

©Borgis

*Małgorzata Godziejewska-Zawada¹, Paulina Surowiec²Stężenie 25(OH)D₃ u hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą typu 1Concentration of 25(OH)D₃ in hospitalized patients with type 1 diabetes¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

²Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Bielański, Warszawa

Ordynator Oddziału: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

witamina D₃, pory roku, cukrzyca typu 1

Keywords

vitamin D₃, seasonal variability, type 1 diabetes

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Małgorzata Godziejewska-Zawada
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Wstęp. Witamina D₃ jest hormonem immunomodulacyjnym oraz biorącym udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej. Z doniesień wiadomo, że poziom tej witaminy (mierzony poziomem 25-OH-D₃) jest niski u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Cel pracy. Celem pracy była ocena poziomów witaminy D₃ u hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą typu 1, w porównaniu z grupą kontrolną oraz analiza zależności między poziomami witaminy D₃ a wyrównaniem cukrzycy i porami roku.

Materiał i metody. Wykonano oznaczenia 25-OH-D₃ u osób z cukrzycą typu 1 (n = 33) oraz w grupie kontrolnej (n = 20). Wiek badanych wynosił odpowiednio 44,62 ± 17,74 i 39,30 ± 18,14 roku. Dodatkowo oznaczano TSH, lipidogram oraz obliczano wskaźnik BMI. Porównano poziom witaminy D₃ w zależności od pory roku dla obu grup i zbiorczo. Do badań statystycznych zastosowano test U Manna-Whitneya; korelację określano przy pomocy porządku rang Spearmana. Za poziom istotności statystycznej uznano p < 0,05.

Wyniki. Grupy kontrolna i badana nie różniły się pod względem wieku, wagi, wzrostu, wyników lipidogramu oraz funkcji tarczycy. Stwierdzono istotne statystycznie różnice poziomu witaminy D u wszystkich badanych oraz u osób z cukrzycą typu 1 między III a IV kwartałem roku. W grupie badanej średni poziom 25-OH-D₃ wynosił 15,08 ± 8,37 vs grupa kontrolna 22,65 ± 10,28 i był znacząco statystycznie niższy (p = 0,011). Nie zaobserwowano istotnej korelacji między poziomem witaminy D₃ a pozostałymi oznaczanymi wartościami (HbA1c, wiekiem, wagą, czasem trwania cukrzycy).

Wnioski. Niedobór witaminy D₃ jest częsty w grupie hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą typu 1 – średnio wynosi połowę zalecanego jej stężenia we krwi. U pacjentów z cukrzycą typu 1 wskazana jest substytucja witaminą D₃.

Summary

Introduction. Vitamin D₃ is an immunomodulatory hormone and is involved in the calcium-phosphate economy. It has been reported that the level of this vitamin (as measured by the level of 25-OH-D₃) is low in patients with type 1 diabetes.

Aim. The aim of the study was to evaluate the levels of vitamin D₃ in hospitalized patients with type 1 diabetes compared to the control group and to analyze the correlation between vitamin D₃ levels, diabetes mellitus related parameters and its seasonal variability.

Material and methods. 25-OH-D₃ assays were performed in subjects with type 1 diabetes (n = 33) and in the control group (n = 20). Age of respondents was 44.62 ± 17.74 and 39.30 ± 18.14 respectively. In addition, TSH, lipidogram and BMI were calculated. The vitamin D₃ levels were compared to the time of the year for both groups and collectively. For statistical purposes, the Mann-Whitney U test was used; correlations were determined using Spearman's rank order test. P < 0.05 was considered statistically significant.

Results. The control and study groups did not differ in age, weight, height, lipidogram and thyroid function. There were statistically significant differences in the level of vitamin D in all subjects and in subjects with type 1 diabetes, between 3rd and 4th quarters of the year. In the study group, the mean level of 25-OH-D₃ was 15.08 ± 8.37 vs control group (22.65 ± 10.28), and was significantly lower (p = 0.011). No significant correlation was found between vitamin D₃ levels and other measured values (HbA1c, age, weight, duration of diabetes).

Conclusions. Vitamin D₃ deficiency is common in hospitalized patients with type 1 diabetes – an average of half of its recommended blood concentration. In patients with type 1 diabetes mellitus vitamin D₃ substitution is indicated.

WSTĘP

Liczba zachorowań na cukrzycę typu 2 oraz cukrzycę typu 1 (DM1) w Polsce i na świecie stale rośnie (1). Wciąż poszukuje się nowych czynników, także środowiskowych (2), które mogłyby mieć wpływ na postępujący wzrost zachorowań na cukrzycę. Jednym z czynników mogących przyczyniać się do wzrostu zachorowalności na cukrzycę jest niedobór witaminy D. Badania sugerują, że na świecie blisko miliard osób cierpi na niedobór witaminy D (3).

Witamina D₃ jest ważnym hormonem immunomodulacyjnym oraz biorącym udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej. Z licznych doniesień wiadomo, że witamina D odgrywa rolę w szlakach patogenezы predysponujących do rozwoju cukrzycy typu 2 (przez wpływ na modulowanie insulinowrażliwości oraz funkcję komórek beta trzustki) (4, 5). Są też coraz liczniejsze doniesienia próbujące wyjaśnić możliwy wpływ witaminy D na rozwój i wystąpienie cukrzycy typu 1 (5). Sugeruje się również, że poziom witaminy D determinuje predyspozycję do wystąpienia powikłań cukrzycowych, takich jak nefropatia, neuropatia czy retinopatia (6).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena stężenia witaminy D₃, ocenianego jako stężenie 25-hydroksy-witaminy D₃ (25OHD₃), u hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą typu 1, w porównaniu z grupą kontrolną oraz analiza zależności między poziomami witaminy D₃ a wyrównaniem cukrzycy i porami roku.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy grupy 33 osób hospitalizowanych z powodu niewyrównanej cukrzycy typu 1 w latach 2012-2015 w I Oddziale Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Diabetologii i Zaburzeń Metabolicznych. Grupę badaną stanowiły osoby z cukrzycą typu 1 (n = 33), 21 kobiet i 12 mężczyzn, w wieku 44,62 ± 17,74 roku. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób z innymi schorzeniami endokrynologicznymi (z wykluczeniem osób z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej) w porównywalnym wieku 39,30 ± 18,14 roku. Żadna z osób zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie suplementowała witaminy D. W obu grupach oznaczano poziom witaminy D₃ (25OHD₃) w surowicy krwi z odnotowywaniem pory roku, w którym dokonano pomiaru. Ciężki niedobór witaminy D definiowano jako wartość 0-10 ng/ml, średni niedobór jako 10-20 ng/ml, lekki niedobór jako 20-30 ng/ml (7). Dodatkowo oznaczano lipidogram (cholesterol całkowity, HDL, LDL, triglicerydy) oraz obliczano wskaźnik BMI. Oceniano funkcję tarczycy za pomocą TSH.

Grupy porównywano między sobą przy pomocy testu U Manna-Whitneya w zakresie mierzonych zmiennych. Wyliczono korelacje między zmiennymi dla obu grup przy pomocy korelacji porządku rang Spearmana. Określono statystyki opisowe dla wszystkich zmiennych.

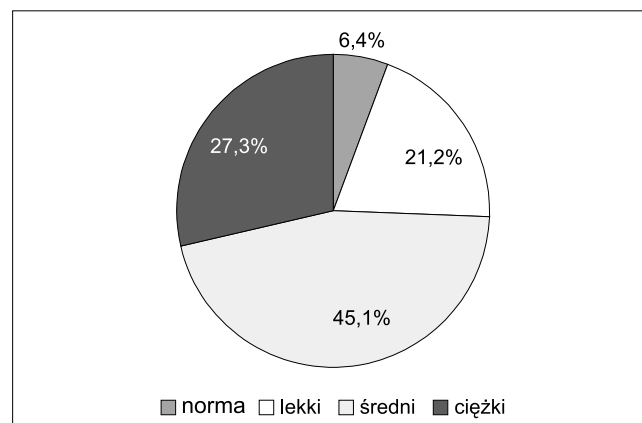
Do obliczeń użyto programu Statistica 11.0. Za poziom istotności statystycznej uznano p < 0,05.

WYNIKI

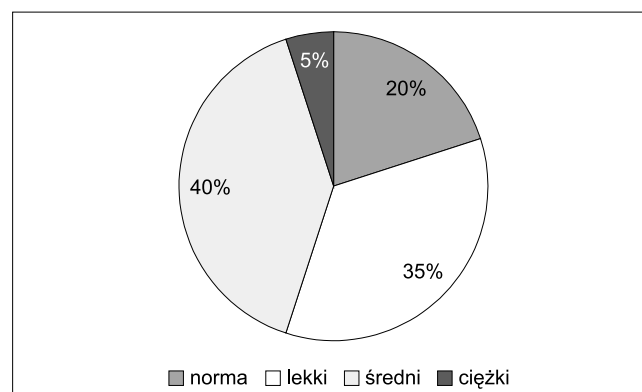
Grupy kontrolna i badana nie różniły się między sobą pod względem wieku, wagi, wzrostu, wyników lipidogramu ani funkcji tarczycy określonej przy pomocy TSH w teście U Manna-Whitneya.

Wykazano istotne statystycznie różnice w poziomie witaminy D₃ pomiędzy obiema grupami. W grupie badanej stężenie 25OHD₃ wyniosło 15,08 ± 8,37 ng/ml, a w grupie kontrolnej 22,65 ± 10,28 ng/ml (p = 0,012). W grupie osób z cukrzycą typu 1 wykazano dodatnią korelację między wiekiem pacjentów a BMI (R = 0,42) oraz odwrotną korelację między poziomem HbA1c a wiekiem (R = -0,38), między HbA1c a czasem trwania cukrzycy (R = -0,50), poziomem HbA1c a wagą (R = -0,71) oraz między poziomem HbA1c a BMI (R = -0,72). Nie zaobserwowano istotnej korelacji między poziomem witaminy D₃ a pozostałymi oznaczanymi wartościami.

W badanej grupie pacjentów z cukrzycą prawidłowe stężenie 25OHD₃ stwierdzono u 6,4%, lekki niedobór u 21,2%, średni u 45,1% i ciężki u 27,3% (ryc. 1). W znacznym kontraście pozostawały wyniki pacjentów z grupy kontrolnej, w której prawidłowy wynik 25OHD₃ stwierdzono u 20% badanych, lekki niedobór u 35%, średni u 40%, a ciężki u 5% (ryc. 2).



Ryc. 1. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłowym poziomem 25OHD₃ oraz niedoborem: lekkim, średnim i ciężkim



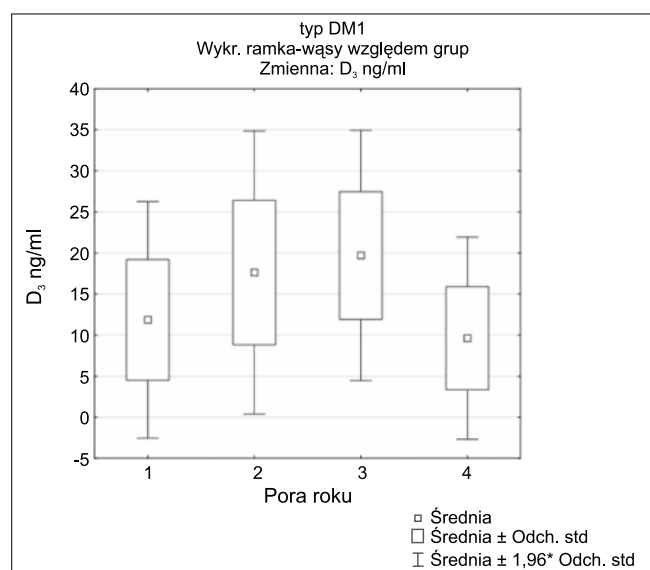
Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grupy kontrolnej i prawidłowym poziomem 25OHD₃ oraz niedoborem: lekkim, średnim i ciężkim

U mężczyzn z cukrzycą typu 1 stwierdzono niższe stężenia 25OHD₃ – średnie stężenie wyniosło 14,1 ng/ml, a u kobiet wyższe – 18,49 ng/ml. Mężczyźni mieli jednocześnie gorsze wyrównanie cukrzycy ze średnią HbA1c – 11,26% w porównaniu z kobietami – 10,7%.

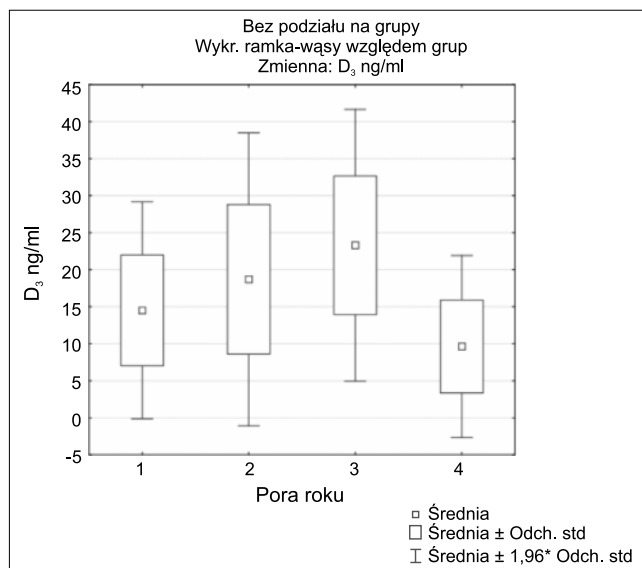
Wykazano istotne statystycznie różnice stężeń witaminy D₃ w grupie osób chorujących na cukrzycę typu 1 między III a IV kwartałem roku (tab. 1, ryc. 3). Zależność tę zaobserwowano również w całej badanej grupie (łącznie osoby z cukrzycą typu 1 i grupa kontrolna) (tab. 2, ryc. 4).

DYSKUSJA

Nawet w tak małej grupie osób (badanie pilotażowe) z cukrzycą typu 1 stwierdzono niższe stężenia 25OHD₃



Ryc. 3. Stężenia 25OHD₃ w poszczególnych kwartałach roku. Istotną różnicę wykazano między III a IV kwartałem



Ryc. 4. Poziom D₃ a pory roku (wszyscy badani). Istotną różnicę wykazano między III a IV kwartałem

Tab. 1. Stężenie 25OHD₃ w zależności od pór roku. Test Kruskala-Wallisa. Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 25OHD₃ (ng/ml) w zależności od badanego kwartału. Wartości oznaczone symbolem * są istotne statystycznie

	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
I kwartał		1,000000	0,080444	0,808616
II kwartał	1,000000		0,993443	0,237261
III kwartał	0,080444	0,993443		0,002487*
IV kwartał	0,808616	0,237261	0,002487*	

w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak w obu grupach średnie poziomy witaminy D₃ były niższe od zalecanych (7), co wskazuje na istotny problem ogólnospołeczny.

Tab. 2. Charakterystyka grupy badanej

Zmienna	Cukrzyca typu 1				Grupa kontrolna			p
	średnia	minimum	maksimum	p	średnia	minimum	maksimum	
Wiek	44,62	19,0	75,0		39,3	17,0	83,0	NS
Waga (kg)	63,87	45,0	108,0		72,6	46,5	119,36	NS
Wzrost (m)	1,67	1,54	1,85		1,66	1,55	1,78	NS
BMI (kg/m ²)	22,77	18,55	32,71		26,32	17,29	40,39	NS
Czas DM1	18,67	0,1	47,0					
HbA1c (%)	10,63	5,1	17,4		5,54	5,0	6,1	p < 0,001
HbA1c M	11,26	5,1	17,4	NS				
HbA1c K	10,7	7,3	16,1					
D ₃ ng/ml	15,08	1,00	31,8		22,65	7,0	42,3	p = 0,011
25OHD ₃ M	14,1	1,0	28,62	NS				
25OHD ₃ K	18,9	5,4	31,8					
Chol. całk.	189,52	116,2	301,66		181,96	120,2	259,57	NS
HDL	58,42	27,00	129,79		61,68	27,69	95,16	NS
LDL	103,67	48,89	192,95		102,08	46,71	180,35	NS
Triglicerydy	137,64	45,81	819,44		97,15	41,17	251,51	NS
TSH	3,07	0,03	33,39		1,54	0,28	2,9	NS

NS – niezamienne statystycznie

Witamina D ze swoim potencjałem immunomodulacyjnym może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób z autoagresji, w tym cukrzycy typu 1. Najlepiej ten problem został ukazany w pracy fińskiej (8), w której oceniano wpływ suplementacji witaminą D₃ dzieci w 1. roku życia obserwowanych w latach 1966-1997 w północnych prowincjach Finlandii: Oulu i Laplandii. Ryzyko względne wystąpienia cukrzycy typu 1 u dzieci regularnie zażywających zalecaną dawkę witaminy D (2000 IU/d) wyniosło 0,22 (0,05-0,89) w porównaniu z tymi, które otrzymywały dawki mniejsze od zalecanych. Podejrzanie krzywicy u dzieci w 1. roku życia zwiększało ryzyko względne wystąpienia cukrzycy typu 1 do RR = 3,0 (1,0-9,0) w porównaniu z tymi dziećmi, u których krzywicy nie podejrzewano.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu EURODIAB – suplementacja witaminą D u dzieci wiązała się z niższym ryzykiem cukrzycy typu 1. Skojarzone ryzyko względne liczone metodą Mantela-Haenszela wyniosło 0,67 (95% CI: 0,53-0,86) (9).

Co ważniejsze, długotrwała obserwacja populacji dzieci w Finlandii wykazała systematyczny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1 powiązany z zaleceniami coraz mniejszej suplementacji witaminą D. Była to obserwacja 14 069 dzieci (7695 chłopców i 6374 dziewczynek) z rozpoznaną cukrzycą typu 1 w latach 1980-2011, z których 3332 przypadki cukrzycy typu 1 rozpoznano między 2006 a 2011 rokiem. Największa częstość zachorowań na cukrzycę typu 1 wystąpiła w 2006 roku i wyniosła 64,9 (95% CI: 59,7-70,3) na 100 000 osób (10). W latach 2005-2011 obserwowano zahamowanie wzrostu zachorowań na DM1. Autorzy uważają, że przyczyny wzrostu zachorowań, a następnie spowolnienie wzrostu zachorowań tkwią w czynnikach środowiskowych, w tym w ilości suplementowanej witaminy D. Od 1950 roku zmniejszono zalecaną dawkę suplementacyjną 10-krotnie (z 4000 do 400 j./dobę). W tym samym czasie nastąpił 5-krotny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1. Dodawanie do żywności witaminy D od 2003 roku prawdopodobnie przyczyniło się do spowolnienia wzrostu zachorowań na DM1. Jednocześnie obserwowane inne czynniki ryzyka (wzrost częstości nadwagi i otyłości u dzieci oraz wzrost częstości zakażeń enterokokowych) wydają się nie mieć wpływu. Wnioski potwierdziło badanie dokumentujące, że wzrost stężenia 25(OH)D₃ u dzieci w Finlandii poprzedzał plateau w częstości zachorowań na cukrzycę typu 1 (11).

Podobne dane do uzyskanych w naszym badaniu przedstawiono w badaniu brytyjskim (12). Osoby z cukrzycą typu 1 miały niższe poziomy 25(OH)D₃ w porównaniu z osobami w tym samym wieku bez choroby. Optymalny poziom 25(OH)D₃ (≥ 75 nmol/l = 30 ng/ml) osiągnęło tylko 4,3% pacjentów z cukrzycą typu 1 zimą i 18,6% latem. Podobnie w naszym badaniu obserwowano zależność stężenia witaminy D₃ od pory roku, choć ze względu na małą grupę badaną (i niewielką liczbę osób hospitalizowanych w miesiącach letnich) zależność statystyczna dotyczyła jedynie III i IV kwarta-

łu roku. Badanie brytyjskie wykazało również zależność między wariantami niektórych genów dla witaminy D a występowaniem DM1. Inne badania, np. badanie duńskie, nie potwierdziły takiej zależności (13).

Dodatkowo, część badań sugeruje zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 u dzieci matek z niedoborami witaminy D (14).

Badania nad stężeniem witaminy D u pacjentów z cukrzycą typu 1 dotyczyły także osób dorosłych. W badaniu szwedzkim, które objęło osoby w wieku 15-34 lat ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 1, rozpoznawaną na podstawie obecności przeciwciał przeciw wyspowych (przeciw komórkom beta, anti-GAD lub tyrozynazie białkowej), poziom 25(OH)D₃ był znamienne niższy u osób z cukrzycą typu 1, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych w porównywalnym wieku i wynosił odpowiednio $82,5 \pm 1,3$ vs $96,7 \pm 2,0$ nmol/l ($p < 0,0001$). Stężenie 25(OH)D₃ obniżyło się w ciągu 8-letniej obserwacji do $81,5 \pm 2,6$ nmol/l; $p = 0,04$. Dodatkowo badanie wykazało, że stężenie 25(OH)D₃ było znamienne niższe u mężczyzn z cukrzycą typu 1 w porównaniu z kobietami z DM1 (15). Mimo iż w naszym badaniu stężenia 25(OH)D₃ były mniejsze u mężczyzn niż u kobiet, ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Wszystkie najniższe stężenia 25(OH)D₃ dotyczyły mężczyzn będących w ciężkim stanie klinicznym i mających długo niewyrównaną cukrzycę. Dlatego różnice w poziomach 25(OH)D₃ między płciami mogą też wynikać (przynajmniej w naszym badaniu) z ciężkości stanu pacjentów hospitalizowanych.

W naszym badaniu średni wiek pacjentów jest większy ze wszystkich dotychczas przedstawionych badań, podobnie jak poziomy 25(OH)D₃ – najniższe. Tak niskie stężenia 25(OH)D₃ mogą częściowo wynikać z faktu mniejszej mobilności na świeżym powietrzu starszej grupy naszych pacjentów, jak również z braku rutynowego stosowania tej witaminy przynajmniej w okresach jesienno-zimowych, związanych z największym niedoborem witaminy.

W części publikacji podejmuje się próby wyjaśnienia zależności między witaminą D a patogenezą i przebiegiem cukrzycy typu 1 i typu 2. Aktywna forma witaminy D zwiększa insulinozależny wychwyt glukozy i zwiększa jej transport dokomórkowy (16), co mogłoby zapobiegać cukrzycy typu 2 i poprawiać wyrównanie w obu typach cukrzycy. W grupie badanych przez nas osób nie zauważono korelacji między stopniem niedoboru witaminy D a poziomami HbA1c. Jednak liczne badania obserwacyjne wykazały, że osoby lepiej wyrównane mają wyższe poziomy witaminy D niż osoby z gorszą kontrolą glikemii. W swoich badaniach Al Sawah i wsp. oraz Lamichhane i wsp. wykazali, że osoby z wyższymi poziomami witaminy D miały niższe poziomy HbA1c (17, 18), a Aljabri i wsp. udowodnili, że uzupełnienie niedoborów witaminy D obniża poziom HbA1c u osób chorujących na cukrzycę typu 1 (19).

Część badań (6) wykazała powiązania między stężeniem 25(OH)D₃ a częstością powikłań o charakterze

mikroangiopatii. Natomiast badanie Joergensena nie wykazało takiej zależności. Stwierdzono natomiast znamienne zwiększenie ryzyka zgonu pacjentów z cukrzycą typu 1 i ciężkim niedoborem witaminy D. Ryzyko zgonu wyniosło 2,7 (1,1-6,7) (w modelu Coxa), po skorygowaniu na czynność nerek, HbA_{1c} i konwencjonalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek, płeć, nadciśnienie, stężenie cholesterolu, palenie) (20).

Niestwierdzenie zależności między stężeniem 25OHD₃ a wyrównaniem cukrzycy w grupie naszych pacjentów może wynikać z małej grupy badanej, jak również z faktu, że badanie objęło jedynie hospitalizowanych pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu niewyrównanej cukrzycy.

Część pacjentów z cukrzycą typu 1 ma zespół poliendokrynologiczny. Biorąc pod uwagę immunomodulatory wpływ tej witaminy, istnieje nadzieja, że dbanie o prawidłową suplementację pozwoliłoby na opóźnienie lub zapobieganie rozwojowi innych, poza cukrzycą, składowych zespołów. Na przykład w Nurses Health Study potwierdzono zmniejszone ryzyko występowania stwardnienia rozsianego w grupie kobiet biorących najwyższe dawki witaminy D. Ryzyko względne (RR) wystąpienia SM u kobiet przyjmujących najwyższe dawki witaminy D na początku badania wyniosło 0,67 (95% CI: 0,40-1,12; p dla trendu = 0,03)

w porównaniu z tymi, które przyjmowały najniższe dawki witaminy D (21).

Oczywiście nie wszystkie badania potwierdzają zależność między zachorowaniem na cukrzycę typu 1 a poziomem 25OHD₃ czy rozwojem mikroangiopatii. Jednak większość metaanaliz wskazuje na korzyści z suplementacji.

WNIOSKI

Niedobór witaminy D₃ jest częsty w grupie hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą typu 1 – w naszej grupie badanej wyniósł średnio połowę zalecanej jej stężenia we krwi. Biorąc pod uwagę stężenia 25OHD₃ zarówno u osób hospitalizowanych z cukrzycą typu 1, jak również niewystarczające stężenia 25OHD₃ w grupie kontrolnej oraz fakt, że osoby chorujące na cukrzycę niejednokrotnie charakteryzują się mniejszą aktywnością fizyczną, co wiąże się z mniejszym odsetkiem czasu spędzanego na świeżym powietrzu, w tym z ekspozycją na słońce, niezbędną jest substytucja w zalecanej dawce 800-2000 j.m./dobę u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 (7). Zgodnie z zaleceniami, substytucja powinna obejmować miesiące od września do maja lub być prowadzona przez cały rok, jeżeli nie jest zapewniona dostateczna synteza skórna w miesiącach letnich.

PIŚMIENNICTWO

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ: Chapter 1: Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(3): 481-497.
2. Rewers M, Ludvigsson J: Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387(10035): 2340-2348.
3. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM: Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrient* 2012; 4: 52-67.
4. Pilz S, Kienreich K, Rutters F et al.: Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13(2): 261-270.
5. Grammatiki M, Rapti E, Karras S et al.: Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 227-241.
6. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK et al.: Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1400-1402.
7. Stanowisko zespołu ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru. *Medycyna Po Dyplomie* 2017 sierpień, wydanie specjalne.
8. 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.
9. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42(1): 51-54.
10. Harjutsalo V, Sund R, Knip M et al.: Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310(4): 427-428. doi: 10.1001/jama.2013.8399.
11. Mäkinen M, Simell V, Mykkänen J et al.: An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): E2353-2356. doi: 10.1210/jc.2014-1455.
12. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al.: Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(5): 1624-1631.
13. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B et al.: No association between type 1 diabetes and genetic variation in vitamin D metabolism genes: a Danish study. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(6): 416-421.
14. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA et al.: Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012; 61(1): 175-178.
15. Littorin B, Blom P, Schölin A et al.: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49(12): 2847-2552. Epub 2006 Oct 27.
16. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C: 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.
17. Al Sawah S, Compber CW, Hanlon AL, Lipman TH: 25-Hydroxyvitamin D and glycemic control: A cross-sectional study of children and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 54-59.
18. Lamichhane A, Crandell JL, Jaacks LM et al.: Longitudinal associations of nutritional factors with glycated hemoglobin in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(6): 1278-1285.
19. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ: Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 2010; 30: 454-458.
20. Joergensen Ch, Hovind P, Schmedes A et al.: Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1081-1085. doi: 10.2337/dc10-2459.
21. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1): 60-65.