

Комісаренко Ю.І.,  
Курченко А.І.,  
Антоненко О.В.

## РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ D3 НА ПОКАЗНИКИ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ПОЄДНАННЯМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме:** Представлені дані про рівень фонові концентрації цитокінів - Th1- профіля (INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-12) та Th2 - профіля (IL-4, IL-5), а також IL-10 та IL-17 у хворих з поєднаною ендокринною патологією до та після використання препаратів вітаміну D3. Результати дослідження свідчать про наявність дисбалансу в імунному статусі пацієнтів, що достовірно змінюється після проведення лікування препаратами вітаміну D3

**Ключові слова:** вітамін D3, цукровий діабет типу 1 та 2 в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL4, IL-5, а також IL-10 та IL-17.

Традиційна характеристика вітаміну D3 як гормона-регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D3 та їх синтез у клітинах нетрадиційних для цього вітаміну органів та тканин передбачає більш широкий спектр фізіологічного ефекту вітаміну.

Дефіцит вітаміну D є загальною та достатньо розповсюдженою проблемою, що має виражені клінічні наслідки. За даними James W.P.T., 2008, що були опубліковані в ж. *Nutrition Rev.*, у світі нараховується 1 біліон людей, які мають дефіцит та недостатність вітаміну D3.

Поєднана ендокринна патологія залишається важливою медико-соціальною проблемою насамперед внаслідок її високої поширеності та тяжкості ускладнень, що виникають. Неприятлива епідемічна тенденція відносно до поліендокринопатій є дуже актуальною для нашої країни, особливо з урахуванням наслідків Чорнобильської катастрофи. У перше десятиліття після аварії переважними були поєднання цукрового діабету з дифузним токсичним зобом, а згодом значно зросло поєднання цукрового діабету з тиреоїдитами, в осіб старшого віку – з вузлуотворенням у щитовидній залозі. За останні 20 років спостерігається постійне зростання поєднання ендокринних захворювань (ПЕЗ).

Поєднання ендокринних захворювань - це первинне ураження двох, або більше, ендокринних залоз, що часто поєднується з різними не ендокринними захворюваннями. ПЕЗ – патологія двох ендокринних залоз, зокрема, острівцево-

го апарату підшлункової залози, (цукровий діабет) і захворювань щитоподібної залози. Ця форма полігландулярного синдрому є найбільш поширеною в практиці лікарів ендокринологів [1,2].

Цукровий діабет 1 і 2 типу, як і автоімунний тиреоїдит останнім часом є найбільш поширеними захворюваннями в ендокринологічній практиці, а в регіонах "Чорнобильського сліду" мають постійну тенденцію до прогресування.

За провідними механізмами розвитку імунно-ендокринну патологію можна розділити на 2 групи. Одну складають ендокринопатії, обумовлені автоімунною деструкцією гормон-секретуючих клітин. Друга представлена дисрегуляторними синдромами, коли автоімунний процес супроводжується стимуляцією або навпаки, блокадою ендокринної функції. Рідкісним варіантом патогенезу, характерним переважно для вторинних імунноендокринних синдромів, є пряма гормоноподібна дія медіаторів імунних реакцій, які в надлишку секретуються імуннокомпетентними клітинами при їх подразненні чи ураженні [3,4].

Автоімунний полігландулярний синдром характеризується наявністю автоімунного тиреоїдного захворювання у комбінації з іншим автоімунним порушенням, у тому числі ендокринопатією. Даний тип синдрому може складатися принаймні з трьох клінічних комбінацій: варіант – поєднання автоімунної тиреоїдної патології з цукровим діабетом; варіант – наявність автоімунних шлункових порушень (поява антитіл до парієтальних клітин) та автоімунної тиреоїдної патології; варіант – будь-яке інше органоспецифічне автоімунне захворювання, наприклад, міасте-

нія з автоімунним тиреоїдним захворюванням.

В останні роки велика увага дослідників приділяється з'ясуванню ролі вітамінів у регуляції імунної системи організму. Особливо інтенсивно накопичуються дані про участь у цьому процесі активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub>. Вітамін D<sub>3</sub> отримав постійно зростаючу увагу дійсно завдяки його плеотропній дії на багато хронічних захворювань – рак, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, автоімунні та неврологічні захворювання. Оpubліковані дані, що свідчать про його вплив на більше ніж 900 генів [5].

Важливість регуляторного впливу вітаміну D на клітини імунної системи отримує дедалі зростаючу високу оцінку в перебігу останніх 10 років у зв'язку з відкриттям рецепторів (VDR) і ключа до вітаміну D метаболізующих ферментів, що експресуються клітинами імунної системи. Дослідження на тваринах, ранні епідеміологічні та клінічні спостереження підтвердили потенційну роль вітаміну D у підтримці збалансованого імунного статусу.

Вітамін D належить родині стероїдних гормонів і має їх ядерний рецептор. Важливою функцією вітаміну D<sub>3</sub> є регулювання кальцієвого гомеостазу і, отже, підтримка структури кістки. Виявлення рецепторів до вітаміну D (VDR) в клітинах імунної системи і присутність 1 $\alpha$ 25 (OH)вітамін D<sub>3</sub>-гідроксилази в дендритних клітинах (ДК) і макрофагах свідчить про те, що місцево виробляється 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, який має регуляторні ауто-і паракринні властивості на місці запалення. Для синтезу активних форм вітаміну D<sub>3</sub> необхідна 1-гідроксилаза, яка каталізує конверсію 25 (OH) D<sub>3</sub> в 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Дія 1,25 (OH) <sub>2</sub>D<sub>3</sub> опосередковується зв'язуванням з рецептором VDR, який діє як фактор транскрипції, що модулює експресію генів тканина специфічним чином. Рецептор VDR є членом суперсемі стероїд / гормон ядерного транскрипційного чинника і конституційно пред-

ставлений у різних імунних клітинах. На Т-клітинах, в період зниження їх активності, експресується низька кількість VDR, що регулюється наступною активацією. Відзначено, що активна форма вітаміну D - 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, має імуносупресивну дію і впливає на патогенез Тхелпер 1 - опосередкованих автоімунних захворювань, включаючи автоімунні запальні захворювання кишечника і експериментальний автоімунний енцефаломієліт [6].

Класичною функцією вітаміну D - є збільшення всмоктування кальцію в кишечнику, регулюючи деякі транспортні білки в тонкому кишечнику. Однак, інші клітини, включаючи клітини імунної системи, володіють 1 $\alpha$ -ОНазою і VDR і, таким чином, можуть синтезувати гормональну форму вітаміну D з циркулюючого 25 (OH) D і, у зв'язку з цим важливо відзначити, що екстрацелюлярна 1 $\alpha$ -гідроксилаза діє інакше у відповідь на паратгормон, кальцій і фосфор, ніж ниркова 1 $\alpha$ -гідроксилаза. Зокрема, екстрацелюлярна 1-гідроксилаза не регулюється паратгормоном і, тому, секреція 1,25 (OH)<sub>2</sub>D залежить від концентрації субстрату - 25 (OH) D. Визначення рівня 25 (OH)D вважається індикатором стану забезпеченості організму вітаміном D [7].

Встановлено, що вітамін D<sub>3</sub> приймає участь в проліферації і диференціації клітин багатьох органів і тканин, в процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [8]. Відомим є той факт, що низький рівень вітаміну D<sub>3</sub> сприяє розвитку низки автоімунних захворювань, в тому числі асоціюється з автоімунним тиреоїдитом. Епідеміологічні дослідження довели, що вітамін D-дефіцитний статус сприяє розвитку цукрового діабету типу 1 та типу 2 [9,10]. Недостатня забезпеченість вітаміном D<sub>3</sub> визначається різними ступенями зниження рівня вітаміну D<sub>3</sub>, що представлено нижче [11].

**Таблиця 1.** Оцінка забезпеченості організму вітаміном D залежно від вмісту 25(OH)D<sub>3</sub> в крові (Gomes et al, 2003)

Вміст 25(OH) <sub>2</sub> у сироватці крові		Діагноз
нг/мл	нмоль/л	
>40	>100	Оптимальний рівень забезпеченості
30 – 40	75 – 100	Доклінічний латентний D гіповітаміноз
20 – 30	50 – 75	D-вітамінна недостатність
<20	<50	Вітамін D дефіцит
>80	>200	D гіповітаміноз

**Метою** нашого дослідження було визначення рівня фонові концентрації цитокинів у хворих з поєднаною ендокринною патологією до та у разі використання препаратів вітаміну D<sub>3</sub>.

#### Матеріали і методи

Нами були проаналізовані дані досліджень хворих з поєднаною ендокринною патологією: цукровий діабет (ЦД) типу 1 і 2 та автоімунний тиреоїдит (АІТ) віком 20 років. Пацієнти проходили лікування в стаціонарних відділеннях міського Центру ендокринології та обміну речовин

Обстежені хворі з ЦД 1 та 2-го типу у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом мали знижений рівень вітаміну D<sub>3</sub> та склали дві групи по 30 пацієнтів відповідно. Пацієнти обстежувались до та після лікування препаратами вітаміну D<sub>3</sub>. Всім хворим визначався рівень цитокинів Th1- профіля (ІНФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), Th2 - профіля (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17.

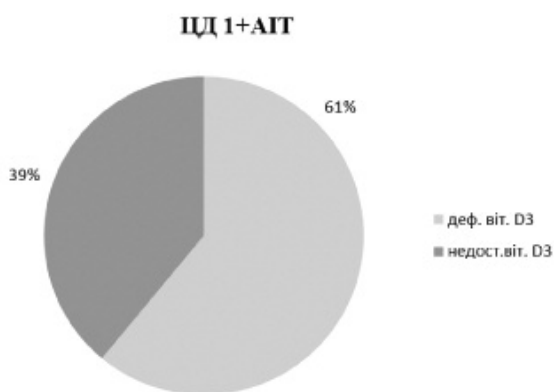
Аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P), середніх величин (середньої арифметичної - X) та оцінки їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення -  $\sigma$ ).

Оцінка статистичної значимості різниці між порівнюваними групами за досліджуваними показниками проводилась з використанням критерія Вілкоксона-Манна-Уїтні.

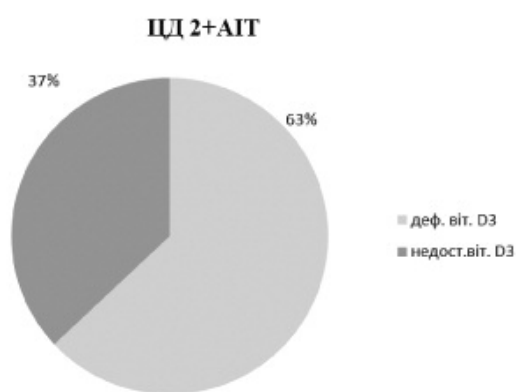
Статистична значимість результатів оцінювалась при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результати та обговорення.** Результати досліджень (рис.1.) свідчать про те, що серед обстежених хворих на цукровий діабет типу 1 у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом у 61% мали виражений дефіцит вітаміну D<sub>3</sub>, а інші пацієнти цієї групи у 39% недостатність вітаміну D<sub>3</sub>. Середній рівень 25(OH)D<sub>3</sub> склав  $35,9 \pm 8,5$  нмоль/мл. На відміну від пацієнтів вищезазначеної групи, а це хворі з ЦД типу 2 у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом (рис.2) та середнім рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> -  $33,6 \pm 6,5$  нмоль/мл, мали у 63% дефіцит вітаміну D<sub>3</sub>, а в 37%- недостатність вітаміну D<sub>3</sub>. Тобто, у пацієнтів з цукровим діабетом типу 1 показники рівня вітаміну D<sub>3</sub> були вище за показники за цукрового діабету типу 2 у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Ці показники є дуже низьким, враховуючи на те, що нормальний рівень вітаміну D<sub>3</sub> вважається вище за 100 нмоль/л. У разі зниження цього показника нижче 75 нмоль/л зменшуються захисні функції організму і відбувається загострення хронічних захворювань. Дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> (нижче 50 нмоль/л) веде до стійкого порушення мінерального, вуглеводного та ліпідного обмінів і може викликати значні порушення в імунному статусі людини [11]. Це унеможливило ефективне лікування як цукрового діабету, так і автоімунного тиреоїдиту і стає додатковим фактором прогресування ускладнень.

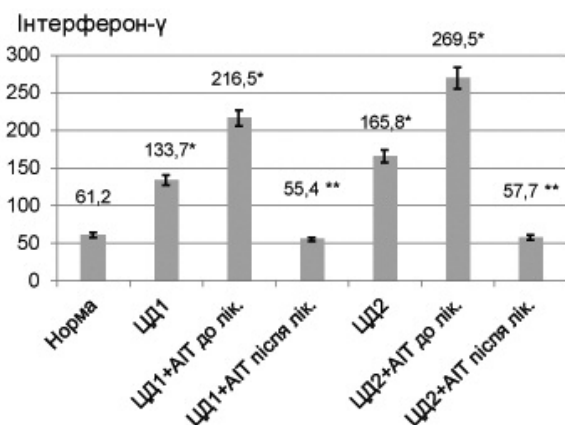
З метою вивчення нормалізуючого впливу вітаміну D<sub>3</sub> на перелічені вище процеси всім пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів та у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом додатково до традиційної цукрознижуючої терапії призначався препарат вітаміну D<sub>3</sub>.



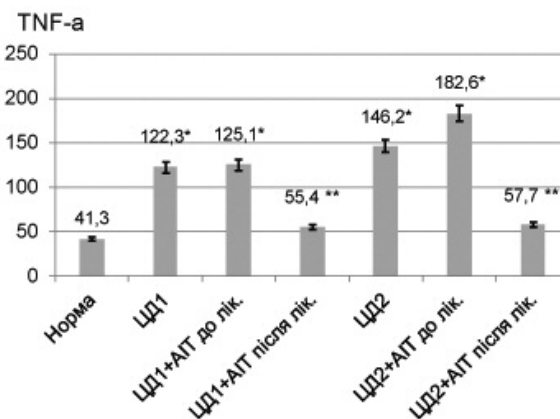
**Рис.1.** Структура рівня забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub> хворих на поєднану ендокринну патологію - ЦД 2 із АІТ.



**Рис.2.** Структура рівня забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub> хворих на поєднану ендокринну патологію - ЦД 2 із АІТ.



**Рис. 3.** Оцінка співвідношення рівня цитокіну (ІНФγ) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> та після використання препаратів вітаміном D<sub>3</sub> (\* р<sub>норма</sub>= 0.0001, \*\* р<sub>після лік.</sub> = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).



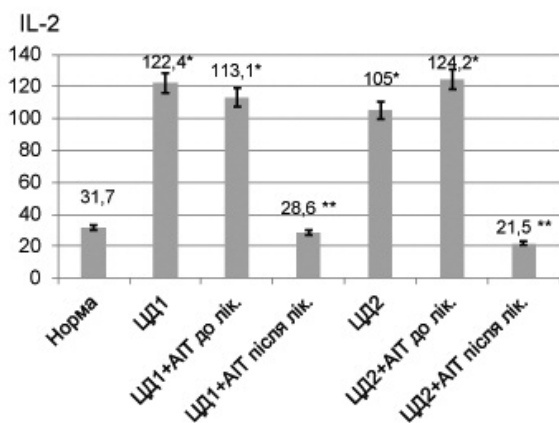
**Рис.4.** Оцінка співвідношення рівня цитокіну (TNFα) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> та після використання препаратів вітаміном D<sub>3</sub> (\* р<sub>норма</sub>= 0.0001, \*\* р<sub>після лік.</sub> = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Використовувалася схема призначення препарату (аквадетрим або відеїн) двома курсами (2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день, залежно від ступеня важкості захворювань та вихідного рівня 25(OH)D<sub>3</sub>.

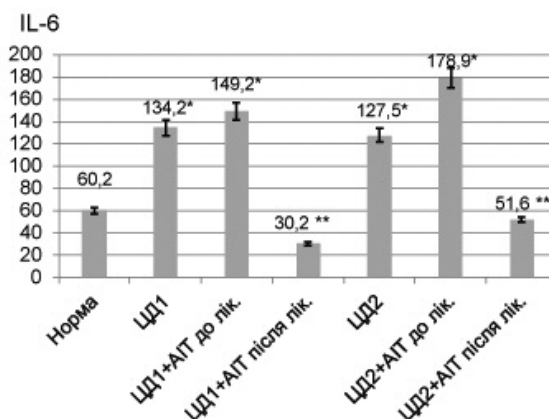
Як свідчать данні представлені на рис. 1- 9, у хворих на цукровий діабет типу 1 та у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі зниженого рівня в крові вітаміну D<sub>3</sub> визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th1- про-

філя (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th2 - профіля (ІЛ-4, ІЛ-5 (p= 0,101)), а також ІЛ-10 та ІЛ-17.

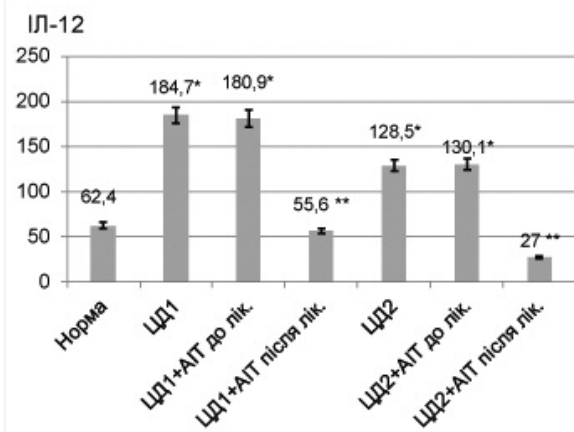
Данні представлені на рис. 3 –11, свідчать про те, що у хворих на цукровий діабет типу 2 та у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі зниження рівня в крові вітаміну D<sub>3</sub> визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th1- профіля (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th2 - профіля (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-



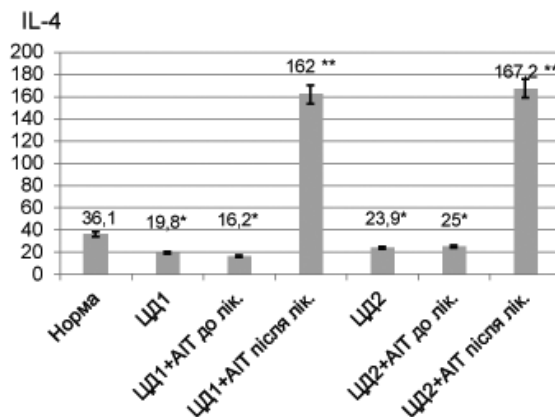
**Рис.5.** Оцінка співвідношення рівня цитокіну (ІЛ-2) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> та після використання препаратів вітаміном D<sub>3</sub> (\* р<sub>норма</sub>= 0.0001, \*\* р<sub>після лік.</sub> = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).



**Рис.6.** Оцінка співвідношення рівня цитокіну (ІЛ-6) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> та після використання препаратів вітаміном D<sub>3</sub> (\* р<sub>норма</sub>= 0.0001, \*\* р<sub>після лік.</sub> = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).



**Рис.7.** Оцінка співвідношення рівня цитокіна (IL-12) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3 та після використання препаратів вітаміном D3 (\* рнорма= 0.0001, \*\* рпісля лік. = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).



**Рис.8.** Оцінка співвідношення рівня цитокіна (IL-4) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3 та після використання препаратів вітаміном D3 (\* рнорма= 0.0001, \*\* рпісля лік. = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

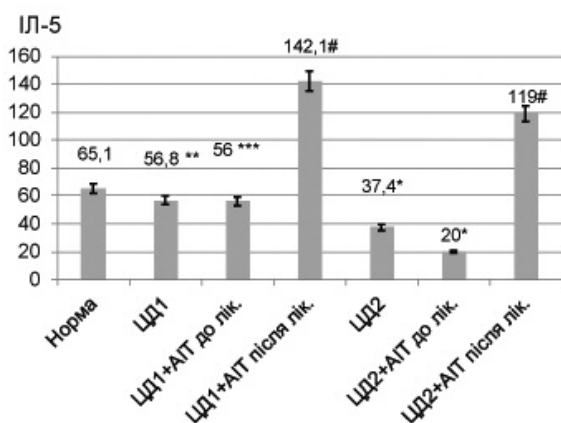
10 та IL-17, які мали тенденцію до зменшення, але зміни були недостовірні (p=0,633, p=0,279).

При аналізі отриманих нами даних по результатам використання препаратів вітаміну D3 за схемою : два курси ( по 2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000–4000 МО/день, залежно від ступеня важкості захворювань та вихідного рівня 25(OH)D3, можна зробити висновок, що запропонована схема призначення вітаміну D3

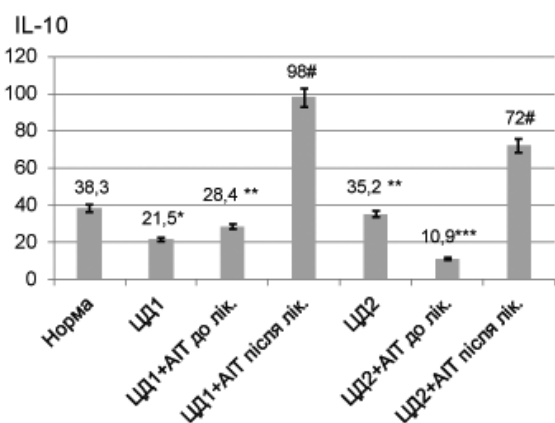
мала достовірний корегуючий вплив на баланс цитокінів в крові хворих з поєднаною ендокриною патологією.

Тобто, визначалось достовірне зменшення фонові концентрації цитокінів Th1- профіля (ІНФ-γ, TNF-α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та збільшення рівня концентрації цитокінів Th2 - профіля (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17

В результаті створювались умови для зменшення ефектів прозапальних та збільшення впли-



**Рис.9.** Оцінка співвідношення рівня цитокіна (IL-5) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3 та після використання препаратів вітаміном D3 (\* рнорма= 0.0001, \*\* рпісля лік. = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

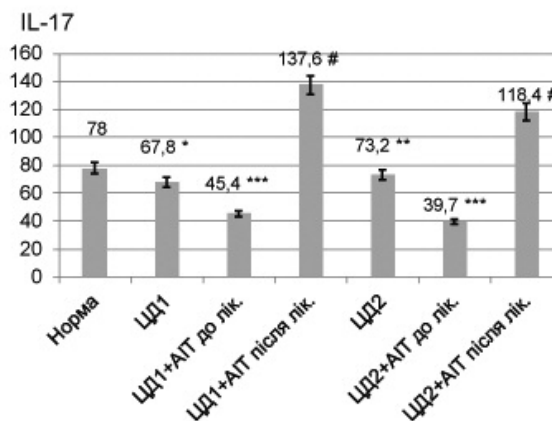


**Рис.10.** Оцінка співвідношення рівня цитокіна (IL-10) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3 та після використання препаратів вітаміном D3 (\* рнорма= 0.0001, \*\* рпісля лік. = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

ву протизапальних цитокінів. Виникав зсув від фенотипу Т хелперів (Th)1 до більш фенотипично толерантних Th2. Збільшення концентрації IL -10 вело до активації впливу Treg. клітин, попередньо відомих як Т-супрес., що також сприяло зменшенню активності запальних процесів.

### Висновки

У хворих на цукровий діабет типу 1 та типу 2 у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом та на тлі зниженого рівня в крові вітаміну D3 визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th1- профіля (ІНФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th2 - профіля (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17. Після проведення комбінованої терапії з використанням препарату вітаміну D3, на відміну від традиційної терапії, у цих хворих спостерігалось зниження концентрації прозапальних цитокінів (ІНФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), а фоновий рівень цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5; ІЛ-10 та ІЛ-17 достовірно підвищувався. Це свідчило про достовірний корегуючий вплив на баланс цитокінів препаратів вітаміну D3, що веде до нормалізації імунного статусу пацієнтів та створює умови для більш ефективного лікування захворювань і профілактики прогресування ускладнень.



**Рис.11.** Оцінка співвідношення рівня цитокіна (ІЛ-17) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D3 та після використання препаратів вітаміном D3 (\* р<sub>норма</sub> = 0.0001, \*\* р<sub>після лік.</sub> = 0.0001; оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

## ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D<sub>3</sub>.

Курченко А.И., Комиссаренко Ю.И. Антоненко Е.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме.** Представлены данные об уровне фоновой концентрации цитокинов - Th1-профиля (ІНФ- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) и Th2 - профиля (ІЛ-4, ІЛ-5), а также ІЛ-10 и ІЛ-17 у больных с сочетанной эндокринной патологией до и после использования препаратов витамина D<sub>3</sub>. Результаты исследования свидетельствуют о наличии дисбаланса в иммунном статусе пациентов, который достоверно изменяется после проведения лечения препаратами витамина D<sub>3</sub>.

**Ключевые слова:** витамин D<sub>3</sub>, сахарный диабет типа 1 и 2 в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, ІNF, TNF, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ4, ІЛ-5, а также ІЛ-10 и ІЛ-17.

## EXPLORING INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH COMBINED ENDOCRINE PATHOLOGY USING DRUGS VITAMIN D<sub>3</sub>.

Kurchenko A.I., Komisarenko Y.I., Antonenko O.V.

National Medical University named after AA Bogomoltsa Kyiv

**Summary.** The data on the level of background concentrations of cytokines - Th1-profile (ІNF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12) and Th2 - profile (ІЛ-4, ІЛ-5) and ІЛ-10 and ІЛ-17 in patients with combined endocrine pathology before and after using drugs vitamin D<sub>3</sub>. The results indicate the presence of an imbalance in the immune status of patients, which significantly changed after treatment with vitamin D<sub>3</sub>.

**Keywords:** vitamin D<sub>3</sub>, diabetes type 1 and 2 in combination with autoimmune thyroiditis, ІNF, TNF, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ4, ІЛ-5 and ІЛ-10 and ІЛ-17.

**Список использованной литературы**

1. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І., Конах В.М., Матюшенко В.В. Автоімунний полігландулярний синдром // Лікування та діагностика.-2001,-№2, с.31-36.
2. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І. Автоімунні поліендокринопатії // Мистецтво лікування. – 2004. - №3. –с. 62-64.
3. C. Lynne Burek: Autoimmune thyroiditis research at Johns Hopkins University. Immunol. Res (2010) 47:207-215
4. Harrison's Endocrinology. J. Larry Jameson. Mc Grew – Hill, USA, 2006/ - 563
5. 1. Diane L. Kamen. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity / Diane L. Kamen, Vin Tangpricha // J. Mol. Med. – 2010. - № 88. – P. 441– 450.
6. Peterlik M. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology / M. Peterlik, H.S. Cross // European Journal of Clinical Nutrition. – 2009. - № 63. – P. 1377–1386.
7. Holick M.F. Diabetes and the vitamin D connection / M.F. Holick // Curr Diab. Rep. – 2008. -№ 8. – P. 393–398.
8. Maiyar A.C. Vitamin D / A.C. Maiyar, A.W. Norman // Enciclopedia of human biology. - London: Acad. Press. - 1991. – V.7 - P. 859-871.
9. Mattila C. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes / C.Mattila, P.Knekt, S Mannisto., H Rissanen, A.Laaksonen , J.Montonen, A.Reunanen // Diabetes Care. – 2007. - № 30. - P. 2569–2570.
10. Forouhi N.G. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000 / N.G. Forouhi, J. Luan, A. Cooper, B.J. Boucher, N.J.Wareham // Diabetes. – 2008. -№ 57. – P. 2619–2625.
11. Gomez A.C., Naves D.M., Rodriguez C.M. et all. Review of the concept of vitamin D Sufficiency and insufficiency // Nefrologia. – 2003. – 23. - №2.- p.73 – 77.