

Niedobór witaminy D — rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

Vitamin D deficiency — diagnosis and management in order to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes

STRESZCZENIE

Witamina D, jedna z czterech witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, do niedawna była postrzegana głównie jako ważne ogniwo w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i czynnik przeciwnadciśnieniowy. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na możliwy udział witaminy D w regulacji ciśnienia tętniczego, wydzielania insuliny, odpowiedzi immunologicznej. Potwierdzono związek niedoboru witaminy D z zastoinową niewydolnością serca, rozwojem nadciśnienia tętniczego, cukrzycą, otyłością. Wnioski te w połączeniu z faktem częstego występowania niedoboru witaminy D zarówno u dzieci, dorosłych, jak i osób w wieku podeszłym stwarzają potrzebę odpowiedzi na pytanie czy, u kogo i w jakich dawkach suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy o wpływie witaminy D na gospodarkę węglowodanową i ryzyko sercowo-naczyniowe u ludzi. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 2, 151–157)

słowa kluczowe: witamina D, ryzyko sercowo-naczyniowe, cukrzyca

ABSTRACT

Vitamin D has been thought as a major regulator of calcium-phosphate homeostasis and bone metabolism recently. Accordingly to a growing body of data vitamin D can also influence regulation of blood pressure, insulin production and insulin resistance. It is recognized that vitamin D deficiency is associated with arterial hypertension, diabetes, obesity and congestive heart failure. Vitamin D deficiency is common both in children and adults. It is important to prove correlation between vitamin D supplementation in each segment of population and lowering the risk of cardiovascular disease. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 2, 151–157)

key words: vitamin D, cardiovascular risk, diabetes

Ewa Żukowska-Szcechowska,
Bartłomiej Kiszka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet
Medyczny

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska-
Szcechowska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. 3-go Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: (32) 322 71 251
e-mail: ewaszcechowska@poczta.onet.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 2081–2450

▶▶ Przedłużona ekspozycja na światło słoneczne nigdy nie doprowadza do toksycznej kumulacji witaminy D, gdyż jej nadmiar ulega inaktywacji również pod wpływem światła słonecznego ◀◀

SZLAKI METABOLICZNE I DZIAŁANIE WITAMINY D

Witamina D, odkryta w 1919 roku przez Mellanbe'a, to jedna z czterech witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jest dostarczana z pożywieniem — ergokalcyferol (witamina D₂) występuje w roślinach i grzybach, natomiast cholekalcyferol (witamina D₃) w rybach morskich i pokarmach bogatych w tłuszcze. Witamina D₃ pod wpływem promieniowania ultrafioletowego typu B (długość fali 290–315 nm) jest także wytwarzana z 7-dehydrocholesterolu głównie w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka [1]. Ilość wytworzonej w skórze witaminy D zależy od ilości melatoniny (im ciemniejszy kolor skóry, tym mniejsza synteza skórna), szerokości geograficznej, stosowania kremów z filtrem, pory roku, zanieczyszczeń powietrza i trybu życia. Przedłużona ekspozycja na światło słoneczne nigdy nie doprowadza do toksycznej kumulacji witaminy D, gdyż jej nadmiar ulega inaktywacji również pod wpływem światła słonecznego [1]. Witamina D dostarczona w diecie i zsyntetyzowana w skórze jest następnie transportowana do wątroby, gdzie ulega hydroksylacji w pozycji 25. Powstaje 25-hydroksywitamina D — 25(OH)D — która jest nieaktywną formą krążącą o długim czasie półtrwania (T_{1/2} ok. 3 tygodnie). Jest ona rutynowo oznaczana do oceny ilości witaminy D w organizmie, odzwierciedla podaż z pokarmami witaminy D₂ i D₃ oraz syntezę skórną witaminy D₃ [1]. Stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml świadczy o niedoborze, 21–29 ng/ml o hipowitaminozie D. Obecnie eksperci zalecają 30–80 ng/ml (75–200 nmol/l) jako optymalne wartości stężenia 25(OH)D [2]. Toksyczne działanie witaminy D pojawia się przy stężeniu 25(OH)D powyżej 150 ng/ml (374 nmol/l). Forma nieaktywna jest hydroksylowana w nerkach w pozycji 1- α i powstaje aktywna biologicznie 1,25-dihydroksywitamina D — kalcytriol. Nerkowa synteza 1,25-dihydroksywitaminy D jest ściśle regulowana

przez parathormon, stężenie wapnia i fosforu w surowicy krwi oraz inne czynniki, na przykład czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) [1]. Kalcytriol podlega sprzężeniu zwrotnemu — pobudza wątrobową syntezę 24-hydroksylazy, która inaktywuje zarówno 25-hydroksywitaminę D, jak i 1,25-dihydroksywitaminę D. Powstaje rozpuszczalny w wodzie, nieaktywny kwas kalcytriolowy wydalany z żółcią [1]. Hydroksylacja witaminy D w pozycji 1- α może zachodzić również poza nerkami, przy udziale tak zwanych hydroksylaz obwodowych, których obecność potwierdzono w śródbłonku naczyniowym, mięśniówce gładkiej naczyń, komórkach β wysp trzustki, przytarczycach, gruczole krokowym, sutkach, jelicie grubym, płucach, monocytach, makrofagach i osteoblastach [3, 4]. Ocenia się, że lokalna produkcja aktywnej postaci witaminy D może mieć istotne znaczenie w jej oddziaływaniu na organizm ludzki.

Aktywna forma witaminy D działa na komórki docelowe przez receptor jądrowy (VDR, *vitamin D receptor*) [1]. Obecność receptora VDR dla witaminy D wykazano w komórkach większości tkanek i narządów, między innymi mózgu, sercu, ścianie naczyń, nerce, nadnerczach, jelicie cienkim, okrężnicy, prostaty, gruczole sutkowym, skórze, osteoblastach, komórkach β wysp trzustki, aktywnych limfocytach B i T [1, 3, 5]. Ostatecznie witamina D przez działanie na osteoblasty, a także wpływ na wchłanianie wapnia w jelicie i nerkach jest odpowiedzialna za utrzymanie normokalcemii w surowicy krwi [1]. Pozakalcemiczne funkcje witaminy D to przede wszystkim zahamowanie proliferacji i pobudzenie różnicowania się komórek, ale także efekt immunomodulujący przez oddziaływanie na komórki immunokompetentne, stymulacja produkcji insuliny czy wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i regulacja ciśnienia krwi [1]. Monocyty i makrofagi w odpowiedzi na kontakt z prątkiem gruźlicy wykazują większą ekspresję

geny receptora dla witaminy D oraz 1- α -hydroksylazy i zaczynają wytwarzać witaminę D. Tak wytworzona witamina D indukuje powstawanie białka o właściwościach antibakteryjnych — katelicyny [1].

WITAMINA D W PATOGENEZIE CUKRZYCY

Na podstawie badań na szczurach przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku wykazano, że witamina D jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek β wysp trzustki. Udowodniono związek między niedoborem witaminy D a upośledzonym wydzielaniem insuliny. Zaobserwowano, że prawidłowa suplementacja witaminy D poprawia zdolność komórek wysp Langerhansa do syntezy *de novo* wielu białek oraz przekształcania proinsuliny w insulinę. Doświadczenia na modelach zwierzęcych pokazały, że witamina D wpływa raczej na wydzielanie insuliny po stymulacji glukozą niż na wydzielanie podstawowe. Ten związek witaminy D z działaniem komórek β wysp trzustki jest obecny również u ludzi [6]. Gedik i wsp. wykazali wpływ niedoboru witaminy D na upośledzenie sekrecji insuliny u osób z jej niedoborem, bez rozpoznanej cukrzycy [7]. Podobne obserwacje u chorych na cukrzycę typu 2 wykazuje Inomata [8]. Jednocześnie podjęto dyskusję nad możliwym mechanizmem takiego oddziaływania witaminy D. W swojej pracy Gedik sugeruje mechanizm bezpośredni — przez zmiany w składzie fosfolipidowym błony komórkowej i regulację czynności białek skutkujące dokomórkowym napływem wapnia oraz mechanizm pośredni — przez zmianę stężenia wapnia w surowicy krwi, wpływ witaminy D na uwalnianie insuliny z komórek β . Można wnioskować, że wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych jest procesem zależnym od wapnia, dlatego niedobór wapnia czy witaminy D, przez zmiany stężenia wapnia w puli pozakomórkowej i śródkomórkowej, upośledza wydzielanie insuliny. Wpływ witaminy D na działanie insuliny

w komórkach mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej jest również zależny od wapnia. Co więcej, optymalne stężenie cytozolowej puli wolnego wapnia, przy którym insulinozależny wychwyty glukozy jest największy, mieści się w wąskim zakresie 140–370 nM, a każde stężenie powyżej lub poniżej tych granic wiąże się z mniejszą wrażliwością komórek na insulinę [9]. Maestro w 2000 roku odkrył, że suplementacja witaminy D zwiększa syntezę mRNAs dla receptora insulinowego (IR, *insulin receptor*) w ludzkich promonocytach, czemu towarzyszy zwiększenie pojemności tego receptora oraz poprawa zależności od insuliny transportu glukozy [10]. Analiza danych z dużego prospektywnego badania obserwacyjnego *the Nurses Health Study* pokazała, że codzienne spożycie 800 j.m. witaminy D oraz > 1200 mg wapnia w porównaniu ze spożyciem 400 j.m. witaminy D i < 600 mg wapnia zmniejsza u kobiet ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 o 33% [11]. Pittas i wsp. stwierdzili, że codzienne zażywanie 500 mg wapnia oraz 700 j.m. witaminy D przez 3 lata chroni przed dalszym wzrostem glikemii na czczo oraz zwiększeniem insulinooporności u osób z nieprawidłową glikemią na czczo [12]. Nie wykazano tego efektu u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi ani wpływu suplementacji wapnia i witaminy D w stosowanych dawkach na stężenie markerów zapalenia [białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), interleukina 6 (IL-6, *interleukine 6*). Chiu i wsp. potwierdzili natomiast pozytywny związek między stężeniem witaminy D a wrażliwością na insulinę oraz negatywny wpływ niedoboru witaminy D na funkcję komórek β trzustki [13]. Formułując wnioski, autorzy wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności i zespołu metabolicznego u osób z niedoborem witaminy D. Zgodnie z uzyskanymi danymi badacze twierdzą, że zwiększenie stężenia 25(OH)D z 10 do 30 ng/ml poprawia wrażliwość na insulinę o 60%. Kolejnych obserwacji dokonano, badając polimorfizmy genu

►► Wpływ witaminy D na działanie insuliny w komórkach mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej jest również zależny od wapnia ◀◀

►► Udowodniono związek między niedoborem witaminy D a upośledzonym wydzielaniem insuliny ◀◀

►► Niestety, nie we wszystkich badaniach potwierdzono związek między suplementacją wapnia/witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 ◀◀

receptora VDR dla witaminy D, znajdujące się na długim ramieniu chromosomu 12. Wykazano powiązanie tych polimorfizmów z cukrzycą typu 1, wydzielaniem insuliny, insulinoopornością, stężeniem glikemii na czczo [14–17]. Niestety, nie we wszystkich badaniach potwierdzono związek między suplementacją wapnia/witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, na przykład w pracy De Boer z 2008 roku [18]. Przebadano wtedy 33 951 kobiet w okresie pomenopauzalnym, bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, które otrzymywały 1200 mg wapnia i 600 j.m. witaminy D. Podczas 7 lat obserwacji nie uzyskano redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Czy przyczyną braku związku między podawaniem witaminy D a redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 były zbyt małe dawki witaminy D użyte w tym badaniu? Na te i inne pojawiające się wątpliwości należy odpowiedzieć w kolejnych dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych z randomizacją.

Immunomodulujące działanie witaminy D, takie jak blokowanie proliferacji limfocytów, oraz wpływ na syntezę i aktywność cytokin mogą mieć duże znaczenie w ograniczeniu reakcji autoimmunologicznej w cukrzycy typu 1 czy zapalenia w cukrzycy typu 2 [1]. Hyponen i wsp. w swojej pracy wykazali, że niedobór witaminy D jest związany ze zwiększoną częstością przypadków występowania cukrzycy typu 1 [19]. Dzieci, które otrzymywały 2000 j.m. witaminy D na dobę przez pierwszy rok życia, uzyskały w tym badaniu 78-procentową redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1. Na istnienie związku między niedoborem witaminy D a rozwojem cukrzycy typu 1 pośrednio wskazali w 2008 roku Mohr i wsp., potwierdzając, że niska ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe typu B u osób żyjących na wyższych szerokościach geograficznych skutkuje większą częstością występowania cukrzycy typu 1 [20].

Wiadomo, że cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, przyspiesza rozwój miażdżycy, przyczynia się do

powstawania powikłań makro- i mikroangiopatycznych. W świetle możliwego udziału niedoboru witaminy D w patogenie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego (witamina D hamuje syntezę reniny, endoteliny, proliferację VSMC — komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych) czy zespołu metabolicznego, interesujące są obserwacje Wang i wsp., którzy znaleźli związek między niedoborem witaminy D a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [21]. Analizą objęto 1739 uczestników *Framingham Offspring Study*, przy czym wyższe ryzyko dotyczyło osób z nadciśnieniem tętniczym. Metaanaliza 18 badań obejmujących 57 000 chorych wykazała, że codzienne spożycie witaminy D > 500 j.m. zmniejsza śmiertelność ogólną częściowo również przez zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [5, 22]. Według *the Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) niedobór witaminy D dotyczy 25–57% osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych. Analiza danych z rejestru NHANES III potwierdziła odwrotny związek między stężeniem 25(OH)D a nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, hipertriglicydemią i otyłością [5, 23]. Taki związek wykazano także dla stężenia 25(OH) D i zwapienień w tętnicach wieńcowych [24]. Badacze postulują, że niedobór witaminy D ma wpływ na aktywność makrofagów i limfocytów w blaszce miażdżycowej, co nasila stan zapalny w ścianie tętnicy [25]. Cigolini i wsp. potwierdzili częstsze występowanie choroby sercowo-naczyniowej u osób leczonych z powodu cukrzycy typu 2, u których wykazano niskie stężenie 25(OH) D (< 20 ng/ml) [25].

HIPOWITAMINOZA D — LECZENIE

W 2009 roku ukazały się polskie wytyczne dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D [2] opracowane przez zespół ekspertów (prof. J. Charzewska, prof. D. Chlebna-Sokół, prof. A. Chybicka i wsp.), gdzie za optymalne stężenie 25(OH)D do zapewnienia

nia działania plejotropowego witaminy D uznano dla dzieci i młodzieży 20–60 ng/ml (50–150 nm/l), a dla dorosłych 30–80 ng/ml (75–200 nm/l). Podzielono wskazania do suplementacji witaminy D w zależności od wieku, zwrócono uwagę na okres ciąży i laktacji. Wytyczne podają, że w Polsce jest wystarczająca synteza skórna w miesiącach od kwietnia do września przy ekspozycji na słońce 18% powierzchni ciała, bez stosowania filtrów ochronnych, przez 15 minut w ciągu doby w godzinach 10.00–15.00. Postępowanie w przypadku poważnych niedoborów witaminy D [stężenie 25(OH)D < 10 ng/ml] polega według zaleceń na stosowaniu dawek leczniczych przez 3 miesiące, w zależności od wieku:

- dzieci < 1. miesiąca życia — 1000 j.m./dobę;
- dzieci 2.–12. miesiąca życia — 1000–3000 j.m./dobę;
- dzieci > 12. miesiąca życia — 5000 j.m./dobę;
- dorośli — do 7000 j.m./dobę.

W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia 25(OH)D, fosfatazy alkalicznej, wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem co 1–3 miesiące [2]. Obecnie polskie zalecenia proponują w profilaktyce u osób dorosłych dzienną dawkę witaminy D 800–1000 j.m. [2]. Witamina D jest dobrze tolerowana, a w badaniach nie obserwowano działań toksycznych u zdrowych osób otrzymujących nawet do 10 000 j.m. witaminy D₃/dobę, zatem wydaje się, że taka

dawka witaminy D₃ jest jeszcze bezpieczna [1, 26]. Lee i wsp. [5] zalecają schemat wyrównywania niedoborów witaminy D [stężenie 25(OH)D < 20 ng/ml] polegający na podawaniu 50 000 j.m./tydzień witaminy D₂ lub D₃ przez 8 tygodni, a następnie podtrzymanie terapii jednym z trzech alternatywnych sposobów: 50 000 j.m. witaminy D₂ co 2 tygodnie, 1000–2000 j.m./dobę witaminy D₃, ekspozycja na światło słoneczne i ponowna ocena stężenia 25(OH)D po 3–6 miesiącach terapii [5]. Wydajnym źródłem witaminy D jest synteza skórna. Po ekspozycji odsłoniętych kończyn górnych i dolnych bezpośrednio na światło słoneczne przez 5–10 min/dobę w godzinach 10.00–15.00 u osób pochodzenia kaukaskiego powstaje około 3000 j.m. witaminy D (zależnie od szerokości geograficznej i pory roku) [5]. Witamina D jest także dostarczana z pożywieniem, jako rozpuszczalna w tłuszczach znajduje się przede wszystkim w pokarmach bogatotłuszczowych. Zaleca się spożywanie ryb morskich, takich jak łosoś (świeży ok. 400–500 j.m./100 mg, w puszcze ok. 300–600 j.m./100 mg), tuńczyk (w puszcze ok. 236 j.m./100 mg), sardynki (w puszcze ok. 300 j.m./100 mg), które są także bogate w kwasy omega-3 [27]. Zwykle jednak ani synteza skórna (stosowanie kremów z filtrem, tryb życia, karcinofobia), ani dieta nie dostarczają optymalnych ilości witaminy D, co wymaga jej dodatkowej podaży w postaci preparatów doustnych (tab. 1). Na niedobór witaminy D są narażone zwłaszcza osoby

►► Obecnie polskie zalecenia proponują w profilaktyce u osób dorosłych dzienną dawkę witaminy D 800–1000 j.m. ◀◀

►► Za optymalne stężenie 25(OH)D do zapewnienia działania plejotropowego witaminy D uznano dla dzieci i młodzieży 20–60 ng/ml (50–150 nm/l), a dla dorosłych 30–80 ng/ml (75–200 nm/l) ◀◀

Tabela 1

Dostępne w Polsce preparaty cholekalcyferolu

Witamina D ₃ (cholekalcyferol)	Postać	Dawka w j.m. w 1 kropli/tabletce
Vigantoletten 500 (Merck)	Tabletki	500
Vigantoletten 1000 (Merck)	Tabletki	1000
Vigantol (Merck) 10 ml	Krople	670
Devikap (Medana) 10 ml	Krople	500
Juvit D3 (Hasco-Lek) 10 ml	Krople	590

►► Obecnie w profilaktyce i leczeniu powszechnych niedoborów witaminy D zaleca się używanie tylko witaminy D (cholekalcyferol, ergokalcyferol), nie stosuje się do tego celu jej metabolitów i analogów ◀◀

starsze, otyłe, cierpiące na schorzenia przewodu pokarmowego (np. choroba Leśniowskiego-Chrona, choroba Whipple'a), stosujące leki nasilające jej katabolizm (np. leki przeciwpadaczkowe, glikokortykosteroidy, leki stosowane w leczeniu AIDS), a także ludzie o ciemnym kolorze skóry [1, 4]. Inne czynniki ryzyka niedoboru witaminy D to zanieczyszczenie powietrza, nikotynizm, choroby nerek i wątroby, pora roku (zima), szerokość geograficzna (wzrastająca odległość od równika) i karmienie piersią [5]. Obecnie w profilaktyce i leczeniu powszechnych niedoborów witaminy D zaleca się używanie tylko witaminy D (cholekalcyferol, ergokalcyferol), nie stosuje się do tego celu jej metabolitów i analogów [kalcyfediol — 25(OH)D, kalcytriol — 1,25(OH)₂D i alfakalcydol — 1α(OH)D] [1, 2, 4].

PODSUMOWANIE

Zgromadzone do tej pory dane sugerują, że niedobór witaminy D może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak ostateczne wyjaśnienie jej roli w patogenezie cukrzycy i rozwoju nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych badań. Dlatego suplementację witaminy D w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z jej niedoborem należy wprowadzać razem z innymi interwencjami o udowodnionej skuteczności — zaprzestanie palenia tytoniu, redukcja masy ciała, odpowiednio dobrany wysiłek fizyczny i tym podobne, a możliwe korzyści wiążą się z niskimi kosztami ich uzyskania.

PIŚMIENNICTWO

- Holick M. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Charzewska J., Chlebna-Sokół D., Chybicka A. i wsp. Aktualne (2009) polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D. *Med. Prakt. Pediatr.* 2010; 1: 40–46.
- Bednarski R., Donderski R., Maniatus J. Rola witaminy D₃ w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 23: 307–310.

- Cannell J.J., Hollis B.W. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13: 6–20.
- Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D. i wsp. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1949–1956.
- Pittas A.G., Lau J., Hu F.B. i wsp. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2017–2029.
- Gedik O., Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142–145.
- Inomata S., Kadowaki S., Yamatani T. i wsp. Effect of 1α(OH)-vitamin D₃ on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1986; 1: 187–192.
- Draznin B., Sussman K., Kao M. i wsp. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 14385–14388.
- Maestro B., Campion J., Davila N. i wsp. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr. J.* 2000; 47: 383–391.
- Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. i wsp. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650–656.
- Pittas A.G., Harris S.S., Stark P.C. i wsp. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980–986.
- Chiu K.C., Chu A., Go V.L. i wsp. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 820–825.
- Ogunkolade B.W., Boucher B.J., Prah J.M. i wsp. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes.* 2002; 51: 2294–2300.
- Ortlepp J.R., Metrikat J., Albrecht M. i wsp. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet. Med.* 2003; 20: 451–454.
- Oh J.-Y., Barret-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo study. *Metabolism* 2002; 51: 356–359.
- McDermott MF, Ramachandran A., Ogunkolade B.W. i wsp. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997; 40: 971–975.
- De Boer I.H., Tinker L.F., Connelly S. i wsp. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31: 701–707.

►► Suplementację witaminy D w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z jej niedoborem należy wprowadzać razem z innymi interwencjami o udowodnionej skuteczności ◀◀

19. Hypponen E., Laara E., Reunanen A. i wsp. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
20. Mohr S.B., Garland C.F., Gorham E.D. i wsp. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391–1398.
21. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. i wsp. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
22. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1730–1737.
23. Martins D., Wolf M., Pan D. i wsp. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1159–1165.
24. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. i wsp. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755–1760.
25. Cigolini M., Iagulli M.P., Miconi V. i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 722–724.
26. Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 6–18.
27. Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6: 203–210.