

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky**



**Vliv vitamínu D na kompenzaci diabetes mellitus**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Tereza Strádalová**

**Vedoucí práce: doc. Ing. Jaroslav Havlík, Ph.D.**

**© 2015 ČZU v Praze**

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv vitamínu D na kompenzaci diabetes mellitus" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala doc. Ing. Jaroslavovi Havlíkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a pomoc při vypracování bakalářské práce. Děkuji také MUDr. Michalovi Scheinostovi za trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování práce věnoval.

# Vliv vitamínu D na kompenzaci diabetes mellitus

## Souhrn

Práce shrnuje nejnovější poznatky o vitamínu D, jeho metabolismu, zdrojích a jeho významu v prevenci a léčbě některých onemocnění. Vitamin D se vyskytuje ve dvou formách: cholekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) se nachází v potravinách živočišného původu a je syntetizován v kůži po expozici na slunci (hlavní zdroj vitamínu D pro člověka), ergokalciferol je obsažen v rostlinné potravě a v organismu je využíván s menší efektivitou než vitamin D<sub>3</sub>. Nedostatek vitamínu D je celosvětově poměrně častým jevem, který může být způsoben nevhodným životním stylem.

Hlavní funkcí vitamínu D je homeostáza vápníku v těle. Kromě kostí a střev byly receptory pro vitamin D nalezeny také v dalších tkáních. Vědci se na základě tohoto objevu začali zabývat jeho veškerými účinky na lidský organismus. V některých studiích, které zkoumají vliv vitamínu D na kardiovaskulární onemocnění, byla nalezena souvislost s nízkou hladinou vitamínu D v těle a následným vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. Schopnost vitamínu D regulovat růst buněk a jeho pravděpodobný vliv na rozvoj různých typů nádorů, je zkoumán v souvislosti s prevencí onkologických onemocnění.

V současné době probíhá velký počet výzkumů zaměřených na zkoumání vlivu vitamínu D na imunitní systém organismu, zejména pak na autoimunitní onemocnění, kam spadá i diabetes mellitus. Diabetes mellitus je závažné chronické onemocnění, se kterým jsou spojeny další vážné komplikace. Existují studie, které potvrzují pozitivní vliv vyšší hladiny vitamínu D na výrazně nižší pravděpodobnost vzniku diabetes mellitus 1. typu. Většina vědeckých studií, která se zaměřila na diabetes mellitus 2. typu, prokázala zlepšení kompenzace po vyšším příjmu vitamínu D. Ne všechny studie považují nedostatečnou hladinu vitamínu D za jednu z příčin rozvoje diabetes mellitus, ale je považována za doprovodný jev, který je důsledkem nevhodného životního stylu. Veškeré studie se shodují, že je nutný další podrobný výzkum v této oblasti.

**Klíčová slova:** cukrovka, diabetes mellitus, vitamin D, cholekalciferol, obezita, vitaminy

# Vitamin D effect in diabetes mellitus treatment

## Summary

This work summarizes the latest findings on vitamin D, its metabolism, sources, and its importance in the prevention and treatment of certain diseases. There are two forms of vitamin D: cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) is contained in foods of animal origin and it is synthesized on the skin after sun exposure (it is the main source of vitamin D for humans); ergocalciferol is contained in foods of plant origin and its utility in organism is less efficient than vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D deficiency is a relatively common phenomenon all over the world, which may be caused by improper lifestyle.

The main function of vitamin D is calcium homeostasis in the body. Receptors for vitamin D were found not only in bones and intestines but also in other tissues. Based on this discovery scientist have started researching the full effect of vitamin D on human organism. In studies examining the impact of vitamin D on cardiovascular disease it has been found a correlation between low vitamin D level in the body and the consequent higher risk of cardiovascular events. The ability of vitamin D to regulate cell growth is examined in connection with the prevention of cancer.

Currently, the large number of research is aimed at examining the effect of vitamin D on the immune system, especially on the autoimmune diseases which includes diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a chronic disease, which is linked to other serious complications. There are studies which confirm positive influence of higher vitamin D level on the development of type 1 diabetes mellitus. Most scientific studies that focused on type 2 diabetes mellitus, showed an improvement in compensation after a higher intake of vitamin D. Not all studies consider insufficient levels of vitamin D as one of the causes of the development of diabetes mellitus, but this is considered a side effect, which is a consequence to inappropriate lifestyle. All studies agree that further research in this field is necessary.

**Keywords:** diabetes mellitus, vitamin D, cholecalciferol, obesity, vitamins

# Obsah

1	Úvod.....	8
2	Cíl práce .....	9
3	Vitamin D.....	10
3.1	Historie.....	10
3.2	Metabolismus.....	11
3.3	Zdroje vitamínu D.....	13
3.3.1	Syntéza v kůži.....	13
3.3.2	Přirozené zdroje vitamínu D.....	14
3.3.3	Fortifikace.....	15
3.3.4	Doplňky stravy.....	16
3.4	Příjem vitamínu D.....	17
3.4.1	Nedostatek .....	18
3.4.2	Nadbytek.....	18
3.5	Faktory ovlivňující hladinu vitamínu D.....	19
3.5.1	Slunce.....	19
3.5.2	Barva kůže .....	19
3.5.3	Obezita.....	20
3.5.4	Věk.....	20
4	Diabetes mellitus.....	21
4.1	Historie.....	21
4.2	Patogenetické členění diabetes mellitus .....	22
4.2.1	Diabetes mellitus 1. typu (DM 1. typu) .....	22
4.2.2	Diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) .....	23
4.2.2.1	Metabolický syndrom.....	23
4.2.3	Ostatní typy.....	24
4.2.3.1	Gestační diabetes.....	24
4.2.3.2	Ostatní specifické typy diabetu .....	24
4.3	Léčba diabetu.....	24

4.3.1	Nutriční opatření .....	25
4.3.2	Režimová opatření .....	25
4.3.3	Perorální antidiabetika .....	25
4.3.4	Inzulin .....	26
4.4	Komplikace diabetes mellitus .....	26
4.4.1	Dlouhodobé komplikace .....	26
4.4.1.1	Mikrovaskulární komplikace .....	26
4.4.1.2	Makrovaskulární komplikace .....	27
4.4.2	Akutní komplikace .....	28
4.4.2.1	Hypoglykemie .....	28
4.4.2.2	Hyperglykemie .....	29
5	Vliv vitamínu D na kompenzaci diabetes mellitus .....	30
6	Další působení vitamínu D .....	35
6.1	Kalciofosfátový metabolismus .....	35
6.2	Kardiovaskulární účinky .....	36
6.3	Vitamin D a imunitní funkce .....	36
6.4	Prevence nádorových onemocnění .....	37
6.5	Ovlivnění svalové funkce a rizika pádu .....	38
6.6	Vitamin D v průběhu těhotenství .....	38
6.7	Lupénka, duševní onemocnění .....	38
7	Závěr .....	40
8	Seznam použité literatury .....	41

# 1 Úvod

Diabetes mellitus je závažné chronické autoimunitní onemocnění, které je doprovázeno celou řadou zdravotních komplikací, např. výrazně vyššího rizika kardiovaskulárního onemocnění a cévní mozkové příhody. Přestože je řazen k tzv. civilizačním chorobám, patří ve skutečnosti k jedné z nejstarších chorob, které lidstvo zná (Rybka et al., 2006). Počet diabetiků rychle narůstá u nás i v celém světě. Ve srovnání s rokem 2010, kdy bylo na světě 285 milionů lidí trpících cukrovkou, se pro rok 2030 odhaduje nárůst o 54 %, tzn. 439 milionů (Shaw et al., 2010). V průměru tvoří diabetes mellitus 2. typu 90–95 % ze všech diabetiků (American Diabetes, 2015a). Vzhledem ke komplexnosti diabetes mellitus je nalezení léčby, která by vedla k úplnému vyléčení, velmi obtížné a na nalezení terapie jednotlivých typů se stále pracuje.

Vitamin D je lipofilní vitamin, který má v lidském organismu řadu funkcí. Nedostatečná hladina vitaminu D podporuje vznik křivice u dětí a zároveň zhoršuje osteoporózu a osteomalacii u dospělých. V posledních letech se na základě objevu, že receptory pro vitamin D byly kromě kostí a střev nalezeny také v mnoha dalších tkáních (např.: v játrech, ostrůvcích slinivky břišní, keratinocytech kůže, prsních žlázách, mozku, promyelocytech (buňky kostní dřeně), makrofázích a srdci), objevily vědecké studie, které naznačují, že by dostatečná hladina vitaminu D mohla mít vliv na vznik a průběh některých onemocnění. Vzhledem ke skutečnosti, že v lidské populaci je nedostatečná hladina vitaminu D poměrně běžná, jednalo by se v případě potvrzení studií pravděpodobně o velký průlom v oblasti prevence a léčby řady onemocnění. Vědci se zabývají zejména vlivem vitaminu D na kardiovaskulární, onkologická a imunitní onemocnění (do kterých spadá i diabetes mellitus), dále probíhají výzkumy, které prohlubují poznatky o vlivu vitaminu D na kalciofosfátový metabolismus.



## **2 Cíl práce**

Cílem práce je vytvořit ucelený přehled dosavadních poznatků o metabolismu a zdrojích vitamínu D a jeho významu v prevenci a léčbě některých onemocnění. Práce bude zaměřena zejména na diabetes mellitus a význam vitamínu D v rámci prevence jeho vzniku a zmírnění projevů. Studie z posledních let naznačují, že by vyšší příjem vitamínu D mohl mít pozitivní vliv na kompenzaci diabetes mellitus. Součástí práce bude i základní přehled o tomto chronickém onemocnění.

### 3 Vitamin D

Vitaminy jsou organické sloučeniny, které vyšší organismy získávají potravou. V potravinách jsou obsaženy pouze v nepatrném množství, čímž se liší od jiných nezbytných látek. Vitamin D patří do skupiny lipofilních vitaminů (je rozpustný v tucích) tzn., že při nedostatku tuku v potravě dochází ke snižování jeho schopnosti vstřebávat se.

Vitamin D se objevoval již u forem života před více než 750 miliony lety. Fytoplankton, zooplankton, velké množství rostlin a živočichů, kteří jsou vystavováni slunci, mají schopnost tvořit vitamin D (Holick, 2003).

Je velmi důležitý pro vývoj, růst a udržování zdravé kostry. Jeho hlavní funkcí je udržování homeostázy vápníku v těle. V posledních letech dochází k zásadním změnám náhledu na vitamin D a výzkumy zjišťují rozsah jeho účinků na lidský organismus. Receptory byly kromě kostí a střev nalezeny také v játrech, ostrůvkách slinivky břišní, keratinocytech kůže, vaječnicích, prsních žlázách, epiteliálních buňkách nadvarlete, mozku, promyelocytech (buňky kostní dřeně), makrofázích, v příštítných těliscích (Jones et al., 1998). Dále pak v srdci a žaludku, svůj podíl má i na aktivaci T-lymfocytů a B-lymfocytů (Holick, 2003).

Studie prokázaly, že mnoho tkání a buněk v těle má receptor pro vitamin D, z nichž některé mají enzymatický aparát k přeměně primární cirkulující formy vitaminu D (25-hydroxyvitamin D) na aktivní 1,25-dihydroxyvitamin D. Tento objev poskytl nový náhled na funkce tohoto vitaminu (Holick, 2007). Přímou či nepřímou ovládá 1,25-dihydroxyvitamin D více než 200 genů. Jedná se o geny pro regulaci buněčné proliferace (bujné množení), diferenciaci, apoptózy (programovaná buněčná smrt) a geny pro regulaci hormonální a cytokinové produkce – významná je zejména produkce reninu, inzulinu (Holick, 2006b) a katelicidinu (antimikrobiální peptid produkovaný makrofágy) (Adams a Hewison, 2010).

#### 3.1 Historie

V minulosti byla křivice závažné onemocnění. Nejčastěji se objevuje mezi 3. a 18. měsícem věku (Wagner a Greer, 2008). Důsledkem tohoto onemocnění je deformovaná a nedostatečně mineralizovaná kostra (Mays et al., 2006). První větší zájem vědců se datuje do půlky 17. století (Hess, 1929). Léčba byla neznámá, ale některé zprávy udávaly, že tresčí játra mohou mít pozitivní účinek na zmírnění projevů křivice (Feldman et al., 2011). Sir Edward Mellanby zkoumal možnost, zda může být křivice způsobena nedostatkem některého z vitaminů (Hess, 1929). Společně s Elmerem McCollumem učinil experiment se štěňaty, který potvrdil, že tresčí játra mají na křivici pozitivní vliv. Do té doby

byl v tresčích játrech izolován pouze vitamin A, a proto mu byl přisouzen i kladný vliv na křivici. Na základě dalších výzkumů přišel McCollum s tím, že pozitivní účinky na křivici má jiný, dosud neznámý vitamin a pojmenoval ho „vitamin D“ (Feldman et al., 2011).

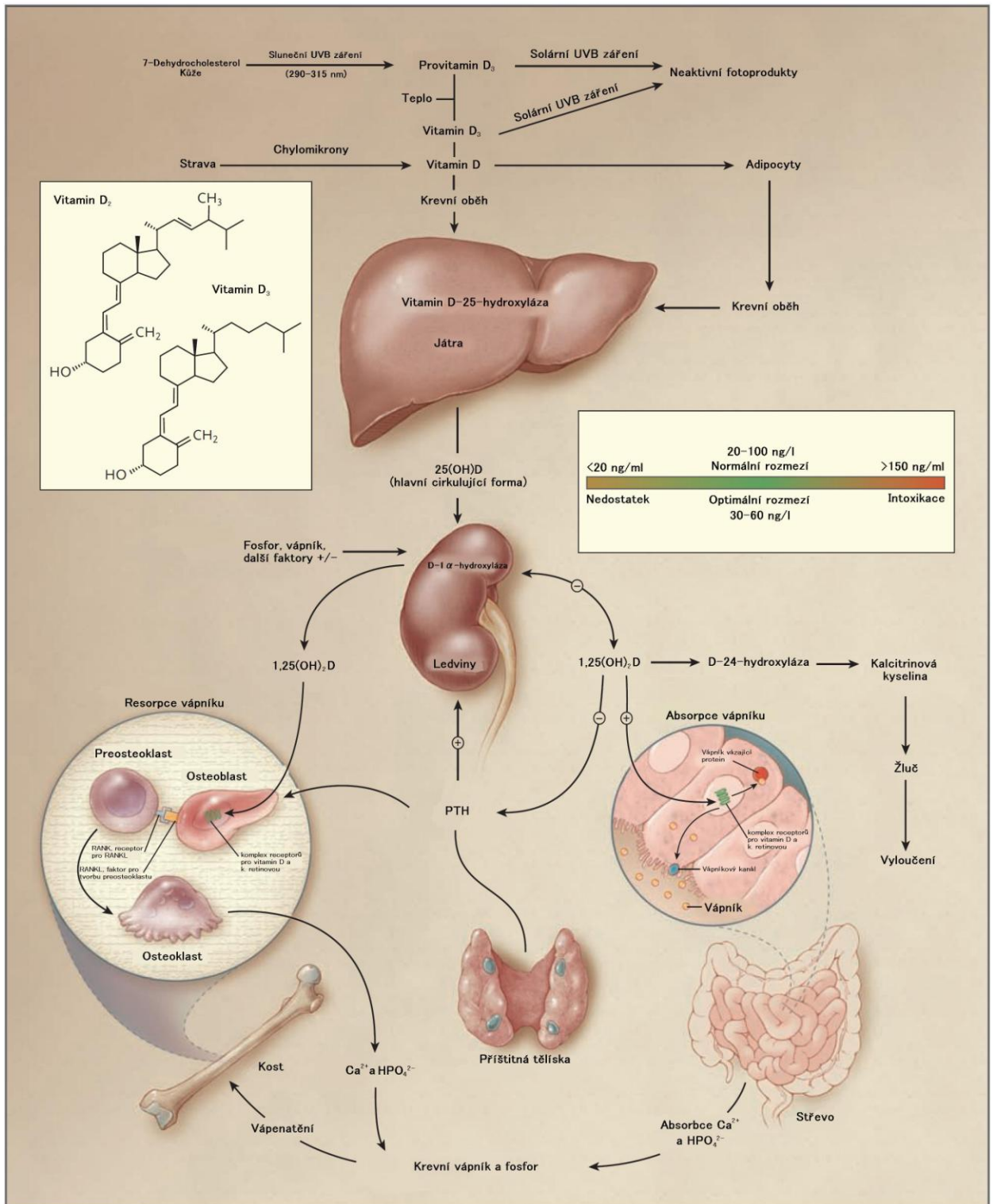
### 3.2 Metabolismus

Existují dvě formy vitaminu D – vitamin D<sub>2</sub> a D<sub>3</sub>. Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) vzniká přeměnou ergosterolu obsaženého v kvasinkách nebo rostlinných částech v důsledku UV záření; vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) se nalézá v živočišných tkáních a tvoří se v kůži (Holick, 2006a).

Obrázek č. 1 znázorňuje metabolismus vitaminu D. Při působení slunečního ultrafialového B (UVB) záření (vlnová délka 290–315 nm) je 7-dehydrocholesterol v kůži převeden na provitamin D<sub>3</sub>, který je rychle převeden na vitamin D<sub>3</sub> (jedná se o tepelně závislý proces). Vitaminy D<sub>2</sub> a D<sub>3</sub> z potravinových zdrojů jsou začleněny do chylomikronů (lipoproteiny přenášející vstřebané tuky ze střeva do ostatních tkání) a transportovány lymfatickým systémem do krevního oběhu. Po syntéze v kůži nebo po příjmu potravou může být vitamin D uložen a pak uvolněn z tukových buněk (adipocytů) (Holick, 2007).

V oběhu se vitamin D váže na vitamin D vázající protein, který ho dopraví do jater. Tam je v endoplazmatickém retikulu hepatocytů hydroxylován pomocí 25-hydroxylázy na primární cirkulující formu: 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], což je hlavní cirkulující forma vitaminu D, která se používá v klinické praxi pro zjištění hladiny vitaminu D v těle. Tato forma je biologicky neaktivní, a proto je v ledvinách převedena D-1 $\alpha$ -hydroxylázou na biologicky aktivní formu kalcitriol – 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Ledvinová produkce 1,25-dihydroxyvitaminu D je velmi úzce regulována parathormonem (PTH, hormon příštítných tělísek) a hladinou vápníku a fosforu v těle. Důvodem těchto regulací je ochrana těla před rizikem hyperkalcémie (zvýšená hladina vápníku). Ta by následovala po každém větším příjmu vitaminu D potravou nebo po intenzivnějším slunění. Proto je jakýkoli přebytek provitaminu nebo vitaminu D<sub>3</sub> rozložen slunečním zářením na neaktivní fotoprodukty. Nadměrná expozice na slunci tedy nezpůsobí intoxikaci organismu vitaminem D<sub>3</sub>.

Opakem hyperkalcémie je hypokalcémie (nedostatek vápníku v krvi). Odpovědí těla na tuto situaci je zvýšená produkce a sekrece PTH. Ten pomáhá udržovat metabolismus vápníku zvýšením zpětné resorpce vápníku v ledvinách, zvýšenou mobilizací vápníku z kostí a zvýšením produkce 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Holick, 2004).



Obrázek č. 1: Metabolismus vitamínu D (upraveno podle: Holick, 2007)

Hypokalcémie snižuje expresi enzymu 25-hydroxyvitaminu D-24-hydroxylasy, která katabolizuje 25-hydroxyvitamin i 1,25-dihydroxyvitamin na biologicky neaktivní formu kalcitriinové kyseliny, která je rozpustná ve vodě (Holick, 2007).

Cholekalciferol a ergokalciferol v těle nepůsobí stejným způsobem. Vitamin D<sub>3</sub> je efektivnější v působení na celkovou hladinu vitaminu D (Cipriani et al., 2013). To neznamena, že by vitamin D<sub>2</sub> v těle neúčinkoval, ale kvůli rozdílným metabolickým drahám těchto dvou forem vitaminu D má menší pravděpodobnost vazby jaterní 25-hydroxylázy, vazby vitamin D vázajícího proteinu v plasmě a vazbu na receptory pro vitamin D (Houghton a Vieth, 2006). Existuje také řada dalších metabolitů vitaminu D, jejichž přesná úloha zatím není známa. Většina se vylučuje žlučí (Holick, 2007).

Dostatečné nasycení organismu vitaminem D je omezováno poruchami trávení, zhoršenou absorpcí tuků, např. při nedostatku žlučových kyselin, celiakii nebo při nedostatečné činnosti zevního pankreatu (Společnost pro výživu, 2011).

### **3.3 Zdroje vitaminu D**

Vliv slunečního záření na kůži je považován za primární zdroj vitaminu D<sub>3</sub>. Při nedostatku adekvátního množství UVB záření, z důvodu ročního období, zeměpisné šířky a životního stylu, může být vitamin D získáván z potravy (Grant a Holick, 2005). Existují přírodní zdroje, které přirozeně obsahují vitamin D, jeho hladina je však kolísavá. Další možností je pak konzumace potravin, které jsou vitaminem D obohacené (fortifikované) nebo lze užívat vitamin D ve formě doplňků stravy.

#### **3.3.1 Syntéza v kůži**

Vlivem slunečního záření je v kůži syntetizován vitamin D. Proto pro dostatečné množství vitaminu D v těle je nezbytná expozice na slunci, konkrétně pak působení UVB záření (vlnová délka 290–315 nm).

Rozumná sluneční expozice ve většině případů poskytuje dostatečné množství vitaminu D<sub>3</sub>. Ten se ukládá v tělesném tuku, ze kterého je v případě nutnosti (např. během zimy) uvolňován. Požadovanému množství denního příjmu vitaminu D odpovídá 5–30minutová expozice paží a nohou mezi desátou a patnáctou hodinou (Holick, 2007). Například jednorázová expozice v plavkách po dobu dvaceti minut na letním slunci odpovídá 15 000–20 000 IU (international unit; mezinárodní jednotka užívaná k vyjádření obsahu vitaminu D) vitaminu D<sub>3</sub> (Thacher a Clarke, 2011), záleží na části dne, ročním období, zeměpisné šířce a barvě kůže. Přestože je slunce nezbytným zdrojem pro syntézu vitaminu D, je důležité si uvědomit, že nadměrná a neuvážená expozice může vést ke karcinomu kůže. Denní doba, která je ideální pro expozici na slunci pro syntézu vitaminu D<sub>3</sub>, je naprosto v rozporu s doporučeními dermatologů. Zejména v období letních měsíců.

Kromě slunce, jako přirozeného zdroje UVB záření, je v dnešní době možné využít umělých zdrojů, např. solárií. Většina solárií vyzařuje 2–6 % UVB záření a při rozumném využívání mohou být doporučeny jako zdroj vitamínu D<sub>3</sub> (Holick, 2007).

V roce 2004 byl uskutečněn výzkum zabývající se pozitivním vlivem návštěvy solárií na hladinu vitamínu D v těle. Pouze 8 % zkoumaných subjektů navštěvujících během zimy solária mělo nedostatečnou koncentraci vitamínu D (25-hydroxyvitamínu D  $\leq$  29 ng/ml), zbytek měl dostatečnou hladinu 25-hydroxyvitamínu D (téměř 45 ng/ml). Naproti tomu 41,5 % lidí nenavštěvujících solária, mělo na konci zimy nedostatečnou koncentraci vitamínu D v těle (Tangpricha et al., 2004). Riziko rakoviny kůže spojené s UVB zářením, lze redukovat při aplikaci opalovacích krémů na obličej a omezení doby v soláriu na 30 až 50 % doporučené doby pro opalování (Holick, 2007). Ta se odvíjí od barvy pleti a zdravotních omezení.

### 3.3.2 Přirozené zdroje vitamínu D

Výrazně méně vitamínu D (oproti syntéze v kůži vlivem UVB záření) může člověk přijímat potravou. Rozlišují se živočišné a rostlinné zdroje. V živočišných zdrojích je obsažen vitamín D<sub>3</sub> (např. ryby, rybí tuk, mléčné výrobky, játra, vejce...). Rostlinné zdroje obsahují vitamín D<sub>2</sub> (např. kvasnice, seno a obilné klíčky). Vzhledem k tomu, že hladiny vitamínu D v rostlinách jsou nízké, lze živočišné zdroje považovat za významnější pro příjem vitamínu D.

Databáze složení potravin poskytují určitou představu o množství vitamínu D v jednotlivých potravinách, údaje v nich se ale velmi liší. Podobně jako kolísá hladina vitamínu D u lidí, kolísá jeho hladina u živočichů. Množství vitamínu D v živočišných produktech ovlivňuje celá řada faktorů: stáří, složení stravy, množství tuku v živočichovi, velmi pravděpodobně závisí i na způsobu života (divoce žijící nebo chovaný). Studie ze Spojených států prokázala, že obsah vitamínu D v chovaném lososovi, který je v USA nejkonzumovanější, je pouze čtvrtinový oproti volně žijícímu lososovi z Aljašky (Chen et al., 2007).

V tabulce č. 1 jsou pro porovnání uvedeny hodnoty lososa divoce žijícího, chovaného a konzervovaného. Tabulka č. 1 prezentuje zdroje vitamínu D a jeho množství, které je v nich obsaženo. Hodnoty jsou kvůli kolísavému obsahu uvedeny v určitém rozpětí, aby pokryly případné odchylky. Přesto je nutné vnímat tabulkové hodnoty spíše jako orientační.

Přes vědecky potvrzené kladné účinky konzumace ryb na lidský organismus (cenný zdroj bílkovin, minerálních látek, vitamínů, omega-3 polynenasycených mastných kyselin), je třeba brát v úvahu i možná rizika, která jsou s konzumací ryb spojena. Jedná se například

o množství těžkých kovů (zejména rtuti) (Dallinger et al., 1987). Čím je ryba starší, větší a dravější, tím obsahuje více těžkých kovů (důvodem je konzumace menších ryb a tím hromadění těžkých kovů ve vlastním těle); za „nejrizikovější“ ryby v tomto směru lze považovat např. žraloka, mečouna nebo štíhlíci (Kris-Etherton et al., 2002).

Tabulka č. 1: Zdroje vitamínu D

Zdroj	Množství vitamínu D
<b>Přirozené zdroje*</b>	
Losos	
čerstvý, divoký (100 g)	asi 600-1000 IU† vitamínu D <sub>3</sub>
čerstvý, chovaný (100 g)	asi 100-250 IU vitamínu D <sub>3</sub>
konzervovaný (100 g)	asi 300-600 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Sardinky, konzervované (100 g)	asi 300 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Makrela, konzervovaná (100 g)	asi 250 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Tuňák, konzervovaný (100 g)	asi 230 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Olej z tresčích jater (lžička)	asi 400-1000 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Vaječný žloutek	asi 20 IU vitamínu D <sub>3</sub> nebo D <sub>2</sub>
Expozice na slunci**	asi 3000 IU vitamínu D <sub>3</sub>
<b>Fortifikované potraviny v ČR</b>	
Jogurt (různé příchutě, 100 g)	32 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Mléko (polotučné, plnotučné, 100 ml)	30 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Vitaminový nápoj (100 ml)	20 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Margarín (100 g)	300 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Džus, multivitamin (100 ml)	15 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Kokosový nápoj (100 ml)	30 IU vitamínu D <sub>3</sub>
<b>Léky</b>	
Vigantol (1 kapka)	667 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Alfacalcidol 1 µg	40 IU vitamínu D <sub>3</sub>
Rocaltrol 0,50 µg	20 IU vitamínu D <sub>3</sub>

\* upraveno podle: Holick, 2007

† 1 IU = 0,025 µg, 1 µg = 40 IU

\*\* Přibližně 5–10minutová expozice paží a nohou na přímém slunci (doba závisí na části dne, ročním období, zeměpisné šířce a barvě kůže) odpovídající asi polovině dávky, která vede k mírnému zčervenání kůže po vystavení UVB záření.

Skladováním a přípravou potravin není aktivita vitamínu D podstatně ovlivněna. Vitamin je odolný vůči zahřátí do 180 °C a v potravinách je citlivý pouze na kyslík a světlo. Průměrné ztráty přípravou jsou odhadovány na 10 % (Společnost pro výživu, 2011).

### 3.3.3 Fortifikace

Fortifikace je obohacení potraviny funkční látkou (nejčastěji se jedná např. o vlákninu, probiotika, vitaminy, minerální látky apod.), jejímž výsledkem je vylepšení nutričních vlastností. Fortifikovaná potravina se od nefortifikovaných potravin neliší vzhledem. Oproti

doplňkům stravy není její konzumace omezena maximálním denním množstvím, které je možné zkonsumovat. V České republice je například fortifikována jódem kuchyňská sůl.

Jako prevence proti křivici byla v roce 1932 zavedena ve Spojených státech fortifikace mléka vitamínem D (Backstrand, 2002). O třicet tři let později stejné nařízení zavedla i Kanada. Kromě mléka a mléčných výrobků existují i další potraviny, které jsou vitamínem D obohacené, nejčastěji se jedná o některé druhy pečiva, pomerančové džusy a cereálie (Holick, 2006a).

V Evropě naproti tomu není obohacování potravin tak běžné jako v Americe. V padesátých letech 20. století vypukla intoxikace malých dětí vitamínem D a úřady zakázali fortifikaci potravin tímto vitamínem (Holick et al., 2011). Vzhledem k velmi časté nedostatečnosti vitamínu D v populaci se v posledních letech k fortifikaci opět přistupuje, zejména v severských státech. Švédsko a Finsko začalo obohacovat mléko a mnoho evropských zemí obohacuje cereálie, pečivo a margaríny (Holick, 2007).

V České republice je podobně jako v ostatních státech nejčastěji fortifikováno mléko a mléčné výrobky (zejména jogurty). Velmi často lze v obchodních řetězcích najít obohacené margaríny a nápoje. V tabulce č. 1 jsou uvedeny příklady fortifikovaných výrobků, které jsou k dostání v České republice.

### **3.3.4 Doplnky stravy**

Obě formy vitamínu D mohou být synteticky vyráběny působením ultrafialového záření. Vitamin D<sub>2</sub> je vyráběn z ergosterolu kvasnic a vitamin D<sub>3</sub> působením UV záření na 7-dehydrocholesterol lanolinu (Holick, 2007).

V České republice je k dostání řada doplňků stravy od různých výrobců, které obsahují vitamin D. Nejčastěji se vyskytuje v kombinaci s vápníkem (zlepšuje jeho vstřebávání v těle), lze ho nalézt ve formě tablet, kapslí nebo oleje a to v různých koncentracích. Většina výrobců v České republice se drží celosvětového označování a využívá pro určení množství vitamínu D ve výrobku mezinárodní jednotky (IU).

Vigantol, Alfacalcidol a Rocaltrol jsou léky užívané k léčbě nedostatku vitamínu D. V dnešní době je běžné předepisovat preventivně Vigantol novorozencům a kojencům pro správný růst. V tabulce č. 1 je uveden obsah jednotlivých přípravků. Na rozdíl od přirozených zdrojů jsou obsahy přesné a hladina vitamínu D v nich nekolísá.



### 3.4 Příjem vitamínu D

Ideální doporučený příjem vitamínu D pro jednotlivé skupiny lidí je velmi diskutovaným tématem nejen v poslední době. Hladina 25(OH)D by se měla v ideálním případě pohybovat mezi 30–50 ng/ml (Holick, 2006a). Díky velkému zájmu o vitamín D se v posledních letech vědci znovu začali zabývat obecnými doporučeními pro příjem tohoto vitamínu. V České republice jsou Společností pro výživu přijatá výživová doporučení z roku 2008 od blízkých střeoevropských zemí, označované také jako dávky DACH (Německo, Rakousko, Švýcarsko) (Společnost pro výživu, 2011). V tabulce č. 2 jsou uvedeny pro srovnání doporučení od DACH, Zdravotnického institutu a Endokrinní společnosti.

V listopadu 2010 vydal nezávislý Zdravotnický institut (The Institute of Medicine, IOM) výživová doporučení pro příjem vitamínu D (Ross et al., 2011). Oproti poslední aktualizaci z roku 1997 (Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 1997) byl doporučený příjem pro jednotlivé věkové skupiny výrazně zvýšen. V tabulce č. 2 jsou doporučená množství aktualizovaná z roku 2011, v závorce jsou pak pro srovnání uvedeny hodnoty z roku 1997. Například u mladých lidí, těhotných a kojících žen šlo o ztrojnásobení původních doporučení. Ve stejném roce vydala Endokrinní společnost (The Endocrine Society) souhrnná doporučení příjmu vitamínu D pro osoby s rizikem nedostatku tohoto vitamínu, zároveň i jako reakci na doporučení od IOM, která považovala za silně nedostatečná (Holick et al., 2011).

Tabulka č. 2: Doporučený denní příjem vitamínu D

Věk	Doporučení DACH*	DP (IOM) 2011 (1997)	ES
<b>Kojenci</b>			
0 – 12 měsíců	400 IU	(200) IU	400–1000 IU
<b>Děti</b>			
1 – 3 roky	200 IU	600 (200) IU	600–1000 IU
4 – 8 let	200 IU	600 (200) IU	600–1000 IU
9 – 14 let	200 IU	600 (200) IU	600–1000 IU
<b>Dospívající a dospělí</b>			
15 – 18 let	200 IU	600 (200) IU	600–1000 IU
19 – 25 let	200 IU	600 (200) IU	1500–2000 IU
26 – 50 let	200 IU	600 (200) IU	1500–2000 IU
51 – 64 (69) let	200 IU	600 (400) IU	1500–2000 IU
≥ 65 let	400 IU	800 (600) IU	1500–2000 IU
Těhotné	200 IU	600 (200) IU	dle věku matky
Kojící	200 IU	600 (200) IU	dle věku matky

\* uvedená množství se vztahují pouze na perorálně dodaný vitamín

DP doporučené dávka

ES – doporučení vydaná The Endocrine Society

Holick et al. (2011) dále navrhují, aby děti a dospělí, kteří jsou obézní a ti, kteří užívají antikonvulziva (medikamenty k uvolnění křečových stavů a léčbě epilepsie), glukokortikoidy, antimykotika (např. ketokonazol) nebo medikamenty užívané při terapii HIV pozitivních pacientů, měli dávky dvakrát až třikrát vyšší než jsou doporučené denní dávky pro jejich věkovou skupinu pro uspokojení potřeby jejich těla po vitamínu D. Také doporučují předepisování vitamínu D jako doplňku pro předejití pádu. Pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění, smrti nebo zlepšení kvality života není doporučeno zvyšovat dávky nad doporučené hodnoty.

S ohledem na nové poznatky, které mohou vzniknout na základě probíhajících výzkumů, je možné, že se doporučení pro příjem vitamínu D budou i nadále měnit.

#### **3.4.1 Nedostatek**

Deficit vitamínu D je definován nižší hladinou 25(OH)D než je 20 ng/ml, nedostatečnost vitamínu D odpovídá hladině 25(OH)D v rozmezí 21-29 ng/ml (Holick et al., 2011). Nedostatek tohoto vitamínu není doprovázen vedlejšími symptomy a jeho diagnostika je finančně velmi nákladná (ještě nedávno se cena pohybovala kolem 2 000 Kč za jednoho pacienta). Z tohoto důvodu není běžné stanovovat hladinu vitamínu D, a tím pádem nedochází u většiny lidí k léčbě, která by nedostatečnost upravovala.

Nedostatek postihuje osoby všech věkových skupin a nalézá se ve všech zeměpisných regionech. Byl zjištěn u zdravých dětí, mladých lidí, lidí ve středním věku i u starších dospělých (Holick, 2006a). Celosvětově je nedostatek vitamínu D velmi častým jevem. Svou roli hraje zřejmě i fakt, že v poslední době je trendem netrávit čas ve venkovním prostředí, dalším důvodem může být práce nebo změna preferencí volnočasových aktivit (Engelsen, 2010).

#### **3.4.2 Nadbytek**

Nadbytek vitamínu D je velmi vzácný, přesto může nastat při požití nadměrně vysokých dávek. Více jak 50 000 IU vitamínu D denně zvyšuje hladinu 25-hydroxyvitamínu D na více než 150 ng/ml a je spojován s hyperkalcémií a hyperfosfatémií (Holick, 2007). Možné riziko ledvinových kamenů, cévních onemocnění a zlomenin spojené s nadměrnými dávkami vitamínu D není zatím prokázáno (Thacher a Clarke, 2011).

## 3.5 Faktory ovlivňující hladinu vitamínu D

### 3.5.1 Slunce

Značný vliv na UVB záření má úhel dopadajících slunečních paprsků (v závislosti na ročním období a zeměpisné šířce). Během většiny zimních měsíců nad 33° severní šířky a pod 33° jižní šířky je syntéza vitamínu D<sub>3</sub> v kůži velmi nízká nebo žádná (Holick et al., 2011). Moderní životní styl a rozšíření krémů s ochranným UV faktorem způsobují, že lidé se nemohou spoléhat jen na slunce jakožto hlavní zdroj vitamínu D, ale stávají se závislejší na příjmu vitamínu D ze stravy a ve formě doplňků. Například krém s ochranným faktorem 15 blokuje přibližně 99 % produkce vitamínu D (Matsuoka et al., 1987).

Ale ani oblasti, kde je celoročně slunečního svitu (UVB záření) dostatek, nemusí být nutně zárukou pro adekvátní hladinu vitamínu D u veškerého obyvatelstva, např. Severní Afrika a Blízký východ patří mezi země, kde významnou část obyvatelstva tvoří muslimové. Nízká hladina vitamínu D u muslimských žen, může být způsobena kulturními zvyklostmi, které zahrnují zahalování celého těla, což zamezuje dopadu slunečního svitu na kůži (Hatun et al., 2005).

### 3.5.2 Barva kůže

Osoby lze rozdělit podle typu pleti (tabulka č. 3), základní rozdělení do skupin je provedeno na základě barvy kůže, která není opálená – aby nedošlo k případným chybám. Z typu kůže pak vyplývá, zda se osoba lehce a často spálí při expozici na slunci a jestli se kůže opálí nebo dojde jen ke zčervenání. Pigment melanin (který je obsažen v lidské kůži a jeho množství závisí na typu pleti), absorbuje fotony UVB záření, které jsou odpovědné za fotolýzu 7-dehydrocholesterolu na provitamin D<sub>3</sub> (Chen et al., 2007).

Tabulka č. 3: Typy pleti (převzato: Fitzpatrick, 1988)

Barva kůže (nevystavená slunci)	Typ pleti*	Spálení sluncem	Opálení
Bílá	I	Ano	Ne
	II	Ano	Minimální
	III	Ano	Ano
	IV	Ne	Ano
Hnědá	V	Ne	Ano
Černá	VI	Ne	Ano

\* čím vyšší typ pleti, tím více melaninu kůže obsahuje

Při porovnání lidí s tmavou a světlou pletí se zjistilo, že mají velmi podobnou kapacitu pro syntézu vitamínu D<sub>3</sub>. Ale při obvyklé úrovni slunečního záření je u lidí s tmavou pletí syntéza vitamínu D<sub>3</sub> méně účinná. Důvodem je vyšší pigmentace (Dawson-Hughes, 2004).

Například statistiky ve Spojených státech ukazují, že 90 % osob s tmavší pletí (Černoši, Hispánci a Asiati) a téměř 75 % osob bílé pleti trpí nedostatkem vitamínu D (25-hydroxyvitamin D < 30 ng/ml) (Adams a Hewison, 2010). Tyto údaje také ukazují, že lidé s tmavší pletí jsou vystaveni zvýšenému riziku osteoporózy, kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny, cukrovky a dalších chronických stavů než lidé se světlejší pletí žijící ve stejných podmínkách.

### 3.5.3 Obezita

Dalším faktorem, který ovlivňuje hladinu vitamínu D<sub>3</sub> v těle, je obezita. Ta vzniká na základě pozitivní energetické bilance, při které se organismus ukládá energii v podobě nahromaděné tukové tkáně (Svačina et al., 2013). Podle BMI (index tělesné hmotnosti) se rozlišují tři stupně obezity (Svačina, 2010) – mírná, střední a morbidní.

Bylo zjištěno, že po vystavení stejnému množství UVB záření vzrůstá hladina vitamínu D<sub>3</sub> v krvi u obézních i u neobézních lidí. Vzhledem k tomu, že mají obézní lidé větší povrch těla vystavovaný slunci, dalo by se očekávat, že budou produkovat více vitamínu D<sub>3</sub> než neobézní lidé. Ale nárůst koncentrace vitamínu D<sub>3</sub> v krvi byl u obézních lidí o 57 % nižší po 24 hodinách od vystavení UVB záření než u neobézních lidí. Přesto bylo procento přeměněného provitamínu D<sub>3</sub> a vitamínu D<sub>3</sub> stejné u obou skupin. Takže obezita jako taková pravděpodobně neovlivňuje schopnost kůže produkovat vitamin D<sub>3</sub>, ale nejspíš má za následek pozměněné uvolňování vitamínu D<sub>3</sub> z kůže do krevního oběhu. Další možností, která by vysvětlovala nižší koncentraci vitamínu D<sub>3</sub> v krvi, je množství podkožního tuku, do kterého se ukládá vitamin D<sub>3</sub>. Obézní lidé mají větší množství podkožního tuku, a tím pádem větší množství, které je k dispozici pro proces ukládání (Wortsmann et al., 2000).

### 3.5.4 Věk

Významnou roli v syntéze vitamínu D hraje také věk. Při porovnání množství vitamínu D<sub>3</sub> vyprodukovaného v kůži 8–18letých subjektů s množstvím vyprodukovaného v kůži 77–82letých se ukázalo, že stárnutí kůže může snížit schopnost kůže produkovat provitamin D<sub>3</sub> více jak dvojnásobně (MacLaughlin a Holick, 1985). Vzhledem k tomuto zjištění a ke skutečnosti, že starší lidé omezují svůj pobyt na slunci a více se zahalují, jsou rizikovou skupinou nedostatku vitamínu D.

## 4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (úplavice cukrová, krátce cukrovka) je skupinou chronických onemocnění, které mají různorodé příčiny a mechanismy vzniku. Jejich společným znakem je hyperglykemie (zvýšené množství krevního cukru). Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázen komplexní poruchou metabolismu sacharidů, bílkovin a tuků (Pelikánová et al., 2011). Vznik diabetu je podmíněn genetickou predispozicí (zejména u typu MODY a diabetes mellitus 1. typu), ale zásadní roli hrají i vnější vlivy (zejména u diabetes mellitus 2. typu) (Svačina et al., 2008).

Počet diabetiků na celém světě i u nás rychle narůstá. Ve srovnání s rokem 2010, kdy bylo na světě 285 milionů lidí trpících cukrovkou, se odhaduje v roce 2030 nárůst o 54 %, tzn. 439 milionů (Shaw et al., 2010). Tyto odhady se liší od starších studií, např. studie z roku 2004 uváděla pro stejný rok nárůst na 366 milionů diabetiků (Wild et al., 2004). K 31. 12. 2012 se v České republice vyskytoval diabetes mellitus celkem u 841 227 obyvatel (ÚZIS, 2013). Celosvětovou snahou je snížení počtu diabetiků nebo alespoň zpomalení nárůstu tohoto onemocnění.

Mezi klasické příznaky onemocnění patří: žíznivost (polydipsie), chorobně zvýšené vylučování moči (polyurie) a noční močení (nykturie), hubnutí při zachované chuti k jídlu, unavenost a malátnost, přechodné poruchy zrakové ostrosti, poruchy vědomí až kóma a dech páchnoucí po acetonu (Pelikánová et al., 2011). Kromě těchto příznaků mohou diabetes mellitus doprovázet další projevy závislé na individualitě pacienta.

Mnoho genetických syndromů je doprovázeno zvýšenou pravděpodobností výskytu diabetu, patří mezi ně např. Downův syndrom, Klinefelterův syndrom a Turnerův syndrom (Alberti a Zimmet, 1998).

### 4.1 Historie

Přestože je diabetes mellitus řazen k takzvaným civilizačním chorobám, patří ve skutečnosti k jedné z nejstarších chorob, které lidstvo zná. Za první zmínku bývá označován Ebersův papyrus z období 1550 let př. n. l. O cukrovce se zde hovoří jako o „podivné nemoci, při níž se maso a kosti ztrácejí do moči. Léčba je svízelná a nikdy nevede k vyléčení“ (Rybka et al., 2006).

V roce 1855 objevil Claude Bernard vztah mezi diabetem, játry a nervovým systémem (Pelikánová et al., 2011). Zjistil, že játra produkují glukózu nezávisle na přívodu sacharidů v potravě (tento proces nazval „vnitřní sekrece“), v roce 1857 pak odhalil speciální látku,

ze které vzniká cukr v játrech a nazval ji glykogen (Rybka et al., 2006). V roce 1869 objevil Paul Langerhans ve slinivce břišní shluky specializovaných buněk (později nazvané jako Langerhansovy ostrůvky), jejich úloha však nebyla ještě zcela jasná (Pelikánová et al., 2011). V roce 1889 Oskar Minkowski a Josef von Mering potvrdili vztah mezi diabetem a slinivkou břišní, později Edward Sharpey-Schafer přišel na to, že látka nezbytná pro metabolismus sacharidů vzniká právě v Langerhansových ostrůvcích, a nazval ji proto inzulin – podle latinského slova insula – ostrov (Rybka et al., 2006). V roce 1921 Frederick Banting a Charles Best získali z pankreatu psa aktivní hormon snižující cukr v krvi (Pelikánová et al., 2011).

## **4.2 Patogenetické členění diabetes mellitus**

Existují dvě základní formy diabetu – diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu. Přestože mají tato onemocnění podobný průběh, příčina jejich vzniku se liší. Kromě těchto dvou typů se rozlišuje ještě gestační diabetes (vzniká během těhotenství) a ostatní specifické typy diabetu.

### **4.2.1 Diabetes mellitus 1. typu (DM 1. typu)**

Údaje o diabetu 1. typu jsou poměrně přesné. Incidence (údaje o vzniku nových případů onemocnění v jednotce času, většinou za rok) má svůj vrchol ve věku mezi 13 a 15 lety, přesto se může objevit v kterémkoli věku (Pelikánová et al., 2011). Onemocnění je charakteristické různě rychle probíhající destrukcí  $\beta$ -buněk ostrůvků pankreatu, která vede k absolutnímu nedostatku inzulinu, to má za následek jeho nezbytné celoživotní podávání exogenním způsobem (Rybka, 2007). K projevu onemocnění dochází při destrukci 70–80 %  $\beta$ -buněk ostrůvků pankreatu (Pelikánová et al., 2011). Přestože pro tento typ onemocnění není obezita typická, diagnózu DM 1. typu nevylučuje (Alberti a Zimmet, 1998).

Existují tři druhy diabetu 1. typu. Diabetes mellitus 1. typu A provází zničení buněk autoimunitním procesem, který probíhá u geneticky predisponovaných osob (Rybka et al., 2006). Spouštěcím mechanismem je pravděpodobně virová infekce či styk s jiným vnitřním či vnějším činitelem (Pelikánová et al., 2011). Diabetes mellitus 1. typu B byl popsán v africké a asijské populaci, jeho příčina vzniku zatím není známá (Rybka et al., 2006). Asi 15 % onemocnění, která se projeví až v dospělosti a která byla zpočátku diagnostikována jako DM 2. typu, jsou pomalu probíhajícím DM 1. typu (Pelikánová et al., 2011). Tento typ se označuje jako LADA (Latent Autoimmunity Diabetes in Adults) (Rybka, 2007) a jedná se o třetí druh diabetu 1. typu.

#### 4.2.2 Diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu)

Diabetes mellitus 2. typu se vyskytuje v různé četnosti u všech ras a národů. V průměru tvoří 90–95 % ze všech diabetiků (American Diabetes, 2015a). V České republice to bylo k 31. 12. 2012 91,8 % z celkového počtu (ÚZIS, 2013).

Údaje ovšem závisí na diagnostické účinnosti a středním věku obyvatelstva, který je v civilizovaných zemích podstatně vyšší. Na rozdíl od diabetiků 1. typu má incidence svůj vrchol u mužů mezi 45 a 65 lety a u žen mezi 50 a 55 lety; s tím souvisí i přesnost údajů o celkovém počtu úmrtí následkem diabetu (zejména u 2. typu), neboť jako příčiny smrti jsou většinou uváděny aterosklerotické komplikace (Pelikánová et al., 2011). Pacienti s DM 2 typu umírají v důsledku kardiovaskulárního onemocnění dvakrát až čtyřikrát častěji než pacienti bez diabetu, ale se stejnými demografickými vlastnostmi (Goff et al., 2007). Existují ale jistá opatření, která mohou pomoci těmto rizikům předejít. Desetiletý výzkum publikovaný v *New England Journal of Medicine* například prokázal, že intenzivní kontrola glukózy od doby diagnózy DM 2. typu je spojena s výrazně nižším rizikem infarktu myokardu a také se snížením rizika mikrovaskulárních onemocnění (Holman et al., 2008).

Nejvyšší výskyt diabetu je spojován s arizonským kmenem Pima (Dabelea et al., 1998), 44 % obyvatel trpí tímto onemocněním, důvodem je pravděpodobně geneticky předurčená náchylnost k DM 2. typu, která ovšem ještě není zcela objasněna (Dong et al., 2011).

Na rozdíl od DM 1. typu nedochází u DM 2. typu ke snížení sekrece inzulínu vlivem autoimunity. U dlouhodobě vyššího příjmu sacharidů (energie) reaguje tělo zvýšenou produkcí inzulínu. Kvůli této nadměrné produkci přestávají tkáně na inzulín reagovat (dochází k inzulínové rezistenci) a aktivní tkáň slinivky břišní je postupně nahrazena vazivovou tkání (tzv. fibrotizace). Z diabetika 2. typu se může časem stát, co se sekrece inzulínu týče, diabetik 1. typu – tzv. diabetes mellitus 2. typu s vyhaslou sekrecí. Úplná ztráta  $\beta$ -buněk ostrůvků pankreatu většinou nenásleduje (Pelikánová et al., 2011).

Riziko rozvoje diabetu 2. typu vzrůstá s věkem, obezitou a nedostatkem fyzické aktivity (American Diabetes, 2015a).

##### 4.2.2.1 Metabolický syndrom

Inzulínová rezistence nebo porucha účinku inzulínu v metabolismu glukózy je jednou ze základních metabolických odchylek, které se uplatňují v rozvoji projevů metabolického syndromu (Pelikánová et al., 2011). Dále se k metabolickému syndromu řadí vysoký krevní tlak, dyslipidémie, obezita a další složky (Haluzík a Svačina, 2005). Jedná se o velmi komplexní onemocnění. Lidé s metabolickým syndromem, kteří mají normální glukózovou

toleranci, spadají do skupiny s vysokým rizikem budoucího diabetu (Alberti a Zimmet, 1998). K metabolickému syndromu přispívá zejména nevhodný životní styl, ke kterému patří mimo jiné i nadměrná konzumace alkoholu. Česká republika má jednu z nejvyšších spotřeb alkoholu na světě; zároveň pravděpodobnost obezity v ČR, v porovnání s ostatními státy, je jednou z nejvyšších, tím pádem existuje i vyšší pravděpodobnost rozvoje diabetes mellitus (WHO, 2011).

### **4.2.3 Ostatní typy**

#### **4.2.3.1 Gestační diabetes**

Během těhotenství může docházet k inzulinové rezistenci působením antiinzulárních hormonů, které produkuje placenta. Ve většině případů nejde o závažnou poruchu tolerance glukózy, ale z hlediska správného vývoje plodu je nutné gestační diabetes sledovat a případně léčit. Existuje totiž zvýšené riziko úmrtí plodu a vyšší pravděpodobnost vzniku vrozených vývojových vad. Nejčastěji se projevuje po 20. týdnu těhotenství a po porodu v téměř naprosté většině případů mizí, v budoucnu jsou však tyto ženy ohroženy vyšší pravděpodobností vzniku diabetu 2. typu (Pelikánová et al., 2011).

#### **4.2.3.2 Ostatní specifické typy diabetu**

Toto označení nahrazuje starší název „sekundární diabetes“ a rozumíme pod ním trvalou nebo přechodnou hyperglykémii, která není způsobena DM 1., 2. typu a gestačním diabetem (Pelikánová et al., 2011). Může se projevit po působení chemikálií (např. při léčbě HIV/AIDS) nebo drog, po transplantaci orgánů (účinkem léků), řadí se sem i např.: novorozenecký diabetes, typ MODY (maturity-onset type diabetes of the young, projevuje se kolem 25 roku života) a onemocnění exokrinní složky slinivky (American Diabetes, 2015a).

## **4.3 Léčba diabetu**

Léčba pacienta s diabetes mellitus má za cíl umožnit nemocnému plnohodnotný život, který se co nejvíce blíží normálnímu životu. Podstatnou součástí péče o diabetiky je prevence rizikových faktorů aterosklerózy (kouření, hypertenze, nadváha nebo obezita, sedavý způsob života, stres, hypercholesterolemie) a prevence rozvoje syndromu diabetické nohy – tedy důsledná znalost péče o nohy. Diabetes mellitus je typickým příkladem onemocnění, kde hraje zásadní roli informovanost a motivace pacienta. Pacient by měl pochopit základní princip nemoci (sacharidový a lipidový metabolismus), režimová opatření, která jsou nutná dodržovat (včetně pravidelné kontroly hladiny glukózy v krvi), poučení o změnách týkajících



se stravy a její pravidelnosti. Moderní terapie však umožňuje značnou nezávislost oproti přísnošti dřívějších terapií.

### **4.3.1 Nutriční opatření**

Dieta patří k základním opatřením v léčbě diabetu. Standardy dietní léčby doporučené pro diabetiky jsou v zásadě totožné s pravidly racionální výživy. Nutriční opatření by měla vést k: uspokojivé kompenzaci diabetu, optimální hladině krevních tuků, energetickému příjmu (který odpovídá individuálním potřebám – včetně životního stylu a kulturních zvyklostí), zlepšení zdravotního stavu a prevenci a léčbě akutních komplikací (Pelikánová et al., 2011). U obézních diabetiků a u diabetiků s nadváhou je nezbytná redukce hmotnosti (Svačina et al., 2008). Ztráta 2–8 kg může mít pozitivní přínos na projev DM 2. typu, zejména na začátku nemoci (American Diabetes, 2015a). Diabetik by měl mít dietu, která má nízký obsah tuků, cukrů a soli (Rybka et al., 2006). U pacientů léčených humánním inzulínem jsou nutná malá jídla přijímaná 6krát denně, u obézních diabetiků je možno ponechat pouze 3 hlavní chody (přesto je výhodnější příjem 4–6 jídel denně) (Štěpán et al., 2008). Sacharidy by měly tvořit 45–60 % celkového energetického příjmu. Speciální potraviny pro diabetiky nejsou v dietě diabetiků nutné (Pelikánová et al., 2011).

### **4.3.2 Režimová opatření**

Svůj životní styl musí přizpůsobit zejména lidé s 2. typem diabetu. Většinou je doprovázen obezitou, která je pravděpodobně jednou z hlavních příčin vzniku tohoto onemocnění. Nejrizikovějším typem obezity je tzv. abdominální obezita (obezita v oblasti pasu), proto je nutné sledovat nejen vývoj hmotnosti pacienta, ale i obvod jeho pasu (American Diabetes, 2015a). I z tohoto důvodu je nutná dostatečná fyzická aktivita. Mělo by se jednat o aktivitu pravidelnou, nejlépe každodenní (American Diabetes, 2015b). Kromě snížení váhy je pravidelná fyzická aktivita významná z hlediska úpravy vysokého krevního tlaku, dyslipidémie a dalších projevů metabolického syndromu (Pelikánová et al., 2011), dále je podstatná pro lepší kontrolu glukózy v krvi, snížení rizika kardiovaskulárních rizik (American Diabetes, 2015b) a celkově lepšího zdravotního stavu.

### **4.3.3 Perorální antidiabetika**

Perorální antidiabetika (PAD) jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem, které se předepisují u osob trpících diabetem 2. typu. Rozdělují se na inzulínové senzitivizéry (metformin, glitazon, inhibitory DPP-4), které zvyšují citlivost na inzulín a inzulínová

sekretagoga (deriváty sulfonylurey, glinidy), která zvyšují uvolňování inzulínu ze slinivky. Senzitivizéry jsou fyziologičtější, delší terapie sekretagogy vede k vyčerpávání a fibrotizaci slinivky a k nutnosti terapie inzulínem. Předpokladem použití PAD je zachovaná vlastní sekrece inzulínu. Primárním lékem, který se využívá při léčbě diabetes mellitus 2. typu je metformin. K léčbě se přistupuje ihned po záchytu onemocnění současně s režimovými opatřeními, lze ho užívat samostatně nebo v kombinaci s ostatními PAD (Pelikánová et al., 2011).

#### **4.3.4 Inzulín**

U diabetiků s 1. typem je nutné podávání inzulínu takovým způsobem, který nejlépe napodobuje normální endogenní sekreci a který je sladěn s příjmem potravy a fyzickou aktivitou (Pelikánová et al., 2011). Užívá se tradiční humánní inzulín a nověji také inzulínová analoga, jejichž mechanismus účinku umožňuje nezávislost na pravidelném příjmu potravy (Rybka, 2007). Bylo prokázáno, že intenzivní inzulínová terapie snižuje riziko nemoci a úmrtnosti pacientů (Van den Berghe et al., 2006). Ve většině případů si diabetici s 1. typem upravují hladinu inzulínu sami podle hladiny glukózy v krvi (Pelikánová et al., 2011). U diabetiků se 2. typem DM není ze začátku nemoci nutná léčba inzulínem, většinou není nezbytná až do konce života (Alberti a Zimmet, 1998). V případě léčby inzulínem je u 2. typu možná kombinace s perorálními antidiabetiky (Pelikánová et al., 2011). Inzulínu je aplikován pomocí inzulínové stříkačky, inzulínového pera nebo inzulínové pumpy.

### **4.4 Komplikace diabetes mellitus**

Diabetes mellitus je chronické onemocnění a po letech je příčinou nevratných změn jednotlivých tkání v organismu; procesy změn neprobíhají v organismu odděleně, ale často se jedná o kombinace různých komplikací (Pelikánová et al., 2011). Komplikace diabetes mellitus se rozdělují na dlouhodobé (chronické) a akutní.

#### **4.4.1 Dlouhodobé komplikace**

##### **4.4.1.1 Mikrovaskulární komplikace**

Mezi dlouhodobé mikrovaskulární komplikace se řadí autonomní neuropatie, nefropatie a retinopatie.

Autonomní neuropatie je chronická sekundární komplikace, která se vyskytuje u obou typů diabetu; u každého pacienta mohou převažovat projevy v určitém orgánovém systému (zejména v kardiovaskulárním, gastrointestinálním nebo urogenitálním) (Pelikánová et al.,

2011). Diabetická neuropatie je porucha periferního autonomního nervového systému u nemocných s diabetem, v případě že byly vyloučeny jiné příčiny (Tesfaye et al., 2010). Nejčastěji je přítomna u starších nemocných, dlouhodobě nemocných a u jedinců, u kterých je neuspokojivá metabolická kompenzace (Pelikánová et al., 2011). Nejlepší cílenou léčbou diabetické neuropatie je udržování glykemie v normálních hodnotách a tím dochází ke zpomalení rozvoje této komplikace (Rybka et al., 2006). Nejčastěji jsou postiženy dolní končetiny; projevem je např. necitlivost nebo naopak přecitlivělost na zevní podněty, snížené reflexy, poruchy koordinace a pálivá bolest chodidel (Pelikánová et al., 2011).

Nefropatie je chronické onemocnění ledvin, které je důsledkem dlouhodobé hyperglykemie (Pelikánová et al., 2011). Princip onemocnění je založen na morfologické změně ledvinových glomerulů, která postupně vede k poklesu výkonnosti ledvin s možností jejich následného úplného selhání (Svačina, 2010). Diabetická nefropatie se rozděluje do 4 stádií, z nichž první je ještě potencionálně vratné (Rybka, 2007). Zásadní roli v léčbě nefropatie hraje včasná diagnóza, která může zajistit dostatečně dlouhou dobu života bez vážnějších komplikací, které souvisí s postižením ledvin. U DM 1. typu se vyskytuje nefropatie u 15–40 % nemocných, u DM 2. typu postihuje 5–20 % nemocných (Pelikánová et al., 2011). Většina základních poznatků o nefropatii bylo získáno zkoumáním a pozorováním diabetiků 1. typu, u kterých lze přesněji určit začátek onemocnění (Pelikánová et al., 2011).

Diabetická retinopatie je oční onemocnění, které primárně postihuje cévy sítnice u diabetiků 1. i 2. typu. Základem pro vznik diabetické retinopatie je dlouhodobě zvýšená glykemie, se kterou jsou spojeny další metabolické procesy, které vedou k nárůstu lokálního tlaku, zeslabení cév a vzniku mikroaneurysmat (drobných výdutí), následně se na sítnici objevují bílkovinné a lipidové zánětlivé výpotky (Rybka, 2007). Diabetická retinopatie může vést až k úplné slepotě (Pelikánová et al., 2011). Jedná se o nejčastější příčinu oslepnutí v západních zemích u osob ve věku 20–74 let, přičemž diabetici mají 10–20× vyšší pravděpodobnost oslepnutí než nediabetici (Rybka, 2007).

#### 4.4.1.2 Makrovaskulární komplikace

Důsledky makrovaskulárních komplikací jsou nejčastější příčinou zvýšené úmrtnosti a nemocnosti pacientů s diabetem (Pelikánová et al., 2011). Zahrnují ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkové příhody a ischemickou chorobu dolních končetin. Snížení glykemie na normální hladinu významně snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací, ale jako opatření

pro snížení rizika makrovaskulárních komplikací je pouhá úprava glykemie nedostatečná (Svačina, 2010).

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je akutní nebo chronická porucha funkce srdeční svaloviny, která vzniká na základě nedostatečného krevního zásobení myokardu při onemocněním věnčitých tepen (nejčastěji z důvodu aterosklerózy) (Pelikánová et al., 2011). U diabetes mellitus je vysoké i riziko srdečního selhání; úmrtnost z důvodu srdečního selhání je 2–3× vyšší u diabetiků než u nediabetiků (Rybka et al., 2006). K účinné prevenci ICHS u diabetiků nestačí pouhá kontrola a úprava hladiny glukózy v krvi, ale i eliminace rizik vznikajících z důvodu metabolického syndromu (Svačina, 2010).

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem cévních mozkových příhod (CMP). Přestože nejsou změny tak nápadné jako u ostatních komplikací, je kvůli diabetes mellitus a jeho metabolickým důsledkům velmi vážně postihován mozek a jeho funkce (Pelikánová et al., 2011).

Příčinou ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) je v 90–95 % případů ateroskleróza (nedochází k dostatečnému zásobení dolních končetin krví); pacienti, kteří jsou postiženi ICHDK mají zároveň vysoké riziko ICHS a cévních mozkových příhod (Rybka, 2007). ICHDK je spojená se syndromem diabetické nohy, což je postižení tkání s vysokým rizikem následné amputace části končetiny (Pelikánová et al., 2011). Mezi rizikové faktory mimo diabetes mellitus patří také kouření, věk a vysoký krevní tlak (Rybka, 2007).

#### **4.4.2 Akutní komplikace**

Udržování plasmatické koncentrace glukózy ve fyziologickém rozmezí je základním úkolem glukoregulačních mechanismů; při posouzení glykemie je nutné vzít v úvahu, zda se měří koncentrace glukózy nalačno (ráno ideálně 3,8–5,6 mmol/l) nebo po jídle (dvě hodiny po jídle do 7,5 mmol/l) (Pelikánová et al., 2011). Hladina glukózy také závisí na konkrétní osobě. Důležitou roli zde hraje věk a celkově zdravotní stav.

##### **4.4.2.1 Hypoglykemie**

Za hypoglykemií se považuje za fyziologický stav snížené koncentrace glukózy, hranicí je 3,3 mmol/l v kapilární plasmě (u některých osob může nastat hypoglykemie i při vyšší koncentraci glukózy v krvi). Nízká plasmatická koncentrace glukózy je zvláště nebezpečná pro mozkovou tkáň, pro kterou je glukóza základním zdrojem energie. Vzniká v důsledku absolutního či relativního nadbytku inzulínu. Bezprostřední příčinou hypoglykemie u diabetiků bývá nejčastěji zvýšená fyzická zátěž, vynechání pravidelného jídla, nesprávně

zvolená dávka inzulínu či požití alkoholu. Při mírné hypoglykémii dochází ke snížení výkonnosti, nevolnosti a celkové slabosti, následuje třes, pocení a tachykardie (dochází ke stimulaci antiinzulinových hormonů – adrenalin, růstový hormon atd.). Při těžší hypoglykémii nastupuje spíše třes a poruchy vědomí (v důsledku nedostatku glukózy v nervovém systému). „První pomocí“ je dodat pacientovi jednoduché sacharidy (cukr, džus apod.) a také polysacharidy - monosacharidy rychle odezní a pacient by byl znovu ohrožen hypoglykemií (Pelikánová et al., 2011).

#### 4.4.2.2 Hyperglykemie

Hyperglykemie je základním projevem diabetes mellitus. Jedná se o patologický stav, kdy je v organismu zvýšená koncentrace glukózy. Tradičně se jako hranice pro hyperglykémii uvádí glykemie 5,6 mmol/l nalačno (tzn. minimálně osmihodinové lačnění) a nad 7,5 mmol/l 1–2 hodiny po jídle. Za alarmující jsou považovány hodnoty nad 20 mmol/l. K akutním příznakům hyperglykemie patří: žízeň, nevolnost až zvracení, časté močení, suchost sliznic, dehydratace a malátnost (Lukáš et al., 2011).

Akutní metabolickou komplikací diabetu 1. typu vyvolanou nedostatkem inzulínu je ketoacidóza. Je charakterizována metabolickou acidózou při vzestupu hladiny ketolátek, téměř vždy významnou hyperglykemií, deficitem vody a minerálů (Pelikánová et al., 2011). Projevem je bolest břicha, hluboké rychlé (Kussmaulovo) dýchání a acetonový zápach z úst (Lukáš et al., 2011).

## 5 Vliv vitamínu D na kompenzaci diabetes mellitus

Celá řada studií se zabývá myšlenkou, že by dostatečná hladina vitamínu D mohla přispět ke zlepšení kompenzace diabetes mellitus. Ta je posuzována podle klinických a biochemických ukazatelů (Pelikánová et al., 2011). Studie se zabývají diabetem 1. typu, ve kterých se zkoumá zejména závislost hladiny vitamínu D na vznik a rozvoj onemocnění. U DM 2. typu jde spíše o zlepšení již probíhající cukrovky úpravou hladiny vitamínu D na adekvátní množství.

Vědci se začali zabývat vztahem mezi diabetes mellitus a vitamínem D z několika důvodů. Jedním z nich byl zásadní objev, že ostrůvky slinivky břišní (a řada dalších tkání) obsahují receptory pro vitamin D (Jones et al., 1998). Vitamin D také ovlivňuje přímo či nepřímo řadu genů, včetně genů pro cytokinovou produkci – zahrnující i produkci inzulínu (Holick, 2006b).

Další důvody, které přispívají k myšlence, že by vitamin D mohl ovlivňovat vznik a rozvoj diabetes mellitus jsou limitující faktory vitamínu D, které byly popsány v části o vitamínu D.

Úhel dopadajících slunečních paprsků má vliv na množství UVB záření. Na základě těchto skutečností by se dalo předpokládat, že obyvatelé severských zemí budou mít nedostatek vitamínu D, ale jejich hladina vitamínu D v těle je většinou na lepší úrovni než u obyvatel teplejších oblastí. Statistiky ve Spojených státech ukazují, že osoby s tmavší pletí (Černoši, Hispánci a Asiati) mají vyšší pravděpodobnost nedostatku vitamínu D (Adams a Hewison, 2010). Proto může být světlejší pleť a větší konzumace oleje z tresčích jater důvodem vyšší hladiny vitamínu D v severských zemích (Lips, 2010). Dalším možným důvodem může být ale i fakt, že se v těchto státech často přistupuje k fortifikaci potravin tímto vitamínem (Holick, 2007). Přesto mohou mít tyto skutečnosti spojitost s pravděpodobností výskytu diabetes mellitus, který je diagnostikován častěji u populací s tmavší pletí než u ostatních ras (Mokdad et al., 2003).

Dalším možnou spojitostí mezi diabetes mellitus a limitujícím faktorem je věk – s ním se snižuje schopnost kůže produkovat vitamin D více jak dvojnásobně (MacLaughlin a Holick, 1985) a zároveň stoupá pravděpodobnost výskytu DM 2. typu (American Diabetes, 2015a).

Významným limitujícím faktorem vitamínu D je obezita. U obézních lidí je častěji diagnostikován nedostatek vitamínu D než u neobézních. Přestože obezita sama o sobě neovlivňuje schopnost kůže produkovat vitamin D, může mít za následek pozměněné

uvolňování z kůže do krevního oběhu; dalším možným důvodem je větší množství podkožního tuku a tím pádem větší množství, které je k dispozici pro proces ukládání vitamínu D<sub>3</sub> (Wortsman et al., 2000). Obezita je zároveň rizikovým faktorem pro vznik DM 2. typu. Dalo by se předpokládat, že úprava hladiny vitamínu D v séru na adekvátní hodnoty by mohla mít příznivý účinek na zmírnění obezity. To ovšem není potvrzeno, např. norská studie nenašla shodu mezi zvýšeným příjmem vitamínu D a úbytkem hmotnosti (Sneve et al., 2008). Další vědecké studie potvrzují, že obezita pravděpodobně není důsledkem nízké hladiny vitamínu D (Thacher a Clarke, 2011) a nezvyšuje pravděpodobnost získání dalšího tělesného tuku (Parikh et al., 2004). Pozorovací studie neprokázaly, zda je příčinou vyšší úmrtnosti nízká hladina 25(OH)D nebo je pouze ukazatelem rizikových faktorů, mimo jiné i těch, které jsou spojené s obezitou – např. nedostatek tělesné aktivity nebo snížené venkovní slunění (Thacher a Clarke, 2011).

Značná část výzkumů využívá při suplementaci vitamínu D kombinaci tohoto vitamínu s vápníkem. Důvodem je zejména úloha vitamínu D v kalciofosfátovém metabolismu. Mléko je významný zdroj nejen vápníku, ale i vitamínu D; konzumace odstředěného mléka je spojena s nižší pravděpodobností obezity, což může vést k úvaze, že existuje vztah mezi příjmem těchto nutrientů a rizikem DM 2. typu (Thacher a Clarke, 2011). Například během „Nurses’ Health Study“, která probíhala dvacet let a bylo pozorováno 83 779 žen (které neměly diabetes), byla ženám v různém množství podávána kombinace vápníku a vitamínu D – vyšší příjem byl spjat s nižším rizikem vzniku diabetes mellitus 2. typu (Pittas et al., 2006). Je ovšem náročné odlišit samostatný vliv vitamínu D a vápníku.

Myšlenka, že vitamin D může mít pozitivní vliv na diabetes mellitus 1. typu pochází z kohortové studie. Ta uvádí, že děti, které v raném dětství pravidelně dostávaly vitamin D ve formě doplňků stravy, měly o 90 % nižší riziko vzniku diabetes mellitus 1. typu (Hyppönen et al., 2001).

V tabulce č. 4 jsou uvedeny výzkumy, které se zaměřily konkrétně na vliv vitamínu D na diabetes mellitus. Během posledních několika let se zájem o vitamin D zvýšil. O něco později vzrostl také zájem o vztah vitamínu D k inzulinové rezistenci. Jeden z prvních výzkumů, který začal hodnotit tento vztah, pochází z roku 2007. Anastassion G. Pittas se společně s týmem zaměřil na dospělé osoby bílé (kavkazké) rasy, které neměly diabetes mellitus. Celkový počet 314 subjektů byl rozdělen na dvě skupiny – jedna měla normální glykemii nalačno (NGN) a druhá ji měla vyšší glykemii nalačno (VGN). Každá skupina pak byla ještě rozdělena na další dvě podskupiny. Zkoumané subjekty dostávaly denně po dobu tří

let 500 mg vápníku a 700 IU vitamínu D<sub>3</sub>, druhé dvě skupiny byly kontrolní – dostávaly placebo. Studie byla navrhována pro zjištění vlivu vitamínu D v kombinaci s vápníkem na kostní tkáň. Ve skupině, která měla normální glukózu nalačno, nebyly zjištěny téměř žádné rozdíly mezi těmi, kteří byli suplementováni vitamínem D a vápníkem a mezi kontrolní skupinou. Naproti tomu ve skupině, která měla zhoršenou glukózu nalačno, byl objeven značný rozdíl mezi kontrolní skupinou a mezi subjekty, kteří dostávali vitamin D a vápník. Suplementovaná skupina měla výrazně nižší nárůst GN (glykemie nalačno) (0,02 mmol/l oproti 0,34 mmol/l; p = 0,042) a nižší nárůst v HOMA-IR (homeostatický model k hodnocení inzulinové rezistence; 0,05 oproti 0,91; p = 0,031). Nárůst byl nižší nejen vzhledem ke kontrolní skupině, ale byl nižší i oproti celé skupině subjektů s normální glykemií nalačno (u suplementovaných i užívajících placebo). Tato zjištění vedla k podpoře domněnky, že vitamin D společně s vápníkem ovlivňuje vznik diabetes mellitus 2. typu změnou v inzulinové rezistenci. Nevýhodou této studie je, že nebyla původně navržena na zjištění vlivu vitamínu D a vápníku na diabetes mellitus, proto nebyla provedena určitá měření, která by mohla přispět k přesnějším výsledkům např. Hb A<sub>1c</sub> (glykovaný hemoglobin).

Klinická studie vedená Baharehem Nikooyehem, která využila poměrně malého počtu osob, začala v říjnu roku 2010 a skončila v březnu 2011. Zimní období bylo zvoleno záměrně, z důvodu minimální kožní syntézy vitamínu D v tomto období. Celkem 90 subjektů bylo rozděleno rovnoměrně do tří skupin. Všechny tři přijímaly dvakrát denně jogurtový nápoj. Jedna skupina byla kontrolní – přijímala neobohacený nápoj (žádný vitamin D, vápníku bylo obsaženo 150 mg na 250 ml nápoje); druhá skupina přijímala 500 IU vitamínu D<sub>3</sub> a 150 mg vápníku na 250 ml nápoje; třetí skupina užívala jogurtový nápoj, který obsahoval 500 IU vitamínu D<sub>3</sub> a 250 mg vápníku na 250 ml nápoje. Po dvanácti týdnech došlo k významnému poklesu Hb A<sub>1c</sub>, HOMA-IR a GN u obou skupin, kterým byl doplňován vitamin D. Studie také naznačuje, že zvýšení hladiny vitamínu D z 18 ng/ml na 28,8 ng/ml může zlepšit citlivost na inzulin o 13 %. Závěrem této studie je tvrzení, že denní příjem vitamínu D, s přidaným vápníkem nebo bez něj, zlepšuje koncentraci glukózy v krvi u pacientů s DM 2. typu.



Tabulka č. 4: Studie zabývající se vlivem vitamínu D na diabetes mellitus

Studie	Typ studie	Délka trvání	Suplementace	Subjekty	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	GN (mg/dl)	HOMA-IR	Hb A <sub>1c</sub> (%)
Pittas, A. G., 2007	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	3 roky	denně 500 mg Ca, 700 IU	NGN: 222 VGN: 92	26,1 → p = 0,85 27,8 → p = 0,67	94,6 ↑ p = 0,55 109,2 ↑ p = 0,042	1,52 ↑ p = 0,94 2,28 ↑ p = 0,03	- - -
Nikooyeh, B., 2011	randomizovaná	12 týdnů	2× denně: 150 mg Ca, 500 IU 250 mg Ca, 500 IU	30 30	28,3 ↓ p < 0,001 28,6 ↓ p = 0,005	171,2 ↓ p = 0,04 174,3 ↓ p = 0,269	2,7 ↓ p = 0,032 3,0 ↓ p = 0,282	7,0 ↓ p = 0,079 7,3 ↓ p = 0,180
Davidson, M. B., 2013	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	1 rok	88 865 IU týdně	1 551; ≥ 40 let	31,6 ↓ p = 0,61	100 → p = 0,27	2,2 ↓ p = 0,81	6,0 ↓ p = 0,004
Oosterwerff, M., 2014	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	16 týdnů	denně 500 mg Ca, 1 200 IU	130	33 ↑ p = 0,25	-	2,1 ↓ p = 0,2	5,8 → p = 0,004

↑ navýšení oproti původním hodnotám

↓ snížení oproti původním hodnotám

GN = glykemie nalačno

HOMA-IR = homeostatický model k hodnocení inzulínové rezistence

Hb A<sub>1c</sub> = glykovaný hemoglobin

NGN = normální glykemie nalačno

VGN = zvýšená glykemie nalačno

Americká roční studie, které se zúčastnili Latinoameričané a Afroameričané s prediabetem (stav, kdy jedinec má zvýšenou hladinu glukózy, avšak ještě nesplňuje kritéria pro diagnózu diabetu) a nedostatkem vitamínu D, předpokládala, že vysoké dávky vitamínu D budou mít alespoň zpomalující efekt k rozvoji diabetu. To bohužel nebylo potvrzeno. Přestože přijímala skupina subjektů 88 865 IU vitamínu D týdně po dvanáct měsíců (kontrolní skupina placebo), neměly vysoké dávky vitamínu D vliv na rozvoj diabetu, inzulinovou sekreci nebo citlivost na inzulin. Jen hodnoty u Hb A<sub>1c</sub> ve skupině, která přijímala vitamin D, byly prokazatelně nižší (o 0,2 %). Nedostatkem této studie je poměrně malý počet subjektů (z celkového počtu 1 551 osob odpovídalo požadavkům studie 109 subjektů), ale pro podporu svých tvrzení studie udává, že výsledky v obou skupinách byly téměř shodné (Davidson et al., 2013).

Migrační studie se zabývala přistěhovalci, kteří pocházeli z jiných než západních zemí a byl u nich stanoven prediabetes. Tato dvojité zaslepená studie se zaměřila na vliv vitamínu D ve vztahu k inzulinové rezistenci, metabolickému syndromu a diabetes 2. typu. Celkový počet 130 subjektů byl rozdělen na dvě skupiny, jedna byla kontrolní (placebo skupina) a druhá přijímala denně 1 200 IU vitamínu D<sub>3</sub>, všichni účastníci dostávali 500 mg vápníku denně. U skupiny, která přijímala vitamin D, došlo k výraznému nárůstu 25(OH)D v krvi v porovnání s placebo skupinou. Ale nebyl zde zjištěn žádný významný účinek na citlivost k inzulinu, funkci β-buněk ostrůvků pankreatu nebo projev metabolického syndromu.

Vliv vitamínu D na diabetes mellitus není pravděpodobně limitován věkem. Studie, která zkoumala americké dospívající (12–19 let), potvrdila, že nízká hladina vitamínu D souvisí mimo jiné s vyšší glykemií nalačno (Reis et al., 2009).

Všechny studie se shodují, že je nutný další výzkum v této oblasti, který by potvrdil či vyvrátil vliv vitamínu D na inzulinovou rezistenci, tím pádem vliv na diabetes mellitus. Jednou z budoucích studií je momentálně připravovaný výzkum plánovaný na tři roky (výsledky se očekávají v roce 2018); účastníci budou rozděleni do dvou skupin – jedné bude podáváno 4 000 IU vitamínu D<sub>3</sub>, druhá bude kontrolní (Pittas et al., 2014). Při případném potvrzení pozitivního vlivu vitamínu D na diabetes mellitus by se jistě jednalo o obrovský průlom nejen v léčbě a prevenci diabetes mellitus 2. typu, ale pravděpodobně by vedlo i k prevenci a zmírnění projevů diabetes mellitus 1. typu.

## 6 Další působení vitamínu D

### 6.1 Kalciofosfátový metabolismus

Když je hladina vitamínu D nedostatečná, vápníková a fosforová homeostáza je narušená. Vitamin D je prvotně zodpovědný za regulaci efektivnosti vstřebávání vápníku ve střevě. Při nízké hladině vitamínu D může tenké střevo absorbovat pouze 10–15 % přijatého vápníku potravou (Holick, 2006a).

Následkem nízké hodnoty 25(OH)D je absorpce vápníku ve střevě nedostatečná k uspokojení požadavků kostí, metabolických funkcí a pro nervosvalovou aktivitu. Odpovědí těla na tuto situaci je zvýšená produkce a sekrece parathormonu (PTH, hormon příštítných tělísek). Ten pomáhá udržovat metabolismus vápníku zvýšením zpětné resorpce vápníku v ledvinách, zvýšenou mobilizací vápníku z kostí a zvýšením produkce 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Holick, 2004).

Důsledkem nedostatku vitamínu D v dětství je křivice. Nedostatečná mineralizace organismu vede k deformaci kostí a zbytnění v růstových zónách (rachitický růženec, vybočená kolena, měkké lebeční kosti, caput quadratum) (Společnost pro výživu, 2011). Dříve se usuzovalo, že křivice se objevuje jen u dětí, které byly krmeny umělou výživou. Ukázalo se však, že stejné onemocnění se objevuje i u dětí kojených. Zdrojem vitamínu D totiž není mateřské mléko jako takové, ale záleží na expozici matky na slunci, respektive na jejím příjmu vitamínu D. K „minimální normální“ hladině vitamínu D u kojeného dítěte stačí adekvátní hladina vitamínu D v séru matky (Hollis a Wagner, 2004). Nedostatečnost vitamínu D v dětství nemusí mít nutně za následek křivici, ale může také zabránit dosažení geneticky naprogramované výšky a maxima kostní hmoty (Holick, 2004).

Nedostatek vitamínu D v dospělosti nezpůsobí křivici nebo nějakou výraznou kostní deformaci jí podobnou, protože kosti jsou již utvořené a dále nerostou. Ale může způsobit osteomalacii, což je chyba v mineralizaci kostí a probíhá ze začátku nepozorovaně (Holick et al., 2011). Typickým projevem jsou pruhovité zóny přestavby (tzv. Looserovy zóny), ve kterých může dojít ke spontánním zlomeninám (Společnost pro výživu, 2011). Dalším možným onemocněním způsobeným nedostatkem vitamínu D je osteoporóza. Jedná se o kostní chorobu, která se projevuje řídnutím kostní tkáně. V kostech se vytvářejí póry a dochází k úbytku vápníku a dalších minerálů. Příčinou osteoporózy není jen nedostatek vitamínu D, ale i vyšší věk, pohlaví (ženy jsou náchylnější) a nedostatečná fyzická aktivita.

## 6.2 Kardiovaskulární účinky

Podle světové zdravotnické organizace (WHO) je kardiovaskulární onemocnění nejčastějším důvodem úmrtí na světě, přestože lze značné části zabránit (WHO, 2011). Vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění mají jedinci s vyšším krevním tlakem, obézní či trpící cukrovkou, dále lidé s nízkou fyzickou aktivitou a nevhodnou skladbou stravy. Nedávné výzkumy naznačují, že by dostatečná hladina vitamínu D mohla mít kladný vliv na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Výzkum z časopisu *Circulation* potvrzuje, že hladiny vitamínu D, které nedosahovali 15 ng/ml, byly spojené s dvojnásobným rizikem kardiovaskulárních příhod (Wang et al., 2008). Existuje několik mechanismů, které by mohly vysvětlit spojitost mezi nedostatkem vitamínu D a kardiovaskulárním onemocněním. Za prvé, experimentální studie dokazují, že 1,25(OH)<sub>2</sub>D se podílí na řízení tvorby reninu, jednom z nejdůležitějších hormonů, který reguluje krevní tlak (Li, 2003). Za druhé, buňky hladkého svalstva cév a endotelové buňky mají receptory pro vitamin D a mají schopnost přeměnit cirkulující formu 25(OH)D na aktivní formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Somjen et al., 2005).

## 6.3 Vitamin D a imunitní funkce

Na základě výzkumů, které potvrdily vztah mezi vitaminem D a imunitním systémem, se stává tato výzkumná oblast velmi nadějnou. 1,25-dihydroxyvitamin D reguluje mimo jiné i buněčnou proliferaci (bujné množení), diferenciaci a apoptózu (programovaná buněčná smrt) (Holick, 2006b). Svůj podíl má i na aktivaci T-lymfocytů a B-lymfocytů (Holick, 2003). Zkoumá se i možnost, že vitamin D nějakým způsobem koordinuje fenotyp T-lymfocytů (Adams a Hewison, 2008). Důležitým faktem je i vliv na produkci katelicidinu, což je antimikrobiální peptid produkovaný makrofágy (Adams a Hewison, 2010).

Nedostatek vitamínu D doprovází různá infekční onemocnění např. tuberkulózu (Ustianowski et al., 2005). Proto se vědci zabývají možností, zda by vyšší dávky vitamínu D mohly bojovat proti infekčním onemocněním, nejen proti tuberkulóze, ale například i proti chřipce apod. Imunita zprostředkovaná vitaminem D by mohla působit na antibakteriální aktivitu, tím pádem by mohla zabránit zánětlivému poškození, které vznikne po imunitní odpovědi (Adams a Hewison, 2008).

Vědci se zabývají zejména autoimunitními onemocněními. Jedním z nich je roztroušená skleróza, při které je napadána centrální nervová soustava. Dvě velké kohortové studie žen prokázaly ochranný účinek příjmu vitamínu D na roztroušenou sklerózu (Munger et al.,

2004). Dalším autoimunitním onemocněním, kterým se vědci zabývají ve vztahu k vitamínu D, je diabetes mellitus 1. typu.

## 6.4 Prevence nádorových onemocnění

Nádorová onemocnění jsou problémem, který se týká celého světa. Jedná se o onemocnění, při kterém dochází k nekontrolovatelnému růstu určité skupiny buněk. Za normálních okolností by měla buňka přistoupit k apoptóze (sebezničení), ale pokud tento obranný mechanismus selže, dojde k nekontrolovatelnému rozmnožení. Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala v roce 2014 zprávu, ve které udává, že v příštích dvaceti letech stoupne počet lidí s rakovinou z 12 milionů (data z roku 2012) na 22 milionů; přitom 30 % lidí zemře na onkologická onemocnění, která se rozvinula důsledkem špatného životního stylu (obezita, nízký příjem ovoce a zeleniny, alkohol...) (Stewart a Wild, 2014).

Existují důkazy o spojitosti mezi expozicí na slunci a nižším výskytem různých typů rakoviny (Holick, 2006a). Vitamin D má velký potenciál, co se týče prevence rakoviny, důvodem je zejména jeho vlastnost regulovat růst buněk.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inhibuje proliferaci i diferenciaci, což vede k normálnímu fungování buňky (Holick, 2006a). Ve studii „The Health Professionals Follow-Up“ byl přírůstek  $25(\text{OH})\text{D}$  na 25 nmol/l spojen se snížením celkového výskytu rakoviny o 17 % a snížení celkové úmrtnosti na rakovinu o 29 %, výskyt a úmrtnost na rakovinu trávicí soustavy se snížil o 45 % (Giovannucci et al., 2006). Jiná dlouhodobá studie prokázala, že vyšší příjem vápníku a vitamínu D je spojen se snížením rizika rozvoje rakoviny tlustého střeva (Garland et al., 1985).

Zásadní objev je spojen s rokem 2007, kdy byl v Nebrasce proveden výzkum na 1 200 zdravých, postmenopauzálních ženách. Denně jim bylo podáváno placebo nebo vápník (1 500 mg) společně s vitamínem D (1 000 IU), cílem bylo zjistit, zda tyto dva nutrienty mohou ochránit kosti proti zlomeninám. Oproti původnímu záměru byl závěr tohoto výzkumu velmi překvapivý. Vědci zjistili, že vitamin D společně s vápníkem snižuje pravděpodobnost rakoviny až o 77 % (Lappe et al., 2007).

Přestože jsou další výzkumy nezbytné, lze na základě těchto údajů říci, že dostatečná hladina vitamínu D by mohla mimo jiné fungovat jako prevence vzniku onkologických onemocnění.

## **6.5 Ovlivnění svalové funkce a rizika pádu**

Pacienti, kteří trpí nespecifickou svalovou slabostí, svalovou bolestí či bolestí kostí jsou často léčeni s fibromyalgií nebo s chronickým únavovým syndromem, navzdory důkazům, že mají velmi významný nedostatek vitamínu D (Holick, 2006a).

Fyziologické vysvětlení příznivého vlivu vitamínu D na riziko pádu je, že 1,25-dihydroxyvitamínu D (aktivní metabolit vitamínu D) se váže na vysoce specifické jaderné receptory ve svalové tkáni (Simpson et al., 1985), což vede ke zlepšení funkce svalů a snížení rizika pádu (Bischoff-Ferrari et al., 2004). Z jedné meta-analýzy vyplývá, že vitamin D snižuje riziko pádu o 22 % (patrnější u žen) (Bischoff-Ferrari et al., 2004). Nedostatečná hladina vitamínu D také zhoršuje koordinaci v prostoru (Dhesi et al., 2002).

## **6.6 Vitamin D v průběhu těhotenství**

Existuje celá řada studií, která se zabývá vlivem hladiny vitamínu D na vývoj plodu během těhotenství. Většinou se jedná o vady, které byly způsobeny nedostatkem vitamínu D, protože dle Gale et al. (2007) nadměrná koncentrace 30 ng/ml 25(OH)D v těhotenství nemá pravděpodobně vliv na inteligenci, psychické zdraví nebo riziko kardiovaskulárních onemocnění u dětí. Vitamin D má velmi významný vliv na formování kostry. Například britská studie publikovaná v časopise Lancet uvádí, že nízká hladina vitamínu D ve vyšším stádiu těhotenství vede u potomků k nedostatečnému kostnímu přírůstku až do věku devíti let (Javaid et al., 2006). Nedostatečnost mateřského vitamínu D může být i nezávislý rizikový faktor pro preeklampsii (těhotenské onemocnění spojené s vysokým krevním tlakem, otoky a bílkovinami v moči) (Bodnar et al., 2007). Byla nalezena také souvislost mezi příjmem vitamínu D v těhotenství a rizikem opakujícího se pískání, ze kterého se může vyvinout astma u tříletých dětí (Camargo et al., 2007).

## **6.7 Lupénka, duševní onemocnění**

V posledních letech se začalo uvažovat o možném vlivu vitamínu D na řadu dalších onemocnění. Dostatečná hladina vitamínu D by mohla zabránit rozvoji nemoci nebo zmírnit její příznaky. I z tohoto důvodu probíhá intenzivní výzkum, který zkoumá veškeré působení vitamínu D na lidský organismus. Kdyby byla možnost zabránit rozvoji nemoci nebo zmírnit její projev pouhou korekcí hladiny vitamínu D, velmi pravděpodobně by se jednalo o významný objev. Mezi nejdiskutovanější onemocnění patří: lupénka a poruchy psychického charakteru.

Lupénka je kožní onemocnění, které je charakterizováno abnormálním růstem a diferenciací keratinocytů (pokožkových buněk). Postihuje přibližně 2 % populace. U 5–10 % pacientů se vyvine lupénková artritida se záněty a otoky na rukou, nohou a u velkých kloubů (Nagpal et al., 2005). Vzhledem ke skutečnosti, že byly receptory vitamínu D nalezeny i v keratinocytech, je možné, že 1,25-dihydroxyvitamin D a jeho analogy mohou regulovat jejich množení.

Snížená hladina 25-hydroxyvitamínu D může mít souvislost s rozvojem depresí (Hoogendijk et al., 2008). Dalším duševním onemocněním, na které by mohla mít negativní vliv nedostatečná hladina vitamínu D, je schizofrenie (McGrath et al., 2002).

## 7 Závěr

Vitamin D významně ovlivňuje lidský organismus a ne všechny principy a důsledky jeho působení byly dosud objeveny, proto má tento vitamin velký potenciál a značný počet výzkumů se zabývá jeho působením na lidský organismus. Současné vědecké studie se zabývají zejména možnostmi, jak lze vitamin D využít pro léčbu a prevenci různých chorob, od obyčejné chřipky až po závažná onemocnění jako jsou například autoimunitní choroby (do kterých spadá i diabetes mellitus) nebo onkologická onemocnění.

Vzhledem ke komplexnosti diabetes mellitus je nalezení léčby, která by vedla k úplnému vyléčení, velmi obtížné a na nalezení terapie jednotlivých typů se stále pracuje. K tomuto by mohl přispět vitamin D. Pozitivní vliv vitaminu D na diabetes mellitus je podpořen některými studiemi, které naznačují, že zvýšená hladina vitaminu D by mohla působit jako prevence vzniku diabetes mellitus 1. typu a mohla by zlepšit kompenzaci diabetes mellitus obou typů. Terapie diabetes mellitus zahrnuje drahé léky, které mají řadu nežádoucích účinků. Případná léčba vitaminem D by byla nesporně výhodnější a přispěla by dalšími pozitivními účinky na lidský organismus. Veškeré vědecké studie se shodují, že je nutný další výzkum v této oblasti.

Oproti tomu jiné studie nepovažují nedostatečnou hladinu vitaminu D za jednu z příčin diabetes mellitus, ale pouze za doprovodný jev, který souvisí s celkovým životním stylem. Nevhodný životní styl (nevhodná skladba stravy, nedostatečná fyzická aktivita, kouření atd.) je hlavní příčinou diabetes mellitus 2. typu. Dostatečnou hladinu vitaminu D v organismu zajišťuje zejména syntéza v kůži po expozici na slunci, v menší míře pak některé potraviny. Životní styl, který vede k rozvoji diabetes mellitus 2. typu, není pravděpodobně ideální pro udržení adekvátní hladiny vitaminu D v těle.



## 8 Seznam použité literatury

- Adams, J. S., Hewison, M. 2008. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2 (4). 80–90.
- Adams, J. S., Hewison, M. 2010. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2 (95). 471–478.
- Alberti, K., Zimmet, P. F. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 15. 539–553.
- American Diabetes Association. 2015a. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 38. 8–16.
- American Diabetes Association. 2015b. 4. Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization. *Diabetes Care*. 38. 20–30.
- Backstrand, J. R. 2002. The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. *Nutrition Reviews*. 1 (60). 15–26.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., Wong, J. B. 2004. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*. 16 (291). 1999–2006.
- Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., Roberts, J. M. 2007. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 9 (92). 3517–3522.
- Camargo, C. A., Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., Kleinman, K., Gillman, M. W. 2007. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 3 (85). 788–795.
- Chen, T. C., Chimeh, F., LU, Z., Mathieu, J., Person, K. S., Zhang, A., Kohn, N., Martinello, S., Berkowitz, R., Holick, M. F. 2007. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2 (460). 213–217.
- Cipriani, C., Romagnoli, E., Pepe, J., Russo, S., Carlucci, L., Piemonte, S., Nieddu, L., McMahon, D. J., Singh, R., Minisola, S. 2013. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol:

- implications for treatment and prophylaxis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 7 (98). 2709–2715.
- Dabelea, D., Hanson, R. L., Bennett, P. H., Roumain, J., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. 1998. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 8 (41). 904–910.
- Dallinger, R., Prosi, F., Segner, H., Back, H. 1987. Contaminated food and uptake of heavy metals by fish: a review and a proposal for further research. *Oecologia*. 1 (73). 91–98.
- Davidson, M. B., Duran, P., Lee, M. L., Friedman, T. C. 2013. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*. 2 (36). 260–266.
- Dawson-Hughes, B. 2004. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 6 (80). 1763–1766.
- Dhesi, J. K., Bearne, L. M., Moniz, C., Hurley, M. V., Jackson, S. H. D., Swift, C. G., Allain, T. J. 2002. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *Journal of Bone and Mineral Research*. 5 (17). 891–897.
- Dong, Y., Guo, T., Traurig, M., Mason, C. C., Kobes, S., Perez, J., Knowler, W. C., Bogardus, C., Hanson, R. L., Baier, L. J. 2011. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*. 4 (104). 661–665.
- Engelsen, O. 2010. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*. 5 (2). 482–495.
- Feldman, D., Pike, J. W., Adams, J. S. 2011. *Vitamin D: Two-Volume Set*. Academic Press. San Diego. 2144 s. ISBN-10: 0123870356; ISBN-13: 978-0123870353.
- Fitzpatrick, T. B. 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*. 6 (124). 869–871.
- Gale, C. R., Robinson, S. M., Harvey, N. C., Javaid, M. K., Jiang, B., Martyn, C. N., Godfrey, K. M., Cooper, C. 2007. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1 (62). 68–77.
- Garland, C., Barrett-Connor, E., Rosssof, A., Shekelle, R., Criqui, M., Paul, O. 1985. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *The Lancet*. 8424 (325). 307–309.

- Giovannucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B., Hollis, B. W., Fuchs, C. S., Stampfer, M. J., Willett, W. C. 2006. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 7 (98). 451–459.
- Goff, D. C., Gerstein, H. C., Ginsberg, H. N., Cushman, W. C., Margolis, K. L., Byington, R. P., Buse, J. B., Genuth, S., Probstfield, J. L., Simons-Morton, D. G. 2007. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American Journal of Cardiology*. 12 (99). 4–20.
- Grant, W. B., Holick, M. F. 2005. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medicine Review*. 2 (10). 94–111.
- Haluzík, M., Svačina, Š. 2005. *Metabolický syndrom a nukleární receptory – PPAR*. Grada. Praha. 136 s. ISBN: 80-247-0824-8.
- Hatun, S., Islam, Ö., Cizmecioglu, F., Kara, B., Babaoglu, K., Berk, F., Gökalp, A. S. 2005. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *The Journal of Nutrition*. 2 (135). 218–222.
- Hess, A. F. 1929. *Rickets, including osteomalacia and tetany*. Lea & Febiger, Philadelphia. U.S.A. s. 485.
- Holick, M. F. 2003. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2 (88). 296–307.
- Holick, M. F. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 6 (80). 1678–1688.
- Holick, M. F. 2006a. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*. 81 (3). 353–373.
- Holick, M. F. 2006b. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*. 8 (116). 2062–2072.
- Holick, M. F. 2007. Medical progress: Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 3 (357). 266–281.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 7 (96). 1911–1930.
- Hollis, B. W., Wagner, C. L. 2004. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 5 (79). 717–726.

- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., Neil, H. A. W. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 15 (359). 1577–1589.
- Hoogendijk, W. J. G., Lips, P., Dik, M. G., Deeg, D. J. H., Beekman, A. T. F., Penninx, B. W. J. H. 2008. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Archives of General Psychiatry*. 5 (65). 508–512.
- Houghton, L. A., Vieth, R. 2006. The case against ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) as a vitamin supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 4 (84). 694–697.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.-R., Virtanen, S. M. 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 9292 (358). 1500–1503.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 1997. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academies Press. Washington (DC). 448 s. ISBN: 0-309-06350-7.
- Javaid, M. K., Crozier, S. R., Harvey, N. C., Gale, C. R., Dennison, E. M., Boucher, B. J., Arden, N. K., Godfrey, K. M., Cooper, C. 2006. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet*. 9504 (367). 36–43.
- Jones, G., Strugnell, S. A., Deluca, H. F. 1998. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*. 4 (78). 1193–1231.
- Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., Appel, L. J. 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 21 (106). 2747–2757.
- Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R., Heaney, R. P. 2007. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 6 (85). 1586–1591.
- Li, Y. C. 2003. Vitamin D regulation of the renin–angiotensin system. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2 (88). 327–331.
- Lips, P. T. A. M. 2010. Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 (121). 297–300.
- Lukáš, K., Žák, A., Argalácsová, S., Balážiová, E., Bušek, P., Dušejovská, M., Dvořík, K., Kocík, M., Macášek, J., Mengerová, J., Mišutková, J., Onderková, R., Petrášková, H.,

- Šmalcová, J., Urbánek, M., Vařeka, T. 2011. *Chorobné znaky a příznaky 2*. Grada. Praha. 328 s. ISBN: 978-80-247-3728-7.
- Maclaughlin, J., Holick, M. F. 1985. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *Journal of Clinical Investigation*. 4 (76). 1536.
- Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MaClaughlin, J. A., Holick, M. F. 1987. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 6 (64). 1165–1168.
- Mays, S., Brickley, M., Ives, R. 2006. Skeletal manifestations of rickets in infants and young children in a historic population from England. *American Journal of Physical Anthropology*. 3 (129). 362–374.
- McGrath, J., Selten, J. P., Chant, D. 2002. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. *Schizophrenia Research*. 3 (54). 199–212.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., Marks, J. S. 2003. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. 2001. *Jama*. 1 (289). 76–79.
- Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., Ascherio, A. 2004. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 1 (62). 60–65.
- Nagpal, S., Na, S., Rathnachalam, R. 2005. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*. 5 (26). 662–687.
- Nikooyeh, B., Neyestani, T. R., Farvid, M., Alavi-Majd, H., Houshiarrad, A., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., Gharavi, A. A., Heravifard, S., Tayebinejad, N. 2011. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D+ calcium –fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 4 (93). 764–771.
- Oosterwerff, M. M., Eekhoff, E. M., Van Schoor, N. M., Boeke, A. J. P., Nanayakkara, P., Meijnen, R., Knol, D. L., Kramer M. H., Lips, P. (2014). Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D–deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 (100). 152–160.
- Parikh, S. J., Edelman, M., Uwaifo, G. I., Freedman, R. J., Semega-Janneh, M., Reynolds, J., Yanovski, J. A. 2004. The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy

- vitamin D concentrations in healthy adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 9 (89). 1196–1199.
- Pelikánová, T., Bartoš, V., Andělová, K., Bouček, P., Brouhlík, P., Brunová, J., Cinek, O., Daneš, L., Dorková, Z., Dryáková, M., Ezechiášová, E., Havlová, V., Hrachovinová, T., Jirkovská, A., Komers, R., Komersová, K., Kožnarová, R., Lebl, J., Lupínek, P., Průhová, Š., Rušavý, Z., Saudek, F., Sechser, T., Sopková, Z., Sosna, T., Staněk, V., Ščigel, V., Škrha, J., Tkáčová, R., Válek, J., Vavřinec, J., Venháčová, J., Vítková, Z., Vlasáková, Z., Vondra, K., Vondrová, H., Zamrazil, V. 2011. *Praktická diabetologie*. Maxdorf. Praha. 740 s. ISBN: 978-80-7345-244-5.
- Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., Hu, F. B. 2006. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 3 (29). 650–656.
- Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P. R., Rosen, C. J., Ware, J. H., Knowler, W. C., Staten, M. A. 2014. Rationale and Design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study: A Diabetes Prevention Trial. *Diabetes Care*. 12 (37). 3227–3234.
- Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., Dawson-Hughes, B. (2007). The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 4 (30). 980–986.
- Reis, J. P., Von Mühlen, D., Miller, E. R., Michos, E. D., Appel, L. J. 2009. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 3 (124). 371–379.
- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Durazo-Arvizu, R. A., Gallagher, J. C., Gallo, R. L., Jones, G., Kovacs, C. S., Mayne, S. T., Rosen, C. J., Shapses, S. A. 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 (96). 53–58.
- Rybka, J., Škrha, J., Adamíková, A., 2006. *Diabetologie pro sestry*. Grada. Praha. 288 s. ISBN: 80-247-1612-7.
- Rybka, J. 2007. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění*. Grada. Praha. 320 s. ISBN: 978-80-247-1671-8.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., Zimmet, P. Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 (87). 4–14.

- Simpson, R. U., Thomas, G. A., Arnold, A. J. 1985. Identification of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and activities in muscle. *Journal of Biological Chemistry*. 15 (260). 8882–8891.
- Sneve, M., Figenschau, Y., Jorde, R. 2008. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *European Journal of Endocrinology*. 6 (159). 675–684.
- Somjen, D., Weisman, Y., Kohen, F., Gayer, B., Limor, R., Sharon, O., Jaccard, N., Knoll, E., Stern, N. 2005. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 13 (111). 1666–1671.
- Společnost pro výživu o.s. 2011. Referenční hodnoty pro příjem živin. Výživaservis s.r.o. Praha. 192 s. ISBN: 978-80-254-6987-3.
- Stewart, B.W., Wild, C. P. (eds). 2014. World cancer report 2014. World Health Organization. Geneva. 630 s. ISBN-13: 978-9283204299.
- Svačina, Š., Bretšnajdrová, A., Holcátová, I., Horáček, J., Kovářová, K., Kreuzbergová, J., Müllerová, D., Peiskerová, M., Rušavý, Z., Sulková, S., Šmahelová, A. 2008. *Klinická dietologie*. Grada. Praha. 384 s. ISBN: 978-80-247-2256-6.
- Svačina, Š., Hainerová, I. A., Bretšnajdrová, A., Broulík, P., Česka, R., Dusilová Sulková, S., Haluzík, M., Holcátová, I., Horáček, J., Housová, J., Hradec, J., Jabor, A., Kazda, A., Kotrlíková, E., Křížová, J., Lebl, J., Martásek, P., Matoulek, M., Müllerová, D., Novák, F., Papežová, H., Pavelka, K., Pelclová, D., Rušavý, Z., Scheinost, M., Slabá, Š., Sobotka, L., Stříteský, M., Sucharda, P., Šmahelová, A., Štěpán, J., Tesař, V., Urbanová, Z., Vencovský, J., Volf, V., Votava, F., Vrablík, M., Zeman, J., Zeman, M., Zikán, V., Zima, T., Žák, A., Živný, J. 2010. *Poruchy metabolismu a výživy*. Galén. Praha. 505 s. ISBN: 978-80-7262-676-2.
- Svačina, Š., Müllerová, D., Bretšnajdrová, A. 2013. *Dietologie pro lékaře, farmaceuty, zdravotní sestry a nutriční terapeuty*. Triton. Praha. 341 s. ISBN: 978-80-7387-699-9.
- Tangpricha, V., Turner, A., Spina, C., Decastro, S., Chen, T. C., Holick, M. F. 2004. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 6 (80). 1645–1649.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A. 2010. Diabetic neuropathies: update on

- definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 10 (33). 2285–2293.
- Thacher, T. D., Clarke, B. L. 2011. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*. 86 (1). 50–60.
- Ustianowski, A., Shaffer, R., Collin, S., Wilkinson, R. J., Davidson, R. N. 2005. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *Journal of Infection*. 5 (50). 432–437.
- ÚZIS ČR: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2012. Péče o nemocné cukrovkou 2012. ÚZIS ČR. Praha. 52 s. ISBN 978-807472-082-6. Dostupné také z: <<http://www.uzis.cz/publikace/pece-nemocne-cukrovkou-2012>>.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I., Van Wijngaerden, E., Bobbaers, H., Bouillon, R. 2006. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *New England Journal of Medicine*. 5 (354). 449.
- Wagner, C. L., Greer, F. R. 2008. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 5 (122). 1142–1152.
- Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., Wolf, M., Vasan, R. S. 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 4 (117). 503–511.
- WHO: World Health Organization. 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization. Geneve. 176 s. ISBN: 978-92-4-156422-9. Dostupné také z: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1)>.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. 2004. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 5 (27). 1047–1053.
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., Holick, M. F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 3 (72). 690–693.