

# ЕФЕКТИ НА ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН D ВЪРХУ ВЪГЛЕХИДРАТНАТА ОБМЯНА

*Д. Гавраилова*

*Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – София*

## EFFECTS OF VITAMIN D DEFICIENCY ON CARBOHYDRATE METABOLISM

*D. Gavrailova*

*Faculty of Public Health, Medical University – Sofia*

**Резюме.** *Витамин D се характеризира като регулатор на хомеостазата на костния и минералния метаболизъм. Освен тези класически ефекти върху минералната хомеостаза, 1,25 дихидроксивитамин D осъществява и несkeletal действия, тъй като витамин D-рецептори са открити в различни тъкани, включително мозък, панкреас, дебело черво, имунни клетки и др. Напоследък се предполага, че витамин D може да играе важна роля в развитието на редица заболявания като захарен диабет, хипертония, сърдечно-съдови заболявания, включително в нарастване на сърдечно-съдовия риск. Поради това през последните години вниманието на изследователите е насочено към връзката между дефицита на витамин D и развитието на инсулинова резистентност, захарен диабет и затлъстяване.*

**Ключови думи:** *дефицит на витамин D, инсулинова резистентност, затлъстяване, захарен диабет*

**Summary.** *Vitamin D is characterized as a regulator of homeostasis of bone and mineral metabolisms. In addition to its classical actions on mineral homeostasis, 1,25-dihydroxyvitamin D also has nonskeletal actions, because vitamin D receptors are found in various tissues, including brain, pancreas, colon, as well as immune cells. Recently, researchers suggest that vitamin D may play an important role in the development of many diseases such as diabetes, hypertension, cardiovascular disease, including increased cardiovascular risk. Therefore, in recent years the attention of researchers has focused on the relationship between vitamin D deficiency and the development of insulin resistance, diabetes and obesity.*

**Key words:** *Vitamin D deficiency, insulin resistance, obesity, diabetes mellitus*

Витамин D в организма се набавя от излагането на слънчева светлина, приема на храна и хранителни добавки. Когато кожата е изложена на слънчева ултравиолетова радиация (дължина на вълната 290 до 315 nm), 7-дехидрохолестерол се превръща в превитамин D<sub>3</sub>, който бързо се превръща във витамин D<sub>3</sub> (холекалциферол). Витамин D от кожата и храната се транспортира в кръвта с помощта на витамин D-свързващ протеин (DBP). В черния дроб витамин D се метаболизира от P<sub>450</sub>-витамин D-25-хидроксилаза в 25-хидроксивитамин D – 25(OH)D, който е основен метаболит в кръвта и се използва за определяне на витамин D-статуса на пациента [1, 31, 32].

Витамин D се характеризира като регулатор на костния и минералния метаболизъм. В допълнение към тези класически действия върху минералната хомеостаза 1,25-дихидроксивитамин D има и несkeletal действия, тъй като витамин D-рецептори (VDR) са открити в различни тъка-

ни, включително мозъка, панкреаса, простатата, гърдата, дебелото черво, имунните клетки [21, 32, 41, 51]. Повечето тъкани имат не само витамин D-рецептори, но и 1,25 хидроксилаза – ензим, необходим за конвертирането на 25(OH)D в активна форма – 1,25-дихидроксивитамин D [30]. Затова витамин D може да повлияе на тъкани, които не са включени в калциевата хомеостаза и костния метаболизъм, и да играе важна роля по отношение на сърдечно-съдовия статус и развитието на редица заболявания [14, 55].

Според много автори недостигът на витамин D е рисков фактор за хипертония [52], захарен диабет [10], автоимунни заболявания, както и за различни видове рак [30, 33].

Хиповитаминоза D отдавна се заподозира като рисков фактор за глюкозен интолеранс. Доказано е, че недостигът на витамин D нарушава инсулиновия синтез и секреция в животински модели и при хора [3]. Много от диабетите са с понижени нива

на витамин D, което може да бъде причина за хипергликемия, повишен хемоглобин A<sub>1c</sub>, инсулинова резистентност и прогресия на диабета [39].

Епидемиологични изследвания показват връзка между недостига на витамин D в началото на живота и по-късната поява на диабет тип 1 [43]. В проучване при 50 деца на възраст между 6 и 12 г. с диагностициран захарен диабет тип 1 и 50 здрави деца Borcar и сътр. намират значително по-ниски средни нива на витамин D при пациентите в сравнение с техните контроли [20.02 ± 10.63 ng/ml (50.05 ± 26.57 nmol/l) срещу 26.16 ± 12.28 ng/ml (65,4 ± 30,7 nmol/l), p=0,009]. Двадесет и девет деца (58%) в изследваната група са с недостиг на витамин D (25-OHD ниво < 20 ng/ml или < 50 nmol/l) в сравнение с едва 16 (32%) в контролната група. Авторите заключават, че ниски нива на витамин D има още в началото на захарен диабет тип 1, и подкрепят необходимостта от допълнителни клинични проучвания за бъдеща оценка на ефекта от добавяне на витамин D при пациенти със ЗД 1 [11].

Предполага се, че дефицитът на витамин D играе важна роля и е рисков фактор за развитието на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, като засяга или инсулиновата чувствителност, или β-клетъчна функция, или и двете [18, 20, 23].

Isaia и сътр. в проучване върху 799 амбулаторни постменопаузални жени установяват значително по-ниски 25(OH)D нива (11 ± 9,8 срещу 9 ± 11,3 ng/ml, P < 0.008), както и значително по-висок 25 (OH) D дефицит (< 5 ng/ml) при пациенти с диабет, отколкото индивидите при контролната група (39 срещу 25%) [37]. Тези данни се потвърждават и от по-късни проучвания на G. Targher и сътр., които също констатират по-високо разпространение на хиповитаминоза D при пациенти с диабет (24%; P < 0.001), отколкото при контролите (16%) [58].

K. C. Chiu и сътр. изследват връзката между концентрациите на 25(OH)D, инсулиновата чувствителност и β-клетъчната функция. Те проследяват 126 лица с нормален глюкозен толеранс, при които с помощта на хипергликемичен кламп оценяват индекса на инсулиновата чувствителност (ISI) и първата и втората фаза на инсулинов отговор (1<sup>st</sup>IR и 2<sup>nd</sup>IR) при обременяване със 75 g глюкоза. Техните резултати показват, че при лица с нормален глюкозен толеранс 25(OH)D концентрацията има положителна връзка с инсулиновата чувствителност (P < 0.0001) и отрицателна корелация с 1-ва (P = 0,0045) и 2-ра фаза (P < 0.0001) на инсулиновия отговор. Авторите наблюдават отрицателна корелация между концентрацията на 25(OH)D и плазмената концентрация на глюкоза на гладно (P = 0,0258), на 60 min (P = 0,0011), 90 min (P = 0,0011), и 120 min (P = 0.0007) по време на

ОГТТ. При пациенти с хиповитаминоза D (< 20 ng/ml) има по-голямо разпространение на компоненти на метаболитния синдром, отколкото пациенти без хиповитаминоза D (30% в сравнение с 11%, P = 0.0076). Ето защо според авторите хиповитаминоза D е рисков фактор за диабет тип 2 и метаболитен синдром [18]. Аналогични са и резултатите на авторския колектив на Ford [22], които също намират сигнификантно по-ниска концентрация на 25(OH)D сред пациенти с метаболитен синдром (67,1 nmol/l) в сравнение с тези без метаболитен синдром (75,9 nmol/l) (P < 0.001).

Скоросен доклад от Framingham Heart Study [17] показва значима обратна връзка между 25(OH)D и инсулинова резистентност след корекция за BMI или обиколката на талията. Авторите на доклада изтъкват, че връзката между 25(OH)D и инсулиновата резистентност остава значителна дори и след коригиране за маса на подкожна мазнина, измерена директно чрез компютърна томография. И други автори съобщават за асоциация на хиповитаминоза D с инсулинова резистентност и β-клетъчна дисфункция и подкрепят тезата, че витамин D може да повлияе на хомеостазата на глюкозата или за подобряване на инсулиновата резистентност [10, 42, 44, 51].

През последните години все по-обсъждана е и връзката между дефицита на витамин D и затлъстяването. Въпреки че и двете състояния са широко разпространени в света, все още не е ясна природата на тази връзка [13, 38, 61]. Според някои автори при затлъстяване е увеличено поглъщането на витамин D в мастната тъкан, което води до намаляване на витамин D-статуса при пациентите [9].

Редица изследователи [25, 34, 57] установяват ниски серумни концентрации на витамин D при затлъстели хора и констатират, че нивото на 25(OH)D е в обратна корелация с BMI. При изследване на честотата на дефицит на витамин D сред лица с наднормено тегло и затлъстяване авторски колектив на А.-М. Борисова установява, че тежкия дефицит на витамин D (25(OH)D < 25 nmol/l) е значително по-висок при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално телесно тегло (57,8 срещу 42,2%, p < 0,02) [2]. Според тези, а и според други автори [47] витамин D може да играе протективна роля срещу затлъстяването и инсулиновата резистентност и субституцията с него да допринесе за намаление на наднорменото тегло. Предполагаемите механизми за тези ефекти включват потенциални връзки с подобрения в мускулната маса, регулиране на отделянето на инсулин, променена чувствителност на инсулиновите рецептори и специфични ефекти върху действието на инсулина [59].

Ayasha и сътр. показват, че дефицитът на витамин D намалява инсулиновия оборот при плъ-

хове [5]. Ефект на витамин D върху секрецията на инсулин се наблюдава и при хората. Според А.-М. Borissova и сътр. дефицитът на витамин D<sub>3</sub> може поне отчасти да допринесе за увреждане на секрецията на инсулин и вероятно на действието на инсулина, а суплементацията с витамин D<sub>3</sub> може да бъде елемент в комплексното лечение на захарен диабет тип 2 през зимата [10].

Проведени са редица изследвания за изясняване механизмите на връзката на витамин D с въглехидратната обмяна и секрецията на инсулин. Предполага се, че наследствени генни полиморфизми на витамин D-свързващия протеин, витамин D-рецепторите или витамин D 1 $\alpha$ -хидроксилазния ген могат да повлияят на освобождаването на инсулин и да са причина за потенциалната роля на недостига на витамин D в развитието на инсулиновата резистентност, както и за появата на диабет тип 1 [16, 29, 46, 48, 60].

Доказано е, че витамин D играе роля в развитието и функцията на имунната система. Недостигът на витамин D и други хранителни вещества по време на формиране на имунната система могат да играят ключова роля в развитието на аутоимунни заболявания като захарен диабет тип 1, мултипла склероза, системен лупус еритематодес [24, 40, 53]. 1,25-дихидроксивитамин D не само подобрява инсулиновата чувствителност на целевите клетки (черен дроб, скелетна мускулатура и мастна тъкан), но и предпазва  $\beta$ -клетките от вредните имунни атаки, от една страна, директно чрез своите действия върху  $\beta$ -клетките, а от друга страна, и непряко, като действа на различни имунни клетки, включително възпалителни макрофаги, дендритни клетки, както и на Т-клетките. Макрофагите, дендритните клетки, Т- и В-лимфоцитите могат да синтезират 1,25-дихидроксивитамин D, като всичко това допринася за модулиране и регулиране на местните имунни реакции [43, 45, 56].

Инсулиновата резистентност е свързана със системното възпаление, но повишените цитокини могат да играят роля в  $\beta$ -клетъчната дисфункция и чрез задействане на  $\beta$ -клетъчна апоптоза. Няколко проучвания подкрепят ролята на витамин D като противовъзпалително средство [6, 19, 27, 54]. Смята се, че витамин D може да подобри чувствителността към инсулина и да насърчи  $\beta$ -клетъчната преживяемост чрез потискане освобождаването на провъзпалителни цитокини [28, 59] и модулация на възпалителните реакции [15].

Освен генните полиморфизми, имуномодулиращата и противовъзпалителната функция на витамин D са предложени и няколко други механизма за обясняване въздействието на витамин D върху инсулиновата резистентност.

Известно е, че витамин D оказва преки и косвени ефекти върху  $\beta$ -клетъчната функция на пан-

креаса. Прекият ефект е директното свързване на витамин D с  $\beta$ -клетъчните витамин D-рецептори и стимулиране на изразяването на инсулиновите рецептори като по този начин се повишава инсулиновата реакция за глюкозен транспорт [42]. Косвеният ефект се осъществява чрез неговата роля в регулирането на извънклетъчния калций и калциев поток в  $\beta$ -клетките [51].

Стимулиращият ефект на витамин D върху секрецията на инсулин се осъществява само когато има адекватни нива на калций. Следователно промени в калциевия поток може да оказват неблагоприятен ефект върху  $\beta$ -клетъчната функция. Установено е, че глюкозостимулираната секреция на инсулин е по-ниска при плъхове с дефицит на витамин D и хипокалциемия, когато хипокалциемията не е била коригирана [7].

Витамин D-дефицитът води до повишени нива на паратиреоиден хормон (PTH) [32]. PTH може да посредничи за инсулинова резистентност чрез намаляване на усвояването на глюкоза от черния дроб, мускулите и мастните клетки, посредством намаляване броя на глюкозните транспортери (GLUT1 и GLUT4) в клетъчните мембрани, потискане отделянето на инсулин и инхибиране на инсулиновата сигнализация, а лечението с PTH намалява инсулин-стимулирания транспорт на глюкозата в остеобластите [59].

Насищането на организма с витамин D и коригирането на витаминния дефицит води до подобряване на глюкозния клирънс и секрецията на инсулин *in vivo*, независимо от хранителните фактори и преобладаващите плазмени концентрации на калций и фосфор. Според Р. М. Bourlon и сътр. синтезът на множество белтъци *de novo* се редуцира по време на недостиг на витамин D и постепенно се възстановява при насищане с витамин D в лангерхансовите острови при плъхове. Витамин D не само улеснява капакитета на биосинтез на  $\beta$ -клетките, но също така ускорява превръщането на проинсулина в инсулин [12].

В голямо изследване върху 10 366 деца във Финландия, колектив на Е. Nurpponen [35] демонстрира, че 2000 IU витамин D на ден по време на първата година от живота може да намалят риска от диабет тип 1 с около 80%.

Alvarez и сътр. проследяват хранителния прием, индекса на инсулинова чувствителност (SI), инсулиновата резистентност (HOMA-IR) и телесния състав при 115 афроамерикански (AA) и 137 евроамерикански (EA) здрави пременопаузални жени. Те установяват, че приемът на витамин D е положително свързан със SI ( $P = 0.05$ ) и обратно-пропорционално свързан с HOMA-IR ( $P = 0.007$ ) при AA, и отношенията зависят от възрастта, общото количество на мазнините в тялото, енергийния прием и процентното съотношение на мазнини в диетата. Приемът на витамин D не е бил значително свързан с индекса на инсулиновата чувствител-

ност/резистентност при EA ( $P = 0.74$  за SI и  $P = 0.85$  за HOMA-IR). Подобно на витамин D, приемът на калций с храната е свързан с SI и HOMA-IR сред AA, но не и при EA. Авторите смятат, че насърчането на приема на витамин D и калций може да бъде практическо средство за понижаване на риска от диабет тип 2 при AA. Според тях са необходими допълнителни изследвания за потвърждаване на инсулин-сенсibiliзиращо действие на витамин D и калций в други популации, за да се определи дали тези ефекти са чернодробни или периферни, да се идентифицират независимите ефекти на витамин D и калций, както и да се определят механизмите, опосредстващи потенциални етнически различия във връзката на витамин D и калций с инсулиновата чувствителност [4].

Неотдавна P. R. von Hurst и сътр. провеждат рандомизирано, контролирано, двойносляпо проучване при жени с инсулинова резистентност – (HOMA1)  $> 1,93$  и серумни 25(OH)D концентрация  $< 50$  pmol/l. В продължение на 6 месеца ежедневно авторите добавят 100  $\mu$ g (4000 IU) витамин D<sub>3</sub> ( $n = 42$ ) или плацебо ( $n = 39$ ). В края на проучването те отчитат значителни подобрения в инсулиновата чувствителност ( $P = 0.003$ ) и инсулиновата резистентност ( $P = 0.02$ ), а инсулинът на гладно намалява в групата с добавка на витамин D, в сравнение с плацебо ( $P = 0.02$ ). Не е установена промяна в C-пептида в групата с добавка на витамин D. Инсулиновата резистентност е най-подобнена, когато серумният 25(OH)D достигне нива над или равни на 80 pmol/l [61]. В друго изследване върху 83 779 жени се прави извод, че комбиниран дневен прием на  $> 1200$  mg калций и 800 IU витамин D е свързан с 33% по-нисък риск от диабет тип 2 в сравнение с прием на  $< 600$  mg на калций и 400 IU витамин D [50].

К. С. Chiu и сътр. [18], установяват, че увеличаването на 25(OH)D от 10 на 30 ng/ml подобрява инсулиновата чувствителност с 60%. Това подобрение на инсулиновата резистентност може да доведе до намаляване на обременяването на  $\beta$ -клетките и да се обърне в нарушен глюкозен толеранс. Освен това 60% подобрение на инсулиновата чувствителност, в резултат на витамин D терапия показва, че това лечение е по-мощно от лечението с Troglitazone или метформин (съответно 54% и 13% подобрение на инсулиновата чувствителност) [36]. Според авторите умерен ефект на витамин D върху инсулиновата чувствителност при отделни лица може да се превърне в значителен ефект сред населението като цяло, защото високата честота на хиповитаминоза D сред голяма част от населението носи риск от диабет тип 2 и метаболитен синдром. Според Takiishi и сътр. оптималните концентрации на витамин D за намаляване на инсулиновата резистентност са от 80 до 119 pmol/l, което е още едно доказателство за увеличение на препоръчаните адекватни

нива [56]. Повечето епидемиологични проучвания върху връзката между нивото на 25(OH)D, от една страна, и сърдечно-съдовите заболявания [41], рака [26], диабета [10], от друга страна, показват, че при серумно ниво на 25(OH)D между 75 и 110 pmol/l, рискът от тези заболявания е най-нисък [8].

В метаанализ за оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови нарушения J. Parker и сътр. констатира, че в групата пациенти с най-високи нива на серумен 25(OH)D се отчита намаляване с 43% на сърдечно-съдовите нарушения, независимо от индивидуалния кардиометаболитен статус или дизайна на изследването. Според изследователите, високите нива на витамин D сред населението на средна и по-висока възраст са свързани със значително намаляване на сърдечно-съдовите заболявания, диабет тип 2 и метаболитен синдром. В 9 проучвания авторите откриват съществено намаляване на риска от диабет – с 55%, в 16 изследвания – намаление с 33% на риска от сърдечно-съдови заболявания, и в 8 проучвания намаление с 51% на метаболитния синдром, свързани с висока серумна витамин D концентрация [49].

Въпреки тясната връзка между витамин D и човешкото здраве дефицитът на витамин D не е широко признат като проблем както от лекари, така и от пациенти. Настоящи и бъдещи проучвания за по-добро разбиране механизмите на влияние на витамин D и свързаните с него паратхормон и калций върху инсулиновата резистентност и хомеостазата на глюкозата биха довели до разработването на превантивни стратегии за предотвратяване на социалнозначими заболявания (като захарен диабет, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания). Суплементацията с витамин D може да бъде рентабилен бъдещ подход за подобряване на метаболитното здраве на хората.

#### Библиография

1. Борисова, А.-М., А. Шинков, Й. Влахов и др. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация  $\geq 20$ -80 години. – *Ендокринология*, **17**, 2012, № 3, 122-134.
2. Борисова, А.-М., А. Шинков, Й. Влахов и др. Честота на дефицит на витамин D сред лицата с наднормено тегло и затлъстяване. – *Ендокринология*, **17**, 2012, № 3, 158-166.
3. Николова, М. Ролята на дефицита на витамин D в патогенезата на захарния диабет. – *Наука Диететика*, **3**, 2011, № 3, 9-13.
4. Alvarez, J. A. et al. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. – *Nutrition and Metabolism*, **7**, 2010, 28 doi:10.1186/1743-7075-7-28/
5. Aysha I., T.S. Bala, C.V. Reddy et N. Raghuramulu. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. – *Diabetes Nutr. Metab.*, **14**, 2001, № 78-84.
6. Baker, R. G., M. S. Hayden et S. Ghosh. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease. – *Cell Metabolism*, **13**, 2011, № 1, 11-22.
7. Beaulieu, C., R. Kestekian, J. Havrankova et M. Gascon-Barre. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. – *Diabetes*, **42**, 1993, № 1, 35-43.
8. Bischoff-Ferrari, H. A. et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. – *Osteopor. Int.*, **21**, 2010, 1121-1132.
9. Blum, M. et al. Vitamin D3 in fat tissue. – *Endocrine*, **33**, 2008, № 1, 90-94.
10. Borissova, A.-M., T. Tankova, G. Kirilov, L. Dakovska et R. Kovacheva. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. – *Int. J. Clin. Practice*, **57**, 2003, № 4, 258-261.

11. Borkar, V. V., V. S. Devidayal et A. K. Bhalla. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. – *Pediatric Diabetes*, **11**, 2010, № 5, 345-350.
12. Bourlon, P. M., A. Faure-Dussert et B. Billaudel. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. – *J. Endocrinol.*, **162**, 1999, 101-109.
13. Brock, K. et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. – *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **121**, 2010, № 1-2, 462-466.
14. Catharine, R.A. et al. The 2011 Report of Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of medicine: What Clinicians Need to Know. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 2011, № 1, 53-58.
15. Chagas, C. E. A. et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. – *Nutrients*, **4**, 2012, № 1, 52-67.
16. Chang, T. J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. – *Clin. Endocrinol.*, **52**, 2000, № 5, 575-580.
17. Cheng, S. et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. – *Diabetes*, **59**, 2010, 242-248.
18. Chiu, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. – *Am. J. Clin. Nutr.*, **79**, 2004, № 5, 820-825.
19. Cohen-Lahav, M. et al. Vitamin D decreases NF $\kappa$ B activity by increasing I $\kappa$ B $\alpha$  levels. – *Nephrol. Dial. Transpl.*, **21**, 2006, № 4, 889-897.
20. Deleskog, A. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. – *Diabetologia*, **55**, 2012, 1668-1678.
21. Dusso, A. S., A. J. Brown et E. Slatopolsky. Vitamin D. – *Am. J. Physiol.*, **289**, 2005, № 1, F8-F28.
22. Ford, E. S. et al. Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome – Among U. S. Adults. *Diabetes Care*, **28**, 2005, № 5, 1228-1230.
23. Forouhi, N. G. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. – *Diabetologia*, **55**, 2012, № 8, 2173-2182.
24. Gelfand, J. M. et al. Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis. – *Neurology*, **76**, 2011, № 21, 1824-1830.
25. Gilbert-Diamond, D. et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. – *Am. J. Clin. Nutr.*, **92**, 2010, № 6, 1446-1451.
26. Giovannucci, E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. – *Ann. Epidemiol.*, **19**, 2009, 84-88.
27. Giulietti, A. et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. – *Diab. Res. Clin. Pract.*, **77**, 2007, № 1, 47-57.
28. Gysemans, C. A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. – *Endocrinology*, **146**, 2005, № 4, 1956-1964.
29. Hirai, M. et al. Variations in vitamin D-binding protein (group-specific component protein) are associated with fasting plasma insulin levels in Japanese with normal glucose tolerance. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, № 5, 1951-1953.
30. Holick, M. F. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. – *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, **9**, 2002, 87-98.
31. Holick, M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. – *J. Clin. Invest.*, **116**, 2006, № 8, 2062-2072.
32. Holick, M. F. Medical progress: Vitamin D deficiency. – *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2007, № 3, 266-281.
33. Holick, M. F. Calcium plus vitamin D and risk of colorectal cancer. – *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2006, 2287-2288.
34. Hultin, H., E. Katarina, M. Sundbom et P. Hellman. Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity. – *Endocrine Research*, **95**, 2010, № 8, 3973.
35. Hypponen, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. – *Lancet*, **358**, 2001, 1500-1503.
36. Inzucchi, S. E. et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. – *N. Engl. J. Med.*, **338**, 1998, 867-872.
37. Isaia, G., R. Giorgino et S. Adami. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. – *Diabetes Care*, **24**, 2001, № 8, 1496.
38. Jorde, R. et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxy vitamin D and body mass index: the Tromsø Study. – *Eur. J. Nutr.*, **49**, 2010, № 7, 401-407.
39. Ju, D. Vitamin D and Diabetes. – *J. Korean Diabetes*, **12**, 2011, № 2, 104-108.
40. Kamen, D. L. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. – *Autoimm. Rev.*, **5**, 2006, № 2, 114-117.
41. Kendrick, J. et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. – *Atherosclerosis*, **205**, 2009, № 1, 255-260.
42. Maestro, B. et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness. – *J. Endocr.*, **47**, 2000, № 4, 383-391.
43. Mathieu, C. et K. Badenhop. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. – *ess for glucose transport in U-937 human promonocytic cells.* – *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **16**, 2005, № 6, 261-266.
44. Mathieu, C. et al. Vitamin D and diabetes. – *Diabetologia.*, **48**, 2005, № 7, 1247-1257.
45. Mathieu, C. et L. Adorini. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. – *Trends in Molecular Medicine*, **8**, 2002, № 4, 174-179.
46. Oh, J. Y. et E. Barrett-Connor. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo study. – *Metabolism*, **51**, 2002, № 3, 356-359.
47. Ortega, R. M. et al. Preliminary data about the influence of vitamin D status on the loss of body fat in young overweight/obese women following two types of hypocaloric diet. – *Br. J. Nutr.*, **100**, 2008, № 2, 269-272.
48. Pani, M. A. et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to 1 diabetes in Germans. – *Diabetes*, **49**, 2000, № 3, 504-507.
49. Parker, J. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. – *Maturitas*, **65**, 2010, № 3, 225-236.
50. Pittas, A. G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. – *Diabetes Care*, **29**, 2006, № 3, 650-656.
51. Pittas, A. G. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 2007, № 6, 2017-2029.
52. Pittas AG et al. Meta-Analyses of Blood Pressure effects of vitamin D: Systolic Blood Pressure reductions of 2-6 mm Hg. – *Ann. Int. Med.*, **152**, 2010, 307-314.
53. Ritterhouse, L. L. et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. – *Ann. Rheum. Dis.*, **70**, 2011, № 9, 1569-1574.
54. Sadeghi, K et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. – *Eur. J. Immunol.*, **36**, 2006, № 2, 361-370.
55. Souberbielle, J. C. et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. – *Autoimmun. Rev.*, **9**, 2010, 709-715.
56. Takiiishi, T. et al. Vitamin D and diabetes. – *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **39**, 2010, № 2, 419-446.
57. Tamer, G. et al. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? – *Endocrinol. Pol.*, **63**, 2012, № 3, 196-201.
58. Tarzger, G. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. – *Clin. Endocrinol.*, **65**, 2006, № 5, 593-597.
59. Teegarden, D. et S. S. Donkin. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. – *Nutr. Res. Rev.*, **22**, 2009, № 1, 82-92.
60. Uitterlinden, A. G. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. – *Gene*, **338**, 2004, № 2, 143-156.
61. Von Hurst, P.R., W. Stonehouse et J. Coad. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient: a randomised, placebo-controlled trial. – *Br. J. Nutr.*, **28**, 2009, 1-7.
62. Wortsman, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. – *Am. J. Clin. Nutr.*, **72**, 2000, № 3, 690-693.
63. Zhang, R., D. P. Naughton. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. – *Nutr. J.*, **9**, 2010, 65.

✉ Адрес за кореспонденция:  
 Д-р Даниела Гавраилова  
 Факултет „Обществено здраве“  
 Медицински университет  
 ул. „Бяло море“ 8  
 1527 София  
 ☎ 02 9432-219