

Význam vitamínu D v diabetológii

MUDr. Peter Jackuliak, prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

Na základe množstva poznatkov z experimentálnych a humánnych štúdií sa dá vitamín D považovať za významný faktor znižujúci riziko vzniku diabetes mellitus 1. aj 2. typu. V mechanizme jeho účinkov sa uplatňuje priamy vplyv cez jadrové VDR receptory na gény kódujúce proteíny súvisiace s normálnou funkciou B-buniek a gény kódujúce proteíny ovplyvňujúce imunitné mechanizmy ako aj mechanizmy inzulínovej rezistencie. Vitamín D priamo aj nepriamo ovplyvňuje aj metabolizmus vápnika, čím zasahuje do regulačných dejov sekrécie a účinku inzulínu. Existujú mnohé odporúčania suplementácie vitamínom D u rizikových skupín, kam patria aj diabetici. Na dosiahnutie cieľovej hodnoty sérovej koncentrácie 25-hydroxyvitamínu D sú odporúčované dvo- až trojnásobne vyššie dávky než v prevencii a liečbe osteoporózy. Napriek tomu je štandardne odporúčanou dávkou 800 – 1000 IU vitamínu D denne. Sľubnou možnosťou sú analógy vitamínu D, ktoré si pri nižších dávkach zachovávajú imunomodulačný a metabolický vplyv pri vzniku diabetes mellitus a počas jeho priebehu.

Kľúčové slová: vitamín D, diabetes mellitus, VDR receptor, suplementácia vitamínu D.

Significance of vitamin D in diabetology

On the basis of the entire quantity of knowledge from the experimental and humane clinical studies vitamin D can be considered as a significant factor in reducing the risk of developing diabetes mellitus type 1 and also type 2. The mechanism of vitamin D is mediated due to direct impact of vitamin D on nuclear receptors and affecting of genes for proteins associated with normal B-cell function and proteins affecting the immune mechanisms and mechanisms of insulin resistance. Vitamin D so directly as well as indirectly affects the calcium metabolism, which extends into the regulation of insulin secretion. There are many recommendations for the doses of vitamin D supplementation. In risk groups, like patients with diabetes to achieve the target value of the serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D are recommended two- to threefold higher doses than in prevention and treatment of osteoporosis. Nevertheless, according the guidelines is only the dose of 800 – 1 000 IU vitamin D per day recommend. Promising option may be analogues of vitamin D.

Key words: diabetes mellitus, the VDR receptor, vitamin D and supplementation of vitamin D.

Via pract., 2012, 9(5): 201–204

Úvod

Význam vitamínu D ako jedného z liposolubilných vitamínov bol už dávno v klinickej praxi známy v prevencii a liečbe metabolických ochorení kostí (rachitída, osteomalácia, osteoporóza). V posledných rokoch sa však množia informácie o význame vitamínu D v početných orgánových systémoch a v patogenéze rozličných ochorení. Objavuje sa stále viac informácií aj o vzájomnom vplyve vitamínu D a diabetes mellitus (DM) 1. aj 2. typu.

V minulosti sa adekvátny prísun vitamínu D hodnotil veľmi jednoducho – podľa prítomnosti symptómov rachitídy u detí alebo osteomalácie u dospelých. Hladina cirkulujúceho 25-hydroxyvitamínu D (kalcidiol) pod 8 ng/ml predstavovala stav D-vitamínovej deficiencie. Podľa dnešných odporúčaní považujeme za deficienciu vitamínu D hladinu séroveho 25-OH-D3 pod 20 ng/ml. V ostatných rokoch sa tiež zaviedol nový termín – insuficiencia vitamínu D – ktorú charakterizuje stav znížených hladín 25-hydroxyvitamínu D (menej ako 30 ng/ml, teda 21 – 29 ng/ml), ktoré však nevedú nevyhnutne k rachitíde. Hypovitaminóza D bola označená za globálnu epidémiu. Odhaduje sa že deficitom vitamínu D trpí viac než 1 miliarda obyvateľov zeme. (1). V Európe má deficit vitamínu D (< 10 ng/ml alebo

< 25 nmol/l) asi 30 % populácie, u starších ľudí stúpa prevalencia deficitu vitamínu D až na 75 %. V USA má deficit vitamínu D 9 – 18 % populácie, 75 % má insuficienciu vitamínu D (< 30 ng/ml alebo < 75 nmol/l). Na Slovensku sa výskyt hypovitaminózy < 30 ng/ml opisuje okolo 45 – 48 %. Zarážajúcim zistením je, že viac ako 50 % mladých zdravých žien má nedostatočnú hladinu vitamínu D aj po letných mesiacoch (2).

Metabolizmus vitamínu D

Vitamín D sa historicky zaraďuje do skupiny vitamínov rozpustných v tukoch, avšak už v 70. rokoch 20. storočia výskum odhalil, že ide o dôležitý a fylogeneticky starý prekurzor hormónov ovplyvňujúcich metabolizmus vápnika a fosforu. Vzhľadom na mechanizmus jeho pôsobenia sa v súčasnosti preto označuje aj ako **D-hormón** (3). Vitamín D patrí medzi sekosteroidy, čo sú steroidy, u ktorých je jedno zo sterolových jadier cyklopentaperhydrofenantrénového skeletu neuzavreté (v prípade vitamínu D je to jadro B) (4). Vitamín D, aby získal svoje biologické funkcie, musí byť najprv v organizme metabolizovaný. V pečeni sa uskutočňuje hydroxylácia na 25-hydroxyvitamín D3 (25-OH-D3), ktorý je hlavnou cirkulujúcou formou vitamínu. Za tento krok je zodpovedný enzým CYP2R1. Ďalším krokom, ktorý sa deje

predominantne v proximálnom tubule obličky, je ďalšia hydroxylácia na 1 α 25-dihydroxyvitamín D3 (1,25-(OH) $_2$ -D3), tento krok zabezpečuje enzým CYP27B1. Táto metabolicky aktívna forma vitamínu D potom účinkuje priamo na enterocyty, kde zvyšuje resorpciu kalcia a fosforu z lúmenu čreva. V prítomnosti parathormónu (PTH) taktiež mobilizuje kalcium z kosti a zvyšuje reabsorpciu kalcia v distálnom tubule obličky.

Tvorba aktívnej formy vitamínu D je regulovaná potrebami kalcia a fosforu. Ich znížené plazmatické hladiny stimulujú prítisťne telieska k produkcii PTH. Parathormón sa viaže na osteoblasty v kosti, v pečeni a v nefrónoch obličky. Tam stimuluje 1-alfa-hydroxylázu zodpovednú za tvorbu aktívneho vitamínu D (5). Prehľad foriem vitamínu D je v tabuľke 1.

Cirkulujúci aktívny vitamín 1,25-dihydrovitamín D3 sa v plazme viaže na proteín viažuci vitamín D (DBP – *D binding globulin*) a krvnou cestou sa dostáva do cieľových tkanív. Keďže vitamín D patrí medzi látky steroidnej povahy, jeho účinky sú sprostredkované cez jadrový VDR receptor (*Vitamin D Receptor*), ktorý pôsobí ako transkripčný faktor aktivovaný ligandom. Existencia receptora pre vitamín D bola prvýkrát potvrdená v roku 1974, kedy Brumbaughem a spol. dokázali existenciu bielkoviny interagujúcej s aktívnou formou

vitamínu D v izolovanej chromatínovej frakcii kuliaracích čriev (7). Taktiež sa zistilo sa, že tento receptor sa nachádza aj v tkanivách (napr. keratinocyty, ostrovčeky pankreasu, lymfocyty, promyelocyty), kde sa jeho výskyt nepredpokladal, čo podnietilo skúmanie ďalších aktivít vitamínu D. Práve distribúcia VDR receptorov (tabuľka 2) vysvetľuje pleiotropné účinky vitamínu D (tabuľka 3).

VDR reguluje expresiu až 500 génov z viac než 20 000 génov ľudského genómu (8). Hormonálne aktívna forma vitamínu D vstupuje do bunky z cirkulácie väzbou na VDR v cytoplazme. Komplex VDR + vitamín D sa presúva do jadra bunky, kde dochádza k vzniku heterodiméru s RXR (retinoidový X receptor). Komplex „1,25-(OH)₂-D₃-RXR-VDR“ sa následne viaže na DNA v oblasti, ktorú nazývame VDREs – *vitamin D response elements*. Už koncom 70. rokov minulého storočia bola preukázaná schopnosť interakcie komplexu „VDR - 1,25-(OH)₂-D₃“ s DNA s následnou možnosťou ovplyvnenia transkripcie génov (9).

Ďalší genetický výskum VDR receptora ukázal, že sa v populácii objavuje celý rad polymorfizmov génu pre VDR, ktorý sa nachádza na dlhom ramienku chromozómu 12 (12q12-q14). Očakávalo sa preto, že existuje aj vzťah medzi polymorfizmom génu pre VDR receptor a vitamínom D. V niektorých populáciách bola dokázaná spojitost s polymorfizmom BsmI, ApaI, TaqI a FokI s DM 1. ako aj 2. typu (10). Iná rozsiahla štúdia z roku 2004 v 3000 rodinách vo Veľkej Británii zase spojitost polymorfizmov VDR a výskytu DM 1. typu nepreukázala (11).

Klinické štúdie zaoberajúce sa vzťahom vitamínu D a diabetes mellitus

Vzájomné vzťahy pandémie diabetu a pandémie hypovitaminózy D preukázali už observačné štúdie sezónnych variácií bazálnych glykémii a glykovaného hemoglobínu, ktoré dokázali, že oba parametre glykemickej kompenzácie sú vyššie v zimných a nižšie v letných mesiacoch (12).

Inverzný vzťah medzi aktuálnou hladinou 25-hydroxyvitamínu D a budúcim vývojom hyperglykémie a inzulínovej rezistencie u nediabetickej populácie opísali viaceré prospektívne či prierezové štúdie (13, 14). Metanalýzy klinických štúdií dokázali negatívny vzťah medzi prevalenciou DM 2. typu a hladinou 25-hydroxyvitamínu D (15). Metanalýza 28 prierezových a observačných štúdií publikovaných v rokoch 1999–2009 s 99 745 účastníkmi zistila v súvislosti s vysokým hladinami 25-hydroxyvitamínu D 55% pokles rizika pre vznik diabetes mellitus 2. typu a 51% pokles vzniku me-

Tabuľka 1. Charakteristika metabolitov vitamínu D (6)

Názov	Charakteristika
Vitamín D3	cholecalciferol
Vitamín D2	ergocalciferol
25-(OH)-D	kalcidiol
1,25-(OH) ₂ -D ₃	kalcitriol

Tabuľka 2. Lokalizácia VDR receptorov

Orgán, orgánový systém	Tkanivo – bunky – bližšia lokalizácia
Gastrointestinálny systém	ezofágus, žalúdok, tenké aj hrubé črevo, hepatocyty
Kardiovaskulárny systém	myocyty, hladká svalovina ciev, endotel
Obličky	proximálny a distálny tubulus, zberný kanálik
Endokrinný systém	štítna žľaza, prítštna žľaza, bunky pankreasu
Reprodukčný systém	testes, ovária, placenta, uterus, endometrium
Imunitný systém	týmus, kostná dreň, B-bunky, T-bunky
Respiračný systém	alveoly
Skelet	osteoblasty, osteocyty, chondrocyty
Svaly a spojivo	svalové vlákna, fibroblasty, kolagén
Koža	epiderma, vlasové folikuly
Centrálny nervový systém	neuróny, gliové bunky, astrocyty

tabolického syndrómu (16). Ginde a spol. dokázali, že negatívny vzťah medzi celkovou mortalitou a hladinou 25-hydroxyvitamínu D je u diabetikov oveľa silnejší než u nediabetickej populácie (17). V súčasnosti sa stretujeme už aj s intervenčnými klinickými štúdiami sledujúcimi vplyv suplementácie vitamínu D na diabetes a jeho komplikácie (18). Štúdie neprinesli jednoznačné výsledky o pozitívnom efekte korekcie deficitu vitamínu D pri liečbe manifestného DM, ale posúvajú význam suplementácie vitamínu D pri prediabetických stavoch (zvýšená glykémia nalačno a porucha glukózovej tolerancie), kde bol efekt vitamínu D na spomalenie progresie prediabetu do klinicky manifestného DM dokázaný (19).

Vitamín D a diabetes mellitus 1. typu

V incidencii DM 1. typu existuje jednoznačná geografická odlišnosť sledujúca zemepisnú šírku, ktorá negatívne koreluje s distribúciou UV žiarenia. Jedným z ochranných faktorov pred vznikom DM 1. typu je včasná suplementácia vitamínu D. Do metaanalýzy študujúcej riziko vzniku DM 1. typu boli zahrnuté 4 veľké „case-control“ štúdie. Ukázalo sa, že riziko vzniku DM 1. typu bolo signifikantne nižšie u detí suplementovaných vitamínom D ako u detí bez suplementácie (odds ratio 0,71). Vo Fínsku prebehla štúdia zahŕňajúca 12 058 živo narodených detí. Analyzovaných bolo 10 366 detí, z nich sa u 81 vyvinul DM I. typu. Riziko vzniku DM sa redukovalo o 80 % u detí liečených ≥ 2000 IU/deň vitamínu D v porovnaní s deťmi, ktoré dostávali menšiu dávku (20).

Tabuľka 3. Pleiotropné účinky vitamínu D

Osteoporóza
Metabolický syndróm
– Diabetes mellitus
– Dyslipoproteinémia
– Obezita
– Arteriálna hypertenzia
Kardiovaskulárne ochorenia
Zápalové a imunitné ochorenia
A) Alergie
B) Astma
C) Imunitné ochorenia
– Sclerosis multiplex
– Reumatoidná artritída
– Ochorenia štítnej žľazy
– Morbus Crohn
– Psoriáza/Ekzém
D) Infekčné ochorenia
– Tuberkulóza
– Chrápka/respiračné vírusy
E) Fibromyalgia/Chronická bolesť
Nádorové ochorenia
– prsník, črevo, prostata, pľúca, lymfómy

Vitamín D je potencionálny imunomodulátor, pretože ovplyvňuje nielen funkciu T-lymfocytov, ale i antigén-prezentujúcich buniek (APC bunky). Vitamín D stimuluje fagocytózu a ďalšie funkcie makrofágov a súčasne suprimuje dendritické bunky, expresiu adhezívnych molekúl (potrebné na stimuláciu T-lymfocytov). V prítomnosti vitamínu D je v experimente inhibovaná i sekrécia prozápalových cytokínov (hlavne IL-2) (21). Ovplyvnením týchto imunitných mechanizmov má vitamín D dôležité miesto v patogenéze DM 1. typu, pretože zasahuje do mnohých autoimunitných mechanizmov v B-bunkách v priebehu inzulinítidy a dokáže

Tabuľka 4. Faktory ovplyvňujúce saturáciu organizmu vitamínom D

Faktory vonkajšie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zemepisná šírka ■ Ročné obdobie ■ Expozícia slnku ■ Výživa
Faktory vnútorné	<ul style="list-style-type: none"> ■ Množstvo kožného pigmentu ■ Vek ■ Malabsorpčné syndrómy ■ Transplacentárny prenos ■ Signalizácia VDR receptoru ■ Postreceptorová odpoveď

zabrániť vzniku DM 1. typu. Uvedené tvrdenie bolo dokázané vo viacerých experimentálnych štúdiách. Treba však podotknúť, že farmakologické dávky používané v týchto experimentoch viedli k hyperkalcémii. Avšak v súčasnosti sú testované analógy vitamínu D, ktoré si zachovávajú vplyv na imunitný systém a vedú zabrániť vzniku inzulínitidy pri nižších koncentráciách (22).

Vitamín D a diabetes mellitus 2. typu

Okrem hlavnej metabolickej cesty tvorby aktívnej formy vitamínu D₃ (kalcitriol) v pečeni a obličkách veľká väčšina buniek v organizme obsahuje 1-alfa-hydroxylázu, ktorá môže hydroxylovať 25-OH-vitamín D z krvného obehu za lokálnej tvorby aktívneho 1,25-dihydroxy-vitamínu D₃, ktorý môže priamo aktivovať jadrové VDR receptory.

B-bunky Langerhansových ostrovčekov pankreasu taktiež exprimujú VDR receptory a obsahujú 1-alfa-hydroxylázu. Aplikácia 1,25-(OH)₂-vitamínu D₃ vedie tiež k expresii calbindín-D28k (Ca-väzobný proteín), ktorý reguluje extracelulárnu koncentráciu vápnika (Ca²⁺) a jeho influx cez membránu do intracelulárneho priestoru B-bunky. Zvýšeným vtokom vápnika do B-bunky sa stimuluje sekrécia inzulínu. Expresia calbindín-D28k chráni taktiež B-bunky pred apoptózou a nekrózu sprostredkovanú cytokínmi, pretože inhibuje tvorbu voľných kyslíkových radikálov (15).

Vitamín D ovplyvňuje účinok inzulínu v tkanivách (inzulínovú senzitivitu) priamo stimuláciou expresie inzulínového receptora, ako aj aktiváciou transkripčných faktorov metabolizmu mastných kyselín vo svaloch a v tukovom tkanive. Nepriamo reguláciou intracelulárnej koncentrácie vápnika v cieľových inzulín-dependných tkanivách ovplyvňuje vitamín D optimálny celulárny účinok inzulínu. (23)

Vitamín D a diabetická nefropatia

Výsledky klinickej štúdie RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)

dokázali, že dôležitým determinantom renálneho rizika u pacientov s diabetes mellitus predstavovala albuminúria. Efekt bol nezávislý od iných markerov renálneho rizika (24). Dôležitú úlohu v patogenéze zohráva aj vitamín D svojím vplyvom na systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Mnohé animálne štúdie dokázali, že terapia aktívatormi VDR receptoru (VDRA) znižujú albuminúriu. Podobne aj preklinické a malé pilotné klinické štúdie preukázali pri podávaní aktívnej formy vitamínu D inhibíciu RAAS ako aj protizápalové účinky (25). Medzinárodná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia VITAL (*VITamin D receptor activator for Albuminuria Lowering*) na skupine 281 diabetikov 2. typu s albuminúriou dokázala, že liečba 1 – 2 ug parikalcitolu za deň viedla k 20 % poklesu pomeru albumín/kreatinín a 28 % poklesu albuminúrie oproti placebo. Súčasne došlo aj k zníženiu krvného tlaku. Zníženie albuminúrie bolo reverzibilné po ukončení liečby (26). K potvrdeniu renoprotektívneho účinku sú však potrebné ďalšie dlhodobé štúdie.

Suplementácia vitamínu D a diabetes mellitus

Faktory ovplyvňujúce saturáciu organizmu vitamínom D možno rozdeliť na faktory exogénne a endogénne (tabuľka 4). Dôležitým exogénnym faktorom je expozícia slnečnému žiareniu. Dermatológovia razia teóriu, že neexistuje „zdravé opalovanie“, pretože vystavovanie kože slnku vedie k urýchlenému starnutiu kože a nárastu kožných nádorov. Pre prirodzenú tvorbu provitamínu D je dôležitý fototyp kože. Svetlovlasí jedinci s nízkym fototypom vytvárajú za rovnakých podmienok 6-krát viac cholekalciferolu v koži než tmavovlasí. Dôležitým faktorom je aj používanie ochranných opaľovacích krémov s UV filtrom vyšším než 8 – 12, ktorý blokuje prestup UVB lúčov do hlbších vrstiev epidermis. Starnutím sa znižujú v koži depozity substrátu pre UV-B žiarenie na tvorbu vitamínu D (7-dehydrocholesterolu), čiže pri rovnako dlhej expozícii slnku sa vytvorí menej cholekalciferolu (1).

Za hlavný zdroj vitamínu D sa považuje endogénna konverzia 7-dehydrocholesterolu na vitamín D₃ – cholekalciferol pod vplyvom ultrafialového žiarenia v koži. Tvorba vitamínu D (cholekalciferolu) v koži u dospelých belochov po celotelovej expozícii letnému slnku v trvaní 10 – 20 min (kým sa neobjaví erytém) zodpovedá dávke 250 – 500 ug, teda 10 000 – 20 000 IU vitamínu D. Hladina kalcidiolu (25-OH-D₃) vtedy dosahuje 235 – 250 nmol/l (95 – 100 ng/ml) bez toho, aby sa objavila kalcémia. Krátkodobá solárna expozícia hlavy, rúk a paží u mladých jedincov

(20 – 30 minút 3 – 4-krát za týždeň na jar, v lete a na jeseň) vedie k tvorbe 1 000 IU cholekalciferolu, čo zodpovedá hladine 75 – 80 nmol/l (30 – 80 ng/ml) kalcidiolu (25-OH-D₃). Primeraný a častý pobyt na slnku sa preto považuje za dostatočnú záruku adekvátnej saturácie vitamínom D u zdravých jedincov. Počas trvania adekvátnej hladiny vitamínu D vytvoreného v koži je v porovnaní s perorálne prijatým vitamínom D dvojnásobný. Existujú rôzne odporúčenia dávkovania vitamínu D. Podľa odporúčení NOF 2010 (*National Osteoporosis Foundation*) a IOF 2010 (*International Osteoporosis Foundation*) sa suplementuje 800 – 1000 IU vitamínu D₃ denne (27). Odporúčenia WHO/FAO 2010 (*World Health Organization/Food and Agricultural Organization of United Nations*) odporúčajú dávku vitamínu D₃ 600 – 800 IU za deň. V roku 2011 boli publikované odporúčenia IOM 2011 (*Institute of Medicine Committee of U.S. and Canadian agencies*), ktoré presadzujú suplementáciu 400 – 600 IU vitamínu D₃ na deň. Americká endokrinologická spoločnosť (*The Endocrine Society*) v roku 2011 publikovala praktické odporúčenia stratifikácie, prevencie a liečby deficitu vitamínu D, ktoré u rizikových skupín ako sú obézní jedinci, jedinci s diabetes mellitus, pacienti užívajúci antiepileptiká, glukokortikoidy, antimykotiká, odporúčajú suplementáciu dvoj- až trojnásobnými dávkami vitamínu D na dosiahnutie cieľovej hranice 30 ng/ml 25-OH-D₃, a to 6 000 – 10 000 IU/deň nasledovaná dlhodobou suplementáciou vitamínu D v dávke 3 000 – 6 000 IU/deň (tabuľka 5) (28).

Efekt 1,25-dihydroxy-vitamínu D₃ v B-bunkách pankreasu je v experimente vyvolaný koncentraciami, ktoré presahujú 100- – 1 000-krát fyziologické koncentrácie potrebné na dosiahnutie efektu v oblasti kostného metabolizmu. Dostupnosť štruktúrnych analógov vitamínu D otvára možné perspektívy využitia ich imunomodulačných a metabolických účinkov aj u diabetes mellitus. **Napriek týmto nepochybne veľmi zaujímavým výsledkom sa v súčasnosti štandardne odporúča suplementácia vitamínu D v dávke 800 – 1000 IU denne** (6).

Záver

Vzhľadom na súčasný narastajúci počet dôkazov, ktoré svedčia o význame vitamínu D v klinickej medicíne, je nutné tomuto hormónu venovať pozornosť aj v diabetológii. Samozrejme ostáva ešte celé množstvo nezodpovedaných otázok, na ktoré sa budú v najbližšom čase isto hľadať odpovede. Týka sa to jednak spresnenia dávkovania vitamínu D, ktoré je pravdepodobne odlišné od dávkovania v kostných indikáciách.

Tabuľka 5. Odporúčané dávky vitamínu D

Veková kategória	Odporúčania amerického Institute of medicine				Odporúčané dávky u pacientov s deficitom vitamínu D podľa Americkej endokrinologickej spoločnosti	
	Optimálny príjem	Potrebná dávka	odporúčaná dávka	Najvyššia tolerabilná hladina	Denná potreba	Najvyššia tolerabilná hladina
Novorodenci						
0 – 6 mesiacov	400 IU (10 ug)			1 000 IU (25 ug)	400 – 1 000 IU	2 000 IU
6 – 12 mesiacov	400 IU (10 ug)			1 500 IU (38 ug)	400 – 1 000 IU	2 000 IU
Deti						
1 – 3 roky		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	2 500 IU (63 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
4 – 8 roky		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	3 000 IU (75 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
Muži						
9 – 13 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
14 – 18 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
19 – 30 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
31 – 50 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
51 – 70 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
> 70 rokov		400 IU (10 ug)	800 IU (20 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
Ženy						
9 – 13 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
14 – 18 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
19 – 30 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
31 – 50 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
51 – 70 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
> 70 rokov		400 IU (10 ug)	800 IU (20 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
Gravidné						
14 – 18 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
19 – 30 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
31 – 50 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
Laktácia						
14 – 18 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	600 – 1 000 IU	4 000 IU
19 – 30 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU
31 – 50 rokov		400 IU (10 ug)	600 IU (15 ug)	4 000 (100 ug)	1 500 – 2 000 IU	10 000 IU

Je potrebné upresniť nielen všeobecné dávkovacie schémy, ale aj cieľové hodnoty vitamínu D a dávkovanie vo vybraných rizikových skupinách, kam diabetici nepochybne patria.

Literatúra

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
- Stecová A, Bátorová E, Payer J. Koncentrácie vitamínu D u premenopauzálnych žien na Slovensku. *Labor Diagn* 2009; 14: 121–125.
- Mohr SB. A brief history of vitamin D and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 79–83.
- Waisser K. Nové české názvosloví organické chemie. Praha, Karolinum 2002: 147–158.
- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal* 2001; 15: 2579–2585.
- Payer J, Killinger Z, et al. Osteoporóza. Bratislava, Herba 2012: 251 s.
- Brumbaugh PF, Haussler DH, Bursac KM, et al. Filter assay for 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor. *Biochemistry* 1974; 13: 4091–4097.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 4915–4995.
- Pešta M. Polymorfizmus genu pro receptor vitamínu D. *Vnitř Lék* 2012; 58(5): 381–385.
- Uitterlinde AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143–156.
- Nejentsev S., Cooper JD, Godfrey L, et al. Analysis of vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2709–2712.

- Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, HbA1c, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 250–252.

- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes* 2008; 57: 2619–2625.
- Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Tromsø Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes during 11 years of follow-up. *Diabetes Med* 2010; 27: 1107–1115.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–2029.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders. Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225–236.
- Ginde AA, Scragg R, Schwarz RS, et al. Prospective study of 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1595–1603.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 425–429.
- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the medical research council Ely prospective study 1990–2000. *Diabetes* 2008; 57: 2619–2625.
- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88(5): 441–450.
- Hrubišková K, Jackuliak P, Payer J. Vitamín D a imunitný systém. *Klinická imunológia a alergológia* 2011; 21(4): 19–24.
- Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effect of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 411–416.

- Kayanil S, Vierth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 27: 1107–1115.

- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
- Rychlík I. Vliv aktivace receptoru pro vitamin D na albuminurii. *Vnitř Lék* 2012; 58(6): 500.
- De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9752): 1543–51.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC, National Osteoporosis Foundation 2010: 38 s.
- Holick MF, Binkley NC, Heike A., et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930.

MUDr. Peter Jackuliak

V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.jackuliak@gmail.com

