

# Stane se vitamin D novým antidiabetikem?

K. Vondra<sup>1</sup>, O. Topolčan<sup>2</sup>, D. Janíčková-Ždárská<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Endokrinologický ústav Praha, ředitelka RNDr. Běla Bendlová, CSc.

<sup>2</sup> II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

<sup>3</sup> Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

**Souhrn:** Na základě řady poznatků z experimentálních i humánních studií lze vitamin D považovat za významný faktor snižující riziko vzniku diabetes mellitus 1. i 2. typu. V mechanismu jeho účinku se uplatňuje přímý vliv prostřednictvím jaderných receptorů na geny kódující proteiny, související s normálními funkcemi B-buněk Langerhansových ostrůvků, a geny kódující proteiny zajišťující normální funkce imunitního systému. Uplatňuje se i nepřímo regulací homeostázy vápníku. Z klinických observačních a průřezových studií vyplývá, že existuje inverzní vztah mezi deficitem vitaminu D a vznikem poruch metabolismu glukózy, diabetes mellitus typu 2. Výrazný deficit vitaminu D u diabetes mellitus 2. typu se jeví jako nezávislý faktor schopný predikovat zvýšené riziko budoucí kardiovaskulární mortality, rovněž u diabetes mellitus 1. typu predikuje významný deficit D vitaminu obecnou mortalitu. Deficit v časných fázích života predisponuje v experimentu i u člověka k pozdějšímu vzniku autoimunitního diabetes mellitus 1. typu. Prevence deficitu vitaminu D, zejména v této fázi života, ale i později, je tak základním předpokladem úspěchu preventivních opatření vzniku diabetes mellitus 1. typu. Jednoznačné doklady o významu korekce deficitu vitaminu D pro zlepšení metabolické kontroly u již manifestovaných diabetiků pro velmi omezený počet intervenčních placebem kontrolovaných a zejména randomizovaných studií dosud chybí. Intervenční studie často ale přinesly pozitivní ovlivnění stavů doprovázejících vlastní diabetes, jako je systolická hypertenze či endoteliální dysfunkce. Na rozdíl od manifestní formy diabetu přinesly intervenční studie provedené u nediabetických, ale pro vznik diabetes mellitus 2. typu rizikových jedinců s přítomnou poruchou lačné glykemie či inzulinovou rezistencí pozitivní výsledky. Závěrem lze konstatovat, že již stávající vědomosti a poznatky přesvědčivě dokládají, že udržovat hladinu 25-hydroxyvitaminu D > 30 ng/ml v průběhu celého roku bez sezónních poklesů bude v každém ohledu prospěšné s řadou reálných i potenciálních zdravotních benefitů. Velkým příslibem pro klinickou praxi jsou v experimentu testované strukturální analogy vitaminu D se zachovaným účinkem na funkci imunitního systému, účinek inzulinu a funkci B-buněk a s potlačeným vlivem na kostní metabolismus.

**Klíčová slova:** deficit vitaminu D – 25-hydroxyvitamin D – diabetes mellitus 2. typu – diabetes mellitus 1. typu

## Will vitamin D become a new antidiabetic?

**Summary:** Based on experience from experimental and human studies, vitamin D can be considered an important factor lowering the risk of diabetes mellitus type 1 and 2. The mechanism consists in the direct influence of vitamin D via nuclear receptors on genes coding proteins associated with normal function of B cells of Langerhans islands and genes coding proteins ensuring normal function of the immune system. There is also an indirect influence via regulation of homeostasis of calcium. Clinical observation and cross-sectional studies show an inverse relationship between vitamin D deficiency and appearance of diabetes mellitus type 2. A major deficit of vitamin D in diabetes mellitus type 2 appears to be an independent factor able to predict an increased risk of future cardiovascular mortality. Deficiency in early periods of life was shown to precede autoimmune diabetes mellitus type 1 in an experiment as well as in humans. Prevention of vitamin D deficiency in early as well as later periods of life is a basic pre-requisites of successful preventive measures against diabetes mellitus type 1. Explicit evidence for the significance of the correction of vitamin D deficiency for improvement of metabolic control in diabetics is still missing mainly due to a low number of intervention, placebo-controlled and randomized trials. On the other side, intervention studies often showed positive influence on the conditions accompanying diabetes, such as systolic hypertension or endothelial dysfunction. Unlike in diabetics, the intervention trials showed positive results in non-diabetics with high risk of type 2 diabetes and impaired fasting glycaemia or insulin resistance. One can conclude that existing knowledge already indicate that maintaining the level of 25-hydroxyvitamin D > 30 ng/ml during the year without seasonal variations will be have multiple real as well as potential health benefits. A great promise for clinical practice are the structural analogs of vitamin D tested experimentally, which maintain the influence on the immune system, effect of insulin and B cells function, but have suppressed influence on bone and calcium metabolism.

**Key words:** vitamin D deficiency – diabetes mellitus type 2 – diabetes mellitus type 1 – 25-hydroxyvitamin D

## Úvod

Dle WHO v roce 2009 bylo na světě více než 200 miliónů nemocných s diabetes mellitus (DM), v roce 2030 se očekává nárůst na asi 450 milionů nemocných [1]. Uvádí se, že u 9 z 10 nových diabetiků 2. typu vzniká onemocnění v důsledku chybné životosprávy,

do které je možné vhodnými režimovými a dietními opatřeními intervenovat, a ovlivnit tak podstatným způsobem vývoj diabetické poruchy [2]. V této souvislosti nabývají na významu množící se poznatky o patogenetickém vztahu mezi deficitem/nedostatečným příjmem D vitaminu a poruchami me-

tabolizmu glukózy, jako je IFG (porušená lačná glykemie), PGT (porušená glukózová tolerance), DM obou typů či inzulinorezistence (IR). Odhaduje se, že deficitem D vitaminu trpí více než 1 bilion obyvatel na světě [3]. Pro vzájemné vztahy obou pandemií nasvědčují zejména sezónní variace ba-

zálních glykemií a glykovaného hemoglobinu ( $\text{HbA}_{1c}$ ), jejichž hodnoty bývají vyšší v zimních měsících a nižší v letním období [4]. Obdobně v závislosti na ročním období kolísá i hladina D vitamínu – v zimě je tvorba snížena v důsledku poklesu slunečního svitu, zejména v severních oblastech, v létě je tomu naopak.

### Vitamin D – mechanismus účinku s ohledem na vznik diabetes mellitus

Většina lidských buněk, včetně B-buněk Langerhansových ostrůvků, obsahuje 1- $\alpha$ -hydroxylázu, jejímž prostřednictvím je 25-hydroxyvitamin D po svém vstupu do buňky hydroxylován za vzniku 1,25(OH) $_2$  vitamínu D (1,25-hydroxyvitamin D) – aktivní formy schopné aktivovat jaderné receptory pro 1,25-hydroxyvitamin D. Receptory pro 1,25-hydroxyvitamin D jsou popsány a chemicky charakterizovány. 1,25-hydroxyvitamin D ve vazbě na své jaderné receptory penetruje do buněčného jádra. Zde vzniká s kyselinou retinovou finální komplex působící na D vitamin responsivní elementy. Konečným efektem je aktivace či suprese asi 200 genů, představujících přibližně 3 % lidského genomu.

**S ohledem na vznik DM jsou nejdůležitější geny kódující proteiny, související s normálními funkcemi B-buněk Langerhansových ostrůvků, a geny kódující proteiny zajišťující normální funkce imunitního systému,** jako jsou tvorba cytokinů, transkripčních faktorů, apoptózy, regulace prezentace antigenů, funkce T-lymfocytů a další.

### Pato/fyziologické poznatky o vztahu D vitamínu a metabolismu glukózy

Jak bylo již uvedeno, B-buňky Langerhansových ostrůvků exprimují receptory pro 1,25-hydroxyvitamin D a obsahují rovněž 1- $\alpha$ -hydroxylázu. Aplikace 1,25-hydroxyvitaminu vede též k expresi calbindin-D28k (Ca-vazebný protein), který reguluje extracelulární koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$  a jeho influx

přes membránu do intracelulárního prostoru B-buněk Langerhansových ostrůvků a periferních buněk. Po aplikaci 1,25-hydroxyvitaminu D dojde k zvýšení influxu extracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  do intracelulárního prostoru B-buněk a k stimulaci sekrece inzulínu. Tímto mechanismem 1,25-hydroxyvitamin D ovlivňuje významně sekreci inzulínu a citlivost tkání k inzulínu. Expres calbindin-D28k v B-buňkách rovněž chrání před apoptózou a nekrotizací, mediovanou cytokiny, tím, že inhibuje tvorbu volných radikálů.

1,25-hydroxyvitamin D se podílí rovněž na regulaci účinku inzulínu v tkáních, jednak přímo stimulací exprese receptoru pro inzulín, jednak aktivací PPAR- $\gamma$ , tedy transkripčních faktorů zahrnutých v regulaci metabolismu mastných kyselin ve svalu a tukové tkáni. Zlepšení účinku inzulínu ovlivňuje D vitamin i nepřímo cestou regulace intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$ , která musí být udržována ve velmi úzkém rozmezí pro zajištění optimálního účinku inzulínu v inzulín-dependentních tkáních. Změny koncentrace intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  vedou k inzulínové rezistenci poruchou přenosu inzulínového signálu s následným poklesem aktivity transportéru glukózy-4 (GLUT4).

Efekt 1,25-hydroxyvitaminu D v B-buňkách Langerhansových ostrůvků je v experimentu vyvolán koncentracemi, které přesahují 100–1 000krát fyziologické koncentrace potřebné k dosažení efektu v oblasti kostního metabolismu.

K porozumění genezi poruch glukózového metabolismu v souvislosti s deficitem D vitamínu přispěly vedle molekulárně biologických a experimentálních dat i výsledky z humánních studií u nediabetické populace. Uvedme alespoň 3 častěji citované, 2 prospektivní a 1 průřezovou studii s klinicko-experimentálními metodami:

Inverzní vztah mezi aktuální hladinou 25-hydroxyvitaminu D a budoucím vývojem hyperglykemie a inzulínorezistence (IR) u nediabetické populace 40–70letých popsali Forouhi

et al [5]. Prediktivní význam nízkých hodnot 25-hydroxyvitaminu D prokázali i Grimnes et al v Tromsø studii při 11letém sledování 4 157 účastníků. V této studii ale vztah mezi deficitem D vitamínu a budoucím vznikem DM po adjustaci na BMI ztrácel signifikanci [6].

Ve studii publikované Kayaniy et al [7] nízké hodnoty 25-hydroxyvitaminu D u dospělých nediabetiků s přítomnými rizikovými faktory pro vznik diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nezávisle a signifikantně korelovaly s horší funkcí B-buněk a výraznější IR.

Některými autory byla popsána asociace mezi vznikem DM2T, metabolickým syndromem, IFG/PGT a polymorfizmem receptorů pro 1,25-hydroxyvitamin D. Výsledky jsou výrazně ovlivněny studovanými populacemi a nejsou zatím diskutovány v souvislosti s možným klinickým využitím.

### Pato/fyziologické poznatky o imunomodulačních účincích D vitamínu

Účinek 1,25-hydroxyvitaminu D jako potenciálního imunomodulátoru je unikátní v tom, že ovlivňuje funkce nejen T-lymfocytů, ale i antigen prezentujících buněk. V experimentu 1,25-hydroxyvitamin D stimuluje fagocytózu a další funkce makrofágů, aktivitu makrofágů i dendritických buněk vedoucí k zvýšené prezentaci antigenů 1,25-hydroxyvitamin D ale suprimuje. Expres MHC 2 a adhezivních molekul nutná pro stimulaci T-lymfocytů je po aplikaci 1,25-hydroxyvitaminu D rovněž suprimována. Inhibována je i sekrece cytokinů antigen prezentujícími buňkami, které aktivují T-lymfocyty, zejména je významná inhibice klíčového cytokinu IL-12.

Předpoklad, že tímto vlivem na funkce imunitního systému může 1,25-hydroxyvitamin D ovlivňovat řadu autoimunitních dějů v B-buňkách v průběhu inzultidy a zabránit vzniku diabetes mellitus 1. typu (DM1T), byl skutečně potvrzen v experimentu. Dlouhodobé podávání farmakologic-

kých dávek 1,25-hydroxyvitaminu D významně snížilo incidenci autoimunitního diabetu. V klinice ale farmakologické dávky vyvolávají hyperkalcemii a další nežádoucí projevy v kostním metabolismu.

V experimentu jsou testovány strukturální analogy D vitamínu, které si zachovávají vliv na imunitní systém a jsou schopny zabránit vzniku inzulitidy. Tato zkušenost je velkým příslibem pro klinickou praxi, představuje atraktivní možnost, jak ovlivnit destrukci B-buněk v průběhu inzulitidy a další vývoj do manifestního diabetu 1. typu či rejekci po transplantaci endogenního pankreatu, resp. Langerhansových ostrůvků.

## Vitamin D a diabetes mellitus

### 2. typ

#### Průřezové a observační klinické studie

V průřezových a observačních studiích autoři většinou (ne všichni [8]) zjišťují inverzní vztah mezi hladinami D vitamínu a/nebo příjmem vápníku a rizikem pro vznik IFG/PGT a DM2T. Závěry mnoha studií je nutné hodnotit opatrně, výsledky nejsou obvykle adjustovány na tělesnou hmotnost a fyzickou aktivitu, často chybí údaje o hladinách D vitamínu a příjmu vápníku. Srovnání výsledků často komplikují i nepřesně definované studované soubory z hlediska etnického, věku, zeměpisného určení či typu poruchy metabolismu glukózy (recentní DM, IFG, PGT, trvání DM atd.).

Studie, ve kterých byl stanoven 25-hydroxyvitamin, byly předmětem metaanalýzy Pitase et al [8], která po korekci etnických vlivů prokázala významný negativní vztah mezi prevalencí DM2T a hladinou 25-hydroxyvitaminu D.

Recentně Parker et al [9] v metaanalýze 28 průřezových a observačních studií, které byly publikovány v letech 1990–2009 s 99 745 účastníky, zjistili v souvislosti s vysokými hladinami 25-hydroxyvitaminu D 55% pokles rizika pro vznik DM2T a 51% pokles pro vznik metabolického syndromu.

Velmi relevantní data poskytla moderní statistická analýza dat 2 465 osob sledovaných v rámci US PLCO Cancer Screening Trial [10]. Po adjustaci na confounding faktory byla pravděpodobnost výskytu DM2T poloviční u hladin 25-hydroxyvitaminu D > 80 nmol/l ve srovnání s hladinou < 37 nmol/l, resp. u hladin 1,25-hydroxyvitaminu D > 103 pmol/l vs < 72 pmol/l.

Významný pokles rizika vzniku DM2T u vyšších hladin 25-hydroxyvitaminu D byl prokázán i v Mini-Finland Health Survey (25-hydroxyvitamin D 75 nmol/l vs 22 nmol/l) [11].

Některé studie dobře ilustrují vliv faktorů, jako jsou etnické rozdíly či příjem vápníku, vliv těhotenství, vztah mortality a hladin D vitamínu apod.

Scrag et al z USA v NHANES III prokázali inverzní asociace mezi hladinami D vitamínu a výskytem DM2T u non-hispánské bílé populace, vztah ale nebyl zjišťován u non-hispánské populace černých obyvatel [12]. Významné etnické rozdíly na Novém Zélandě byly zjišťovány u nově diagnostikovaných DM2T a PGT. Nízké hodnoty 25-hydroxyvitaminu D byly především u původních obyvatel [13].

Pittas et al v Nurses Health Study prokázali význam společného vyššího příjmu vápníku (> 1 200 mg/den) a D vitamínu (> 800 IU/den); ten byl spojen s 33% poklesem rizika vzniku DM2T oproti skupině s příjmem vápníku < 600 mg a D vitamínu < 400 IU/den. Kombinovaný příjem vápníku a D vitamínu byl efektivnější ve srovnání s příjmem samotného vápníku nebo D vitamínu [14].

Lau et al demonstrovali význam deficitu D vitamínu i v patogenezi poruch metabolismu glukózy během těhotenství tím, že prokázali nezávislý vztah mezi nízkými hodnotami 25-hydroxyvitaminu D a horší kompenzací gestačního DM [15].

Ginde et al prokázali, že negativní vztah mezi obecnou mortalitou a hladinou 25-hydroxyvitaminu D je u diabetické populace mnohem silněji vyjádřený [16].

V analýze publikované Joergensenem et al se výrazný deficit D vitamínu u DM2T ukázal jako nezávislý faktor, který byl schopen predikovat zvýšené riziko budoucí kardiovaskulární (KV) mortality nezávisle na dalších KV rizikových faktorech [17].

#### Intervenční klinické studie

Výsledky intervenčních studií jsou obecně považovány za významnější ve srovnání s nálezy z průřezových a observačních studií. Do současné doby byla provedena řada intervenčních studií s cílem prověřit potenciální význam úpravy deficitu D vitamínu u manifestovaných poruch glukózové tolerance, resp. DM2T. Studie publikované do roku 2006 byly většinou nekontrolované a trpěly řadou metodických nedostatků. Jejich kritické zhodnocení najdeme v práci Pitase et al [8].

Sedm kontrolovaných studií, které byly publikovány později, mezi roky 2007–2010, bylo již metodicky na vyšší úrovni, vliv D vitamínu v nich byl hodnocen pomocí diabetologických parametrů, jako bazální glykemie, HbA<sub>1c</sub>, incidence DM2T. Trvání suplementace v těchto sledováních bylo od 2 měsíců do 7 let. Dávky D vitamínu byly v rozmezí 400 IU/den až po jednotlivou dávku 100 000 IU/den. V 5 studiích byl podáván pouze D vitamin bez vápníku. Podrobnější hodnocení těchto studií lze nalézt v některých přehledech [18–20].

Ukázalo se, že v žádné studii nepřinesli autoři jednoznačné doklady o pozitivním efektu korekce deficitu D vitamínu při léčbě manifestního diabetického syndromu.

U nemocných s IFG ale efekt suplementace D vitamínu naproti tomu prokázán byl. Pittas et al zjistili, že 3 roky trvající aplikace 700 IU/den D vitamínu spolu s vápníkem 500 mg/den nemocným s IFG vedla k signifikantnímu poklesu glykemií a IR [21].

Pro úvahy o velikosti suplementační dávky D vitamínu jsou zajímavé následující 2 studie.

V rozsáhlé a často citované studii RECORD aplikace 800 IU/den D vitaminu, samotného či v kombinaci s Ca carbonicum 1 g/den, nedovedla zabránit vývoji DM2T ani trvale zvýšit hladinu 25-hydroxyvitaminu D > 30 ng/ml [22].

Podávání D vitaminu 40 000 IU/týden po 6 měsíců nevedlo k zlepšení sekrece inzulínu nebo inzulínové senzitivity ve studii Jorde et al [23].

Na možnost příznivého efektu korekce deficitu D vitaminu na jiné významné poruchy doprovázející DM upozornila studie Sugdena et al [24]. Tito autoři zjistili, že dávka 100 000 IU D2 vitaminu zlepšovala endoteliální funkce i u DM2T – jde o významný efekt vzhledem k významu poruch endoteliální funkce při nárůstu KV rizika. Ve studii byl zjišťován rovněž pokles systolického TK.

### Poučení z dosud uskutečněných klinických studií

Z observačních a průřezových studií vyplývá, že nepochybně existuje inverzní vztah mezi vznikem poruch metabolismu glukózy, DM2T a deficitem D vitaminu.

Jednoznačné doklady o významu suplementace D vitaminu, resp. korekce deficitu D vitaminu pro zlepšení metabolické kontroly u již manifestovaných diabetiků pro velmi omezený počet intervenčních placebem kontrolovaných a zejména randomizovaných studií dosud chybí, ostatní studie přinesly většinou kontradikční závěry.

Intervenční studie často ale přinesly pozitivní ovlivnění stavů doprovázejících vlastní diabetes, zejména vliv na hypertenzi je důležitý. Tyto pozitivní a klinicky zajímavé výsledky mohou být spojovány se zlepšením svalové výkonnosti a s následným event. poklesem hmotnosti i IR.

Na rozdíl od manifestní formy diabetu přinesly intervenční studie provedené u nediabetických, ale pro vznik DM2T rizikových jedinců s přítomnou IFG či inzulínovou rezistencí pozitivní výsledky. Především je citovaná již zmí-

něná studie Pitase et al, prokazující efekt 3leté suplementace u nemocných s IFG, u kterých došlo k poklesu glykemie i IR, na rozdíl od nesuplementovaných, u nichž došlo naopak k progresi stavu.

Je citována i studie von Hursta et al [25], kteří u nediabetických IR jihoasijských žen s deficitem D vitaminu po aplikaci 4 000 IU/den D3 vitaminu za 6 měsíců dosáhli průměrné hodnoty 25-hydroxyvitaminu D 32 ng/ml, a ženy, které ho dosáhly či přesáhly, vykazovaly zlepšení IR. Zlepšení postprandiální inzulínové senzitivity pozorovali Nagpal et al u obézních nediabetiků indiánského etnika během podávání D vitaminu [26].

Mitri et al [27] recentně popisují u nediabetických dospělých s přítomnými rizikovými faktory pro vznik DM2T zlepšení funkce B-buněk již po krátkodobé intervenci cholecalciferolem.

Intervenční studie přinesly i poučení týkající se dávek D vitaminu a formy jejich aplikace. Autoři snažící se o aplikaci velkých dávek i.m. (300 000 IU D3 vitaminu) pozorovali u některých nemocných s DM zhoršení IR i hyperkalcemické stavy [23,28].

Jiní autoři u starých žen při dávce 500 000 IU/rok D3 vitaminu zjišťovali zvýšené riziko pádů [29].

Obecně ale zkušenosti potvrzují, že nativní D vitamin není toxický v dávkách užívaných v klinické praxi, a je zdůrazňován faktor 100–1 000 mezi terapeutickou a toxickou dávkou.

V USA je recentně doporučený příjem D vitaminu 400 IU/den pro věk 51–70 let a 600 IU/den > 70 let. V probíhající diskusi začíná převládat názor, že příjem D vitaminu by měl být vyšší, než je v uvedených doporučeních, a to zejména u diabetické populace.

Závěrem lze konstatovat, že již stávající vědomosti a poznatky přesvědčivě dokládají, že udržovat hladinu 25-hydroxyvitaminu D > 30 ng/ml v průběhu celého roku bez sezónních poklesů bude v každém ohledu prospěšné s řadou reálných i potenciálních zdravotních benefitů.

## Vitamin D – diabetes mellitus

### 1. typu

#### Epidemiologické a klinické studie

Deficit D vitaminu je již dlouho považován za výrazné riziko vzniku DM1T [30]. Nepřímé doklady pocházejí z pozorování, že incidence i prevalence DM1T v severských zemích je vyšší, dále ze sezónní variace narození nemocných s DM1T (vyšší riziko vzniku DM je spojeno s narozením na jaře a v letních měsících v důsledku sníženého slunečního osvětlení v době těhotenství). Vlastní onemocnění DM1T se naopak manifestuje nejčastěji v zimě [31].

Nejčastěji se citují 4 retrospektivní studie a 1 prospektivní z Evropy, které prezentují data o stavu saturace D vitaminem těhotné matky, dítěte po narození a budoucím vzniku DM1T u dítěte [32]. Ve všech studiích zjistili autoři inverzní vztah mezi příjmem D vitaminu během laktace nebo po narození a incidencí DM. Metaanalýza těchto dat prokázala nižší riziko pro vznik DM1T s příjmem D vitaminu v době gravidity a v časném dětství.

Na základě těchto nálezů většina autorů připisuje D vitaminu příznivý/preventivní účinek při vzniku a rozvoji autoimunity B-buněk [32]. Takovýto závěr významně podporuje i studie Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) [33], v níž měl výskyt specifických protilátek proti Langerhansovým ostrůvkům negativní korelaci s příjmem D vitaminu během gravidity.

Zde je třeba zdůraznit, i s ohledem na experimentální data, že tyto pozitivní výsledky jsou důsledkem prevence deficitu D vitaminu v kritických obdobích, jako je gravidita, laktace či časná období po narození, a ne výsledkem supersuplementace suprafyziologickými (farmakologickými) dávkami D vitaminu.

Dlouhodobé randomizované intervenční studie, prokazující vliv podávání D vitaminu na průběh již manifestního DM1T, nejsou dosud k dispozici.

V pilotní studii měl calcitriol mírný pozitivní vliv na snížení poklesu reziduální vlastní sekrece inzulínu v prvním roce po stanovení diagnózy, vliv na kompenzaci a hodnoty HbA<sub>1c</sub> nebyl prokázán. Pokles dávky inzulínu nutné ke kompenzaci byl zaznamenán pouze přechodně, a to v prvních 6 měsících [34].

U recentních pacientů s DM typu LADA byla po 12 měsících aplikace inzulínu + D vitaminu oproti samotné léčbě inzulínem spojena se signifikantně lépe zachovanou funkcí B-buněk, bez vedlejších účinků [35].

Placebem kontrolovaná aplikace 0,25 µg 1,25-hydroxyvitaminu D po 9 měsících u recentních nemocných s DM1T ve věku 18–39 let nevedla k snížení poklesu reziduální funkce Langehansových ostrůvků, substituční dávky inzulínu/den či hodnot HbA<sub>1c</sub> [36].

U již manifestního DM1T predikoval významný deficit D vitaminu obecnou mortalitu, ale neměl vztah k vývoji mikrovaskulárních komplikací [37].

### Poučení z dosud získaných epidemiologických a klinických dat

Na základě dostatečně solidních důkladů je většinou akceptován škodlivý vliv deficitu D vitaminu na funkci B-buněk. Deficit v časných fázích života predisponuje v experimentu i u člověka k pozdějšímu vzniku autoimunitního DM1T. Prevence deficitu D vitaminu, zejména v této fázi života, ale i později, je tak základním předpokladem úspěchu preventivních opatření vzniku autoimunitního DM1T.

Aplikace vysokých (farmakologických) dávek aktivní formy 1,25-hydroxyvitaminu D má výrazné imunomodulační účinky a v experimentu u laboratorních zvířat dovede zabránit vzniku inzulinidy, autoimunitního DM1T či rejekci po transplantaci. Klinické použití vysokých dávek 1,25-hydroxyvitaminu D v prevenci i v léčbě DM je limitováno hyperkalcemickými stavy a remodelačními účinky v kosti. Dostupnost strukturálních analogů 1,25-hydroxyvitaminu D otevírá nové

perspektivy využití výrazných imunomodulačních účinků 1,25-hydroxyvitaminu D i u člověka [38]. Až výsledky intervenčních studií s těmito analogy samotnými, event. v kombinaci s dalšími imunomodulátory, ukážou klinický potenciál v prevenci DM1T. V současnosti je > 2 000 molekul (analogů) v různé fázi prověřování, některé jsou již v klinickém zkoušení (calcipotriol při léčbě psoriázy).

Cílem jsou analogy s co největší dissociací vlivu na kalciový a kostní metabolismus a vlivu na funkci imunitního systému, funkci B-buněk, resp. účinek inzulínu.

### Literatura

1. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
4. Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, HbA<sub>1c</sub>, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 250–252.
5. Forouhi NG, Luan J, Cooper A et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes* 2008; 57: 2619–2625.
6. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010; 27: 1107–1115.
7. Kayaniil S, Vieth R, Retnakaran R et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1379–1381.
8. Pittas AG, Lau J, Hu FB et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–2029.
9. Parker J, Hashmi O, Dutton D et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders. Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225–236.
10. Brock KE, Huang WY, Fraser DR et al. Diabetes prevalence is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in US middle-aged Caucasian men and women: a cross-sectional analysis within the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Nutr* 2011; 106: 339–344.
11. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666–671.
12. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the third national health and nutrition

examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818.

13. Scragg R, Holdaway I, Singh V et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 181–188.

14. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650–656.

15. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP et al. Serum 25-hydroxyvitamin and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011; 194: 334–337.

16. Ginde AA, Scragg R, Schwarz RS et al. Prospective study of 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1595–1603.

17. Joergensen CH, Gall MA, Schmedes A et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2238–2243.

18. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307–314.

19. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 425–429.

20. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes Metab* 2011 Feb 21. Epub ahead of print.

21. Pittas AG, Hartus SS, Stark PC et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980–986.

22. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS et al. RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2009; 38: 606–609.

23. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009; 48: 349–354.

24. Sugden JA, Davies JI, Witham MD et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320–325.

25. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. 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* 2010; 103: 549–555.

26. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26: 19–27.

27. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycaemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 486–494.

28. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998; 74: 365–366.
29. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older-women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 2357.
30. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 737–743.
31. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51: 1391–1398.
32. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes, a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512–517.
33. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; 26: 3237–3242.
34. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E et al. The effect of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diab Med* 2006; 23: 920–923.
35. Li X, Liao L, Yan X et al. Protective effect of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 411–416.
36. Walter M, Kaupfer T, Adler K et al. No effect of the 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1443–1448.
37. Joergensen CH, Hovind P, Schmedes A et al. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1081–1085.
38. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247–1257.

*prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.*

*www.endo.cz*

*e-mail: kvondra@endo.cz*

*Doručeno do redakce: 26. 9. 2011*

**Vážení čtenáři,**  
**elektronickou verzi všech článků i další příspěvky naleznete na [www.vnitrnilekarstvi.cz](http://www.vnitrnilekarstvi.cz).**