



A STÁLE ŽIJEME V ČASE COVIDU ...

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Bevilaqua
ed.**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA**

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Bevilaqua
ed.

A STÁLE ŽIJEME V ČASE COVIDU...

2021
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

© Vydavateľstvo: Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, 2021

Editori: doc. et doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD., MPH
doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
MUDr. Bc. Jana Bevilaqua

Recenzenti: prof. MUDr. Oto Masár, PhD.
doc. MUDr. Marek Čambal, PhD.

Grafické spracovanie a návrh obálky © Jana Bevilaqua Jakim, 2021
Vytlačilo Polygrafické stredisko UK

ISBN: 978-80-223-5302-1
EAN: 9788022353021

Vážení a milí kolegovia,

opäť máme rok za sebou a určite ste sa všetci tešili, že konečne bude Ladzianskeho deň v celej svojej kráse... s prednáškami, s výstavou, či so spoločenským posedením tak ako bývalé roky.

Žiaľ opäť nám to nevyjde podľa našich predstáv. Prežívame naďalej pandemické obdobie o ktorom nikto netuší, ako sa opäť prejaví v tomto roku. Myslím si, že všetci sme z tejto situácie nesvoji, lebo sa bojíme covidu a je to jedno či je to alfa alebo delta.

Covid nám stále prináša strach a v strachu je žiť ťažké. Pandémia nás zmenila a dáva nám iný pohľad na svet. Možno však má aj dobrú stránku, tou stránkou je, že sme si začali vážiť aj veci, ktoré nám pripadali automatické. Myslím si, že sme si začali viac vážiť svoju prácu, svojich priateľov i svoj život. Verím však, že napriek tomuto nechcenému smutnému obdobiu sa nevzdáme a keďže profesora Ladzianskeho, jeho dielo a odkaz si vážime, opäť napíšeme publikácie, ktoré budú dôkazom veľkosti tohto človeka a zároveň aj dôkazom, že si dokážeme vážiť svoju prácu a posúvame sa ďalej.

Prajem Vám všetko dobré, hlavne pevné zdravie a verím, že o rok Vám to budem môcť povedať aj osobne a poďakovať sa za všetko zvládnuté a dúfam, že budeme žiť všetci krajšie časy.

Ďakujem Vám, že ste.

doc. et doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD., MPH

OBSAH

PREDSLOV	3
----------------	---

KAPITOLA I. ANATÓMIA, HISTOLÓGIA A PEDAGOGIKA

Báľentová S., Kalenská D., Murín P., Hajtmanová E., Adamkov M. Neurodegeneratívne zmeny v mozgu potkana po expozícii ionizujúcim žiarením	8
Bevızová K., El Falougy H., Mifkovič A., Dovalová D., Harsányi Š., Kubíková E. Nervus medianus - úžinové syndrómy nervus medianus	12
Breza A., Kubíková E. Anatómia ústnej dutiny a jej vzťah k anestézii v zubnom lekárstve	16
Haviarová Z., Kachlík D. Foramen supratrochleare	19
Klein M., Varga I. Current research of telocyte morphology focused on the uterus and uterine tube	24
Polakovičová S., Líška J., Gáľfiová P., Kopáni M., Rísová V., Krivošíková L., Polák Š. Morfologická štruktúra ľudskej epifýzy (epiphysis cerebri) na úrovni SEM s použitím metodiky mrazových lomov	30
Výboh M., Mellová Y. Akademická úspešnosť v anatómii vo vzťahu k zvládaniu stresu a úzkosti	36
Tóth Š., Danková M., Holodová M., Mechírová E., Maretta M., Nemcová R., Gancarčíková S. Imunohistochemická analýza enterických nervových plexov gnotobiotických prasiat	44
Tóth Š., Maretta M., Kulcsárová K., Gdovinová Z., Škovránek M., Danková M., Kunová A., Mechírová E. Dôkaz a distribúcia nervových štruktúr v sliznici tračníka zdravých ľudí pomocou imunohistochemických metód.....	49

KAPITOLA II. ORTOPÉDIA

Almási J., Harajda A., Gašparová M., Breza A., Kubíková E. Diagnostika a liečba septickej komplikácie ortopedických kĺbných náhrad.....	54
Almási J., Harajda A., Gašparová M., Breza A., Kubíková E. Meralgia paresthetica - neurologická komplikácia špecifická pre implantáciu totálnej endoprotézy bedrového kĺbu z predného mini-invazívneho prístupu prístupu - naše skúsenosti	67
Doležal T., Kubíková E. Vývojová dysplázia bedrových kĺbov	72

Fabián M., Breza A., Kubíková E. Ruptúra Achillovej šľachy	81
Fülöp M., Breza A., Kubíková E. Akútne poranenie laterálnych väzov členkového kĺbu	84
Rendek P., Bevilaqua J., Janečková P., Halas M., Kokavec M. Pribeh nutritívnych ciev hlavy stehennej kosti a jej implikácie v chirurgii bedra	88

KAPITOLA III. UROLÓGIA

Dovalová D., Bevízová K., Bevilaqua J., Havránek T., Kubíková E. Urolitiáza	92
Polák M., Zaťkuliaková S., Siváček M., Ďubjaková P., Novotná O., Bartoň P., Breza J. Varikokéla u detí a adolescentov - etiopatogenéza, klasifikácia a liečba	96
Szentesiová Z., Trebatický B., Országhová Z., Paduchová Z., Horváthová M., Breza J., Muchová J. Zhodnotenie vybraných markerov oxidačného stresu v rôznych časových intervaloch po transplantácii obličky	99
Siváček M., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Novotná O., Bondová L., Bartoň P., Breza J. Penilná Mondorova choroba - trombóza vena dorsalis penis superficialis - prehľad a kazuistika	106
Zaťkuliaková S., Siváček M., Ďubjaková P., Polák M., Novotná O., Bartoň P., Dovalová D., Mihal'ová M., Breza J. Priapizmus - etiopatogenéza, klasifikácia	109

KAPITOLA IV. VARIA

Breza A., Kubíková E. Náplň a úlohy zachovnej stomatológie v detskom veku	114
Ďurfinová M., Kuračka Ľ., Turecký L. Dysfunkcia autonómneho nervového systému u multiple sclerosis	116
Gajdošová L., Paduchová Z., Katrenčíková B., Muchová J. Efekt príjmu omega-3 mastných kyselín a núteného cvičenia na funkčné parametre sarkopénie u starých potkanov	122
Horváthová M. Úloha oxidačného stresu v patogenéze hypertenzie indukovanej psychosociálnym stresom	130
Janubová M. Vplyv vybraných vitamínov na bunkovú senescenciu	136

Janubová M. , Žitňanová I. Vplyv vitamínu D na starnutie buniek	142
Koňariková K., Chomová M., Janubová M., Muchová J., Ďuračková Z., Žitňanová I. Efekt vitamínu D za glykemických podmienok	148
Koreň J., Záborská M. Trend výskytu multirezistentných nozokomiálnych kmeňov a vývoj antimikrobiálnej rezistencie v rokoch 2007 - 2020	154
Maretta M., Gdovinová Z. Predsieňová ektopická aktivita a ischemická cievna mozgová príhoda	159
Paduchová Z., Katrenčíková B., Horváthová M., Országhová Z., Andrezálová L., Gajdošová L., Cádrová L., Szentesiová Z., Muchová J. Vplyv zvýšeného príjmu proteínov a jeho kombinácie s fyzickou aktivitou na parametre oxidačného stresu a antioxidačnú ochranu u sarkopenických potkanov	163
Turecký L., Kupčová V., Ďurfinová M., Uhlíková E. Hladina celkových žlčových kyselín v sére pacientov s nealkoholovým tukovým ochorením pečene.....	170
Záborská M., Koreň J. Zásady imunomodulačnej terapie autovakcínami	177
Zohdi V., Adameová A., Bevilaqua J., Kubíková E., Ravingerová T. The effect of aging and physical activity on resistance to ischemia – minireview	181

EFEKT VITAMÍNU D ZA GLYKEMICKÝCH PODMIENOK

(Effects of vitamin D in hyperglycemic conditions)

**Katarína Koňariková, Mária Chomová, Mária Janubová, Jana Muchová,
Zdenka Ďuračková, Ingrid Žitňanová**

*Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta, Sasinkova 2,
813 72 Bratislava, katarina.konarikova@fmed.uniba.sk*

Súhrn

Nedostatok vitamínu D sa podieľa na ochoreniach kostí, niektorých typoch nádorových ochorení, infekčných, srdcových, autoimunitných a metabolických ochorení. Existuje stále viac dôkazov o súvislosti medzi nedostatkom vitamínu D a metabolickým ochorením diabetes mellitus. Vitamín D môže pôsobiť priamo, a to na sekréciu inzulínu z pankreatických β -buniek alebo aj nepriamo na sekrečnú funkciu β -buniek zmenami v toku vápnika cez membránu β -buniek. Presné mechanizmy účinku suplementovaným vitamínom D, však nie sú úplne objasnené a je potrebné ich ďalej skúmať.

Kľúčové slová

astrocyty, diabetes mellitus, neuropatie, vitamín D

Summary

Vitamin D deficiency is implicated in bone diseases, certain types of cancer, infectious, cardiac, autoimmune and metabolic diseases. There is growing evidence of a link between vitamin D deficiency and the metabolic disease Type 2 diabetes mellitus. Vitamin D can act directly on the secretion of insulin from pancreatic β -cells or indirectly on the secretory function of β -cells by changes in the flow of calcium across the β -cell membrane. However, the exact mechanisms of vitamin D action are not fully understood and need to be further investigated.

Keywords

astrocytes, diabetes mellitus, neuropathy, vitamin D

Úvod

Vitamín D, tiež nazývaný kalciferol, existuje v dvoch hlavných formách: vitamín D2 (ergokalciferol), ktorý je z veľkej časti prijímaný potravou a vitamín D3 (cholecalciferol), ktorý sa syntetizuje v ľudskom tele (1). Obidve formy sú inaktívne formy, ktoré sa premieňajú na aktívnu formu dvomi enzymatickými hydroxylačnými reakciami. V súčasnej dobe sa vedci zaoberajú najmä expresiou receptorov vitamínu D (VDR), ktoré sa bežne vyskytujú v tkanivách regulujúcich génovú transkripciu mnohých zápalových faktorov (2).

Diabetes mellitus (DM) je bežné ochorenie na celom svete a jeho prevalencia neustále narastá (3). Nedostatok vitamínu D je tiež považovaný za celosvetový zdravotný problém (4) a je spojený s krivicou a zlomeninami. Okrem toho sa hypovitamín D v poslednej dobe považuje za zodpovedný faktor pri vzniku a progresii DM (5). Rozoznávame dva typy DM. DM 1. typu je spôsobený komplexnou autoimunitnou deštrukciou ostrovčiek β -buniek pankreasu, čo vedie k absolútnemu nedostatku inzulínu (6). Mnohé štúdie potvrdzujú, že vitamín D má

imunomodulačné vlastnosti (7). Predpokladá sa, že vitamín D ovplyvňuje Th1/Th2 cytokínový profil (8). Okrem toho sa predpokladá, že vitamín D zoslabuje endotelové oxidačné poškodenie indukované vysokou glukózou a to prostredníctvom upregulácie antioxidačnej dráhy Nrf2 (9). Dôležitú úlohu v progresii DM 2. typu má taktiež VDR v pankreatických β -bunkách (10) a nedostatok vitamínu D, ktorý súvisí so sekréciou inzulínu, inzulínovou rezistenciou a dysfunkciou β -buniek v pankrease (11). Podávanie vitamínu D obnovuje glukózou stimulovanú sekréciu inzulínu a podporuje prežitie β -buniek aktiváciou tvorby a účinkov cytokínov (12). Sekrécia inzulínu je tiež ovplyvnená koncentráciou vápnika a prietokom cez β -bunky (13). Vitamín D taktiež reguluje funkciu kalbindínu (14) proteínu viažuceho vápnik, ktorý sa nachádza v pankreatických β -bunkách (15). Pribúdajú dôkazy o dôležitej úlohe vitamínu D v patogenéze diabetu a mnohé štúdie preukázali priamu súvislosť medzi hladinou vitamínu D a DM (16).

Cieľ práce

Cieľom našej práce bolo sledovať vplyv vitamínu D v rôznych koncentráciách na astrocyty v podmienkach *in vitro* v normo-glykemických a hyper-glykemických podmienkach a zároveň porovnať tento účinok vitamínu D s bunkami, ktoré boli poškodené peroxidom vodíka pred a po pridaní vitamínu D, taktiež v normo-glykemických a hyper-glykemických podmienkach.

Materiál a metódy

Bunkové línie

Astrocyty (NHA) boli kultivované pri 37°C a 5% CO₂ v médiu Astrocyte Medium (AM) obohateným o rastové suplementy (AGS), fetálne sérum (FS) a antibiotikami penicilín/streptomycín (P/S). Bunky boli získané z American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA.

Študované látky

Na testovanie bol použitý vitamín D (1,25 dihydroxycholecalciferol; Sigma Aldrich). Vitamín D bol rozpustený v absolútnom etanole a použili sme koncentračný rozsah 1-100 μ M.

Kultivácia v normo-glykemických podmienkach

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO₂ po dobu 24 h. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL čistého média a nechali inkubovať 48h.

Kultivácia v hyper-glykemických podmienkach

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO₂ po dobu 24 h. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL médium obohatené 25mmol/L glukózou a nechali inkubovať 48h.

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO₂ po dobu 24 h pri hyperglykemických podmienkach. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL čistého média a nechali inkubovať 48h.

Oxidačné poškodenie buniek

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO₂ po dobu 24 h. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL čistého média a nechali inkubovať

24h. Po skončení inkubácie sme bunky poškodili peroxidom vodíka s koncentráciou 100 μM po dobu 30 min. a nechali inkubovať 24h.

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO_2 po dobu 24 h. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL čistého média obohateného 25mmol/L glukózy a nechali inkubovať 24h. Po skončení inkubácie sme bunky poškodili peroxidom vodíka s koncentráciou 100 μM po dobu 30 min. a nechali inkubovať 24h.

Kontrolné a vitamínom D ovplyvnené bunky sme nasadili do 96 jamkovej sterilnej platničky a kultivovali pri 37 °C, 5% CO_2 po dobu 24 h pri hyperglykemických podmienkach. Po skončení kultivácie sme sterilne odsali kultivačné médium a do každej jamky napipetovali 0,1 mL čistého média a nechali inkubovať 24h. Po skončení inkubácie sme bunky poškodili peroxidom vodíka s koncentráciou 100 μM po dobu 30 min. a nechali inkubovať 24h.

Proliferačný účinok

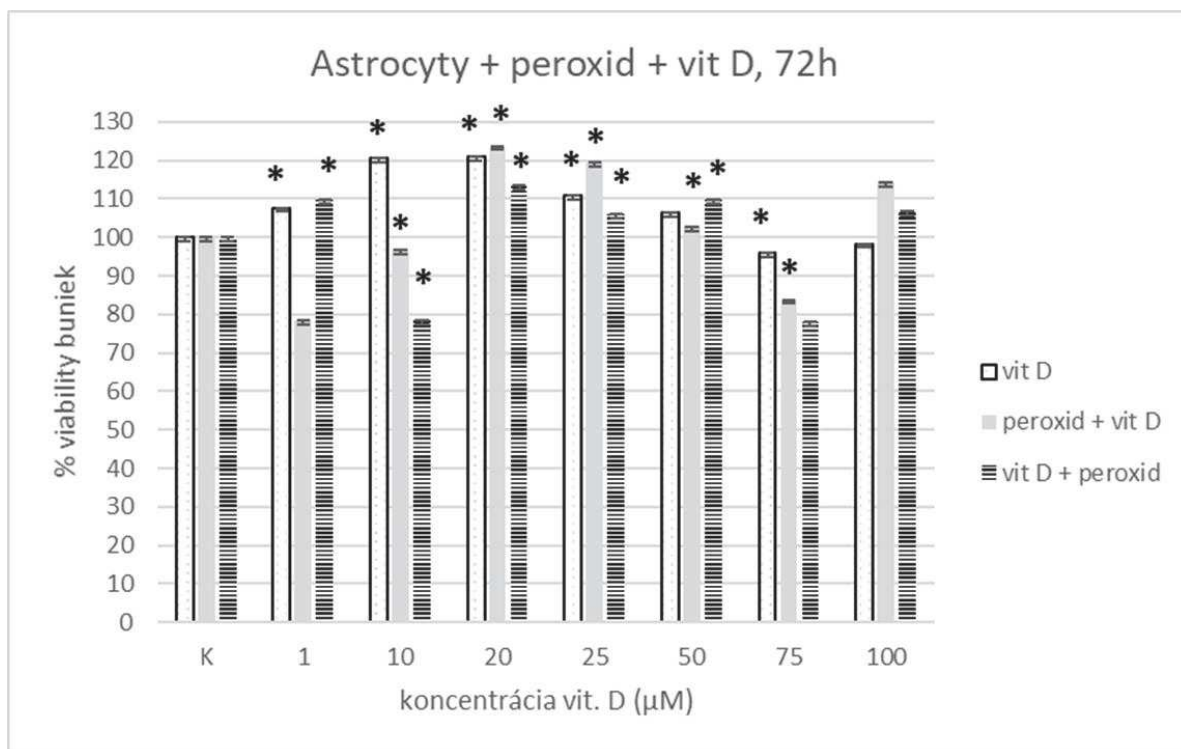
Po skončení 72h kultivácie sme zliali kultivačné médium prevrátením platničky a do každej jamky napipetovali 0,1 mL média obsahujúceho MTT (5 mg MTT soli rozpustíme v 1 mL PBS a uchováme pri 4 °C v tme, prefiltrujeme cez filter a riedime v DMEM v pomere 1:10). Prikryté platničky sme kultivovali v termostate 3,5 hod. pri 37 °C. Po tejto dobe sme médium opäť zliali a pridali extrakčný roztok (100% DMSO) v objeme 0,1 mL na jamku. Po 10 min. inkubácii pri lab. teplote sme merali absorbanciu pri 490 nm.

Výsledky a diskusia

V rámci našej experimentálnej práce sme sledovali vplyv vitamínu D na viabilitu buniek v koncentračnom rozsahu 1-100 μM v normo-glykemických a hyper-glykemických podmienkach, pričom sme porovnanie robili aj s bunkami, ktoré boli poškodené peroxidom vodíka s koncentráciou 100 μM po dobu 30 min. a to pred a po pridaní koncentrácie vitamínu D. Zaujímavá je štúdia autorov C. Molinari a kol. 2019, ktorí sledovali vplyv vitamínu D v kombinácii s kyselinou lipoovou (LA) (17). Kyselina lipoová je významný antioxidant, účinný proti rozvoju diabetes mellitus. Znižuje a pomáha udržiavať hladinu glukózy v krvi, podporuje látkovú výmenu a zlepšuje citlivosť, ktorá je dôsledkom poškodenia nervov (18).

Viabilita buniek v normo-glykemických podmienkach

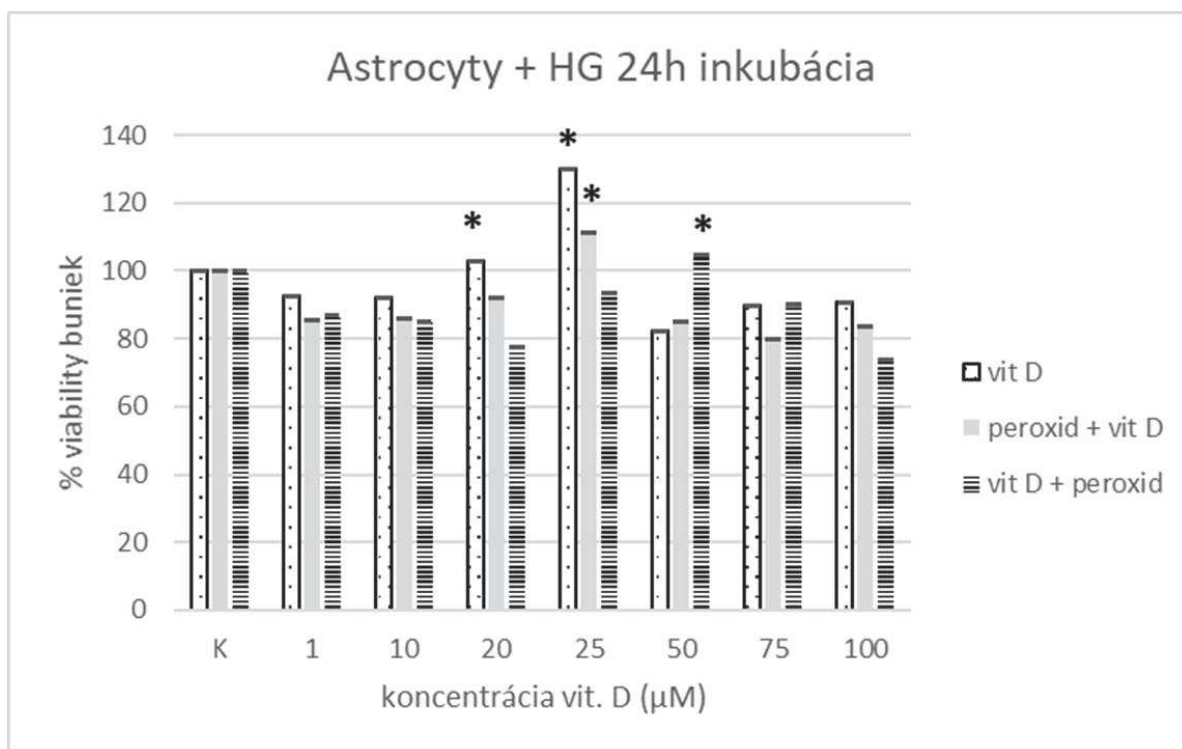
Z grafického znázornenia vyplýva, že ovplyvnením buniek vitamínom D (1; 10; 20; 25 μM) sa signifikantne zvýšila viabilita buniek nad 100% (kontrolné bunky). V prípade poškodenia buniek peroxidom vodíka a následným ovplyvnením vitamínom D, sa viabilita signifikantne zvýšila pri koncentráciách 20, 25 a 50 μM . V prípade, ak sme bunky najskôr ovplyvnili vitamínom D a následne poškodili peroxidom, viabilita sa signifikantne zvýšila v koncentrácii 1; 20; 25 ; 50 μM . Autori Molinari a kol. 2019 sledovali efekt kombinácie LA a vitamínu D na bunky poškodené peroxidom vodíka s koncentráciou 200 μM počas 30 min. Na vyhodnotenie výsledkov využili taktiež MTT test a ďalej merali potenciál mitochondriálnej membrány. Zistili priaznivé účinky na viabilitu buniek astrocytov v kombinácii LA a vitamínu D, keďže látky sú schopné prechádzať cez hematoencefalickú bariéru. Metódou western blot tiež zistili inhibovanú apoptózu, indukovanú H_2O_2 , prostredníctvom mitochondriálne signálnej dráhy.



Obr. 1 Efekt vitamínu D na astrocyty po 72h inkubácii pred a po poškodení peroxidom vodíka bez glykemických podmienok

Viabilita buniek v hyper-glykemických podmienkach

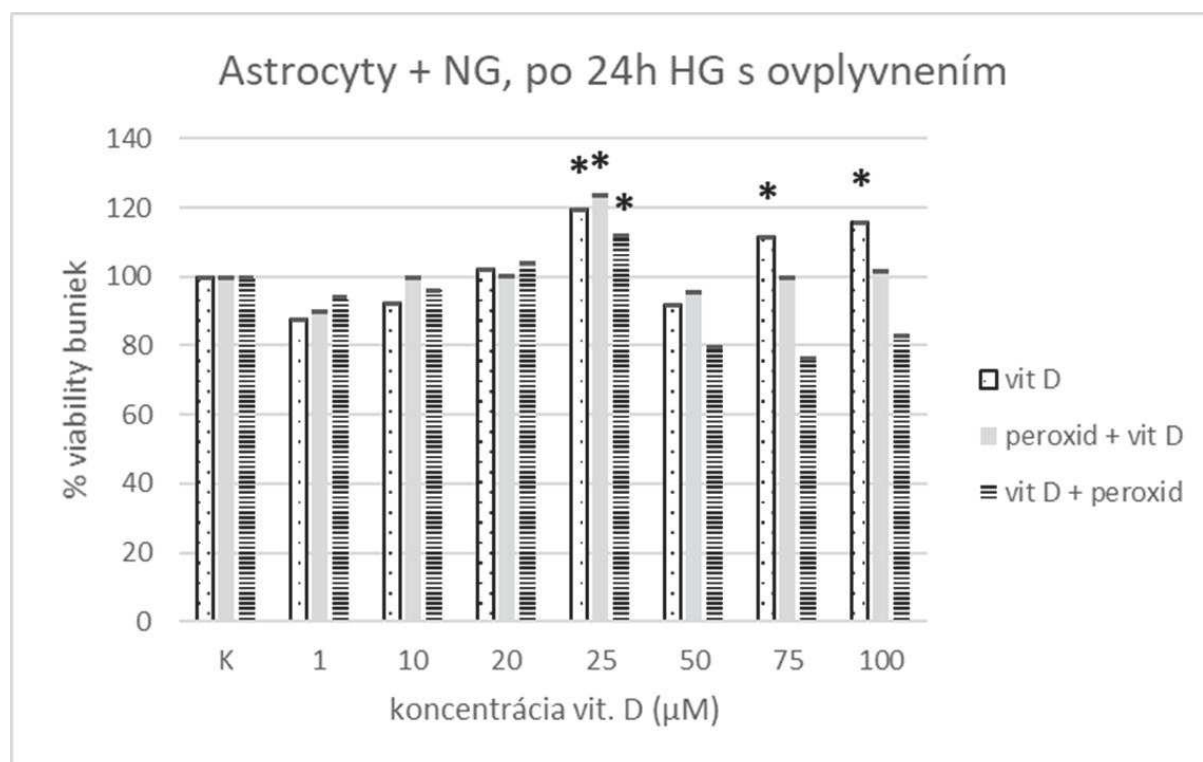
Z grafického znázornenia viability buniek, ktoré boli nasadené v hyper-glykemických podmienkach vyplýva, že vitamín D v koncentrácii 20 a 25 μM signifikantne zvýšil viabilitu buniek nad 100%. Ak sme bunky poškodili peroxidom a následne ovplyvnili vitamínom D, viabilita sa zvýšila len pri koncentrácii 25 μM . Ak sme bunky najskôr ovplyvnili vitamínom D a následne poškodili peroxidom, viabilita sa zvýšila v koncentrácii 50 μM .



Obr. 2 Efekt vitamínu D na astrocyty po 72h inkubácii pred a po poškodení peroxidom vodíka v glykemických podmienkach

Z grafického znázornenia viability buniek, ktoré boli nasadené v normo-glykemických podmienkach a až následne kultivované v hyper-glykemických podmienkach (podľa opisu v časti Materiál a metódy) vyplýva, že vitamín D v koncentrácii 25; 75 a 100 μM signifikantne zvýšil viabilitu buniek nad 100%. Ak sme bunky poškodili peroxidom a následne ovplyvnili vitamínom D, viability sa signifikantne zvýšila len pri koncentrácii 25 μM . Ak sme bunky najskôr ovplyvnili vitamínom D a následne poškodili peroxidom, viabilita sa opäť signifikantne zvýšila v koncentrácii 25 μM .

Autori Meifang Wu a kol. 2021 potvrdili, že vitamín D zoslabuje endotelové oxidačné poškodenie indukované vysokou glukózou a to prostredníctvom upregulácie antioxidačnej dráhy Nrf2 spôsobom závislým od VDR (19). Diabetes mellitus vedie aj k už spomínaným neuropatologickým stavom. Wu hao a kol. 2015 dokázali podávaním vitamínu D inhibovať demyelinizáciu periférnych nervov. Tieto zistenia odhaľujú mechanizmy, ktoré sú základom patologických zmien v Schwannových bunkách pozorovaných pri DM a naznačujú spôsoby liečby neurologických stavov spojených s týmto stavom. Svoje tvrdenia vysvetľujú na modeli Schwannových buniek, ktoré sa dediferencujú na nezrelé bunky za hyperglykemických podmienok v dôsledku akumulácie sorbitolu a zníženej expresie Igf1 v týchto bunkách. Dediferencované Schwannove bunky by sa mohli *in vitro* rediferencovať na zrelé bunky pôsobením vitamínu D, aby sa zvýšila expresia Igf1.



Obr. 3 Efekt vitamínu D na astrocyty po 72h inkubácii pred a po poškodení peroxidom vodíka v glykemických podmienkach

Záver

Z našich výsledkov vyplýva, že vitamín D môže byť účinný pri zvyšovaní viability buniek v hyperglykemických podmienkach a po poškodení buniek peroxidom vodíka. Porovnaním týchto výsledkov s výsledkami iných autorov sa ponúka možnosť, že vitamín D v kombinácii s inými antioxidantmi môže byť účinných v boji proti diabetes mellitus a s ním pridruženým neuropatologickým stavom. Ide teda o komplexnejší mechanizmus účinku vitamínu D, ktorý je potrebné ďalej študovať.

Pod'akovanie

Táto práca bola finančne podporená grantom EU z programu CBC, Interreg V-A-NutriAging V-0014 a grantom VEGA 1/0314/19.

Literatúra

1. **Salih YA, Rasool MT et al.:** Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok. *Annals of Medicine and Surgery* 2021; 64: 2-5.
2. **Lee SM, Meyer MB et al.:** The impact of VDR expression and regulation in vivo . *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 177: 36-45.
3. **Guthrie RA, Guthrie DW.:** Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q* 2004; 27(2): 113-125.
4. **Chesdachai S, Tangpricha V.:** Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 36-39.
5. **Reid IR, Bolland MJ, Grey A.:** Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383 (9912): 146-155.
6. **Santolieri D, Titchenell PM.:** Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7(2): 447-456.
7. **Sassi F, Tamone C, D'Amelio P.:** Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10(11): 1656.
8. **Stentz FB, Kitabchi AE.:** Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from in vitro studies. *Curr Drug Targets* 2003; 4(6): 493-503.
9. **Hoon DS, Wen DR, Stene M et al.:** Inhibition of lymphocyte motility by interleukin 2. *Clin Exp Immunol* 1986; 66(3): 566-573.
10. **Morró M, Vilà L, Franckhauser S.:** Vitamin D Receptor Overexpression in β -Cells Ameliorates Diabetes in Mice. *Diabetes* 2020; 69(5): 927-939.
11. **Sherman MH, Yu RT, Engle DD et al.:** Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* 2014; 159(1): 80-93.
12. **Böni-Schnetzler M, Meier DT.:** Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol* 2019; 41(4): 501-513.
13. **Ahn C, Kang JH, Jeung EB.:** Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Vet Sci* 2017; 18(3): 261-266.
14. **Hyppönen E, Power C.:** Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2244-2246.
15. **Huang KH, Guan SS, Lin WH.:** Role of Calbindin-D28k in Diabetes-Associated Advanced Glycation End-Products-Induced Renal Proximal Tubule Cell Injury. *Cells* 201; 8(7): 660.
16. **Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J.:** Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993; 42(1): 35-43.
17. **Molinari C, Morsanuto V, Ghirlanda S.:** Role of Combined Lipoic Acid and Vitamin D3 on Astrocytes as a Way to Prevent Brain Ageing by Induced Oxidative Stress and Iron Accumulation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019; 2019: 16.
18. **Engin AB.:** What Is Lipotoxicity? *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 197-220.
19. **Wu M, Wu Y, Xu K et al.:** Protective Effects of 1,25 Dihydroxyvitamin D3 against High-Glucose-Induced Damage in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Involve Activation of Nrf2 Antioxidant Signaling. *J Vasc Res* 2021; 58(4): 267-276.