczne dla Europy Środkowej 2013 roku. *Standardy Medyczne Pediatria*. 2013; 10: 573–578.
 55. Valizadeh M, Piri Z, Mohammadian F, et al. The Impact of Vitamin D Supplementation on Post-Partum Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol Metab*. 2016; 14(2): e34312, doi: [10.5812/ijem.34312](#), indexed in Pubmed: [27679649](#).