

Stężenie witaminy D a występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z cukrzycą

Vitamin D levels and the incidence of cognitive impairment in elderly people with diabetes

Małgorzata Górską-Ciebiada¹, Maciej Ciebiada²

¹ Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI – *mild cognitive impairment*) często występują u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą. W ostatnich latach zwraca się uwagę na niedobór witaminy D, jako czynnika mającego znaczenie w powstawaniu tych zaburzeń. **Cel.** Celem pracy była określenie związku między stężeniem witaminy D a występowaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z cukrzycą. **Metody.** Badanie przeprowadzono wśród grupy 83 chorych na cukrzycę typu 2, w wieku powyżej 75 lat, leczonych w Poradni Diabetologicznej przy USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi. U wszystkich osób zastosowano Montrealski Test do Oceny Stanu Poznawczego (*Montreal Cognitive Assessment* – MoCA), wypełniano dokładny kwestionariusz odnoszący się do danych socjodemograficznych, cukrzycy, jej przebiegu, powikłań i leczenia, chorób towarzyszących, a także pobrano próbkę krwi na czczo celem oznaczenia stężenia witaminy D. **Wyniki.** Stężenie 25-hydroksywitaminy D było istotnie niższe u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i wynosiło $15,7 \pm 3,7$ ng/ml w porównaniu do osób bez tych zaburzeń, gdzie wynosiło $20,3 \pm 4,7$ ng/ml ($p < 0,001$). Wykazano istotną korelację między stężeniem witaminy D a liczbą punktów skali MoCA. Pacjenci z wyższym BMI charakteryzowali się zdecydowanie niższymi wartościami witaminy D. **Wnioski.** Stężenie witaminy D jest istotnie niższe u osób w podeszłym wieku z cukrzycą z towarzyszącymi łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Konieczne są dalsze badania prospektywne oceniające wpływ suplementacji witaminy D na poprawę funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę. *Geriatrics* 2024;18:142-148. doi: 10.53139/G.20241816

Słowa kluczowe: cukrzyca, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, podeszły wiek, witamina D

Abstract

Introduction. Mild cognitive impairment (MCI) is common in elderly patients with diabetes. In recent years a lot of data have been paid to vitamin D deficiency as a factor involved in the development of these disorders. **Objective.** The aim of this study was to determine the association between vitamin D levels and the occurrence of mild cognitive impairment in elderly patients with diabetes. **Methods.** The study was conducted among a group of 83 type 2 diabetic patients, aged over 75 years, treated at the Diabetes Outpatient Clinic at the N. Barlicki USK No. 1 in Lodz, Poland. All subjects were administered the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, completed a detailed questionnaire relating to sociodemographic data, diabetes, its course, complications and treatment, coexisting diseases. Fasting blood sample was taken to determine vitamin D levels. **Results.** The 25-hydroxyvitamin D concentration was significantly lower in subjects with mild cognitive impairment at 15.7 ± 3.7 ng/ml compared to subjects without cognitive impairment, where it was 20.3 ± 4.7 ng/ml ($p < 0.001$). There was a significant correlation between vitamin D concentration and MoCA scale score. Patients with higher BMI had significantly lower vitamin D values. **Conclusions.** Vitamin D concentration is significantly lower in elderly diabetic patients with associated mild cognitive impairment. Further prospective studies are needed to evaluate the effect of vitamin D supplementation on cognitive improvement in diabetic patients. *Geriatrics* 2024;18:142-148. doi: 10.53139/G.20241816

Keywords: diabetes, mild cognitive impairment, elderly, vitamin D

Wstęp

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI – *mild cognitive impairment*) stanowią etap pośredni pomiędzy normalnym starzeniem się organizmu a otępieniem [1]. Ten stan jest obecnie traktowany, jako samodzielna jednostka kliniczna i charakteryzuje się pogorszeniem pamięci i/lub innych funkcji poznawczych z jednocześnie zachowaną aktywnością życiową. W wielu badaniach wykazano, że osoby z MCI mają problemy w sferze językowej, uwagę, zdolnością uczenia się, funkcjami wykonawczymi i koordynacją percepcyjno-motoryczną. Sam proces starzenia się organizmu znacząco wpływa na sprawność poznawczą. Badania wykazały, że aż u 10-15% osób z MCI w ciągu roku rozwija się otępienie, podczas gdy jedynie 1-2% osób zdrowych pojawia się to zaburzenie [2]. Wielu badaczy uważa, że cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju demencji zarówno naczyniopochodnej, jak i powstałej w wyniku rozwoju choroby Alzheimerera [3]. Etiologia zaburzeń funkcji poznawczych w cukrzycy nie jest do końca poznana. Jedną z teorii zaproponowanych przez badaczy traktuje cukrzycę, jako chorobę małych naczyń w mózgu, powodującej trwałe zmiany w istocie białej. Inna hipoteza podkreśla znaczenie przewlekłej hiperglikemii, jako przyczyny zwiększonego wytwarzania zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGE – *advanced glycation end products*), aktywacji kinazy białkowej C i szlaku polioliowego [4,5]. Innym czynnikiem mającym udowodniony udział w rozwoju demencji jest niedobór witaminy D. Witamina D3 (cholekalcyferol) jest syntetyzowana w skórze pod wpływem promieniowania UVB, a także może być przyswajana w diecie w postaci witaminy D2 (ergokalcyferol) lub witaminy D3. W wątrobie obie te postaci poddane są dwustopniowej aktywacji z udziałem 25-hydroksylaz. Niedobór witaminy D określany jest na podstawie stężenia 25-hydroksywitaminy D [6]. Główna rola witaminy D w organizmie człowieka utożsamiana jest z powstawaniem chorób układu kostno-szkieletowego i układu mięśniowego takich jak krzywica, osteomalacja czy osteoporoza, a także sarkopenia, czy osłabienie siły mięśniowej. Wiele badań wykazało na znaczący udział tej witaminy w powstawaniu innych zaburzeń takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory, otyłość, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby psychiczne i układu oddechowego [7,8]. W szerokiej metaanalizie obejmującej 16 badań autorzy wykazali, że niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju cukrzycy typu 2 [9].

Inne doniesienia opisują związek niskiego poziomu tej witaminy z występowaniem łagodnego otępienia u osób w podeszłym wieku [10]. Niewiele prac opisuje rolę witaminy D w powstawaniu zaburzeń funkcji poznawczych w starszej populacji chorych z cukrzycą. Mechanizm wyjaśniający udział tej witaminy w rozwoju zmian otępiennych również nie został dobrze poznany. Dlatego celem poniższej pracy było określenie związku między stężeniem witaminy D a występowaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z cukrzycą.

Materiał i Metody

Grupę badawczą stanowiło 83 chorych na cukrzycę typu 2. Pacjentów poproszono o wzięcie udziału w projekcie podczas rutynowych wizyt u specjalisty w Poradni Diabetologicznej przy USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi. Kryteria włączenia stanowiły: wiek ≥ 75 lat, oraz rozpoznana cukrzyca typu 2 trwająca co najmniej 1 rok. Kryteria wykluczające to: uzależnienie od środków psychoaktywnych, towarzyszące, rozpoznane wcześniej choroby psychiczne, rozpoznana depresja, obecność towarzyszących chorób somatycznych mogących wpływać na funkcjonowanie poznawcze chorych, pobieranie suplementów witaminy D w okresie poprzedzającym badanie, urazy głowy w wywiadzie. Po podpisaniu świadomej zgody z każdym pacjentem wypełniano dokładny kwestionariusz odnoszący się do danych socjodemograficznych, cukrzycy, jej przebiegu, powikłań i leczenia, chorób towarzyszących. Następnie wykonywano pełne badanie lekarskie, pomiar wagi wzrostu ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi. Próbkę krwi pobierano na czczo celem oznaczenia wybranych parametrów. Następnie pacjenci w odizolowanym gabinecie poddawani byli dokładnej analizie stanu psychicznego. Jako narzędzie przesiewowe zastosowano Montrealski Test do Oceny Stanu Poznawczego (*Montreal Cognitive Assessment* – MoCA, który służy do oceny łagodnych dysfunkcji poznawczych [11]). Skala ta pozwala ocenić różne obszary poznawcze takie jak pamięć, funkcje językowe, zdolności kalkulacyjne i orientację, uwagę i koncentrację, funkcje wykonawcze, funkcje wzrokowo-przestrzenne, myślenie koncepcyjne. Prawidłowy wynik punktacji wynosi 26 i powyżej, a maksymalna liczba punktów to 30. Zaprezentowany test jest uznany jako najlepszy spośród możliwych narzędzi do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w podeszłym wieku [12,13]. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych

diagnozowane były na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów opracowanych przez European Alzheimer's Disease Consortium, które uwzględniają brak jawnego otępienia [14,15]. Dlatego pacjenci z punktacją 19 i poniżej w teście MoCA (demencja) byli wykluczeni z badania i wysłani do dalszej opieki psychiatrycznej. Stężenie 25-hydroksywitaminy D oznaczano przy użyciu metody immunoenzymatycznej przy użyciu ELISA-kit zgodnie z instrukcją producenta (Demeditec Diagnostics GmbH, Kiel, Germany). Pozostałe oznaczenia we krwi wykonano w certyfikowanym laboratorium szpitalnym. Wyniki przedstawiano jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD). Rozkład badanych zmiennych oceniano testem W. Shapiro-Wilka. Parametry uzyskane w poszczególnych grupach chorych porównywano za pomocą parametrycznego testu t-Studenta, nieparametrycznego testu U Manna-Whitney'a oraz testu χ^2 . Korelacje oceniano testem rang Spearmana. Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą programu Statistica 10,0 (StatSoft, Kraków, Polska) przyjmując za istotne $p < 0,05$. Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badanie finansowano z grantu naukowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/8-072-04/503-81-001.

Wyniki

Ogólna charakterystyka badanych osób

W badaniu wzięło udział 83 chorych z cukrzycą typu 2, w tym 34 kobiet i 49 mężczyzn, w wieku $77,7 \pm 2,7$ lat. Dokładną charakterystykę badanych osób przedstawia tabela I. Większość pacjentów w całej grupie to osoby pozostające w stałym związku formalnym – samotność deklarowało 33,7% chorych. Zdecydowanie duża liczba badanych zgłaszała kłopot z przestrzeganiem diety – aż 56,6%, część osób (22,8%) nie uprawiała żadnej aktywności fizycznej. Większość pacjentów miała nadwagę lub otyłość z średnim BMI wynoszącym $29,4 \text{ kg/m}^2$. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 135,2 mm Hg, a rozkurczowe odpowiednio 74,9 mmHg.

Tabela I. Ogólna charakterystyka osób w podeszłym wieku z cukrzycą

Table I. General characteristics of elderly diabetics

Parametr	Razem
Liczba badanych	83
Wiek (lata)	$77,7 \pm 2,7$
Płeć, kobiety/mężczyźni	34/49
Wykształcenie (lata edukacji)	$11,1 \pm 2,4$
Palenie tytoniu	3 (3,6%)

Samotność	28 (33,7%)
Brak akt fizycznej	19 (22,8%)
Nie przestrzeganie diety	47 (56,6%)
BMI (kg/m^2)	$29,4 \pm 3,2$
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	$135,2 \pm 15$
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	$74,9 \pm 7,9$

Charakterystyka kliniczna i parametry biochemiczne badanych osób

Wszystkie osoby dość długo chorowały na cukrzycę – średnio 8,5 roku. Większość pacjentów rozwinęła powikłania mikro i makronaczyniowe. I tak aż 50,6% osób miało choroby układu sercowo-naczyniowego, 83,1% nadciśnienie tętnicze, a 75,1% dyslipidemię. Retinopatię stwierdzono u 54,2% chorych, nefropatię u 44,6%, a neuropatię u 10,8%. Dane biochemiczne w całej badanej grupie kształtowały się następująco – średnie stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło 7,2%, a średnie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów odbiegały znacznie od normy. Dane kliniczne i parametry biochemiczne przedstawia tabela II.

Tabela II. Parametry kliniczne i biochemiczne osób w podeszłym wieku z cukrzycą

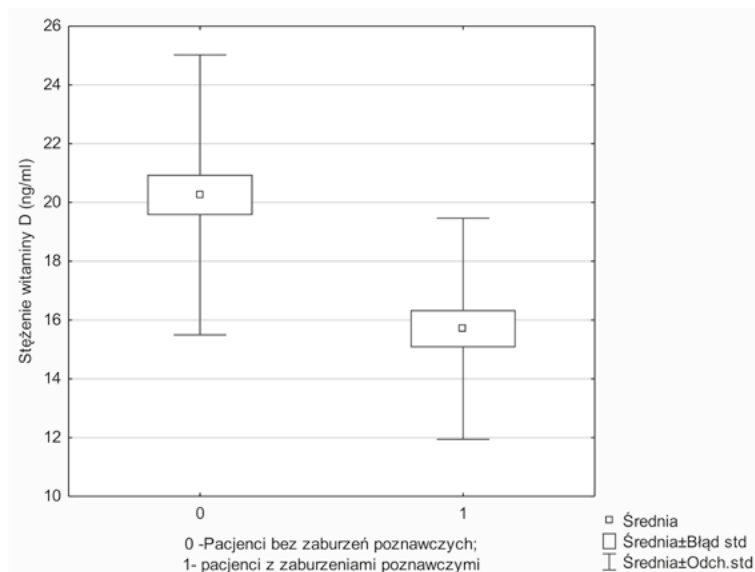
Table II. Clinical and biochemical parameters of elderly diabetics

Parametr	Razem
Czas trwania cukrzycy (lata)	$8,5 \pm 6,1$
Powikłania mikronaczyniowe Retinopatia (%)	45 (54,2%)
Nefropatia (%)	37 (44,6%)
Neuropatia (%)	9 (10,8%)
Powikłania makronaczyniowe Choroba układu sercowo-naczyniowego (%)	42 (50,6%)
Przebyty udar mózgu (%)	3 (3,6%)
Nadciśnienie tętnicze/ stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (%)	69 (83,1%)
Dyslipidemia (%)	63 (75,1%)
Liczba punktów MoCA	$24,8 \pm 3,2$
HbA1c (%)	$7,2 \pm 0,6$
Cholesterol (mg/dl)	$177 \pm 34,9$
LDL (mg/dl)	$177,6 \pm 34,9$
TG (mg/dl)	$177,5 \pm 32,7$
HDL (mg/dl)	$43,5 \pm 8,9$
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	$131,1 \pm 23$

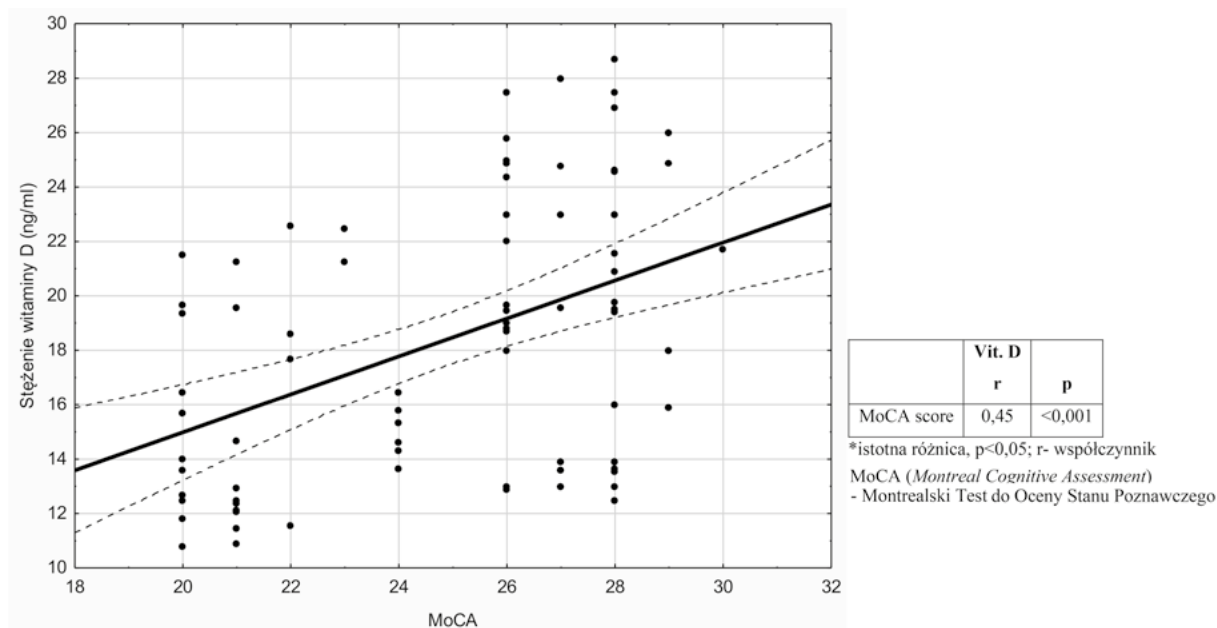
Stężenie 25-hydroksywitaminy D i wybrane korelacje

Na podstawie kryteriów opisanych powyżej łagodne zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzono u 35 (42,2%) osób, natomiast bez tych zaburzeń było 48 (57,8%) pacjentów. Stężenie 25-hydroksywitaminy D

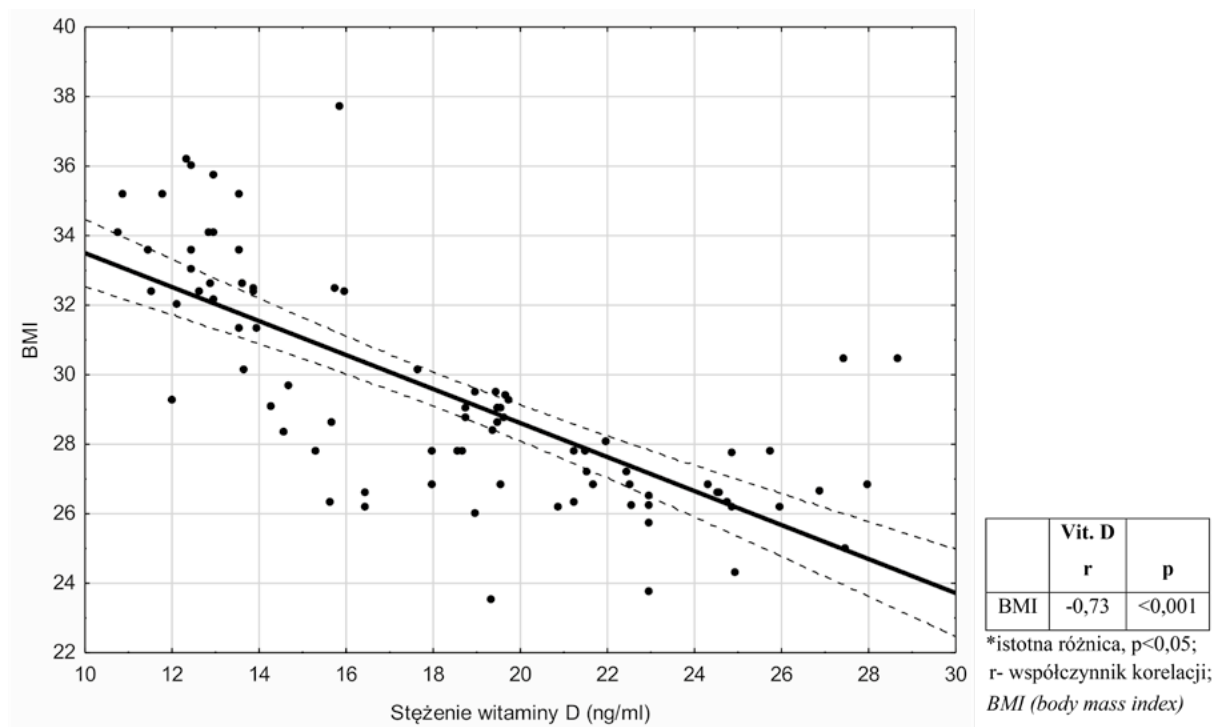
było istotnie niższe u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i wynosiło $15,7 \pm 3,7$ ng/ml w porównaniu do osób bez tych zaburzeń, gdzie wynosiło $20,3 \pm 4,7$ ng/ml ($p < 0,001$). Wyniki przedstawiono na rycinie 1. Co więcej wykazano istotną korelację



Rycina 1. Stężenie witaminy D (ng/ml) a obecność łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych
Figure 1. Vitamin D levels (ng/ml) according to presence of Mild Cognitive Impairment



Rycina 2. Korelacja między stężeniem witaminy D (ng/ml) a liczbą punktów skali MoCA u osób w podeszłym wieku z cukrzycą
Figure 2. Relationship of levels of vitamin D (ng/ml) and MoCA score in elderly diabetics



Rycina 3. Korelacja między stężeniem witaminy D (ng/ml) a BMI u osób w podeszłym wieku z cukrzycą
Figure 3. Relationship of levels of vitamin D (ng/ml) and BMI in elderly diabetics

między stężeniem witaminy D a liczbą punktów skali MoCA u osób w podeszłym wieku z cukrzycą – niższym stężeniom witaminy D odpowiadała mniejsza punktacja w skali MoCA (rycina 2). Ponadto pacjenci z wyższym BMI charakteryzowali się zdecydowanie niższymi wartościami witaminy D (rycina 3).

Dyskusja

W literaturze niewiele jest badań opisujących związek między niedoborem witaminy D a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych w starszej populacji. W metaanalizie opisującej 26 prac przekrojowych oraz 3 badania interwencyjne, autorzy wykazali, że niskie stężenie witaminy D wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych [16]. Niestety suplementacja witaminy D nie przyniosła pożądanego efektu ani u osób starszych, ani osób w wieku średnim. W badaniu przeprowadzonym wśród 3369 mężczyzn zarówno starszym jak i średnim wieku nie wykazano związku między stężeniem witaminy D a poziomem pamięci wzrokowej, koordynacji percepcyjno-motorycznej oraz szybkości przetwarzania informacji w ciągu obserwacji trwającej ponad 4 lata [17]. W naszej pracy wykazaliśmy, że poziom 25-hydrok-

sywitaminy D był istotnie niższy u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych w porównaniu do osób bez tych zaburzeń. Co więcej u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą, stwierdziliśmy, że niższym stężeniom witaminy D odpowiadała mniejsza punktacja w skali MoCA. Podobne wyniki opisali inni autorzy [18]. Badanie obejmowało 95 chorych z cukrzycą i rozpoznany MCI, oraz 70 osób bez MCI. Stwierdzono, że zaburzenia poznawcze są związane z niskim stężeniem witaminy D. Praca ta jednak dotyczyła osób młodszych w wieku około 55 lat, a pacjenci powyżej 70 roku życia byli wyłączeni z badania. Z kolei Rui-hua i wsp. również wykazali korelację między stężeniem witaminy D a punktacją skali MoCA u pacjentów z cukrzycą i MCI, będących w wieku 51-73 lata [19]. Autorzy stwierdzili, że poziom 25-hydroksy witaminy D może być użytecznym markerem prognostycznym wystąpienia zaburzeń poznawczych. W najnowszym badaniu Parveen i wsp. zaobserwowali związek między niskim stężeniem witaminy D a gorszymi wynikami skali MMSE (*Mini-Mental State Examination* – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego) u chorych na cukrzycę typu 2 w średnim wieku około 45 lat [20]. Autorzy ci wykazali również

niższe stężenia białka wiążącego receptor witaminy D (VDBP – *Vitamin-D binding protein*) u pacjentów z MCI. Działanie witaminy D zależy od obecności jej receptora (VDR – *vitamin D receptor*), który reguluje działanie czynnika transkrypcyjnego. Wiadomo, że w obszarze ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w hipokampie, podwzgórzu i korze przedczołowej znajdują się receptory VDR, które mogą być potencjalnie zaangażowane w wiele procesów neuropsychiatrycznych [21]. Niskie stężenie witaminy D u osób w podeszłym wieku wiąże się z chorobą Alzheimera, a polimorfizmy receptora VDR są w korelacji ze wzrostem ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych [22]. Witamina D reguluje kanały wapniowe, odgrywając istotną rolę w neuroprotekcji i immunomodulacji, a zakłócenia jej metabolizmu sprzyjają degeneracji neuronów i spadek funkcji poznawczych [23]. W niedawno opublikowanym badaniu autorzy wykazali, że niedobór witaminy D jest związany ze zmniejszoną objętością hipokampa i zaburzeniami połączeń strukturalnych w tym narządzie [24]. Naukowcy przeanalizowali dane obrazowania strukturalnego i dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego mózgu starszych pacjentów z MCI i stwierdzili, że niski poziom witaminy D jest związany ze zmniejszoną objętością pól hipokampa i deficytami połączeń, co może pogarszać wyniki neurokognitywne. Inne badania wykazały, że niskie stężenie witaminy D było związane z obniżonym poziomem w płynie mózgowo-rdzeniowym β -amyloidu – dobrze znanego czynnika ryzyka otępienia [25].

W naszym badaniu stwierdzono również, że pacjenci z wyższym BMI charakteryzowali się zdecydowanie niższymi wartościami witaminy D. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami. Obszerna metaanaliza obejmująca pięćdziesiąt pięć badań obserwacyjnych wykazała odwrotną zależność między stężeniem witaminy D w surowicy a BMI, zarówno osób z cukrzycą, jak i bez cukrzycy [26]. Badacze zasugero-

wali, że wiele patologicznych stanów, takich jak otyłość, zespół metaboliczny, insulinooporność i cukrzyca, ma wspólne patogenetyczne podłoże i może się rozwijać w wyniku niedoboru witaminy D. Związek między niedoborem witaminy D a otyłością może wynikać z różnych mechanizmów. Jedną z hipotez tłumaczy, że, tkanka tłuszczowa osób otyłych zatrzymuje i i magazynuje rozpuszczalną w tłuszczach witaminę D. To z kolei hamuje transport tej witaminy do krwiobiegu i ma wpływ na zmniejszenie jej stężenia w surowicy krwi. Z kolei inna teoria mówi, że otyłość może być spowodowana niskim poziomem witaminy D poprzez jej wpływ na lipogenezę lub adipogenezę [27].

Wnioski

Stężenie witaminy D jest istotnie niższe u osób w podeszłym wieku z cukrzycą z towarzyszącymi łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych w porównaniu do osób bez tych zaburzeń. Pacjenci z wyższym BMI i niższą punktacją w skali MoCA charakteryzowali się zdecydowanie niższymi wartościami witaminy D. Wydaje się, że konieczne są dalsze dobrze zaprojektowane randomizowane badania prospektywne oceniające wpływ suplementacji witaminy D na poprawę funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Górską-Ciebiada
Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-251 Łódź; ul. Jaracza 63
☎ (+48 42) 272 59 78
✉ malgorzata.gorska-ciebiada@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

- Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med* 2011; 364: 2227–2234.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009;66:1447–55. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48: 2460–2469.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews.* 2008;29:494–511. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0034>.
- Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J C-Reactive Protein, Advanced Glycation End Products, and Their Receptor in Type 2 Diabetic, Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2015 Oct 29;7:209.

6. Karczmarewicz E., Łukaszkiwicz J., Lorenz R., Vitamin D – metabolism, action, requirements and treatment strategies, *Standardy Medyczne* 2007, 4, s. 137–142.
7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, i wsp. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408.
8. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017.
9. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement* 2014;10 (3):296–302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765.
10. Annweiler C., Schott A.M., Allali G., Bridenbaugh S.A., Kressig R.W., Allain P., Herrmann F.R., Beuchet O., Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study, *Neurology*, 2010, 75(20), s. 1810–1816.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, B'edirian V i wsp.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 4: 695–699.
12. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L i wsp.: Montreal Cognitive Assessment is superior to standardized Mini-Mental Status Exam in detecting Mild Cognitive Impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *BioMed Research International* Volume 2013; Article ID 186106, 5 pages.
13. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E i wsp.: Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? Metaanaliza. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(5): 1039–1052.
14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256 (3): 183–194.
15. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ i wsp.: Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77 (6): 714–718.
16. Goodwill AM, Szoeko C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:2161-2168. <https://doi.org/10.1111/jgs.15012>.
17. Overman MJ, Pendleton N, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, et al. Evaluation of cognitive subdomains, 25-hydroxyvitamin D, and 1,25-dihydroxyvitamin D in the European Male Ageing Study. *Eur J Nutr.* 2017;56:2093-2103. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1247-4>.
18. Chen RH, Zhao XH, Gu Z, Gu PL, Zhou B, Zhu ZH, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with cognitive impairment in type 2 diabetic adults. *Endocrine.* 2014;45:319–24.
19. Rui-Hua C, Yong-de P, Xiao-Zhen J, i wsp. Decreased Levels of Serum IGF-1 and Vitamin D Are Associated With Cognitive Impairment in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2019 Nov-Dec;34(7-8):450-456.
20. Parveen R, Kapur P, Venkatesh S, Agarwal NB. Attenuated serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein associated with cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Sep 9;12:1763-1772.
21. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34:47-64.
22. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benedit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis* 2016;53(2):419-44.
23. Gezen-Ak, D., Yilmazer S., Dursun E., Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis, *Journal of Alzheimers Disease*, 2014, 40(2), s. 257–269.
24. Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, et al. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2019;40:394-406.
25. Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G, et al. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:1132–38.
26. Rafiq S, Jeppesen PB. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutrients.* 2018;10: E1182.
27. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:387-96.