

Witamina D a cukrzyca

Teresa Martin, RD, CDE, LD i R. Keith Campbell, RPh, CDE, FASHP

W ostatnim czasie na nowo pojawiło się zainteresowanie witaminą D, tak zwaną witaminą słońca. Wydaje się, że popularność ta wynika z poszukiwania w ostatnim czasie związków między stężeniem tej witaminy a dosłownie wszystkimi chorobami i stanami patologicznymi: od nowotworów i chorób serca po cukrzycę.¹ Badania naukowe zalewają piśmiennictwo dowodami, że witamina D jest supergwiazdą, jeśli chodzi o kwestie zdrowia. Większość publikacji oparta jest jednak na badaniach obserwacyjnych i epidemiologicznych, które stanowią podstawę do formułowania hipotez, ale nie dowodzą przyczyn.

Wpisanie w PubMed w 2011 roku terminu „witamina D”, przy ograniczeniu się jedynie do artykułów z ostatnich dwóch lat, owocuje wyświetleniem ponad 2864 pozycji. Wśród nich tematem badań był związek witaminy D z następującymi chorobami i stanami: osteomalacja/osteoporoza,^{2,5} czynność mięśni i upadki,⁶⁻⁸ nowotwory,⁹⁻¹⁴ stwardnienie rozsiane,¹⁵ nadciśnienie tętnicze,¹⁶ cukrzyca typu 1,¹⁷ reumatoidalne zapalenie stawów,¹⁸ gruźlica,^{19,20} choroby psychiczne,²¹ incydenty sercowo-naczyniowe,^{22,23} zakażenia,^{24,25} sezonowe choroby afektywne,²⁶ otyłość,²⁷ starzenie²⁸ i śmiertelność całkowita.²³

Ocena, czy niedobór witaminy D rzeczywiście stwarza lub zwiększa ryzyko poszczególnych chorób, czy też małe stężenia witaminy D związane z tymi chorobami stwierdzono jedynie przypadkowo, ponieważ bez względu na nie populacja ogólna charakteryzuje się małym stężeniem witaminy D, stanowi wyzwanie dla lekarzy praktyków. Innymi słowy, czy pacjenci, u których występują objawy choroby przypadkowo cierpią na niedobór witaminy D, czy też brak witaminy D powoduje te choroby? Czy suplementacja witaminy D zapobiegnie rozwojowi choroby i może być stosowana w leczeniu takich chorób, jak cukrzyca?

Celem tego artykułu jest podsumowanie najnowszych informacji na temat cukrzycy i witaminy D. Dla zainteresowanych polecamy szczegółowy artykuł Holicka,²⁹ który szeroko omawia temat bardzo częstego występowania niedoboru witaminy D i wpływu tego zjawiska na stan zdrowia. Thatcher i Clarke¹ są autorami kolejnego wspianego przeglądu poświęconego niedoborowi witaminy D.¹

Znaczenie kliniczne witaminy D

Witamina D występuje w dwóch głównych postaciach: ergokalcyferolu (witamina D₂) i cholekalcyferolu (witamina D₃). Witamina D₂ jest syntetyzowana głównie przez grzyby i drożdże, natomiast D₃ powstaje w skórze pod wpły-

wem promieniowania ultrafioletowego pochodzącego ze światła słonecznego. Witamina D₃ znajduje się także w niektórych pokarmach, takich jak tłuste ryby.³⁰

Niestety, uzyskanie witaminy D z samych źródeł pokarmowych jest niewystarczające. Zarówno witaminę D₂, jak i D₃ można wytworzyć sztucznie w celu wzbogacenia w nią takich pokarmów, jak produkty mleczne, margaryna, mleko sojowe lub w postaci suplementów diety. Syntetyczna postać witaminy D₃ powstaje ze źródeł zwierzęcych i stanowi najczęściej dostępną formę do stosowania jako suplement diety i do wzbogacania żywności.³¹

Witamina D zawarta w diecie wchłaniana jest w jelicie cienkim razem z tłuszczami i innymi witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, natomiast witamina D₃ przechodzi do krążenia bezpośrednio po nieenzymatycznej syntezie w skórze podczas ekspozycji na promienie ultrafioletowe światła słonecznego. Ani witamina D₂, ani D₃ nie mogą spełnić żadnej funkcji biologicznej w organizmie dopóty, dopóki nie przejdą przez dwuetapowy proces metabolizmu.² Metabolizm poszczególnych postaci witaminy D wymaga przekształceń w wątrobie i nerkach, a postać aktywna, 1,25 dihydroksywitamina D (kalcitriol) w celu uzyskania działania biologicznego musi połączyć się z receptorem witaminy D (VDR).^{32,33} Z tego powodu chorzy na cukrzycę oraz choroby wątroby lub nerek pozostają w grupie dużego ryzyka niedoboru witaminy D, podobnie jak osoby z chorobami układu pokarmowego, takimi jak choroba trzewna, zapalenie trzustki, niedobór żółci czy sprue.³⁴

W przeszłości głównym źródłem witaminy D dla ludzi była ekspozycja na słońce. Jedną z przyczyn uogólnionego niedoboru witaminy D we współczesnych populacjach może być brak wystarczającej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Inną możliwą przyczyną jest brak źródeł witaminy D w diecie.³²

Od czasu rewolucji przemysłowej niewielu ludzi narażonych jest na intensywne działanie promieni słonecznych podczas pracy. Innym ograniczeniem w stosunku do wystarczającej ekspozycji na słońce jest strach przed rakiem skóry, który doprowadził do zwiększenia stosowania kremów z filtrem, kapeluszy i innych środków ochronnych przed promieniami słonecznymi. W niektórych środowiskach także przekonania religijne zalecają zakrywanie skóry. Czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie środowiska i niewielka liczba godzin słonecznych w ciągu dnia (szczególnie powyżej 37° szerokości geograficznej północnej) także przyczyniają się do zmniejszenia syntezy witaminy D.³⁵ Dodatkowo starzenie się skóry i jej ciemniejsza barwa sprawiają, że wymaga ona dłuższej ekspozycji na światło słoneczne w celu zainicjowania syntezy witaminy D.³⁴

Sugeruje się, że około 5-30 min ekspozycji skóry twarzy, ramion, pleców lub nóg (bez stosowania filtra) na światło słoneczne dziennie w godzinach między 10.00 a 15.00 przy-

Teresa Martin, RD, CDE, LD jest instruktorką diabetologiczną w Novo Nordisk, w Bend, Ore. R. Keith Campbell, RPh, CDE, FASHP jest zasłużonym profesorem w dziedzinie diabetologii w Washington State University College of Pharmacy w Pullman.

TABELA 1. Kategorie zawartości witaminy D w ustroju³⁸

<10 ng/ml	Ciężki niedobór
10-24 ng/ml	Niedobór łagodny do umiarkowanego
25-80 ng/ml	Stężenie optymalne
>80 ng/ml	Możliwe działanie toksyczne

najmniej dwa razy w tygodniu jest zwykle wystarczające do syntezy witaminy D.^{2,36} Skóra ekspozowana na słońce w pomieszczeniu czy przez szybę nie uczestniczy w wytwarzaniu witaminy D.³⁷

Najlepszym sposobem oceny zawartości witaminy D w organizmie jest zbadanie stężenia 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Wartości prawidłowe mieszczą się w granicach 25-80 ng/ml. Zakres wartości referencyjnych może się jednak nieznacznie różnić między laboratoriami.³⁸ W tabeli 1 przedstawiono kategorie zawartości witaminy D, oparte na pomiarach 25(OH)D.

Food and Nutrition Board Institute of Medicine (IOM) uaktualnił ostatnio zalecane dawki dobowego spożycia dla witaminy D.³⁹ Dla osób w wieku 9-70 lat zaleca się 600 IU/24 h witaminy D, a po 70 roku życia 800 IU/24 h.⁴⁰ Inne źródła zalecają jednak suplementację witaminy D pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, docelowo dążąc do stężenia 40 ng/ml, a jeśli to możliwe, nawet do 60 ng/ml.⁴⁰ W tabeli 2 przedstawiono nowe zalecenia dotyczące dobowego spożycia witaminy D.

Leczenie niedoborów witaminy D

Dwie postaci dostępnych suplementów witaminy D to: D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol). Obie zwiększają stężenie witaminy D we krwi. Suplementy witaminy D są gotowe do użycia, niedrogie, łatwe do podania i bezpieczne. W dużych dawkach witamina D₂ może być mniej skuteczna niż D₃.³⁷ Największe bezpieczne dawki witaminy D wyno-

szą 1000-1500 IU/24 h dla niemowląt, 2500-3000 IU/24 h dla dzieci w wieku 1-8 lat i 4000 IU/24 h dla dzieci w wieku ≥9 lat, dorosłych oraz ciężarnych i karmiących nastolatek i kobiet.³⁹

Mimo że zakres suplementacji może być różnie wyznaczany przez poszczególnych lekarzy, w piśmiennictwie dostępne są odpowiednie rekomendacje. Jedna z grup badawczych⁴¹ zaleca następujące dawki suplementacji witaminy D: 1000 IU/24 h witaminy D₃, jeśli stężenie 25(OH)D wynosi 30-40 ng/ml, 2000 IU/24 h, jeśli wynosi 20-30 ng/ml, a dla dorosłych, u których stężenie 25(OH)D wynosi <20 ng/ml, zalecają 50 000 IU witaminy D₂ 1-3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 3000 IU/24 h do czasu, aż stężenie 25(OH)D osiągnie >30 ng/ml. Potem stężenie 25(OH)D powinno być ponownie kontrolowane po 3-6 miesiącach, a leczenie kontynuowane do momentu osiągnięcia stężenia >40 ng/ml.

Niektórzy eksperci wykazali, że przyjmowanie witaminy D₃ w dawkach 2000-4000 IU/24 h jest niezbędne do zmniejszenia ryzyka rozwoju raka i choroby autoimmunologicznej, dlatego też zalecają te większe dawki osobom z tymi stanami chorobowymi.⁴² Eksperci zalecają ponadto suplementację witaminy D₃ u niemowląt i dzieci wynoszącą co najmniej 400 IU/24 h, szczególnie w przypadku niemowląt karmionych piersią.³⁴

Rekomendacjom związanym ze stosowaniem substancji odżywczych w stanach chorobowych często towarzyszą kontrowersje, a przypadek witaminy D nie różni się od pozostałych. Eksperci IOM, który jest częścią National Academy of Sciences, ostrzegają, że więcej (w przypadku witaminy D) nie zawsze oznacza lepiej, a przynajmniej nie dla wszystkich pacjentów. W raporcie z 2010 roku³⁹ IOM podsumowuje, że korzyść ze stosowania witaminy D dla zdrowia kości jest jednoznaczna, natomiast w przypadku innych schorzeń, takich jak choroby nowotworowe i układu krążenia, dowody są niejednoznaczne i niewystarczające do wyciągnięcia wniosków, które mogłyby przybrać formę zaleceń dobowej suplementacji witaminy D. Raport mówi także, że granice odciąża

TABELA 2. Aktualne rekomendacje dotyczące spożycia witaminy D³⁹

Poniższe rekomendacje dotyczące dobowych dawek witaminy D zostały opracowane przez Food and Nutrition Board w Institute of Medicine. Zalecane spożycie (dietary reference intake, DRI) jest określeniem ogólnym zestawu wartości referencyjnych ustalonych w celu planowania i oceny spożycia substancji odżywczej dla zdrowych osób. Wartości te różnią się w zależności od wieku i płci i obejmują:

- Recommended Dietary Allowance, RDA: średnie spożycie, które pokrywa zapotrzebowanie dobowe u prawie wszystkich (97-98%) zdrowych osób
- Wystarczające spożycie (Adequate Intake, AI): ustalane, jeśli nie ma wystarczających dowodów na opracowanie RDA, na poziomie, który powinien zapewnić odpowiednią podaż dobową

Zalecane spożycie witaminy D

Niemowlęta	
• 0-6 miesięcy:	AI: 400 IU (10 µg/dobę)
• 7-12 miesięcy:	AI: 400 IU (10 µg/dobę)
Dzieci	
• 1-3 lat:	600 IU (15 µg/dobę)
• 4-8 lat:	600 IU (15 µg/dobę)
Dzieci starsze i dorośli:	
• 9-70 lat:	600 IU (15 µg/dobę)
• Dorośli > 70 lat:	800 IU (20 µg/dobę)
• Ciąża i laktacja:	600 IU (15 µg/dobę)

dla testów na obecność witaminy D we krwi nie są oparte na silnych dowodach naukowych i że mogą one prowadzić do nadrozpoznowalności niedoborów witaminy D.³⁹

Różnice między rekomendacjami a praktyką kliniczną przyczyniają się do dezorientacji zarówno pacjentów, jak i klinicystów i są przykładem, że dawkowanie witaminy D może różnić się znacząco w zależności od stanu klinicznego chorego oraz stopnia niedoboru witaminy. Uspokajająca jest świadomość, że suplementacja witaminy D jest stosunkowo bezpieczna, a przypadki toksyczności występują bardzo rzadko, jedynie przy dawkach >40 000 IU/24 h.⁴³

Miejmy nadzieję, że rekomendacje IOM nie zostaną mylnie zinterpretowane i nie przyczynią się do tego, że osoby z małym stężeniem 25(OH)D przerwą suplementację. W raporcie IOM podkreślono ponadto, że niezbędne są dalsze badania dotyczące roli witaminy D w różnych stanach chorobowych, w tym także w cukrzycy.

Witamina D i cukrzyca

Niedobór witaminy D i cukrzycę łączy jedna wspólna cecha: oba te stany osiągają rozmiar pandemii. International Diabetes Federation ocenia, że na świecie na cukrzycę choruje prawie 285 milionów ludzi, innymi słowy 7% populacji świata.⁴⁴ Liczba ta do 2030 roku ma przekroczyć 435 milionów.⁴⁴ Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych około 79 milionów ludzi znajduje się w stanie przedcukrzycowym.⁴⁵

Mechanizm działania

Rośnie liczba dowodów wskazujących, że niedobór witaminy D może odgrywać istotną rolę w rozwoju zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Po pierwsze udowodniono, że komórki β wysp trzustkowych, wytwarzające insulinę, zawierają na swojej powierzchni receptory dla witaminy D, a także enzym – hydroksylazę 1 α .⁴⁶ Obserwacje wskazują, że podawanie witaminy D poprawia tolerancję glukozy i przyczynia się do zmniejszenia insulinooporności.^{47,48} Niedobór witaminy D prowadzi do zmniejszenia wydzielania insuliny. Wykazano, że suplementacja witaminy D przyczynia się do przywrócenia prawidłowego wydzielania insuliny u zwierząt.⁴⁹ Naukowcy odkryli także pośredni wpływ na wydzielanie insuliny, prawdopodobnie pod wpływem wapnia. Witamina D bierze udział w przywracaniu prawidłowego stężenia wapnia w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zapewniając prawidłowy jego przepływ przez błony komórkowe, dlatego małe stężenia witaminy D mogą zmniejszać korzystny wpływ wapnia na wydzielanie insuliny.⁵⁰ Inne potencjalne mechanizmy związane z witaminą D i cukrzycą obejmują: poprawę aktywności insuliny przez stymulację ekspresji receptora dla insuliny, co prowadzi do zwiększenia skuteczności działania insuliny w zakresie transportu glukozy, pośredni wpływ na działanie insuliny przez związek wapnia z jej wydzielaniem oraz poprawę ogólnoustrojowej reakcji zapalnej przez bezpośredni wpływ na cytokiny.⁵⁰

Witamina D a cukrzyca typu 2

Po przeprowadzeniu metaanalizy i przeglądu badań na temat wpływu witaminy D i wapnia na kontrolę glikemii

wśród chorych na cukrzycę typu 2 Pittas i wsp.⁵⁰ wyciągnęli wniosek, iż niedobory w witaminy D i wapnia wydają się utrudniać kontrolę glikemii, a suplementacja obydwu składników może być niezbędna do optymalizacji metabolizmu glukozy. Badanie obserwacyjne Nurses Health Study (NHS),⁵¹ w którym udział wzięło 83 779 kobiet w wieku >20 lat wykazało zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 przy małym stężeniu witaminy D. Przyjmowanie dawki 800 IU witaminy D i 1000 mg wapnia na dobę przyczyniło się do redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 o około 33%. Badanie National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) prowadzone w latach 1988 i 1994⁵² wykazało silny odwrotny związek między małym stężeniem 25(OH)D a występowaniem cukrzycy. Wykazano także, że małe stężenie witaminy D ma znaczenie predykcyjne w zakresie przewidywania rozwoju cukrzycy typu 2 w przyszłości.⁵³ Jedno z badań⁵⁴ wykazało, że zwiększenie stężenia witaminy D do poziomu prawidłowego prowadzi do 55% względnej redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Podobnie jak w przypadku związku innych stanów chorobowych i witaminy D, niewiele jest badań prospektywnych. W przypadku witaminy D i cukrzycy przeprowadzone dotychczas badania prospektywne były zbyt małe lub stosowano w nich zbyt małe dawki witaminy D.⁵⁵

Kayaniyl i wsp.⁵⁶ przeprowadzili analizę regresji liniowej 712 przypadków z oceną stężenia 25(OH)D i insulinooporności w homeostatycznym modelu insulinooporności. Wyniki, jakie uzyskali w swojej wieloetnicznej grupie badanej, wykazały istotny związek witaminy D z insulinoopornością i czynnością komórek β . Naukowcy wnioskują, że małe stężenie witaminy D może odgrywać istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2.

Badanie NHANES (2003-2006), w którym oceniano 9773 osoby dorosłe (>18 roku życia) mieszkające w Stanach Zjednoczonych, wykazało mechanistyczny związek między stężeniem witaminy D, homeostazą glukozy i rozwojem cukrzycy.⁵⁷ Na podstawie swoich własnych badań Kositsawat i wsp.⁵⁸ wyciągnęli wniosek, że osoby ze zwiększoną wartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) powinny być badane w kierunku niedoboru witaminy D.

Witamina D i cukrzyca typu 1

Badania obserwacyjne sugerują także, że małe stężenie witaminy D może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1. Przykładem może być związek częstości występowania cukrzycy typu 1 w zależności od położenia geograficznego. Cukrzyca typu 1 występuje częściej na północnych szerokościach geograficznych. Fakt ten może być wynikiem mniejszego nasłonecznienia, a co za tym idzie, także mniejszych stężeń witaminy D.⁵⁹

Hyponen i wsp.⁶⁰ przeprowadzili badanie kohortowe w północnej części Finlandii. Przez rok zbierali dane dotyczące 10 821 dzieci na temat dawki suplementacyjnej witaminy D oraz obecności krzywicy oraz ich związku z występowaniem cukrzycy typu 1. Wyniki były zarówno istotne statystycznie, jak i zdumiewające. U dzieci, które otrzymały 2000 IU witaminy D na dobę, istniało o 80% mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 1. Wyniki badania sugerują, że suplementacja witaminy D w pierwszym

roku życia dziecka może być kluczowa dla uniknięcia rozwoju cukrzycy typu 1.

Inne badanie związane z witaminą D, przeprowadzone przez Zipitisa i wsp.⁶¹ wykazało, że suplementacja witaminy D we wczesnym dzieciństwie zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 o 29% w porównaniu z dziećmi, które nie otrzymywały tej suplementacji. Ponadto naukowcy znaleźli dowody na zależność wielkości dawki od uzyskanego rezultatu.

Ponieważ niszczenie komórek β zaczyna się zwykle w okresie niemowlęctwa lub wczesnego dzieciństwa i postępuje aż do momentu rozpoznania cukrzycy typu 1, badania tego typu są intrygujące także w kontekście zastosowania witaminy D wśród chorych na cukrzycę typu 1 i nadziei jej zapobiegania związanych z suplementacją zaraz po urodzeniu.³⁴

Inny obszar zainteresowań dotyczy związku witaminy D podczas ciąży i karmienia piersią oraz pytania, czy stężenie witaminy D u kobiet w ciąży ma znaczenie dla rozwoju cukrzycy u dziecka. Gregory i wsp.⁶² sugerują, że kobiety w ciąży i karmiące powinny przyjmować suplementy diety w celu zapewnienia optymalnego stężenia witaminy D. Ta grupa badawcza uzasadnia swoje rozumowanie tym, że witamina D jest silnym modulatorem układu immunologicznego i pomaga regulować proliferację i różnicowanie komórek, w związku z czym wydaje się odgrywać rolę w zapobieganiu cukrzycy typu 1. Ich badania naukowe dowodzą, że odpowiednie stężenie witaminy D u kobiet ma wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1 u ich dzieci.

Brakuje jednak badań określających dokładnie dawkę i czas trwania suplementacji witaminy D u niemowląt i dzieci. Aktualnie zaleca się 400 IU witaminy D₃ jako suplementację dla wszystkich niemowląt do czasu, gdy zaczną otrzymywać wystarczającą ilość witaminy D (400 IU/24 h) z innych źródeł, takich jak modyfikowane mieszanki, mleko lub inne źródła pokarmowe.⁶³ Mimo że podawanie witaminy D wydaje się ze wszech miar uzasadnione i roztropne, nadal istnieją kontrowersje dotyczące zalecanej dawki.

Obecnie istnieją dowody na to, że utrzymywanie odpowiedniego stężenia witaminy D podczas ciąży, karmienia, okresu niemowlęcego i dzieciństwa może pomóc w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 1. Nadal jednak nie wiadomo, czy uwarunkowania genetyczne cukrzycy typu 1 zwiększają ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy D, czy też niedobór witaminy D przyczynia się do zwiększenia indywidualnego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1.

Brakuje także badań na poparcie tezy, że witamina D mogłaby zwiększyć skuteczność leczenia cukrzycy typu 1 już po ustaleniu rozpoznania. Jedynie kilka badań interwencyjnych badało wpływ witaminy D na odwracalność cukrzycy typu 1 i nie zakończyły się one sukcesem.⁶²

Podsumowanie i wnioski

Chociaż rola witaminy D w poprawie regulacji stężenia glukozy pozostaje nie do końca wyjaśniona, wydaje się, że stężenie witaminy D ma znaczenie w rozwoju i leczeniu cukrzycy. Prawdopodobnie optymalne stężenie witaminy D w surowicy może różnić się w przypadku osób pozostających w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy, chorych na cukrzycę i osób bez cukrzycy. Według Danescu i wsp.⁶⁴ „zarówno badania z udziałem zwierząt, jak i u ludzi potwierdzają fakt, że

adekwatna suplementacja witaminy D może zmniejszyć częstość występowania cukrzycy typu 1 i typu 2 oraz przyczynić się do poprawy kontroli metabolicznej w cukrzycy. Dokładny mechanizm pozostaje jednak nieznan i wymaga dalszych badań”.

Diabetes Spectrum, Vol. 24, No. 2, 2011, p. 113. Vitamin D and diabetes.

Piśmiennictwo

1. Thatcher TD, Clarke BL: Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic Proc* 86:50–60, 2011
2. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281, 2007
3. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier J: Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1129–1133, 1996
4. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P: Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 17:441–446, 2006
5. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A: Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 19:370–378, 2004
6. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B: Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752–758, 2004
7. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel D: A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 55:234–239, 2007
8. Visser M, Deeg DJH, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766–5772, 2003
9. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED: Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 2:1176–1178, 1989
10. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:179–194, 2005
11. Hanchette CL, Schwartz GG: Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 70:2861–2869, 1992
12. Grant WB: An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94:1867–1875, 2002
13. Grant WG, Garland CF: The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 26:2687–2700, 2006
14. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC: Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 98:451–459, 2006
15. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 62:60–65, 2004
16. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM: Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352:709–710, 1998
17. Hyponen E, Laara E, Jarvelin M-R, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–1503, 2001
18. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50:72–77, 2004
19. Chan TYK: Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 66:476–478, 2000
20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 307:1770–1773, 2006
21. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M: Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 67:237–245, 2004
22. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weirauch G, Maerz W: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 168:1340–1349, 2008
23. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr: Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 57:1595–1603, 2009

24. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr: Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 169: 384–390, 2009
25. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM: Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 44:981–988, 2009
26. Gloth FM III, Alam W, Hollis B: Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 3:5–7, 1999
27. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–693, 2000
28. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J: Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 2:1104–1105, 1989
29. Holick MF: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353–373, 2006
30. Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S–1688S, 2004
31. Yetley EA: Vitamin D and health in the 21st century: an update assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 88:558S–564S, 2008
32. Holick MF: Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 18:266–275, 2005
33. Holick MF, Chen TC: Vitamin D deficiency: a worldwide problem and health consequences. *Am J Clin Nutr* 87 (Suppl.):1080S–1086S, 2008
34. Rifkin J: The role of vitamin D in diabetes. *Pract Diabetol* 28:5–8, 2009
35. Tsiaras WG, Weinstock MA: Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 91:115–124, 2011
36. Holick MF: Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 9: 87–98, 2002
37. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health: Dietary supplement fact sheet: vitamin D [article online]. Available from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed 25 March 2011
38. Mayo Medical Laboratories: Vitamin D testing [article online]. Available from <http://www.mayomedicallaboratories.com/articles/vitaminD/index.html>. Accessed 25 March 2011
39. Institute of Medicine Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C., National Academy Press, 2010
40. Binkley N: Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 92:21–30, 2007
41. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V: Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract* 15:95–103, 2009
42. DeLuca H: Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 66 (Suppl. 2): S73–S87, 2008
43. Veith R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM: Vitamin D poisoning by table sugar. *Lancet* 359:672, 2002
44. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, 2009 [article online]. Available from www.eatlas.idf.org. Accessed 25 March 2011
45. Centers for Disease Control and Prevention: 2011 National diabetes fact sheet [article online]. Available from <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>. Accessed 25 March 2011
46. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV: Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121: 89–90, 2004
47. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS: Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 16:600–608, 2010
48. Von Hurst PR, Sonehouse W, Coad J: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient: a randomized, placebocontrolled trial. *Br J Nutr* 103:549–555, 2010
49. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A: Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 160:87–95, 1999
50. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endo Metab* 92:2017–2029, 2007
51. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB: Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 29:650–656, 2006
52. Scragg R, Sowers MF, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27:2813–2818, 2004
53. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ: Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely prospective study, 1990–2000. *Diabetes* 57:2619–2625, 2008
54. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH: Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 65:225–236, 2010
55. Schwallenberg G: Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Phys* 54:864–866, 2008
56. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ: Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33:1379–1381, 2010
57. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: National Health and Nutrition Examination Survey data: survey operations manuals, brochures, and consent documents: 2003–2006 [article online]. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>. Accessed 25 March 2011
58. Kositsawat J, Gerber BS, Freeman VL, Geraci S: Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults. *Diabetes Care* 33:1236–1238, 2010
59. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC: The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status, and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 51:1391–1398, 2008
60. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–1503, 2001
61. Ziptis CS, Akobeng AK: Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 93:512–517, 2008
62. Gregory JM, Lilley JS, Misfeldt AA, Buscariollo DL, Russell WE, Moore DJ: Incorporating type 1 diabetes prevention into clinical practice. *Clinical Diabetes* 28:61–70, 2010
63. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122:1142–1152, 2008
64. Danescu LG, Levy S, Levy J: Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr* 35:11–17, 2009

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 16

84. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW: Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 40:794–811, 2002
85. Parchman ML, Pugh JA, Romero RL, Bowers KW: Competing demands or clinical inertia: the case of elevated glycosylated hemoglobin. *Ann Fam Med* 5:196–201, 2007
86. Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 20: 1396–1402, 1997
87. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA: The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care* 20:1847–1853, 1997
88. Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, et al: Predictors of health care costs in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:59–64
89. Orszag PR, Ellis P: The challenge of rising health care costs—a view from the Congressional Budget Office. *N Engl J Med* 357:1793–1795, 2007
90. Chamany S, Silver LD, Bassett MT, et al: Tracking diabetes: New York City's A1C registry. *Milbank Q* 87:547–570, 2009
91. Maclean CD, Gagnon M, Callas P, Littenberg B: The Vermont diabetes information system: a cluster randomized trial of a population based decision support system. *J Gen Intern Med* 24:1303–1310, 2009
92. Brown JS, Holmes JH, Shah K, Hall K, Lazarus R, Platt R: Distributed health data networks: a practical and preferred approach to multi-institutional evaluations of comparative effectiveness, safety, and quality of care. *Med Care* 48 (Suppl.):S45–S51, 2010