

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví (B5345)

Studijní obor: Nutriční terapeut (5345R027)



Svetlana Kosheleva

Vitamin D a jeho stanovení u pacientů s Diabetes mellitus 1. typu

Vitamin D and Its Determination in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí práce: MUDr. Jitka Kytnarová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Bc. Martina Daňková

Praha, 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28.07.2017

Svetlana Kosheleva

Podpis

Identifikační záznam

KOSHELEVA, Svetlana. *Vitamin D a jeho stanovení u pacientů s Diabetes mellitus 1. typu. [Vitamin D and Its Determination in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus]*. Praha, 2017. 52 stran, 8 příloh. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK. Vedoucí práce: MUDr. Jitka Kytnarová, Ph.D. Konzultant: Mgr. Bc. Martina Daňková.

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí své bakalářské práce MUDr. Jitka Kytarové, Ph.D. a konzultantce Mgr. Bc. Martině Daňkové za odborné vedení, konzultace, připomínky a hlavně čas, který této bakalářské práci věnovaly. Velmi děkuji své rodině za trpělivost, pochopení, podporu a pomoc. Poděkování patří i své kamarádce Klaře Bobkové za psychickou podporu, pomoc.

Abstrakt

Type 1 diabetes mellitus (DM1T) is a chronic autoimmune disease that leads to progressive loss of pancreatic β -cells. The incidence of this disease is effected by genetic factors and external environment. One of the possible non-genetic factors associated with the risk of DM1T is vitamin D deficiency. The purpose of this bachelor thesis was to determine the possible connections between serum levels of glycated hemoglobin-HbA1c and 25OH Vitamin D in pediatric and adult patients of the Clinic of Pediatric and Adolescent Medicine and 3rd Medical Department of the 1st Faculty of Medicine Charles University and General Fakultý hospital in Prague with diagnosis of diabetes mellitus

1. The group consisted of 57 patients: 17 pediatric patients with DM1T, 20 adult patients with DM1T and a control group of 20 adult patients with DM2T. Patients were randomly assigned to regular checkups as part of ongoing clinical examination. Serum levels of 25-OH vitamin D <10 ng/ml were evaluated as deficient, 10-30 ng/ml as insufficient and 30-80 ng/ml is sufficient. The results showed that vitamin D insufficiency occurs in all groups of the monitored patient population. The mean value of 25OH Vitamin D (25(OH)D) was 18.01 ± 5.23 ng /ml in DM1T pediatric patients, 20.15 ± 10.83 ng /ml in adult patients with DM1T and 17.88 ± 11.16 ng / mol. Mean values of glycated hemoglobin in children with DM1T correspond to impaired metabolic compensation of diabetes 72.71 ± 19.99 mmol /mol, in adult DM1T and DM2T patients 59.43 ± 15.93 mmol/mol and 56.55 ± 21.56 mmol/mol respectively and showed unsatisfactory metabolic control. Adult patients with DM1T and vitamin D deficiency have a longer duration of illness (23.5 years on average) and patients with a sufficient 25(OH)D of shorter disease duration (8.4 years on average). Adult patients with DM2T with deficient and insufficient vitamin D have a longer duration of illness (on average 12.2 and 11.5 years) and with a sufficient level of 25(OH)D the smaller duration of the disease (1.0 years on average). Our pilot study has its limitations, since the available data set was statistically small. Due to low determinations, the linear dependence of serum glycated hemoglobin and day-insulin dose in serum vitamin D in DM1T pediatric patients and adult patients with DM1T and DM2T was not confirmed. Our results show a certain tendency of dependence serum vitamin D on the duration of the disease. In conclusion, the lack of 25(OH)D is present in all children and most adults with DM1T in our patient population. For statistical confirmation, it would be necessary to verify our results for larger numbers of patients.

Key words: diabetes mellitus, vitamin D, glycated hemoglobin

Abstrakt

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je chronické autoimunitní onemocnění vedoucí k progresivní ztrátě β -buněk pankreatu. Výskyt tohoto onemocnění ovlivňují genetické faktory a vlivy vnějšího prostředí. Jedním z možných negenetických faktorů asociovaných s rizikem DM1T je deficit vitamínu D. Cílem předložené bakalářské práce bylo stanovení sérových hladin glykovaného hemoglobinu-HbA1c a 25OH vitamínu D u dětských a dospělých pacientů Kliniky dětského a dorostového lékařství a 3. interní kliniky VFN a 1. LF UK s diagnózou diabetes mellitus 1. typu a jejich možných souvislostí. Soubor tvořilo 57 pacientů: 17 dětských pacientů s DM1T, 20 dospělých pacientů s DM1T a kontrolní skupina 20 dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu DM2T. Pacienti přicházeli na pravidelné kontroly v rámci průběžné dispenzarizace. Sérové hladiny 25OH vitamínu D $<10\text{ng/ml}$ byly hodnocené jako deficientní, $10\text{-}30\text{ ng/ml}$ jako insuficientní a $30\text{-}80\text{ ng/ml}$ jako dostatečné. Výsledky ukázaly, že se insuficience vitamínu D vyskytuje u všech skupin sledovaného souboru pacientů. Průměrná hodnota hladiny 25OH vitamínu D (25(OH)D) byla u dětských pacientů s DM1T $18,02\pm 5,23\text{ ng/ml}$, u dospělých pacientů s DM1T $20,95\pm 10,83\text{ ng/ml}$, dospělých pacientů s DM2T $17,88\pm 11,16\text{ ng/ml}$. Průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu u dětí s DM1T odpovídají zhoršené metabolické kompenzaci diabetu $72,71\pm 19,99\text{ mmol/mol}$, u dospělých pacientů s DM1T a DM2T ($59,43\pm 15,93\text{ mmol/mol}$ a $56,55\pm 21,56\text{ mmol/mol}$) ukazují neuspokojivou metabolickou kontrolu. Dospělí pacienti s DM1T a deficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění (v průměru 23,5 let) a pacienti s dostačující hladinou 25(OH)D kratší délku trvání onemocnění (průměrně 8,4 roky). Dospělí pacienti s DM2T s deficientní a insuficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění (v průměru 12,2 a 11,5 let) a s dostačující hladinou 25(OH)D nejmenší délku trvání onemocnění (průměrně 1,0 rok). Naše pilotní studie má svá omezení, jelikož se jedná o dostupný soubor dat, který je ze statistického hlediska malý. Vzhledem k nízkým koeficientům determinace se nepodařilo potvrdit lineární závislost sérových hodnot glykovaného hemoglobinu a celodenní dávky inzulínu ve vztahu k hladině vitamínu D v séru u dětských pacientů s DM1T a dospělých pacientů s DM1T a DM2T. Naše výsledky ukazují na určitou tendenci závislosti ve vztahu hladiny vitamínu D v séru na délce trvání onemocnění. Závěrem lze říct, že nedostatek 25(OH)D je přítomen u všech dětí a většiny dospělých s DM1T v našem souboru pacientů. Pro statistické potvrzení by bylo nutné ověřit naše výsledky na větších počtech pacientů.

Klíčová slova: diabetes mellitus, vitamin D, glykovaný hemoglobin

Seznam zkratek

1,25(OH)₂D₃: Kalcitriol

25(OH)D: 25OH vitamin D

AES: Americká endokrinologická společnost,

BMI: Index tělesné hmotnosti,

ČDS: Česká diabetologická společnost

DACH: Referenční hodnoty pro příjem živin

DM1T: Diabetes mellitus 1. typu

DM2T: Diabetes mellitus 2. typu

EFSA: Evropský úřad pro bezpečnost potravin

FGR-23: Fibroblastový růstový faktor

HbA_{1c}: Glykovaný hemoglobin

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFCC: Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny

IOM: Americký institut medicíny

ISPAD: Mezinárodní společnost pro dětský a adolescentní diabetes

IU: Mezinárodní jednotka

NIH: National Institutions of Health

SD: Směrodatná odchylka

Treg: Regulační T-buňka

ÚLBLD 1.LF UK a VFN: Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlové

VDSP: Vitamin D standartizační program

VFN: Všeobecná fakultní nemocnice

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Teoretická část.....	2
2.1	Vitamín D.....	2
2.1.1	Základní charakteristika vitamínu D a jeho zdroje.....	2
2.1.2	Metabolismus vitamínu D.....	2
2.1.3	Hodnocení zásobení organismu vitamínem D.....	3
2.1.4	Biologické účinky vitamínu D.....	4
2.1.5	Deficit vitamínu D.....	5
2.1.6	Nutriční doporučení.....	5
2.2	Diabetes mellitus 1. typu.....	7
2.2.1	Definice a výskyt diabetes mellitus 1. typu.....	7
2.2.2	Genetické a negenetické faktory spojené s rizikem diabetes mellitus 1. typu.....	7
2.2.3	Průběh a patogeneze vzniku a rozvoje komplikací DM1T.....	8
2.2.4	Cíle léčby diabetes mellitus 1. typu.....	9
2.3	Patofyziologické poznatky o vztahu vitamínu D a DM1T.....	11
2.3.1	Deficit vitamínu D a riziko vzniku DM1T.....	11
2.3.2	Imunomodulační účinky vitamínu D v patogeneze DM1T.....	11
2.3.3	Deficit vitamínu D a metabolická kontrola u pacientů s DM1T.....	12
2.3.4	Deficit vitamínu D a chronické komplikace DM1T.....	13
3	Praktická část.....	15
3.1	Cíle.....	15
3.2	Hypotézy.....	15
3.3	Metodika.....	16
3.3.1	Sběr a zpracování dat.....	16
3.4	Popis souboru.....	16
3.5	Výsledky.....	18
3.5.1	Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, celkovou denní dávkou inzulínu, BMI a délkou trvání onemocnění u dětských pacientů s DM1T.....	18

3.5.2	Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, celkovou denní dávkou inzulínu, délkou trvání onemocnění a BMI u dospělých pacientů s DM1T	21
3.5.3	Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, délkou trvání onemocnění v porovnání u dětských a dospělých pacientů s DM1T	25
3.5.4	Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, BMI a délkou trvání onemocnění u dospělých pacientů s DM2T	26
3.5.5	Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu délkou trvání onemocnění v porovnání u dospělých pacientů s DM1Ta DM2T	30
4	Diskuse.....	31
5	Závěr	34
6	Seznam použité literatury	35
7	Seznam tabulek	40
8	Seznam grafů	41
9	Seznam obrázků.....	42

1 Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je chronické, většinou autoimunitní onemocnění, které vede k postupné ztrátě β -buněk slinivky břišní. Tím dochází k absolutnímu nedostatku inzulínu. Nedostatečná sekrece inzulínu se projevuje chronickou hyperglykemií. DM1T se manifestuje většinou v dětském věku a v dospívání, může se ale objevit i v dospělosti. Nedostatek inzulínu se projeví nejen poruchou metabolismu sacharidů, negativně ovlivní i metabolismus lipidů, bílkovin a minerálů. V konečném důsledku strádá celý organismus. Chronická hyperglykémie hraje hlavní roli v patogenezi chronických komplikací DM1T a vede k ireverzibilním změnám v mnoha tkáních a orgánech. Tyto změny se projevují především poruchou cévní stěny v oblasti mikrocirkulace, které se klinicky manifestují nefropatií, polyneuropatií a retinopatií. Změny větších cév mají charakter aterosklerózy. Manifestace těchto změn koreluje s délkou onemocnění a kompenzací diabetu. K posouzení stavu kompenzace DM1T postačují glykémie s glykemickými profily a glykovaný hemoglobin (HbA1C) (Škrha, 2009, s. 267). Hodnoty HbA1c mají význam pro riziko rozvoje diabetických komplikací.

Na vzniku DM1T se podílejí genetické faktory a faktory vnějšího prostředí. Genetické faktory hrají v patogenezi DM1T nezpochybnitelnou roli. Konkordance mezi jednovaječnými dvojčaty se pohybuje v různých studiích od 23 % do 53 %, zatímco u dizygotných dvojčat je to pouze 2,5 až 11 (Lebl, 2016, s. 351). Negetických faktorů je celá řada, vliv jednotlivých faktorů je však slabý (Lebl, 2016, s. 359). Patří mezi ně infekce, nutriční faktory a faktory perinatálního období a časného dětství. Jedním z nutričních faktorů, které mohou ovlivňovat riziko vzniku DM1T, je deficit vitamínu D.

Vitamin D kromě účinku na kostní metabolismus má protektivní účinky na růst a diferenciaci buněk. Jeho aktivní metabolit 1,25-dihydroxykalciferol ve vazbě na své receptory v buňkách organismu je schopen ovlivňovat expresi asi 200 genů lidského genomu. Ve vztahu k diabetes mellitus hrají důležitou roli geny, kódující proteiny, které se podílí na metabolismu glukózy a ovlivňují funkci imunitního systému. Existují četné studie, které ukazují na to, že sérové hladiny vitamínu D mohou mít vliv na rozvoj DM1T i na riziko chronických komplikací (Holick, 2008; Vondra, 2012; Cashman, 2016).

Cílem této práce bylo stanovení sérových hladin 25-hydroxyvitamínu D a glykovaného hemoglobinu D u dětských pacientů Kliniky dětského a dorostového lékařství (KDDL) a u dospělých pacientů 3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy s diagnózou diabetes mellitus 1 a jejich možných souvislostí.

2 Teoretická část

2.1 Vitamín D

2.1.1 Základní charakteristika vitamínu D a jeho zdroje

Pod pojmem vitamin D se rozumí skupina látek nazývaná kalciferoly. Pro praxi mají význam vitaminy D2 ergokalciferol a vitamin D3 cholekalciferol (Velíšek, 2009, s.383).

Nejvýznamnější formou vitamínu D je cholekalciferol získaný biosyntézou z provitaminu 7-dehydrocholesterolu v kůži. Slunění je hlavní zdroj vitamínu D. V potravinách živočišného původu se přirozeně vyskytuje cholekalciferol, protože savci, ptáci a ryby ho syntetizují stejným způsobem jako člověk (Velíšek, 2009, s.386). Ergosterol je hlavním steroidem většiny hub, kvasinek a námelu. Z ergosterolu vzniká v organismu ergokalciferol obdobnou reakcí jako z provitaminu 7-dehydrocholesterolu cholekalciferol.

Častou praxí v některých zemích je výrobků a cereálních snídaní vitaminem D (Velíšek, 2009, s.386).

Obsah bývá uváděn často v mezinárodních jednotkách (IU). Za jednu mezinárodní jednotku bylo určeno množství 0,025 µg vitamínu D3 nebo D2. Oba vitamíny mají stejnou biologickou hodnotu (Velíšek, 2009, s.385).

Tabulka 1 . Obsah vitamínu D v některých potravinách živočišného původu

Potravina 100 g	Vitamínu D (IU)
maso	12,0
játra	8-44
mléko	4
smetana	16
máslo	40-80
sýry	32
vejce	12-20
ryby (mořské)	200-1800

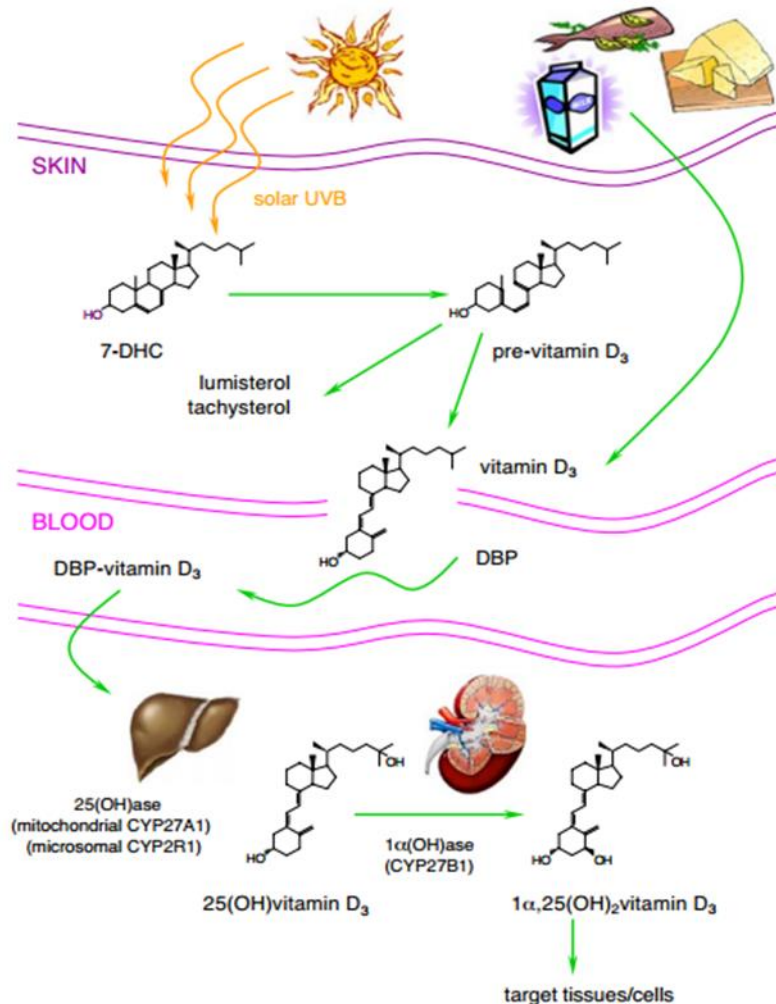
Zdroj: Velíšek, 2009.

2.1.2 Metabolismus vitamínu D

Neaktivní prohormon cholekalciferol navázaný na vitamin D vázající protein se dostává do jater. V játrech je skladován nebo se metabolizuje pomocí oxidace na 25-hydroxykalciferol, který je hlavním cirkulujícím metabolitem vitamínu D. 25-

hydroxykalciferol, nazývaný také kalcidiol ($25(\text{OH})\text{D}$), je aktivován převážně v ledvinách 1-hydroxylázou na $1,25$ -dihydroxykalciferol. Jeho aktivita je několikrát vyšší než cholekalciferolu. Je považován za vlastní aktivní formu vitamínu D.

Obrázek 1 . Syntéza a metabolismus vitamínu D



Zdroj: Mathieu, 2005

Vzhledem ke svým biologickým funkcím v organismu je cholekalciferol řazen mezi hormony.

2.1.3 Hodnocení zásobení organismu vitamínem D

Stav zásobení organismu vitamínem D lze nejpřesněji posuzovat podle hladin 25-hydroxyvitamínu D v plazmě. Normální hladiny tohoto metabolitu spolu s normálními hladinami vápníku, fosforu, parathormonu a normální aktivitou alkalické fosfatázy v krvi indikují adekvátní příjem vitamínu D (Hlúbik, 2004).

Holick uvádí, že zatím nepanuje žádná shoda na to, co lze považovat za optimální hladiny 25-hydroxyvitaminu D v séru. Většina odborníků považuje za nedostatečnou hladinu vitaminu D nižší než 20 ng/ml (50 nmol/l), hladina 25-hydroxyvitaminu D 21 až 29 ng/ml (52 až 72nmol/l) může být považována za relativní nedostatek vitaminu D, a hladina 30 ng/ml (75 nmol/l) nebo vyšší bývá považována za dostačující (Holick, 2007).

Tabulka 2. Srovnání doporučeného hodnocení hladin 25(OH)D

Hodnocení hladin 25(OH)D			
Terminologie	Americký Institut medicíny (IOM) (2011)	Americká endokrinologická společnost (AES) (2011)	Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
Deficience	<30 nmol/l (12 ng/ml)	<50 nmol/l (20 ng/ml)	<25 nmol/l (10 ng/ml)
Insuficience	<50 nmol/l (20 ng/ml)	52,5-72,5 nmol/l (21-29 ng/ml)	25-75 nmol/l (10-30 ng/ml)
Dostatečná hladina	>50 nmol/l (20 ng/ml)	> 75 a <250 nmol/l (>30 a <100 ng/l)	75-200 nmol/l (30-80 ng/l)

1.1 Zdroj: volně Daňková, 2015; Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

2.1.4 Biologické účinky vitaminu D

Aktivní forma vitaminu D iniciuje své biologické účinky vazbou na vitamin D receptor (VDR). Receptor pro steroidní hormon kalcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) je široce zastoupen ve více než 38 tkáních (Haussler, 2011). Aktivace VDR ovlivňuje expresi více než 200 genů, které jsou zodpovědné za regulaci buněčné proliferace a diferenciaci, apoptózu a angiogenezi (Holick, 2007). Bylo zjištěno, že některé buňky jsou vybavené stejně, jako ledviny 1-hydroxylázou, enzymem, který přímo umožňuje přeměnu kalcidiolu na kalcitriol. Kalcitriol snižuje aktivitu nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a tím i produkci prozánětlivých cytokinů (Zima, 2013, s. 416).

2.1.5 Deficit vitamínu D

Mezi možné příčiny deficitu 25(OH)D se řadí složení výživy, nedostatek slunce, snížená produkce 1,25(OH)₂D₃ v ledvinách a játrech, rezistence cílových tkání na 1,25(OH)₂D₃.

Deficit vitamínu D se může projevit metabolickými kostními změnami – rachitis u dětí a osteomalacie u dospělých, osteoporózou se zvýšeným rizikem zlomenin. Existují retrospektivní i prospektivní studie, které prokazují korelaci mezi nízkou sérovou koncentrací vitamínu D a incidencí chronických onemocnění.

Tabulka 3. Deficit vitamínu D a možnost výskytu chronických onemocnění

Deficit vitamínu D a možnost výskytu chronických onemocnění
Snížená svalová síla, porucha koordinace v prostoru, a tedy i riziko pádu. Zvýšené riziko vzniku a pravděpodobnost úmrtí na lymfom Hodgkinova typu, karcinom tlustého střeva, slinivky břišní, prostaty, vaječnicků, prsu a jiné. Zvýšené riziko vzniku diabetes mellitus 1. typu, roztroušené sklerózy, Crohnovy nemoci. Vyšší riziko vzniku hypertenze a kardiovaskulární onemocnění. Zvýšený výskyt schizofrenie a deprese.

Zdroj: volně podle Holick, 2008

Odhaduje se, že až 1 miliarda lidí na celém světě má deficit vitamínu D (Holick, 2007).

Cashman uvádí, že data sérových hladin 25(OH)D jsou v celé Evropské unii velmi různé kvality. Proto Cork Centrum pro vitamin D a Nutrition Research spolu s National Institutions of Health (NIH) zavedly Vitamin D standardizační program (VDSP) a spolu s evropskými partnery použili protokoly standardizovaného séra 25(OH)D ve 14 evropských studiích pro lepší odhad skutečného nedostatku vitamínu D (opětovná analýza již dříve získaných dat sérových hladin 25(OH)D v 11 studiích a kompletní analýza všech vzorků ze 3 studií, které dosud nebyly měřeny). Z výsledků vyplynulo, že v Evropě 13,0 % osob z 55,844 účastníků evropských studií mělo v séru průměrné koncentrace za rok 25(OH)D pod 30 nmol / L. Při použití definice nedostatku <50nmol/l dle Americké endokrinologické společnosti by tato prevalence byla 40,4 % (Cashman, 2016).

2.1.6 Nutriční doporučení

Nová nutriční doporučení hovoří o potřebě 15 µg (600IU/den) dle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) z roku 2011 nebo dokonce až o 20 µg (800 IU/den)

(Referenční hodnoty pro příjem živin (DACH), Německo, 2015) na osobu a den. Podobná doporučení existují i v USA dle Amerického Institutu medicíny (IOM) (2011): 15 µg/den (600 IU/den) u osob do 71 let, nad 71 let pak 20 µg/den (800 IU/den). Starší doporučení, včetně těch českých, doporučovala 5 µg (200 IU/den) na osobu a den (Rupich, 2017).

Vitamin D je dostupný v ČR ve dvou formách: vitamin D2 (ergokalciferol) a vitamin D3 (cholecalciferol). Pro suplementaci je doporučeno užívat preferenčně vitamin D3, zejména pro jeho delší poločas (Zlatohlávek, 2016, s. 235).

2.2 Diabetes mellitus 1. typu

2.2.1 Definice a výskyt diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu je chronické autoimunní onemocnění vedoucí k progresivní ztrátě β -buněk pankreatu. Destrukce β -buněk pankreatu vede obvykle k absolutnímu nedostatku inzulínu. Následně nedostatek inzulínu se projevuje jako chronická hyperglykémie. Nedostatečná produkce inzulínu vede nejen k poruše metabolismu sacharidů ale také ke změnám v metabolismu lipidů, bílkovin a minerálů (Lebl, 2016, s. 351).

Výskyt diabetu 1. typu se extrémně liší mezi jednotlivými populacemi. Incidence se pohybuje od méně než 1/100000 dětí rok v některých oblastech Číny, až po více než 50/100000 dětí rok ve Finsku. Počet nových případů DM1T ve většině populací vytrvale stoupá, v jiných však pozorujeme stabilní incidenci nebo její mírný pokles. Příčina těchto změn není známá, ale je zřejmé, že není genetická. Incidence DM1T v České republice stoupla z 6,8/100000/rok (v roce 1989) až na 18,3/100000/rok (v roce 2012). Absolutní počet případů stoupá přes klesající početnost dětské populace (Lebl, 2016, s. 362).

2.2.2 Genetické a negenetické faktory spojené s rizikem diabetes mellitus 1. typu

DM1T je typické multifaktoriální polygenní onemocnění. Multifaktoriální proto, že na jeho vzniku se podílí kombinace mnoha vlivů prostředí s genotypem jedince. Polygenní proto, že genetické riziko je určeno variantami různých genů. O tuto roli se dělí HLA (Human Leucocyte Antigen) geny a non-HLA geny (Škrha, 2009, s.77).

Geny HLA komplexu determinují povrchové antigeny umístěné na cytoplazmatické membráně buněk. Molekuly HLA předkládají antigeny buňkám imunitního systému. Prezentace antigenu je prvním předpokladem pro rozvoj imunitní reakce a obranu organismu před napadením mikroorganismy (Lebl, 2016, s. 352).

Genomové asociační studie odhadly přes 40 kandidátních non-HLA genů, které jsou asociované s DM1T. Společně však přispívají jen malým dílem k celkovému riziku ve srovnání s HLA-DR a HLA-DQ. Mohou mít vliv na rychlost progresu s prediabetického stadia do klinického diabetu (Lebl, 2016, s. 355)

V rozvoji inzulitidy se uplatňují genetické a negenetické faktory přibližně stejnou měrou (Lebl, 2016, s. 355).

Tabulka 4. Vybrané negenetické faktory asociované s rizikem DM1T

Infekce
Enteroviry (např. virus Coxsackie typ B) Virus zarděnek
Nutriční faktory
Délka kojení Kravské mléko ve stravě Nitráty a nitrity Deficit vitamínu D
Faktory perinatálního období a časného dětství
Vyšší věk matky Nižší pořadí narození Porod císařským řezem Inkompatibilita krevních skupin Omezený kontakt s jinými dětmi

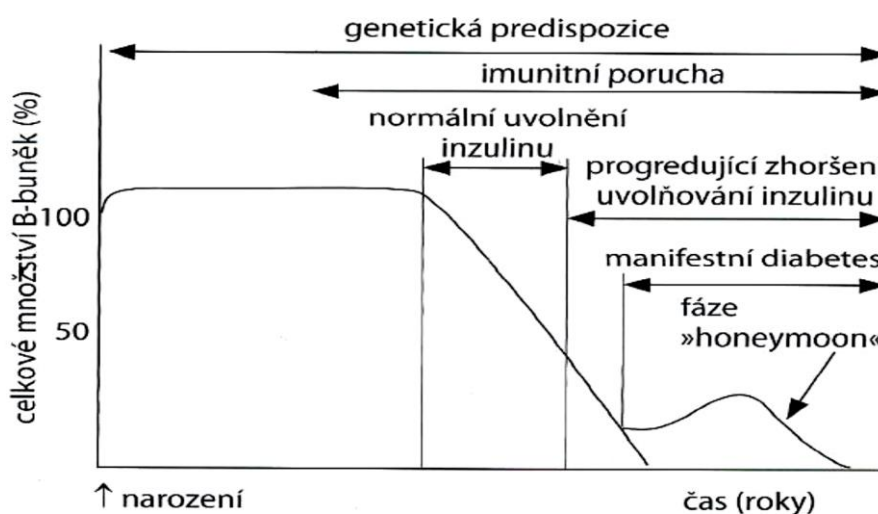
Zdroj: Lebl, 2016

Hygienická hypotéza vychází z pozorování, že DM1T se vyskytuje více ve společnostech se západním stylem života a že diabetes může být častěji u dětí, které byly v časném dětství vystavené nižší expozici infekcím. Tato expozice je pravděpodobně nezbytná ke stimulaci vývoje zralého imunitního systému. Tím by mohla být částečně vysvětlena stoupající incidence DM1T (Lebl, 2016, s. 358).

2.2.3 Průběh a patogeneze vzniku a rozvoje komplikací DM1T

Nejčastěji DM1T vzniká v dětském věku, ale může být diagnostikována v kterémkoli věku. Inzultida je chronický a progresivní proces, charakterizovaný postupným poklesem inzulínové produkce, který lze zachytit již 2 až 3 roky před klinickou manifestací diabetu (Lebl, 2016, s. 355).

Obrázek 2. Vývoj poruchy β -buňky pankreatu



Zdroj: Škrha, 2009

V průběhu onemocnění se postupně rozvíjejí chronické komplikace. Hlavním faktorem jejich rozvoje je hyperglykémie, která vede k ireverzibilním změnám ve tkáních a orgánech. Postižené je celé cévní řečiště. Nefropatie, polyneuropatie a retinopatie jsou projevem mikroangiopatie. Makroangiopatie se projevuje aterosklerózou. Bylo prokázáno, že dlouhodobá kompenzace diabetu je hlavním ukazatelem rychlosti rozvoje a další progresu chronických komplikací DM1T.

Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) je základním ukazatelem metabolické kontroly diabetu. HbA_{1c} je hemoglobin, který je glykován na svém N-terminálním β -řetězci. Čím více glukózy v krvi, tím více je hemoglobin glykován. Množství glykovaného hemoglobinu se vyjadřuje v milimolech vztažených na mol hemoglobinu (mmol/mol) (Lebl, 2016). Hodnota HbA_{1c} poskytuje informace o stavu kompenzace diabetu za posledních 6-8 týdnů před vyšetřením.

2.2.4 Cíle léčby diabetes mellitus 1. typu

Kritéria pro léčbu dětí a dospívajících stanovila Mezinárodní společnost pro dětský a adolescentní diabetes (ISPAD) a následně je přijala a modifikovala Česká diabetologická společnost (ČDS). V České republice se používá pro hodnocení glykovaného hemoglobinu stupnice Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC).

Tabulka 5. Přepočet koncentrace glykovaného hemoglobinu

Přepočet
$DCCT (\%) = 0,915 * IFCC (\%) + 2,15$
$IFCC (\%) = (DCCT (\%) - 2,15) / 0,915$
$IFCC (mmol/mol) = IFCC (\%) * 10$

Zdroj: volně podle Lebl, 2016

Tabulka 6. Cíle kontroly glykémie diabetika 1. typu Mezinárodní společnosti pro dětský a adolescentní diabetes 1. typu (ISPAD) z roku 2014

Ukazatel	Kompenzace			
	Bez diabetu	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
HbA1c (%) (DCCT standardizovaný)	<6.5	<7.5	7.5-9.0	>9.0

Zdroj: Mezinárodní společnosti pro dětský a adolescentní diabetes 1. typu, 2014

Tabulka 7. Kritéria kompenzace DM1T v dětském věku ČDS z roku 2012

Ukazatel	Kompenzace		
	Výborná	Zhoršená	Neuspokojivá
HbA1c (%) IFCC (mmol/l)	<59	59-75	>75

Zdroj: ČDS, 2012

Tabulka 8. Cíle léčby dospělého nemocného s diabetes mellitus 1. typu

Ukazatel	Cílová hodnota
HbA1c (%)*	<4,5 (<6,0)
HbA1c (mmol/mol) *	<45 (<60)

* HbA1c – glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 39 mmol/mol

Zdroj: ČDS, 2012

2.3 Patofyziologické poznatky o vztahu vitamínu D a DM1T

2.3.1 Deficit vitamínu D a riziko vzniku DM1T

Vitamin D je považován za možný nutriční faktor, který potenciálně ovlivňuje riziko rozvoje diabetu (Lebl, 2016, s. 359). Byla provedena řada studií, které měly za cíl posoudit, zda nízké hladiny vitamínu D zvyšují riziko vzniku diabetes DM1T u dětí i v pozdějším věku. Bylo publikováno několik meta-analýz. Do první z roku 2008 (Zipitus, 2008) bylo zahrnuto celkem 5 studií, do studie z roku 2014 (Liu C, 2014) 10 studií a v další byly porovnány výsledky z 23 studií (Feng, 2015). Výsledky ukazují na možný ochranný účinek vitamínu D při rozvoji DM1T. Z těchto studií vyplynulo, že děti a dospělí měli v době manifestace DM1T nižší sérové hladiny 25-hydroxycalciferolu (25(OH)D) oproti zdravým kontrolám nebo pacientům s jinými onemocněními (Franchi, 2014). Výsledky studií jsou však kontroverzní. Řada dalších studií neprokázala negativní korelaci mezi sérovou hladinou 25(OH)D a rozvojem DM1T. Simpson a kol. v roce 2014 zkoumali vliv nízké hladiny cirkulujícího 25(OH)D na riziko vzniku autoimunní inzulitidy. Vztah hladin 25(OH)D a hladin cirkulujících protilátek proti dekarboxyláze kyselinyglutamové (GAD65) a protilátek proti ostrůvkovému antigenu 2 (IA-2) nebyl u dětí prokázán. Výsledky nedávné studie prováděné v Dánsku nepodporují hypotézu, že vitamin D může mít potenciálně ochranný účinek před vznikem DM1T (Thorsen, 2014). Studie prováděná Granforsem a kol. ve Švédsku neodhalila asociaci mezi užíváním multivitaminového přípravku obsahujícího vitamin D během těhotenství a rizikem vzniku DM1T u dětí před dovršením 14.-16. roku (Granfors, 2016). Autoři studie prováděné v Austrálii v roce 2013 si v závěru kladou otázku, zda nízké hladiny vitamínu D jsou rizikovým faktorem nebo důsledkem DM1T. Pozorovali totiž nižší hodnoty 25(OH)D u dětí s DM1T než u kontrolní skupiny zdravých jedinců, a to i v prostředí bohatém na sluneční svit (Greer, 2013).

2.3.2 Imunomodulační účinky vitamínu D v patogeneze DM1T

Aktivní forma vitamínu D se v patogenezi DM1T uplatňuje prostřednictvím regulace genů kódujících proteiny, které souvisí s metabolismem glukózy a normální funkcí imunitního systému. 25(OH)D se podílí na regulaci sekrece inzulínu β -buňkami Langerhansových ostrůvků i na citlivosti tkání k inzulínu.

Ca-vazebný protein – calbindin – představuje skupinu transportních proteinů v buňkách tenkého střeva a v ledvinách. Tyto proteiny jsou závislé na funkci vitamínu D a umožňují absorpci vápníku ze střeva a ledvinných tubulů do organismu a hrají klíčovou roli v intracelulárním transportu vápníku. Tímto mechanismem calbindin chrání β -buňky před patologickou apoptózou a nekrotickou mediovanou cytokiny. Předpokládá se, že vitamin D ovlivňuje funkce T-lymfocytů a antigen prezentujících buněk. Tím zasahuje do řady autoimunních dějů v β -buňkách a může zabránit vzniku DM1T (Vondra, 2012).

Těmito imunomodulačními účinky vitamínu D se zabývali různí autoři ve svých studiích s cílem prokázat jeho potenciální roli v prevenci a léčbě DM1T. Ve studiích u neobézních diabetických myší, farmakologické dávky 1, 25-dihydroxyvitaminu D3 nebo jeho strukturní analoga oddálily nástup diabetes mellitus zejména prostřednictvím imunomodulace (Mathieu, 2005). Ve studii Sadeka vitamin D zmírnil škodlivý biochemický dopad diabetes mellitus pravděpodobně tím, že zvýšil sekreci inzulínu a citlivost na něj, zlepšil funkci β -buněk a snížil množství prozánětlivých cytokinů a inzulínovou rezistenci (Sadek, 2014). Studie Ysmail-Dahlouk Lamia rovněž ukazuje, že biologicky aktivní forma vitamínu D může zvrátit aktivaci zánětlivých drah na začátku DM1T (Ysmail-Dahlouk, 2016).

V randomizované, placebem kontrolované dvojitě zaslepené studii 12 měsíční suplementace cholekalciferolem u 30 mladých pacientů s nově diagnostikovaným DM1T zlepšila supresní funkci regulačních T-buněk (Treg) (Treiber, 2015). Další důkaz o příznivých metabolických a imunomodulačních účincích vitamínu D poskytuje nedávná randomizovaná sekvenční zkřížená studie u pacientů s DM1T, kteří dostávali vysoké dávky (4000 IU/den) vitamínu D po dobu 3 měsíců (Bogdanou, 2016).

Na rozdíl od těchto studií jiní autoři nepotvrdili spojení nedostatku vitamínu D s rychlejší progresí DM1T (Rabb, 2016; Reinert-Hartwall, 2014). Potřebu dalšího výzkumu zdůrazňují Erin a kol. Jejich randomizovaná, prospektivní zkřížená studie sice ukazuje na převládající nedostatek cirkulujícího vitamínu D u dospívajících s DM1T, který může být způsoben změnami zánětlivých markerů, nicméně suplementace vitamínem D v průběhu 6 měsíců nepřinesla zlepšení glykemií ani markerů zánětu (2016).

2.3.3 Deficit vitamínu D a metabolická kontrola u pacientů s DM1T

V patogeneze všech chronických komplikací diabetu hraje velkou roli chronická hyperglykémie spolu s vysokou variabilitou glykemií. Existuje tzv. efekt metabolické paměti, kdy každé období zhoršené kompenzace může mít negativní efekt na prognózu diabetických pacientů (Lebl, s.470). Dlouhodobá kompenzace je vyjádřena glykovaným hemoglobinem a jeho hodnoty by měly být udržované na optimální úrovni.

Existuje celá řada studií zaměřených na pochopení vztahu mezi nízkou koncentrací 25(OH)D a metabolickou kontrolou DM1T.

V roce 2011 Multtu a kol. nenašli významnou korelaci mezi sérovou hladinou vitamínu D a nedostatečnou metabolickou kontrolou u dětských diabetických pacientů (Multtu, 2011). Ke stejnému závěru došli autoři, kteří ve své studii zjišťovali vliv hladin vitamínu D na glykémii a kardiovaskulární komplikace u dětí a dospívajících s DM1T v

Saúdské Arábii. V této studii nebylo nalezeno významné snížení hladiny HbA1C v návaznosti na suplementaci vitamínem D u dětí s DM1T (Shaikh, 2016).

Nicméně existují studie, ve kterých byly nalezeny pozitivní účinky suplementace vitamínem D na glykemickou kontrolu u vitamín D deficientních pacientů. Aljabri a kol. poukazují na pokles hladiny HbA1C po 12 týdnech suplementace vitamínem D. V této studii 80 pacientů s diabetes mellitus 1. typu a sérovou hladinou 25(OH)D <50 nmol/l (<20ng/ml) dostávali 4000 IU/den vitamínu D a suplementaci vápníkem do celkového příjmu 1200 mg/den (Aljabri, 2010). Klinicky významné zlepšení glykémie bylo pozorováno i ve studii u dětských pacientů s DM1T a hypovitaminózou D, které dostávaly suplementaci vitamínem D a Ca. Průměrný HbA1C byl před zahájením studie $9,73 \pm 1,85$, po xxx týdnech (měsících) suplementace vitamínem D3 poklesl na $8,55 \pm 1,91$. Tento pokles byl statisticky významný (p -hodnota <0,0001) (Sakineh Mohammadian, 2015).

I ve studii Bogdanouova z roku 2016 došlo k významnému poklesu hladin HbA1C v závislosti na podávání vitamínu D (s 51 mmol/mol před zahájením terapie na 44 mmol/mol po ni). Současně po dobu suplementace bylo možné podávat pacientům nižší dávky inzulínu. Denní dávka vitamínu D 4000 IU byla podávána po dobu 3 měsíců a byla dobře tolerována (Bogdanou, 2016).

Savastio a kol. se také zabývali posouzením vztahu sérových hladin vitamínu D u dětí s DM1T, jejich citlivostí na inzulín a glykemickou kompenzací. U dětí s diagnostikovaným DM1T byly pozorované nízké hladiny vitamínu D spolu s horší kompenzací glukózy homeostázy. Během studie pacienti s deficitem vitamínu D (<75 nmol/L (<30 ng/l)) dostávali suplementaci cholekalciferolem (1000 IU/den). Výsledkem bylo zjištění, že děti s DM1T mají obecně nízké hladiny 25(OH)D, které mají dopad na metabolický stav a glykemickou kontrolu. Vitamín D zlepšuje kontrolu glykémie u vitamín D deficientních pacientů (Savastio, 2016).

2.3.4 Deficit vitamínu D a chronické komplikace DM1T

Podle různých autorů je deficit vitamínu D u pacientů s DM1T příčinou chronických mikro a makroangiopatických komplikací (Lieberman, 2013). Snahou je tedy najít spojitost mezi deficitem vitamínu D a rizikem vzniku diabetické nefropatie, retinopatie, neuropatie a Komplexním posouzením vztahu mezi nedostatkem vitamínu D a rizikem diabetické nefropatie se zabývali Derakhshanian a kol. V roce 2015 publikovali výsledky meta-analýzy, která zahrnovala vybrané observační a intervenční studie z let 2009-2014. Z meta-analýzy vyplývá, že existuje signifikantní inverzní vztah mezi sérovou hladinou vitamínu D a rizikem nefropatie u pacientů s DM1T (Derakhshanian, 2015). Engelen a kol. v roce 2015 při sledování sérových hladin 25(OH)D2 a 25(OH)D3 dospěli k závěru, že u jedinců s DM1T jsou vyšší hladiny vitamínu D (25(OH)D2 a 25(OH)D3) spojené s nižším výskytem makroalbuminurie. Tento vztah nebyl potvrzen pro retinopatii a

kardiovaskulární onemocnění (Engelen, 2015). Joergensen a kol. sledovali účinky léčby analogem vitamínu D paricalcitem (analog 1,25-dihydroxyergocalciferolu) na ukazatele funkce ledvin u lidí s DM1T a diabetickou nefropatií. Výsledky terapie ukazují, že rychlost vylučování albuminu močí byla u těchto pacientů významně snížena (Joergensen, 2014).

V průřezové studii z roku 2011 Kaur a kol. sledovali vztah nedostatku vitamínu D a rizika cévních onemocnění u mladých lidí s DM1T. Výsledky ukázaly vyšší prevalenci retinopatie u vitamín D deficientních pacientů. Retinopatie byla spojená také s dobou trvání diabetu a hodnotami HbA1C (Kaur, 2011).

V roce 2013 Lieberman a kol. zkoumali, zda deficit vitamínu D může být u adolescentů s DM1T nepřímo spojen s rychlostí pulzové vlny (PWV). Výsledky této studie naznačují, že zvýšená vaskulární tuhost, která je markerem kardiovaskulárních onemocnění je nepřímo spojená s nízkými sérovými hladinami vitamínu D a může být markerem zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění (Lieberman, 2013). Hladiny vitamínu D a růstového faktoru fibroblastů u pacientů s DM1T byla sledovaná v souvislosti s tuhostí tepen, jako možných biomarkerů preklinické aterosklerózy. Autoři došli k závěru, že hladiny obou sledovaných faktorů jsou spojené s rozvojem aterosklerózy u pacientů s DM1T bez předchozích kardiovaskulárních příhod (fibroblastový růstový faktor (FGR-23) pozitivně a 25 (OH)D negativně) (Llaurodo, 2015). Nepříznivou kardiometabolickou kontrolu sledovali Adnan a kol. v roce 2016 ve studii zaměřené na vztah vitamínu D a výskyt komplikací DM1T (Adnah, 2016).

Zitipis a kol. závěrem své studii uvádí, že v populaci 729 674 dětí narozených v Anglii a Walesu v roce 2012 bylo predikováno (do dovršení 18 let) 1357 případů diabetu I. typu, z toho 374 případům by bylo možné předejít podáváním vitamínu D. To by vedlo k úspoře více než 62 milionů liber jen pro tuto kohortu (Zitipis, 2016).

3 Praktická část

Tato studie se zabývá problematikou vztahu vitamínu D a diabetes mellitus 1. typu. Byly publikovány studie, které ukazují jasnou korelaci mezi deficitem vitamínu D a metabolickou kompenzací DM1T, ale jsou takové, kde nebyla nalezena korelace žádná (Bogdanou, 2016; Savastio, 2016; Multu, 2011). Role vitamínu D na glykemickou kompenzaci, výskyt komplikací a citlivost na inzulin u pacientů s DM1T zůstává nejasná (Lebl, 2016, s. 359).

3.1 Cíle

Předmětem výzkumu byl vztah mezi sérovou hladinou vitamínu D a DM1T.

Cílem předložené pilotní studie bylo retrospektivní vyhodnocení sérových hladin glykovaného hemoglobinu-HbA1c a 25OH vitamínu D u dětských a dospělých pacientů Kliniky dětského a dorostového lékařství (KDDL) a 3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy s diagnózou diabetes mellitus 1 a jejich možných souvislostí. Stanovení glykovaného hemoglobinu bylo součástí pravidelných kontrolních laboratorních vyšetření pacientů. Indikacemi pro stanovení koncentrace 25(OH) vitamínu D v séru bylo podezření na deficit nebo insuficienci vitamínu D (nutriční příčiny, malabsorpce, osteoporóza a jiné).

Zajímalo nás, zda existují asociace mezi těmito hodnotami, množstvím celkové denní dávky podávaného inzulinu a délkou trvání onemocnění u nemocných s DM1T.

Současně byly porovnány výsledky sérových hladin vitamínu D, glykovaného hemoglobinu a délka trvání onemocnění u dospělých pacientů s DM1T a DM2T.

3.2 Hypotézy

H1: sérová hladina 25OH Vitamínu D dětských a dospělých pacientů s DM1T koreluje s hladinou HbA1c.

H2: sérová hladina 25OH Vitamínu D koreluje s množstvím podávaného inzulinu u dětských a dospělých pacientů s DM1T.

H3: sérová hladina 25OH Vitamínu D koreluje s délkou onemocnění DM1T.

H4: výsledky šetření u pacientů s diagnózou DM1T korelují s výsledky pacientů kontrolní skupiny s diagnózou DM2T.

3.3 Metodika

3.3.1 Sběr a zpracování dat

Výzkum byl uskutečněn na ambulanci dětské endokrinologie, diabetologie a obezitologie Kliniky dětského a dorostového lékařství (KDDL) a diabetologické ambulanci 3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Sledovaný soubor čítal 57 pacientů: 17 dětských pacientů s diagnózou DM1T, 20 dospělých pacientů s diagnózou DM1T a skupina 20 dospělých pacientů s diagnózou DM2T. Pacienti přicházeli na pravidelné kontroly v rámci průběžné dispenzarizace pacientů s diagnózou diabetes mellitus do ambulance lékařů. Laboratorní vyšetření byla prováděna v rámci těchto kontrol při posouzení metabolické kompenzace diabetu. Do souboru sledovaných pacientů nebyli zařazeni pacienti, kteří měli suplementaci vitamínu D v době prováděného šetření.

Hodnocení sérových hladin 25OH vitamínu D a glykovaného hemoglobinu bylo prováděno v Centrální laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBDL) Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Sérové hladiny 25OH Vitamínu D <10 ng/ml byly hodnocené jako deficientní, v rozmezí 10-30 ng/l jako insuficientní a 30-80 ng/l jako dostatečné dle referenčních mezí ÚLBDL 1.LF UK a VFN. Hodnocení sérové hladiny glykovaného hemoglobinu bylo prováděno dle doporučení ČDS z roku 2012. Kritéria kompenzace diabetu v dětském věku (HbA1c (mmol/mol)): výborná <10 mmol/l, zhoršená 59-75 mmol/mol, neuspokojivá >75 mmol/mol. Pro dospělé pacienty s DM1T hodnoty HbA1c pro výbornou kompenzaci: <43 mmol/mol, pro uspokojivou 43-53 mmol/mol, pro neuspokojivou >53 mmol/mol.

Celková dávka inzulínu j/kg/den a délka trvání onemocnění byly zjišťované ze zdravotnické dokumentace v den odběru séra pro hodnocení sérové hladiny 25(OH)D.

Všechna naměřená data byla získána ze zdravotnické dokumentace nemocničního informačního systému. Realizace a zabezpečení sběru dat probíhalo pod vedením MUDr. Jitky Kytarové, Ph.D. a Mgr. at Bc. Martiny Daňkové. Sběr dat probíhal v období leden-červen 2017.

Získaná data byla vyhodnocená a zpracovaná pomocí Microsoft Excel 2016. K odhadu míry asociace mezi sérovými hladinami vitamínu D a glykovaného hemoglobinu u diabetických pacientů byla použita regresní analýza. Stejným způsobem byla hodnocena asociace sérové hladiny vitamínu D s délkou trvání onemocnění a celkovou denní dávkou inzulínu.

3.4 Popis souboru

Do souboru bylo zahrnuto celkem 57 pacientů. Základní charakteristika souboru je prezentována v tabulce 9.

Soubor pacientů byl rozdělen dle charakteru onemocnění: děti s diagnózou DM1T, dospělí s diagnózou DM1T a dospělí s diagnózou DM2T. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota ± směrodatná odchylka (SD).

Všichni dětské pacienti s diagnózou DM1T byli ve věku od 7 do 17 let (průměr 14 ± 3,74 let). V souboru bylo 7 chlapců a 10 dívek. Průměrná hodnota percentilů BMI byla 51,55 ± 34,79, což odpovídá přiměřené tělesné hmotnosti. Rozpětí BMI bylo od 12,8 do 28,6 kg/m². V naší studii se naměřená hodnota sérové hladiny vitamínu D < 30 ng/ml objevila ve 100 % případů. Průměrná hladina byla 18,02 ± 5,23 ng/ml (s minimální hodnotou 10,2 ng/ml a maximální 28,1 ng/ml) a ukazuje na insuficienci dle AES a referenčních hodnot ÚLBD 1.LF UK a VFN, zároveň dle IOM tato hodnota spadá do deficience. Průměrná hodnota celkové dávky inzulínu byla 0,7 ± 0,19 j/kg/den a kolísala v rozmezí od 0,34 j/kg/den do maximální 1,1 j/kg/den. Výsledky stanovených hladin HbA1c se pohybovaly v rozmezí od 50 do 131 mmol/mol. Průměrná hladina glykovaného hemoglobinu byla 72,71 ± 19,99 mmol/mol a odpovídá zhoršené metabolické kompenzaci diabetu u dětských pacientů s DM1T dle ČDS. Průměrná délka onemocnění v tomto souboru činila 7,41 ± 5,33 let od prvozáhytu onemocnění DM1T do 17 let trvání onemocnění.

Průměrný věk probandů souboru dospělých pacientů DM1T byl 39,05 ± 15,42 let. Pacienti byli ve věku od 19 do 62 let. Průměrná BMI byla 25,01 ± 4,73 kg/m² a pohybuje se na hranici normální hmotnosti a nadváhy. Rozpětí BMI bylo od normální hmotnosti do obezity 1. stupně (od 18,6 do 32,4 kg/m²). Průměrná hladina 25(OH)D byla 20,95 ± 10,83 ng/ml (s nejnižší hodnotou 6 ng/ml a nejvyšší 40,7 ng/ml). Naměřená hodnota ukazuje na insuficienci vitamínu D dle AES a referenčních hodnot ÚLBD 1.LF UK a VFN, zároveň dle IOM tato hodnota spadá do deficience. Průměrná hodnota celkové dávky inzulínu byla 0,61 ± 0,24 j/kg/den a kolísala v rozmezí od 0,23 j/kg/den do maximální 1,05 j/kg/den. Výsledky stanovených hladin HbA1c se pohybovaly v rozmezí od 40 do 100 mmol/mol. Průměrná hladina glykovaného hemoglobinu byla 59,43 ± 15,93 mmol/mol a odpovídá neuspokojivé metabolické kompenzaci diabetu u dospělých pacientů s DM1T dle ČDS. Průměrná délka onemocnění v tomto souboru činila 16,95 ± 12,91 let od 1 roku DM1T do 50 let trvání onemocnění a je nejdelší ze všech třech souborů.

Probandy souboru s diagnózou DM2T byli ve věku od 33 do 66 let s průměrným věkem 54,5 ± 9,2 let, ve věku 33 až 66 let. V souboru bylo 13 mužů a 7 žen. Průměrná hodnota BMI byla 32,87 ± 8,75 kg/m² a odpovídá obezitě 1. stupně. Rozpětí BMI bylo od 23,99 do 65,05 kg/m² (od nadváhy do obezity 3. stupně). Průměrná sérová hladina vitamínu D byla 17,88 ± 11,16 ng/ml (s minimální hodnotou 5,4 ng/ml a maximální 48,5 ng/ml). Výsledek průměrné hladiny 25(OH)D ukazuje na insuficienci dle AES a referenčních hodnot ÚLBD 1.LF UK a VFN, zároveň dle IOM tato hodnota spadá do deficience. Výsledky stanovených hladin HbA1c se pohybovaly v rozmezí od 35 do 120

mmol/mol. Průměrná hladina glykovaného hemoglobinu byla $56,55 \pm 21,56$ mmol/mol a odpovídá neuspokojivé metabolické kompenzaci diabetu u dospělých pacientů s DM2T dle ČDS. Průměrná délka onemocnění v tomto souboru činila let $10,65 \pm 10,3$ od 1 roku do 31 let trvání onemocnění.

Tabulka 9. Charakteristika souboru pacientů s DM1T a DM2T. Data jsou v průměru \pm SD

	Děti s DM1T	dospělí s DM1T	dospělí s DM2T
N (n)	17	20	20
Věk (roky)	$14 \pm 3,74$	$39,05 \pm 15,42$	$54,5 \pm 9,24$
Pohlaví (m/ž)	7/10	7/13	13/7
BMI \pm SD (kg/m ²)	$20,56 \pm 4,6$	$25,01 \pm 4,73$	$32,87 \pm 8,75$
Percentil BMI \pm SD	$51,55 \pm 34,79$		
Vitamin D \pm SD (ng/ml)	$18,02 \pm 5,23$	$20,95 \pm 10,83$	$17,88 \pm 11,16$
Inzulín \pm SD (j/kg/den)	$0,7 \pm 0,19$	$0,61 \pm 0,24$	
HbA1c \pm SD (mmol/mol)	$72,71 \pm 19,99$	$59,43 \pm 15,93$	$56,55 \pm 21,56$
Délka onemocnění \pm SD (roky)	$7,41 \pm 5,33$	$16,95 \pm 12,91$	$10,65 \pm 10,32$

3.5 Výsledky

3.5.1 Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, celkovou denní dávkou inzulínu, BMI a délkou trvání onemocnění u dětských pacientů s DM1T

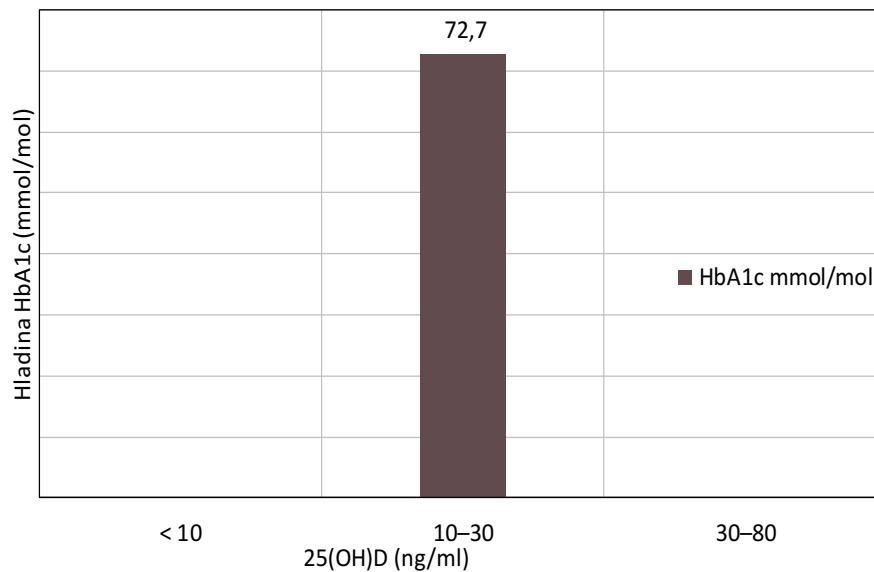
Rozdělení souboru dětských pacientů s DM1T dle hodnocení hodnot 25OH vitamínu D ukazuje tabulka 10 a graf 1. Pro hodnocení byly použity referenční hodnoty ÚLBLD 1.LF UK a VFN. Všichni dětské pacienti měli nízké (insuficientní) hladiny vitamínu D, jeho průměrná hodnota činila $18,02 \pm 5,23$ ng/ml. Z celé skupiny 17 pacientů nikdo neměl nedostatečnou hladinu 25(OH)D <10 ng/ml ani dostatečnou 25(OH)D 30-80 (ng/ml). Percentil BMI i když měl průměr $51,55 \pm 34,79$ vykazoval velké kolísání v rozmezí od 2 do 99,9. Většina dětí měla uspokojivou kompenzaci (10 osob), 2 děti s výbornou a 5 bylo s neuspokojivou.

Tabulka 10. Rozdělení dětských pacientů s DM1T podle hladin vitamínu

	25(OH)D <10 (ng/ml)	25(OH)D 10-30 (ng/ml)	25(OH)D 30-80 (ng/ml)
N (n)		17	
Věk (roky)		14±3,74	
Pohlaví (m/ž)		7/13	
Percentil BMI±SD		51,55±34,79	
Vitamin D±SD (ng/ml)		18,02±5,23	
Inzulín±SD (j/kg/den)		0,7±0,19	
HbA1c±SD (mmol/mol)		72,71±19,99	
Délka onemocnění±SD (roky)		7,41±5,33	

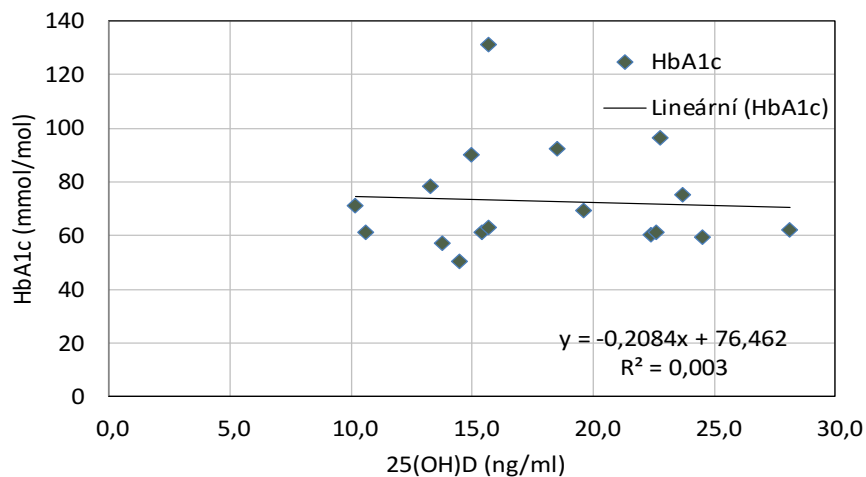
25(OH)D <10 (ng/ml) - deficiencie, 25(OH)D 10-30 (ng/ml) - insuficience, 25(OH)D 30-80(ng/ml) dostatečné hladiny

Graf 1. Vztah hladiny vitamínu D a průměrné hodnoty HbA1C ve skupině dětí s DM1T



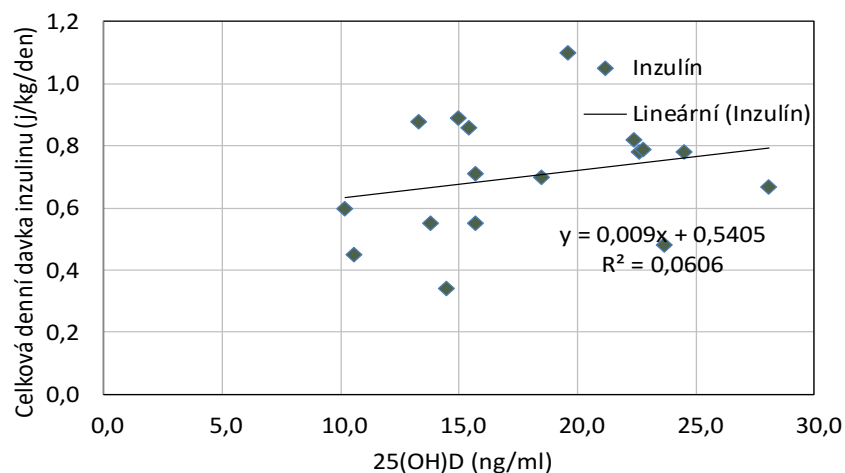
Graf č. 2 znázorňuje závislost sérové hladiny HbA1c (mmol/mol) na sérové hladině 25(OH)D ng/ml u dětských pacientů s diagnózou DM1T. Tvar regresní přímky nenaznačuje žádné spojení mezi sérovými hladinami HbA1c a 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T, ovšem se jedná o malý soubor dat.

Graf 2. Závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T



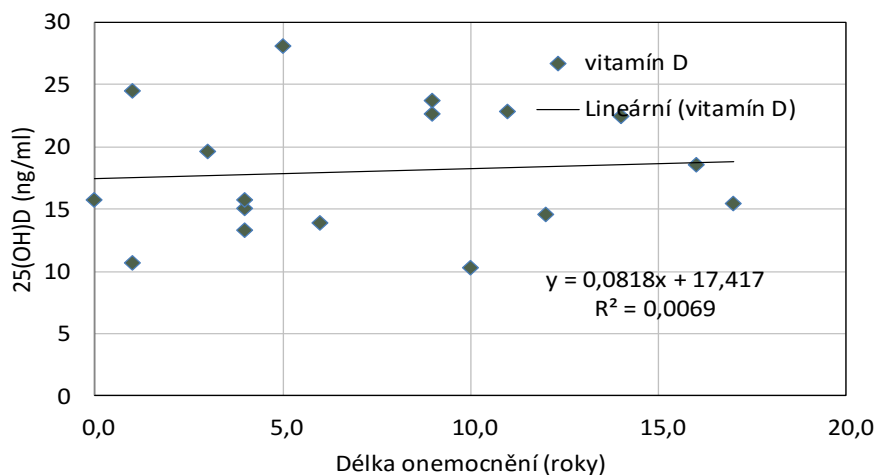
Další graf č. 3 znázorňuje závislost denní dávky inzulínu (j/kg/den) na sérové hladině 25(OH)D ng/ml u dětských pacientů s diagnózou DM1T. Tvar regresní přímky nenaznačuje žádné spojení mezi denní dávkou inzulínu (j/kg/den) a sérovou hladinou 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T, ale opět s výhradou, že se jedná o malý soubor dat.

Graf 3 Závislost celkové denní dávky inzulínu na sérové hladině 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T



Regresní přímka v grafu č. 4 nenaznačuje závislost sérové hladiny 25(OH)D na délce trvání onemocnění u dětských pacientů s DM1T.

Graf 4 Závislost celkové denní dávky inzulínu na sérové hladině 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T



3.5.2 Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, celkovou denní dávkou inzulínu, délkou trvání onemocnění a BMI u dospělých pacientů s DM1T

Rozdělení souboru dospělých pacientů s DM1T dle hodnocení hodnot 25(OH)D ukazuje tabulka 11, graf č. 5 a graf č. 6. Pro hodnocení byly použity referenční hodnoty ÚLBLD 1.LF UK a VFN.

Průměrný věk probandů souboru dospělých pacientů s DM1T se v jednotlivých skupinách souboru významně neliší. Mezi dospělými pacienty s DM1T bylo 5 osob s deficitem vitamínu D (25(OH)D v séru od 6 do 9,9 mmol/mol), 11 osob s nedostatečnými hladinami (25(OH)D v séru od 10,9 do 24,9 mmol/mol) a 5 osob mělo dostačující sérové hladiny vitamínu D (25(OH)D v séru od 40 do 74 mmol/mol). BMI u deficientních a insuficientních pacientů byl nepatrně vyšší $25,07 \pm 6,35$ (kg/m²) a $25,74 \pm 5,22$ (kg/m²) než u pacientů s dostačující sérovou hladinou vitamínu D $23,35 \pm 7,32$ (kg/m²). Metabolická kompenzace diabetu je neuspokojivá ve všech třech skupinách (HbA1c >53 mmol/mol). Nejvyšší hladinu HbA1c $63,33 \pm 17,92$ mmol/mol měla skupina s insuficiencí 25(OH)D. Nejlepší metabolickou kompenzací (HbA1c $53,6 \pm 15,39$ mmol/mol) měla skupina pacientů s dostačující sérovou hladinou vitamínu D. Zároveň s nejvyššími hodnotami vitamínu D $36,08 \pm 7,32$ ng/l měla i nejkratší délku trvání onemocnění v průměru $8,4 \pm 4,72$ let. Nejnížší hodnoty 25(OH)D v séru byly u pacientů s nejdelší dobou trvání DM1T $23,5 \pm 18,43$ let.

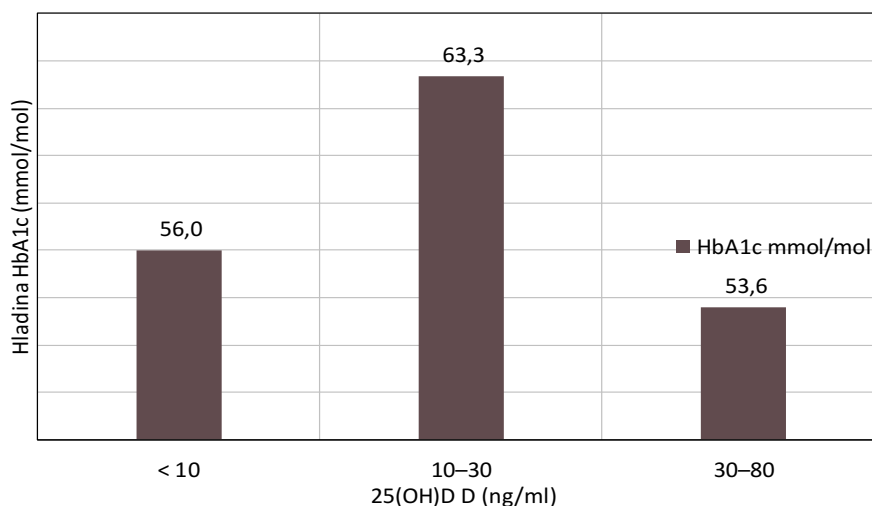
Tabulka 11. Rozdělení dospělých pacientů s DM1T podle hladin vitamínu D a základní charakteristika jednotlivých skupin

	25(OH)D <10 (ng/ml)	25(OH)D 10-30 (ng/ml)	25(OH)D 30-80 (ng/ml)
N (n)	4	11	5
Věk (roky)	39,25±16,76	38,82±16,19	39,4±16,46
Pohlaví (m/ž)	2/2	4/7	1/4
BMI±SD (kg/m ²)	25,07±6,35	25,74±5,22	23,35±2,6
Vitamin D±SD (ng/ml)	7,55±1,9	18,95±5,06	36,08±7,32
HbA1c±SD (mmol/mol)	56±9,65	63,33±17,92	53,6±15,39
Délka onemocnění±SD (roky)	23,5±18,43	18,45±12,24	8,4±4,72

25(OH)D <10 (ng/ml) - deficiencie, 25(OH)D 10-30 (ng/ml) - insuficience, 25(OH)D 30-80(ng/ml) dostatečné hladiny.

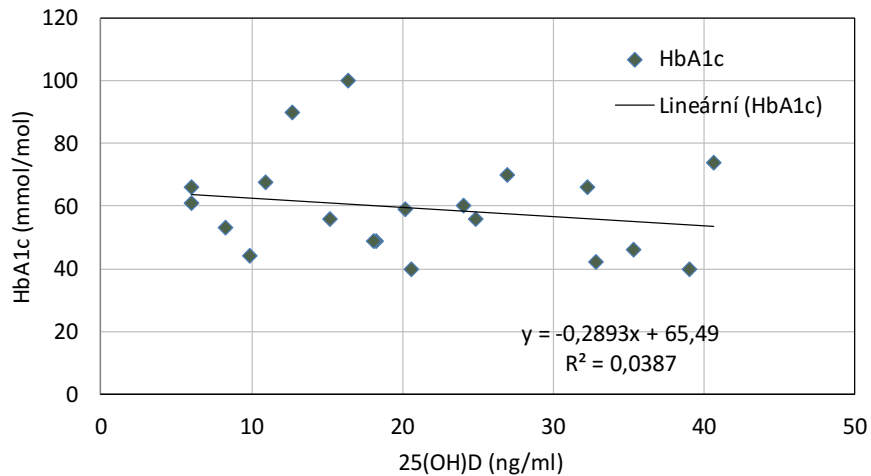
V grafu č. 5 je vidět, že horší metabolická kompenzace byla ve skupině pacientů s insuficientní hladinou 25(OH)D.

Graf 5 Rozdělení souborů dospělých pacientů s DM1T podle hladiny 25(OH)D a průměrná hladina glykovaného hemoglobinu ve skupině



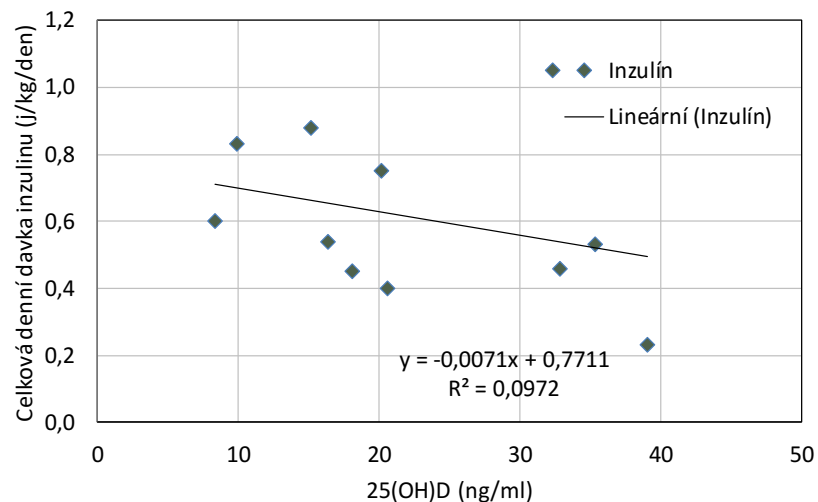
Regresní přímka v grafu č.6 nenaznačuje závislost sérové hladiny HbA1C na sérové hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM1T.

Graf 6. Závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM1T



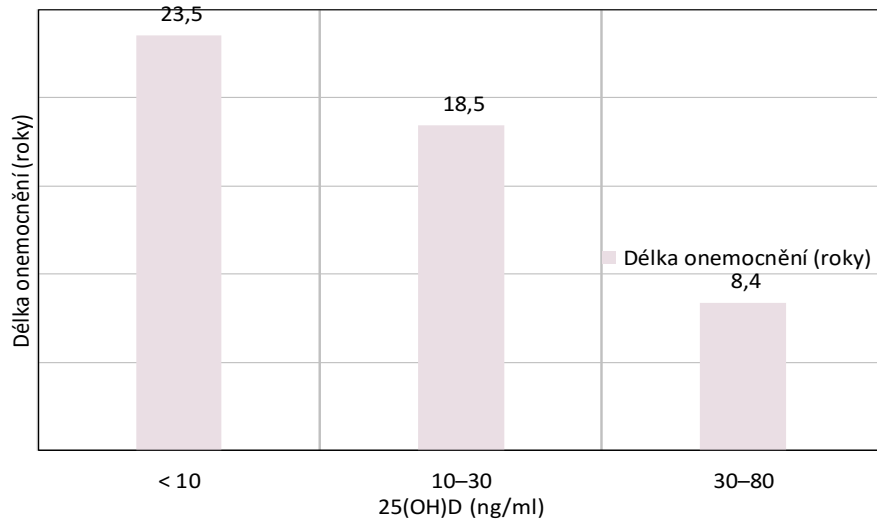
Regresní přímka v grafu č.7 naznačuje, že vyšší hladina 25(OH)D je spojena s nižší denní dávkou inzulínu, ovšem vzhledem k nízkému koeficientu determinace se nepodařilo lineární závislost na tomto malém vzorku dat potvrdit.

Graf 7. Závislost celkové dávky inzulínu na hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM1T



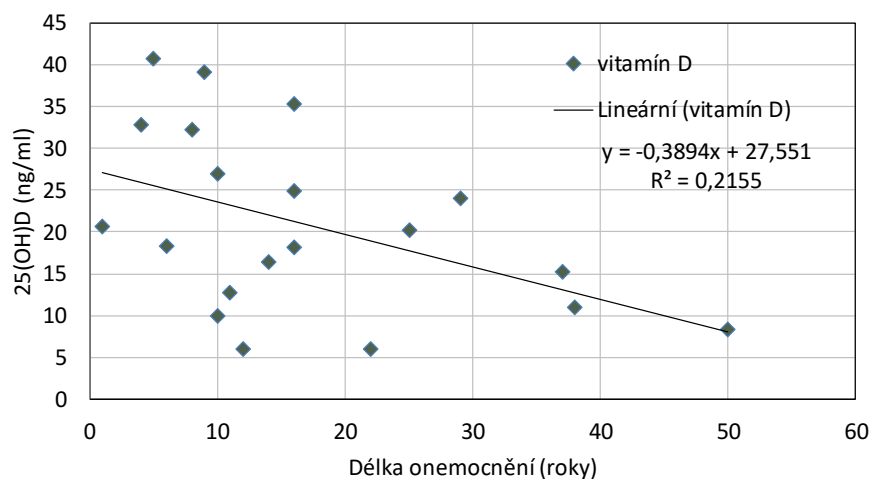
Graf č. 8 ukazuje, že pacienti s deficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění v průměru 23,5 let, oproti tomu pacienti s dostatečnou hladinou 25(OH)D měli nejmenší délku trvání onemocnění 8,4 roky v průměru.

Graf 8. Rozdělení soborů dospělých pacientů s DM1T podle hladiny 25(OH)D a průměrná délka onemocnění ve skupině



Tvar regresní přímky v grafu č. 9 naznačuje, že delší doba trvání onemocnění je spojená s nižší hodnotou vitamínu D, ovšem vzhledem k nízkému koeficientu determinace se nepodařilo lineární závislost na tomto malém vzorku dat potvrdit.

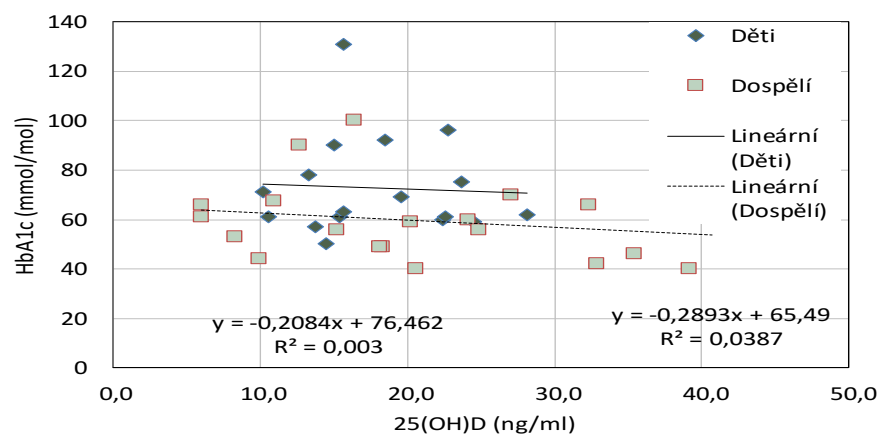
Graf 9. Závislost sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM1T



3.5.3 Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, délkou trvání onemocnění v porovnání u dětských a dospělých pacientů s DM1T

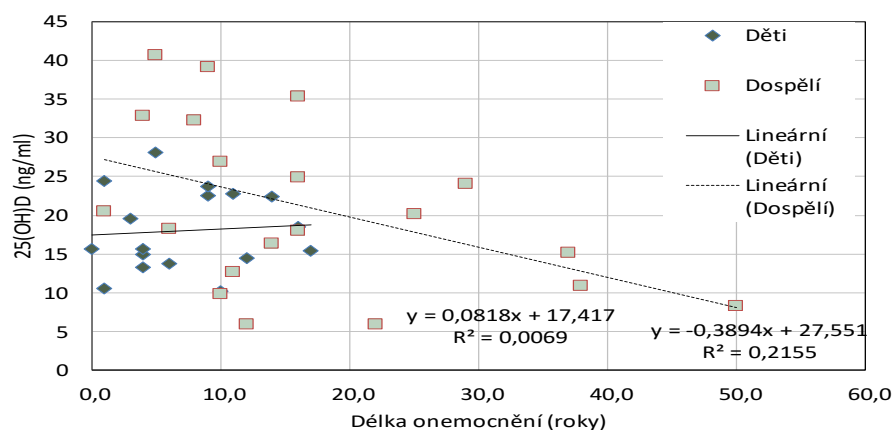
Ve společném grafu č. 10 pro dětské a dospělé pacienty s DM1T není významný rozdíl v hodnotách HbA1c ve vztahu k hladině vitamínu D.

Graf 10. Závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dětských a dospělých pacientů s DM1T



Z níže uvedeného společného grafu č. 11 je vidět, že u dospělých pacientů regresní přímka závislosti sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění vykazuje větší míru závislosti než u dětských pacientů.

Graf 11. Závislost sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dětských a dospělých pacientů s DM1T



3.5.4 Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu, BMI a délkou trvání onemocnění u dospělých pacientů s DM2T

Rozdělení kontrolní skupiny souboru dospělých pacientů s DM2T dle hodnocení hodnot 25OH vitamínu D ukazuje tabulka 12, graf 12 a graf 13. Pro hodnocení byly použity referenční hodnoty ÚLBLD 1.LF UK a VFN.

Rozdělení dospělých pacientů bylo: 6 s deficiencí, 12 s insuficiencí a 2 pacienti měli dostatečné sérové hladiny vitamínu D. Průměrný věk probandů souboru v každé skupině byl bez významného rozdílu. BMI u deficientních pacientů byl v pásmu obezity 2. stupně ($35,98 \pm 16,57 \text{ kg/m}^2$), u pacientů s insuficientní a suficientní hladinou v pásmu obezity 1. stupně ($31,62 \pm 4,30$ a $33,97 \pm 3,33 \text{ kg/m}^2$). Nejlepší uspokojivou metabolickou kompenzace diabetu (HbA1c $42,5 \pm 2,12 \text{ mmol/mol}$) vykazovala skupina pacientů s dostatečnou a zároveň nejvyšší hladinou 25(OH)D v séru ($40,75 \pm 10,96 \text{ mmol/mol}$). U pacientů s insuficiencí a deficiencí vitamínu D byla neuspokojivá metabolická kompenzace diabetu ($58,83 \text{ mmol/mol} \pm 24,44 \text{ SD}$ a $57,77 \text{ mmol/mol} \pm 21,56 \text{ SD}$). U pacientů s nejkratší dobou trvání onemocnění byly stanovené nejnižší hodnoty HbA1c ($42,5 \pm 2,12 \text{ mmol/mol}$) a nejvyšší hodnoty vitamínu D v séru ($40,75 \pm 10,96 \text{ ng/l}$).

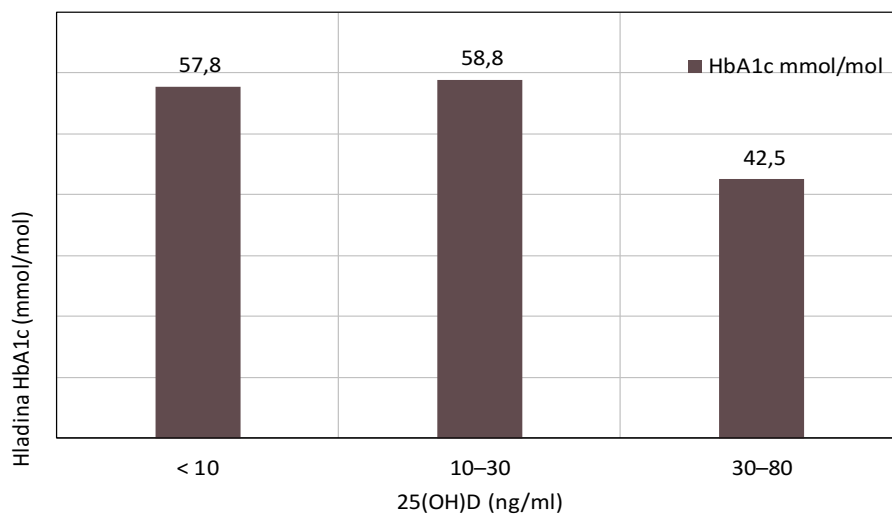
Tabulka 12. Rozdělení dospělých pacientů s DM2T podle hladin vitamínu D a základní charakteristika skupin

	25(OH)D <10 (ng/ml)	25(OH)D 10-30 (ng/ml)	25(OH)D 30-80 (ng/ml)
N (n)	6	12	2
Věk (roky)	$54,33 \pm 8,45$	$55,17 \pm 10,17$	$51 \pm 9,9$
Pohlaví (m/ž)	5/1	8/4	0/2
BMI \pm SD (kg/m ²)	$35,98 \pm 16,57$	$31,62 \pm 4,30$	$33,97 \pm 3,33$
Vitamin D \pm SD (ng/ml)	$7,38 \pm 1,62$	$19,3 \pm 6,77$	$40,75 \pm 10,96$
HbA1c \pm SD (mmol/mol)	$57,77 \pm 21,56$	$58,83 \pm 24,44$	$42,5 \pm 2,12$
Délka onemocnění \pm SD (roky)	$12,17 \pm 9,33$	$11,5 \pm 11,20$	1

Data jsou uvedena jako průměr \pm SD. 25(OH)D <10 (ng/ml) deficiente, 25(OH)D 10-30 (ng/ml) insuficience, 25(OH)D 30-80 (ng/ml) dostatečné hladiny

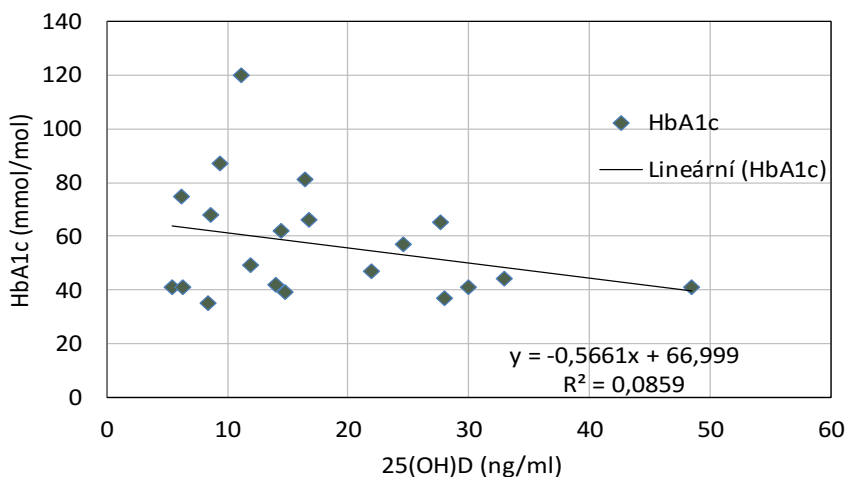
V níže uvedeném grafu č. 12 je vidět, že u pacientů s DM2T je výborná metabolická kompenzace ve skupině s dostatečnými hodnotami vitamínu D (HbA1c 42,5 mmol/mol). U pacientů s insufiencí a deficiencí 25(OH)D je kompenzace diabetu neuspokojivá (58,8 mmol/mol a 57,8 mmol/mol).

Graf 12. Rozdělení soborů dospělých pacientů s DM2T podle hladiny 25(OH)D a průměrná hladina glykovaného hemoglobinu ve skupině



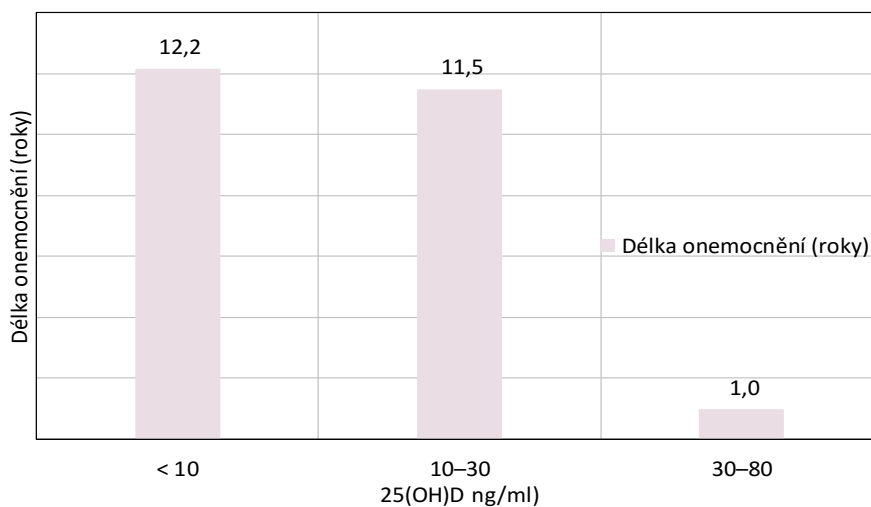
Koeficient determinace R^2 grafu č. 13 je malý, i když tvar regresní přímky naznačuje závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM2T, vzhledem k nízkému koeficientu determinace se nepodařilo lineární závislost na tomto malém vzorku dat potvrdit.

Graf 13. Závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM2T



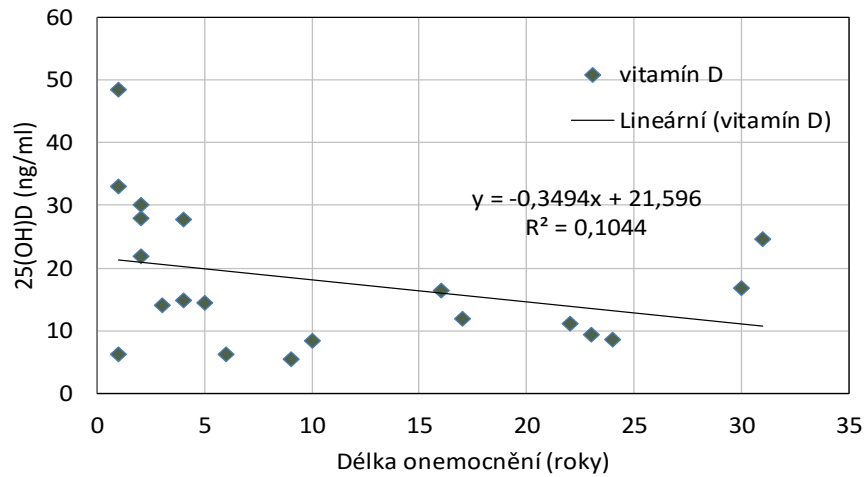
Graf č. 14 ukazuje, že pacienti s deficientní a insuficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění (v průměru 12,2 a 11,5 let) a pacienti s dostačující hladinou 25(OH)D nejmenší délku trvání onemocnění (v průměru 1,0 rok).

Graf 14. Rozdělení soborů dospělých pacientů s DM2T podle hladiny 25(OH)D a průměrná délka onemocnění ve skupině



Regresní přímka v grafu č. 15 naznačuje, že delší doba trvání onemocnění je spojena s nižší hodnotou vitamínu D u dospělých pacientů s DM2T, ovšem také vzhledem k nízkému koeficientu determinace se nepodařilo lineární závislost na tomto malém vzorku dat potvrdit.

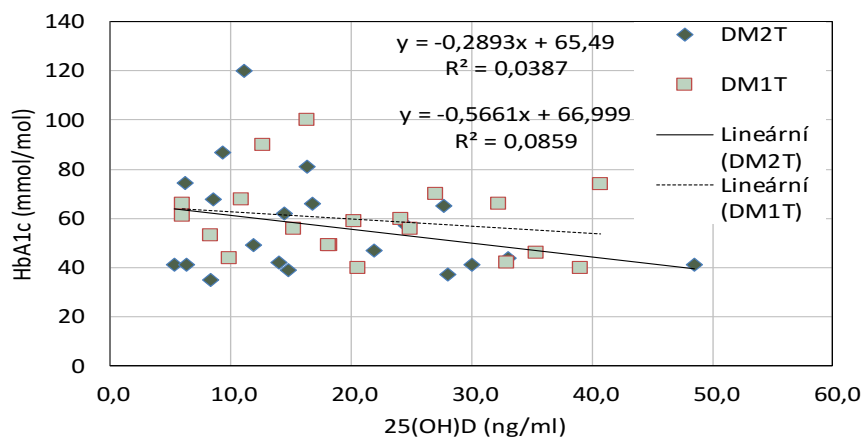
Graf 15. Závislost sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM2T



3.5.5 Vztah mezi hladinou vitamínu D a sérovou hladinou glykovaného hemoglobinu délkou trvání onemocnění v porovnání u dospělých pacientů s DM1Ta DM2T

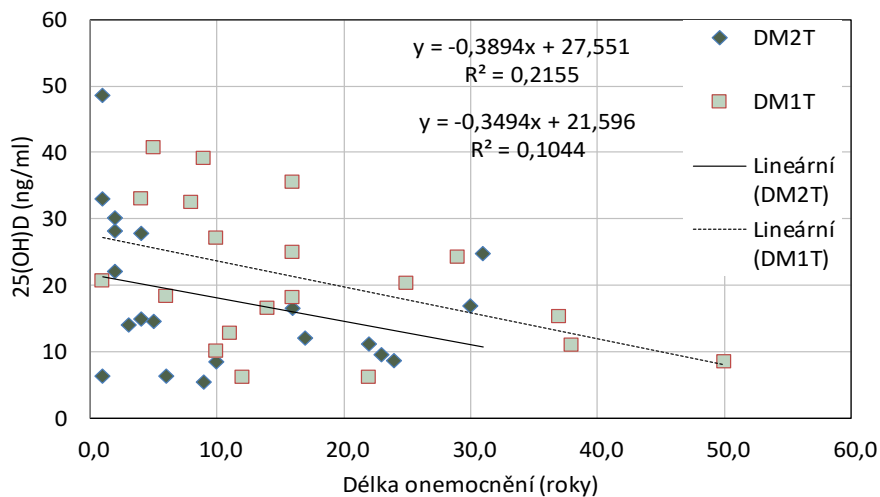
Ve společném grafu č. 16 pro dospělé pacienty s DM1T a DM2T není významný rozdíl v hodnotách HbA1c ve vztahu k hladině vitamínu D.

Graf 16. Závislost sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dospělých pacientů s DM1T a DM2T



Graf č. 17 ukazuje na možnou souvislost i sérových hladin 25(OH)D u dospělých pacientů s DM1T a DM2T mezi delším trváním onemocnění a nižší hodnotou vitamínu D, ovšem jde o dostupný soubor dat, který je ze statistického hlediska malý

Graf 17. Závislost sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM1T a DM2T



4 Diskuse

Diabetes mellitus 1. typu je charakterizován absolutním nedostatkem inzulínu, jehož příčinou je autodestrukce pankreatických β – buněk vlastním imunitním systémem. Příčinou rozvoje autoimunitní reakce je kombinace genetických a vnějších faktorů (Škrha, 2009, s.86).

Vitamin D je považován za možný nutriční faktor, který potenciálně ovlivňuje riziko rozvoje diabetu (Lebl, 2016, s. 359).

Nízká hladina 25(OH)D může být způsobena nedostatečnou expozicí slunečnímu záření, použitím krému a vysokým ochranným faktorem proti ultrafialovému záření, tmavší barvou pokožky, nedostatečným příjmem vitamínu D ve stravě. Deficit vitamínu D je častý nejenom u dlouhodobě hospitalizovaných nebo institucionalizovaných starých lidí, ale i u mladších osob žijících mimo ústavu dlouhodobé péče. Denní příjem vitamínu D potravou (tj. 50-150 IU) nemůže kompenzovat nedostatečnou expozici slunečnímu záření a zajistit doporučený denní příjem 800 IU vitamínu D (Svačina, 2010).

Existují studie, které považují vitamin D za důležitý faktor při prevenci buněčné smrti β -buněk Langerhansových ostrůvků (Mathieu, 2005; Sadek, 2014; Ysmail-Dahlouk, 2016).

Celá řada studií ukazuje na významnou korelaci mezi sérovou hladinou vitamínu D a nedostatečnou metabolickou kontrolou u dětských diabetických pacientů (Aljabri, 2010; Sakineh Mohammadian, 2015; Bogdanou, 2016; Savastio, 2016).

Provedli jsme předběžné šetření odpovídající stanoveným cílům studie a ověřování stanovených hypotéz. Studie byla zaměřena na vyšetření vztahu sérové hladiny vitamínu D a glykemickou kontrolou u dětských a dospělých pacientů s diagnózou DM1T a kontrolní skupinou dospělých pacientů s DM2T. V této studii jsme také zkoumali také vztah sérové hladiny 25(OH)D, celodenní dávky inzulínu a délky trvání onemocnění DM1T a DM2T.

Tato studie byla provedená u malého dostupného počtu pacientů. Celkový počet činil 57 pacientů: 17 dětských pacientů s DM1T, 20 dospělých pacientů s DM1T a kontrolní skupinou bylo 20 dospělých pacientů s DM2T. Kontrolní skupina pacientů byla zařazena pro porovnání hladin 25(OH)D v séru u dospělých pacientů s DM1T a DM2T, onemocněním s odlišnou etiologií a patogenezí.

Roční období výrazně ovlivňuje hladiny vitamínu D - v zimě je tvorba snížena v důsledku poklesu slunečního svitu, zejména v severských oblastech, v létě je tomu naopak (Vondra, 2012). V naší studii jsme nezjistili žádný rozdíl v hladinách vitamínu D,

který by odpovídal ročnímu období. To by mohlo naznačovat, že by hladiny vitamínu D mohly být ovlivněny více průběhem onemocnění diabetem než ročním obdobím.

Výsledky sledovaného souboru ukázaly, že se insuficience vitamínu D vyskytuje u všech skupin sledovaného souboru pacientů. Průměrná hodnota hladiny 25(OH)D byla u dětských pacientů s DM1T $18,02 \pm 5,23$ ng/ml, u dospělých pacientů s DM1T $20,95 \pm 10,83$ ng/ml, dospělých pacientů s DM2T $17,88 \pm 11,16$ ng/ml. Toto zjištění je v souladu s údaji z literatury (Cashman, 2016). Hypovitaminózu D u pacientů s DM1T nedávno prokázaly meta-analýzy studií u pacientů s T1DM (Zipitus, 2008; Liu C, 2014; Feng, 2015; Franchi, 2014). V našem souboru byly zjištěny insuficientní hladiny vitamínu D u všech dětských pacientů s DM1T. U většiny dospělých pacientů také byly pozorovány mírně nedostatečné hladiny 25(OH)D ve skupině s DM1T (11 pacientů) i ve skupině s DM2T (12 pacientů). Zároveň se objevily jak nedostatečné hodnoty 25(OH)D ve skupině s DM1T (4 pacienti) i ve skupině s DM2T (6 pacientů), tak i dostačující hodnoty 25(OH)D ve skupině s DM1T (5 pacientů) i ve skupině s DM2T (2 pacienti). Výskyt nižších hodnot vitamínu D byl nepatrně větší u dospělých pacientů s DM2T než u dospělých s diagnózou DM1T. Toto by mohlo svědčit o tom, že DM2T je heterogenní onemocnění a hladiny 25(OH)D v séru těchto pacientů jsou závislé na více faktorech.

Z našich údajů vyplývá, že průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu u dětí s DM1T odpovídají uspokojivé metabolické kompenzaci diabetu $72,71 \pm 19,99$ mmol/mol. U dospělých pacientů s DM1T a DM2T průměrné hladiny HbA1c $59,43 \pm 15,93$ mmol/mol a $56,55 \pm 21,56$ mmol/mol už spadají do neuspokojivé metabolické kontroly.

Při rozdělení souboru dospělých s DM1T a DM2T na probandy s deficientní, insuficientní a dostatečnou hladinou vitamínu D jsme pozorovali nejnižší hladiny glykovaného hemoglobinu u pacientů s normální hladinou vitamínu D (30-80 ng/ml) (dospělí pacienti s DM1T $53,6$ mmol/mol a s DM2T $42,5$ mmol/mol (viz grafy č. 5 a 12)). Jedná se o hladiny HbA1c mírně přesahující horní hranici uspokojivé metabolické kompenzace u dospělých pacientů s DM1T a uspokojivou metabolickou kompenzaci DM2T. Výše uvedené výsledky naznačují, že lepší metabolická kompenzace je spojená s vyššími hodnotami vitamínu D v séru pacientů. Tyto výsledky více či méně odpovídají závěrům obdobných dříve publikovaných studií (Aljabri, 2010; Sakineh Mohammadian, 2015; Bogdanou, 2016; Savastio, 2016).

Pro vyjádření míry závislosti sérové hladiny HbA1c na sérové hladině 25(OH)D u dětských pacientů s DM1T a dospělých pacientů s DM1T a DM2T jsme použili koeficient determinace. Výsledky jsou znázorněny na výše uvedených grafech č. 2, 6 a 13. Koeficient determinace se blíží k nule (děti s DM1T $R^2=0,003$, dospělí s DM1T $R^2=0,0387$, dospělí s DM2T $R^2=0,0859$) a ukazuje, že závislost se jeví jako nepravděpodobná. Ovšem jde o dostupný soubor dat, který je ze statistického hlediska malý. Nebyl prokázán ani

významný rozdíl v hodnotách HbA1c mezi dětskou a dospělou skupinou s DM1T ve vztahu k hladině vitamínu D (graf č. 10).

Bogdanou a kol. ve své studii došli k závěru, že po dobu suplementace vitamínem D bylo možné podávat pacientům s DM1T nižší dávky inzulínu (Bogdanou, 2016). Naše výsledky vzhledem k nízkému koeficientu determinace nenaznačují lineární závislost celkové denní dávky inzulínu na hladině 25(OH)D u dětských a dospělých pacientů s DM1T. Ukazují to grafy č. 3 a 7: děti s DM1T $R^2=0,0606$, dospělí s DM1T $R^2=0,0972$.

Při rozdělení souboru dospělých s DM1T na probandy s deficientní, insuficientní a dostatečnou hladinou vitamínu D jsme pozorovali, že pacienti s deficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění (v průměru 23,5 let) a pacienti s dostačující hladinou 25(OH)D kratší délku trvání onemocnění (průměrně 8,4 roky) (graf č.8). Obdobný výsledek byl při rozdělení souborů dospělých pacientů s DM2T podle hladiny vitamínu D a průměrné délky onemocnění ve skupině. Pacienti s deficientní a insuficientní hladinou vitamínu D mají delší dobu trvání onemocnění (v průměru 12,2 a 11,5 let) a s dostačující hladinou 25(OH)D nejmenší délku trvání onemocnění (v průměru 1,0 rok) (graf č.14).

Pro vyjádření míry závislosti sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM1T a DM2T jsme použili koeficient determinace.

Tvar regresní přímky závislosti sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM2T (graf č. 15) naznačuje, že delší doba trvání onemocnění je spojená s nižší hodnotou vitamínu D u dospělých pacientů s DM2T, ovšem vzhledem k nízkému koeficientu determinace ($R^2=0,1044$), závislost se nejeví jako signifikantní.

Soubor dat pro odhad závislosti sérové hladiny 25(OH)D na délce onemocnění u dospělých pacientů s DM1T (graf č.9) je ze statistického hlediska malý. Koeficient determinace je relativně nízký $R^2=0,21$, avšak není nulový. Celkově bychom mohli říci, že se nám podařilo prokázat určitou tendenci závislosti hladiny vitamínu D v séru na délce trvání onemocnění. Nízký podíl vysvětlené variability naznačuje, že na hladinu 25(OH)D mají vliv další námi nesledované faktory. Jedním z nich může být například věk, tělesná hmotnost, léčba a další.

Naše pilotní studie má svá omezení, jelikož se jedná o soubor dostupných dat, který je ze statistického hlediska malý, proto nebylo možné hypotézy této práce jednoznačně potvrdit nebo vyvrátit. Vzhledem k nízkým koeficientům determinace se nepodařilo potvrdit lineární závislost sérových hodnot glykovaného hemoglobinu a celodenní dávky inzulínu ve vztahu k hladině vitamínu D v séru u dětských pacientů s DM1T a dospělých pacientů s DM1T a DM2T. Naše výsledky ukazují na určitou tendenci závislosti ve vztahu hladiny vitamínu D v séru na délce trvání onemocnění. Pro statistické potvrzení by bylo nutné metody použité v této práci vyhodnotit u většího počtu pacientů.

5 Závěr

Závěrem lze říct, že nedostatek vitamínu D v séru je přítomen u všech dětí a většiny dospělých s DM1T v našem souboru pacientů.

Výsledky naší pilotní studie vzhledem k malému počtu probandů souboru neumožňují dospět k příčinnému závěru. Nízká sérová hladina vitamínu D může zapříčinit zhoršenou nebo neuspokojivou metabolickou kompenzaci nebo může být důsledkem diabetu. Pokud deficit vitamínu D je rizikovým faktorem ovlivňujícím hladiny glykovaného hemoglobinu a citlivost k inzulínu, nabízí se možnost suplementace vitamínem D pro zlepšení kontroly glykemií a citlivosti na inzulín. Pokud deficit vitamínu D je důsledek onemocnění diabetes mellitus, může zvyšovat u diabetických pacientů riziko rozvoje metabolických kostních onemocnění i některých nádorových, infekčních, autoimunních a chronických zánětlivých onemocnění. Tyto skutečnosti podporují potřebu monitorovat a případně doplnit vitamín D u pacientů s diabetes mellitus.

V klinické praxi by diagnóza diabetes mellitus mohla být indikací pro stanovení koncentraci 25(OH)D v séru.

Zároveň jsou potřebné budoucí studie větších a více homogenních souborů ke sledování a posouzení příčin a důsledků nízké hladiny vitamínu D v séru u pacientů s diagnózou DM1T.

6 Seznam použité literatury

AL SHAIKH, Adnan. Impact of Vitamin D Status on Cardiometabolic Complications among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Research of Pediatric Endocrinology* [online]. 2016, **8**(1), 48-54 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.4274/jcrpe.2266. ISSN 13085727. Dostupné z: EBSCOhost Academic Search Complete

ALJABRI, Khalid. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Annals of Saudi Medicine* [online]. 2010, **30**(6), 454-458 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.4103/0256-4947.72265. ISSN 02564947. Dostupné z: PubMed Central Free

BOGDANOU D, PENNA-MARTINEZ M, FILMANN N, et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews* [online]. 2017, **33**(3) [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.1002/dmrr.2865. ISSN 15207560. Dostupné z: Wiley Online Library

CASHMAN KD, DOWLING KG, ŠKRABÁKOVÁ Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal Of Clinical Nutrition* [online]. 2016, **103**(4), 1033-44 [cit. 2017-06-30]. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873. ISSN 19383207. Dostupné z: EBSCOhost Environment Complete

DAŇKOVÁ, Martina. *Bariatrické výkony a vitamin D*. Brno, 2015. Diplomová práce v oboru Nutriční specialista. Masarykova univerzita. Vedoucí práce MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.

DERAKHSHANIAN, Hoda. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* [online]. 2015, **31**(10), 1189-1194 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.009. ISSN 08999007. Dostupné z: Elsevier ScienceDirect Journals Complete

ENGELEN, Lian, Casper G. SCHALKWIJK, Simone J. P. M. EUSSEN, Jean L. J. M. SCHEIJEN, Sabita S. SOEDAMAH-MUTHU, Nish CHATURVEDI, John H. FULLER a Coen D. A. STEHOUWER. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovascular Diabetology* [online]. 2015, **14**(1), 1-9 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1186/s12933-015-0231-2. ISSN 14752840. Dostupné z: PubMed Central Free

FENG, Rennan, Yanchuan LI, Guoqiang LI, Zhen LI, Yingfeng ZHANG, Qiang LI a Changhao SUN. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-

analysis. *Diabetes Research* [online]. 2015, **108**(3), e71 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.12.008. ISSN 01688227. Dostupné z: ScienceDirect

FRANCHI, Bruna. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *European Journal of Pediatrics* [online]. 2014, **173**(4), 477-482 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1007/s00431-013-2204-3. ISSN 03406199. Dostupné z: EBSCOhost Academic Search Complete

GRANFORS, Maria, Hanna AUGUSTIN, Johnny LUDVIGSSON a Hilde K BREKKE. No association between use of multivitamin supplement containing vitamin D during pregnancy and risk of Type 1 Diabetes in the child. *Pediatric Diabetes* [online]. 2016, **17**(7), 525-530 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1111/peidi.12334. ISSN 1399543X. Dostupné z: Wiley Online Library

GREER, Ristan. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatric diabetes* [online]. 2013, **14**(1), 31-41 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00890.x. ISSN 1399543X. Dostupné z: Wiley Online Library 2016 Full Collection

HAUSSLER, MR, PW JURUTKA, M MIZWICKI a AW NORMAN. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 alpha,25(OH)(2)vitamin D-3: Genomic and non-genomic mechanisms. *BEST PRACTICE* [online]. 2011, **25**(4), 543-559 [cit. 2017-06-30]. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.010. ISSN 1521690X. Dostupné z: [http://www.bprcem.com/article/S1521-690X\(11\)00063-7/fulltext](http://www.bprcem.com/article/S1521-690X(11)00063-7/fulltext)

HLÚBIK, Pavol a Libuše OPLTOVÁ. *Vitaminy*. Praha: Grada, 2004. ISBN 8024703734.

HOLICK, MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE* [online]. 2008, **29**(6), 361-368 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.1016/j.mam.2008.08.008. ISSN 00982997. Dostupné z: ScienceDirect

JOERGENSEN, C. Vitamin D Levels, Microvascular Complications, and Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2011, **34**(5), 1081-1085 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.2337/dc10-2459. ISSN 01495992. Dostupné z: Highwire Press Free

KAUR, Harleen. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2011, **34**(6), 1400-1402 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.2337/dc11-0103. ISSN 01495992. Dostupné z: Highwire Press Free

LEBL, Jan, Eva AL TAJI, Stanislava KOLOUŠKOVÁ, Štěpánka PRŮHOVÁ, Marta ŠNAJDEROVÁ a Zdeněk ŠUMNÍK. *Dětská endokrinologie a diabetologie*. Praha: Galén, 2016. ISBN 9788074922718.

LIEBERMAN, Rachel. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One* [online]. 2013, **8**(10), e77272-e77272 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.1371/journal.pone.0077272. ISSN 19326203. Dostupné z: Public Library of Science (PLOS) Journals Open Access

MATHIEU, C, C GYSEMANS, A GIULIETTI a R BOUILLON. Vitamin D and diabetes. *DIABETOLOGIA* [online]. 2005, **48**(7), 1247-1257 [cit. 2017-06-30]. DOI: 10.1007/s00125-005-1802-7. ISSN 0012186X. Dostupné z: SpringerLink Journals Complete

MOHAMMADIAN, SAKINEH, NASRIN FATAHI, HOSSEIN ZAERI a MOHAMMAD ALI VAKILI. Effect of Vitamin D3 Supplement in Glycemic Control of Pediatrics with Type 1 Diabetes Mellitus and Vitamin D Deficiency. *Journal of Clinical* [online]. 2015, **9**(3), 5-7 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10053.5683. ISSN 0973709X. Dostupné z: JCDR

MUTLU, Ajda. A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. *Journal of Clinical Research of Pediatric Endocrinology* [online]. 2011, **3**(4), 163-178 [cit. 2017-07-03]. DOI: 10.4274/jcrpe.430. ISSN 13085727. Dostupné z: 10.4274/jcrpe.430

RAAB J, GIANNOPOULOU EZ, SCHNEIDER S, WARNCKE K, KRASMANN M, WINKLER C a ZIEGLER AG. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia* [online]. 2014, **57**(5), 902-8 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1007/s00125-014-3181-4. ISSN 14320428. Dostupné z: 10.1007/s00125-014-3181-4

REINERT-HARTWALL L, HONKANEN J, HÄRKÖNEN T, et al. No association between vitamin D and β -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews* [online]. 2014, **30**(8), 749-60 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1002/dmrr.2550. ISSN 15207560. Dostupné z: Wiley Online Library 2016 Full Collection

RUPRICH, Jiří. Méně než 1 % osob má dostatek vitamínu D z obvyklé české stravy – v zimě to zakládá na problémy. In: *Státní zdravotní ústav* [online]. Brno: Státní zdravotní ústav, 2017 [cit. 2017-07-03]. Dostupné z: <http://www.szu.cz>

SADEK, Kadry. Biochemical efficacy of vitamin D in ameliorating endocrine and metabolic disorders in diabetic rats. *Pharmaceutical biology* [online]. 2014, **52**(5), 591-596 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.3109/13880209.2013.854812. ISSN 13880209. Dostupné z: EBSCOhost Academic Search Complete

SAVASTIO, Silvia. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One* [online]. 2016, **11**(9), e0162554-13

[cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1371/journal.pone.0162554. ISSN 19326203. Dostupné z: Public Library of Science (PLOS) Journals Open Access

SHIH, Erin. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* [online]. 2016, **17**(1), 36-43 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1111/pedi.12238. ISSN 1399543X. Dostupné z: Wiley Online Library 2016 Full Collection

SIMPSON, M. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* [online]. 2011, **54**(11), 2779-2788 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1007/s00125-011-2278-2. ISSN 0012186X. Dostupné z: SpringerLink Journals Complete

SVAČINA, Štěpán. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén, c2010. ISBN 9788072626762.

ŠKRHA, Jan. *Diabetologie*. Praha: Galén, c2009. ISBN 9788072626076.

THORSEN, Steffen. No association between type 1 diabetes and genetic variation in vitamin D metabolism genes: a Danish study. *Pediatric diabetes* [online]. 2014, **15**(6), 416-421 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1111/pedi.12105. ISSN 1399543X. Dostupné z: Wiley Online Library 2016 Full Collection

TREIBER, G, B PRIETL, E FROHLICH-REITERER, et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus - A randomized clinical trial. *CLINICAL IMMUNOLOGY* [online]. 2015, **161**(2), 217-224 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1016/j.clim.2015.08.002. ISSN 15216616. Dostupné z: ScienceDirect

VELÍŠEK, Jan a Jana HAJŠLOVÁ. *Chemie potravin*. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. ISBN 9788086659152.

VONDRA, K., O. TOPOLČAN a D. JANÍČKOVÁ-ŽDÁRSKÁ. Will vitamin D become a new antidiabetic? *Vnitřní Lekarství* [online]. 2012, **58**(5), 411 - 416 [cit. 2017-06-30]. ISSN 0042773X. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com>

YSMAIL-DAHLOUK, Lamia, Wafa NOUARI a Mourad ARIBI. 1,25-dihydroxyvitamin D3 down-modulates the production of proinflammatory cytokines and nitric oxide and enhances the phosphorylation of monocyte-expressed STAT6 at the recent-onset type 1 diabetes. *Immunology Letters* [online]. 2016, **179**, 122-130 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.10.002. ISSN 01652478. Dostupné z: ScienceDirect

ZIPITIS CS, MUGHAL ZM a CLAYTON PE. Assessing the population impact of low rates of vitamin D supplementation on type 1 diabetes using a new statistical method. *JRSM Open* [online]. 2016, **7**(11), 2054270416653522 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1177/2054270416653522. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117162

ZIPITIS, C S. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 2008, **93**(6), 512-517 [cit. 2017-07-02]. DOI: 10.1136/adc.2007.128579. ISSN 00039888. Dostupné z: BMJ Journals

ZLATOHLÁVEK, Lukáš. *Klinická dietologie a výživa*. Praha: Current Media, 2016. Medicus. ISBN 978-80-88129-03-5.

Databáze laboratorních vyšetření. *Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky* [online]. Praha [cit. 2017-07-25]. Dostupné z: <https://laboratore.vfn.cz/vysetreni/detail.php?pre=1&start=1>

7 Seznam tabulek

TABULKA 1 . OBSAH VITAMINU D V NĚKTERÝCH POTRAVINÁCH ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU.....	2
TABULKA 2. SROVNÁNÍ DOPORUČENÉHO HODNOCENÍ HLADIN 25(OH)D.....	4
TABULKA 3. DEFICIT VITAMINU D A MOŽNOST VÝSKYTU CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ	5
TABULKA 4. VYBRANÉ NEGENETICKÉ FAKTORY ASOCIOVANÉ S RIZIKEM DM1T	8
TABULKA 5. PŘEPOČET KONCENTRACE GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU	10
TABULKA 6. CÍLE KONTROLY GLYKÉMIE DIABETIKA 1. TYPU MEZINÁRODNÍ SPOLEČNOSTI PRO DĚTSKÝ A ADOLESCENTNÍ DIABETES 1. TYPU (ISPAD) Z ROKU 2014	10
TABULKA 7. KRITÉRIA KOMPENZACE DM1T V DĚTSKÉM VĚKU ČDS Z ROKU 2012	10
TABULKA 8. CÍLE LÉČBY DOSPĚLÉHO NEMOCNÉHO S DIABETES MELLITUS 1. TYPU	10
TABULKA 9. CHARAKTERISTIKA SOUBORU PACIENTŮ S DM1T A DM2T. DATA JSOU V PRŮMĚRU±SD	18
TABULKA 10. ROZDĚLENÍ DĚTSKÝCH PACIENTŮ S DM1T PODLE HLADIN VITAMINU	19
TABULKA 11. ROZDĚLENÍ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T PODLE HLADIN VITAMINU D A ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH SKUPIN	22
TABULKA 12. ROZDĚLENÍ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM2T PODLE HLADIN VITAMINU D A ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA SKUPIN	26

8 Seznam grafů

GRAF 1. VZTAH HLADINY VITAMINU D A PRŮMĚRNÉ HODNOTY HBA1C VE SKUPINĚ DĚTÍ S DM1T	19
GRAF 2 . ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY HBA1C NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S DM1T	20
GRAF 3 ZÁVISLOST CELKOVÉ DENNÍ DÁVKY INZULINU NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S DM1T	20
GRAF 4 ZÁVISLOST CELKOVÉ DENNÍ DÁVKY INZULINU NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S DM1T	21
GRAF 5 ROZDĚLENÍ SOUBORŮ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T PODLE HLADINY 25(OH)D A PRŮMĚRNÁ HLADINA GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU VE SKUPINĚ	22
GRAF 6 . ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY HBA1C NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T	23
GRAF 7. ZÁVISLOST CELKOVÉ DÁVKY INZULINU NA HLADINĚ 25(OH)D U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T	23
GRAF 8. ROZDĚLENÍ SOBORŮ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T PODLE HLADINY 25(OH)D A PRŮMĚRNÁ DÉLKA ONEMOCNĚNÍ VE SKUPINĚ	24
GRAF 9. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY 25(OH)D NA DÉLCE ONEMOCNĚNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T	24
GRAF 10. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY HBA1C NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DĚTSKÝCH A DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T.....	25
GRAF 11. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY 25(OH)D NA DÉLCE ONEMOCNĚNÍ U DĚTSKÝCH A DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T.....	25
GRAF 12. ROZDĚLENÍ SOBORŮ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM2T PODLE HLADINY 25(OH)D A PRŮMĚRNÁ HLADINA GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU VE SKUPINĚ	27
GRAF 13. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY HBA1C NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM2T	28
GRAF 14. ROZDĚLENÍ SOBORŮ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM2T PODLE HLADINY 25(OH)D A PRŮMĚRNÁ DÉLKA ONEMOCNĚNÍ VE SKUPINĚ	28
GRAF 15. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY 25(OH)D NA DÉLCE ONEMOCNĚNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM2T	29
GRAF 16. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY HBA1C NA SÉROVÉ HLADINĚ 25(OH)D U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T A DM2T	30
GRAF 17. ZÁVISLOST SÉROVÉ HLADINY 25(OH)D NA DÉLCE ONEMOCNĚNÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S DM1T A DM2T	30

9 Seznam obrázků

OBRÁZEK 1 . SYNTÉZA A METABOLIZMUS VITAMINU D	3
OBRÁZEK 2. VÝVOJ PORUCHY B-BUŇKY PANKREATU	9

