

Může podávání vitaminových přípravků pomoci v léčbě diabetes mellitus?

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Vitamíny jsou látky nezbytné pro život. V lidském těle mají funkci katalyzátorů biochemických reakcí. Podílejí se na metabolismu bílkovin, tuků a cukrů. Je tedy logické, že některé z nich by mohly hrát svou úlohu i v léčbě osob s diabetem. Bylo prokázáno, že rozsáhlý význam má substituce nedostatečné hladiny vitaminu D a z hlediska antioxidačního působení je vhodné zvýšit příjem vitaminu C a E, především ve formě pestré stravy.

Klíčová slova: diabetes mellitus, vitamin D, vitamin C, vitamin E.

Coued vitamin use help in the treatment of type 2 diabetes?

Vitamins are essential for the human life. They catalyze important biochemical pathways and take part in protein, lipid and glucose metabolism. Unsurprisingly some of them influence the metabolism in people suffering from diabetes and their supplementation could help in the treatment. Especially the supplementation of vitamin D is beneficial in people with diabetes. There should be important to enhance the intake of vitamin E and C with multifarious food.

Key words: diabetes mellitus, vitamin D, vitamin C, vitamin E.

Interní Med. 2013; 15(3–4): 136–138

Vitamín D

Charakteristika vitaminu D a jeho zdroje (2)

Vitamín D je souhrnný název pro steroidní hormonální prekurzory, souhrnně označované jako kalciferoly, ze kterých vzniká vlastní účinná látka – kalcitriol. Vitamín D se nachází v přírodě ve 2 formách – jako rostlinný prekurzor vitamin D₂ (ergokalciferol) a živočišný prekurzor vitamin D₃ (cholecalciferol). Jedná se o endogenní produkty savčích organismů a některých rostlin a hub. Vitamín D₃ je vytvářen v kůži savců po expozici ultrafialovému záření, většinou tedy slunečnímu svitu, z provitaminu 7-dehydrocholesterolu, derivátu cholesterolu. Tuto schopnost výroby vitaminu v kůži si osvojili suchozemští obratlovci přibližně před 300 milióny let, kdy se přesunuli z oceánu na souš. Syntéza vitaminu D působením slunečního záření (tedy konkrétně UV záření typu B o vlnové délce 290–315 nm) by měla stačit na pokrytí až 80 % denní potřeby, v závislosti na zeměpisné šířce a ročním období. Každodenní expozice slunečnímu záření v délce cca 15 minut v našich zeměpisných šířkách stačí pro dosažení dostatečných plazmatických koncentrací, přičemž intoxikace tímto mechanismem není možná (10). Po syntéze v kůži cholecalciferol z více než 50 % ukládá do tukové tkáně, která se tak stává fyziologicky jeho důležitou „zásobárnou“. Podle potřeby organismu vitamin D₃ (a obdobně i ergokalciferol přicházející do or-

ganizmu z rostlinné potravy) podléhá hydroxylaci v játrech a ledvinách za vzniku biologicky aktivního metabolitu: 1,25-dihydroxy-vitaminu D, čili kalcitriolu. Hydroxylace je stimulována parathormonem, inhibována hladinou vápníku, fosforu a již vytvořeného kalcitriolu.

V potravě jsou přirozeným zdrojem vitaminu D₃ mořští živočichové, tedy např. losos, makrely, sardinky. Dále jej můžeme nalézt ve vaječném žloutku a játrech. Uměle je vitamin D přidáván do cereálií a mléka.

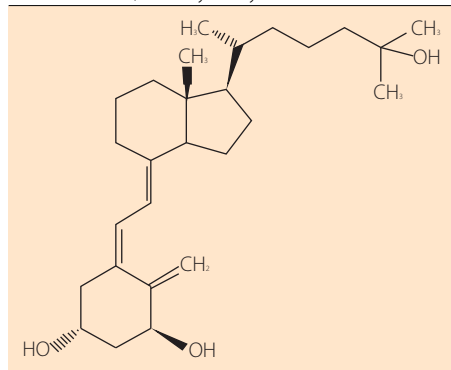
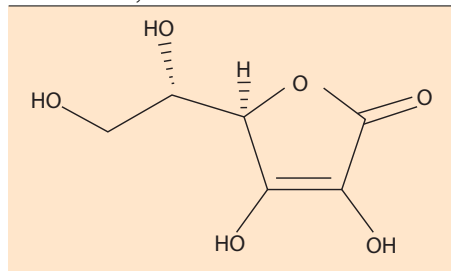
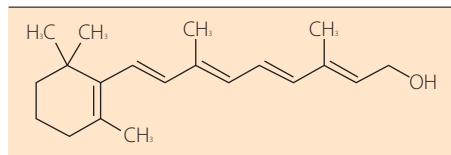
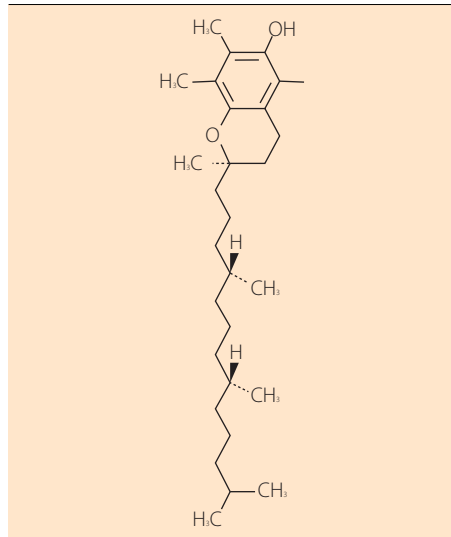
Účinek

Vitamín D plní funkci hormonu i vitaminu. „Klasickou“ funkcí vitaminu D je zvyšovat absorpci vápníku ze střeva. Nedostatek vitaminu D tak vede ke snížení kostní hmoty, osteoporóze, svalové slabosti a zvýšení rizika vzniku fraktur. Receptory pro vitamin D jsou ale roztroušeny téměř ve všech orgánech, nalezneme je např. v mozku, prostatě, tlustém střevě a buňkách imunitního systému. Vitamín D se účastní celé řady klíčových metabolických dějů prakticky v každé jaderné buňce, ať již na endokrinní nebo subcelulární úrovni. Vitamin D funguje i jako imunomodulátor, osoby s nízkou hladinou vitaminu D v observačních studiích častěji trpěly nachlazením a infekcemi horních dýchacích cest (1). Vitamín D výrazně moduluje (ale nesuprimuje) funkci imunitního systému, což může dokladovat nižší riziko vzniku autoimunitních chorob, jako je roztroušená skleróza,

revmatoidní artritida, lupus erythematosus a diabetes mellitus 1. typu u pacientů s nízkou hladinou vitaminu D. Zdá se, že vitamin D rovněž kontroluje genovou expresi pro kontrolu proliferace buněk, což může vysvětlit, proč osoby s vyšší hladinou vitaminu D mají nižší riziko vzniku běžných typů rakoviny... (2, 3). Výskyt svalové slabosti a myalgie, především u pacientů, užívajících statin jako hypolipidemickou léčbu, může rovněž souviset s nižší hladinou vitaminu D u těchto osob. Nízké hladiny vitaminu D byly spojovány rovněž s výskytem hypertrofie levé komory, kongestivním srdečním selháním a chronickým zánětem v cévních stěnách (což může být podkladem akcelerace aterosklerotických změn), vzhledem k tomu, že receptory pro vitamin D jsou lokalizovány na endotelu a hladkých svalových buňkách cévních stěn. Nedostatek vitaminu D v organismu vede rovněž k aktivaci systému renin – angiotenzin – aldosteron, což může mít za následek i zvýšení krevního tlaku (4, 5).

Stanovení (7)

Hladinu vitaminu D lze stanovovat v séru jako hladinu 25 (OH) vitaminu D, především z důvodu delšího poločasu tohoto metabolitu. Za deficitní považujeme hladiny 25 (OH) vitaminu D pod 50 nmol/l, jako insuficientní hladiny mezi 52–72 nmol/l, jako dostatečné (suficientní) hladiny nad 75 nmol/l nebo vyšší. Toxické jsou hladiny přes 375 nmol/l.

Obrázek 1. 1,25-dihydroxy-calcitriol**Obrázek 2.** Kyselina L-askorbová**Obrázek 3.** Axeroftol**Obrázek 4.** Tokoferol

A jaká je optimální hladina vitaminu D? Pravděpodobně dostačující jsou hladiny 100–150 nmol/l (ostatně ke snížení rizika fraktur je zapotřebí hladina alespoň 100 nmol/l).

Předpokládá se, že osob s hladinami vitaminu D v úrovni hladin deficitních bude velké množství. Data ze studie NHANES III (the Third National Health Examination Survey) naznačují, že v USA trpí cca 40 % mužů a 50 % žen deficitem vitaminu D. Velmi nízké hladiny vitaminu D mají přitom ženy, starší osoby, příslušníci národnostních menšin, osoby s hypertenzí, diabe-

tem a dyslipidemií a osoby pobývající přes den převážně v místnostech (vězení, nemocnice, ústavy pro seniory...). Za rizikový faktor nízké hladiny vitaminu D se považuje dlouhodobý pobyt v místnostech v rámci „moderního“ způsobu života, vzdálenost od rovníku a roční období s nízkou úrovní slunečního svitu. Roli hraje i zvýšené používání krémů s UV faktorem, které dramaticky redukuje možnost syntézy vitaminu D v kůži. Rovněž s věkem klesá schopnost syntézy v kůži až o 75 %.

Substituce (2, 7)

Obecným pravidlem je, že po požití 100 IU vitaminu D stoupne hladina 25 (OH) vitaminu D o 2,5 nmol/l. Pro pacienty s deficitem vitaminu D se tedy doporučuje začít bolusovou dávkou 50 tis IU 25 (OH) vitaminu D 1x týdně po dobu 8–12 týdnů. Po dosažení dostatečné hladiny se doporučuje pokračovat denní substituční dávkou 1 000 IU vitaminu D3 nebo aplikací 50 tis IU 1x měsíčně.

Substituce vitaminem D je bezpečná, jednoduchá a levná. K předávkování však může dojít, a to např. při aplikaci cca 10 000 IU vitaminu D3 denně. Předávkování vitaminem D je provázeno nespecifickými příznaky – nauzeou, zvracením, nechutenstvím, zácpou, slabostí, hyperkalcemií a hyperkalcemií s rizikem vzniku ledvinových kamenů.

400 IU = 10 µg vitaminu D

Vitamin D a diabetes

Výrazný deficit vitaminu D je předpokládán u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kde především u žen může dosáhnout až 70 % populace. Z observačních studií byla potvrzena souvislost mezi deficitem vitaminu D a obezitou, poruchou tolerance glukózy a metabolickým syndromem. Předpokládá se, že zvýšené množství tuku v organizmu vede k sekvestraci vitaminu D v tukové tkáni se snížením jeho sérové koncentrace a přímým ovlivněním inzulínové rezistence. Předpokládá se ale i negativní vliv nízkých hladin vitaminu D na snížení sekrece inzulínu. Receptory pro vitamin D jsou přítomny přímo i na B-buňkách pankreatických ostrůvků a jejich funkce ovlivňuje syntézu a sekreci inzulínu (8). Výše zmíněná studie NHANES III prokázala, že u osob s hladinou vitaminu D v úrovni deficitu bylo riziko vzniku diabetu 2. typu dvojnásobné v porovnání s osobami s dostatečnou hladinou vitaminu D. Substituce 800 IU vitaminu D denně v porovnání se substitucí méně než 400 IU/den snížila riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu o třetinu (6). Rovněž další studie prokázaly zlepšení inzulínové senzitivity v průběhu substituce nízkých hladin vitaminu D (až o 21 %) (11), i když

efekt na zlepšení metabolické kompenzace nebyl ohromující. Byla publikována i kazuistika pacienta s bolestivou formou diabetické neuropatie, kdy po úpravě nízké hladiny vitaminu D došlo k ústupu symptomů (9).

Vitamin C

Vitamin C (kyselina L-askorbová) je látka nezbytná k životu a udržení tělesného zdraví, v lidském těle plní vitamin C mnoho důležitých funkcí. Většina zvířat a rostlin si vitamin C dokáže samostatně syntetizovat, pouze člověk, některé druhy primátů, morčata, pstruzi a lososi jsou závislí na přívodu vitaminu C potravou. Z rostlinných zdrojů je na vitamin C velmi bohatý šípek, rakytník, citrusové plody, rajčata, černý rybíz, kiwi a brusinky. Vitamin C je potřebný pro metabolismus aminokyselin, syntézu a dozrávání kolagenu. Nedostatek vitaminu C se proto projevuje menší pevností cévních stěn a zvýšenou krvácivostí, a dále typicky sníženou pevností vazivového aparátu zubu s rizikem vzniku paradentózy. Dále je vitamin C důležitý pro tkáňové dýchání, podporuje vstřebávání železa a podílí se na antioxidační obraně buněk. Doporučená denní dávka vitaminu C je 75 mg/den, u osob ve zvýšeném riziku oxidačního stresu (diabetici!) cca 100 mg/den.

U pacientů s diabetes mellitus se velmi často vyskytuje dysfunkce endotelu. V její patogenезi hraje významnou roli oxidativní stres způsobený expozicí hyperglykemií. Podání antioxidačních látek, jako je kyselina askorbová, blokuje negativní vliv hyperglykemie na rozvoj endotelální dysfunkce v průběhu hyperglykemického clampu u mladých pacientů s diabetes mellitus 1. typu (12). Rovněž u diabetiků 2. typu vedla 6týdenní léčba 1 000 mg kyseliny askorbové/den k významnému poklesu oxidačního stresu po testovacím jídle (13). V jedné randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované, ale počtem pacientů malé studii byl dokonce prokázán pozitivní vliv léčby vitaminem C společně s metforminem na hladinu lačné i postprandiální glykemie a dokonce i úroveň metabolické kompenzace (měřeno jako pokles hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c) (14). Zdá se, že důležitá je hladina kyseliny askorbové v séru. Byla nalezena inverzní korelace hladiny vitaminu C s hodnotou glykovaného hemoglobinu HbA1c a úrovní lačné i postprandiální glykemie. Osoby, které měly významně vyšší hladinu kyseliny askorbové v séru, jedly současně i významně více denních porcí ovoce a zeleniny. Přesný mechanismus působení vitaminu C v tomto smyslu však není jasný (15).

Vitamin A

Vitamin A (axeroftol) je vitamin rozpustný v tucích. Vyskytuje se ve dvou přirozených formách – jako vitamin A1 (retinol) a vitamin A2 (3-dehydroretinol). Zdrojem vitaminu A je α -karoten, β -karoten a lykopen, což jsou oranžová a červená barviva, přítomná například v mrkvi, špenátu, melounu, meruňkách, brokolici, kukuřici, dýni, ale také v rybím tuku, játrech, vaječném žloutku a v menším množství v mléce a tučných rybách. Nejdůležitější zdroj, β -karoten, bývá označován rovněž jako pro vitamin A.

Vitamin A je nutný pro tvorbu zrakového pigmentu rodopsinu; při jeho nedostatku dochází ke vzniku šerosleposti. Vitamin A je také důležitým antioxidantem a je nezbytný pro dozrávání epitelových buněk; jeho nedostatek vede k rohovatění a šupinatění kůže a sklonu k zánětům. Vitamin A rovněž reguluje buněčnou diferenciaci, imunitu a embryogenezi. Regulace mnohobuněčných procesů probíhá modulací genové transkripce přes aktivaci retinolových receptorů.

Retinol byl dlouhodobě zařazován mezi látky s významným antioxidačním působením, ale v poslední době se stále více začíná hovořit i o jeho pro-oxidačním působení. Jedním z mechanismů je i potenciace up-regulace receptorů pro pozdní produkty glykace (RAGE), jejichž aktivace po navázání pozdních produktů glykace vede k uvolnění prozánětlivých cytokinů a tvorbě volných radikálů. V případě pacientů s diabetem, kde je nabídka pozdních produktů glykace zvýšena, potom samozřejmě vyšší exprese těchto receptorů může působit výrazně negativně (16).

Spojení vitaminu a inzulínové senzitivity a obezity ve studiích není konzistentní.

Vitamin E

Jako vitamin E je označována skupina látek, označovaných jako tokoferoly. Patří mezi vitaminy rozpustné v tucích. Vitamin E je důležitý svým antioxidačním působením. Chrání buňky před oxidačním stresem a účinky volných radikálů, proto pomáhá zpomalovat stárnutí a prokazatelně působí i jako prevence proti nádorovému bujení. Má také pozitivní účinky na tvorbu po hlavních buněk a podporuje činnost nervového systému. V organismu se stává součástí membrán, kde brání peroxidaci polyenových kyselin biologických membrán.

Vitamin E je obsažen v oleji z pšeničných klíčků, v másle, mléce, arašídech, sóji a v mase savců.

Suplementace v souvislosti s léčbou diabetu byla studována právě z hlediska intenzivního antioxidačního působení. V experimentu na diabetických krysách byl prokázán příznivý vliv podávání kombinace vitaminu C, E a selenu na zvrácení procesu peroxidace a poškození buněčných membrán. Snížení oxidačního stresu bylo pozorováno i při podávání diety obohacené antioxidačními přípravky (vitamin E, vitamin C, β -karoten) (18).

Závěr

Vitamin D se v současné době stal „hitem“ vědeckých výzkumů v mnoha oblastech medicíny s rozsáhlými výstupy, týkajícími se lidského zdraví. Je zcela evidentní, že vitamin D je důležitým regulátorem metabolických cest spojených s diabetem 2. typu, především úrovně inzulínové rezistence a ovlivnění inzulínové sekrece, stejně tak i úrovně zánětu a rozvoje/progrese kardiovaskulárních komplikací. Z tohoto důvodu je zcela oprávněné nízké hladiny vitaminu D u pacientů s diabetem (ale i u pacientů v riziku vzniku diabetu!) substituovat a pacienty informovat o změně životosprávy, podporující zvýšení hladiny vitaminu D.

Vitamin C se může velmi efektivně uplatnit v eliminaci rizik souvisejících se zvýšeným oxidačním stresem u pacientů s diabetem. Zvýšený přísun vitaminu C lze u diabetiků doporučit, především však formou zvýšení počtu denních porcí ovoce a zeleniny, farmakologicky připravené doplňky jsou vhodné jen v případě zvýšené zátěže – akutní onemocnění, zvýšený stres atd.

V případě vitaminu A substituce není vhodná, lepší je preferovat zvýšený příjem potravin s β -karotenem – neškodným prekurzorem vitaminu A.

Vitamin E je důležitým antioxidačním činidlem a jeho zvýšený příjem ve formě pestré stravy je jistě žádoucí.

„Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL)“

Literatura

1. Council on Science and Public Health Report 4. Appropriate supplementation of vitamin D. American Medical Association, Annual Meeting, Chicago, Illinois; June 2009.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266–281.
3. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. Dermato-Endocrinology 4(2): 183–190; April/May/June 2012.

4. Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008; 122: 1142–1152.
5. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systemic review. Cardiol. 2009; 6: 621–630.
6. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2006; 29: 650–656.
7. Moyad MA. Vitamin D: a rapid review. Urol Nurs. 2008; 28(5): 343–349, 384.
8. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, et al. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. Nutrients 2012; 4: 52–67; doi: 10.3390/nu4010052
9. Bell DSH. Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. Bell DSH. Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. Case Reports in Endocrinology, Volume 2012, Article ID 165056, 3 pages, doi: 10.1155/2012/165056.
10. Skácelová S. Význam vitaminu D pro lidské zdraví. Česká revmatologie 2010; 18(1): 26–40.
11. Snijder M, et al. Vitamin D and diabetes. Diabetologia 2006; 49(1): 217–218.
12. Hoffmann RP, Dye AS, Bauer JA. Ascorbic acid blocks hyperglycemic impairment of endothelial function in adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2012; 13: 607–610.
13. Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, et al. Effect of vitamin C supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetic patients. Pakistan Journal of Biological Sciences 2011; 14(19): 900–940.
14. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. Advances in Pharmacological Sciences; 2011; doi: 10.1155/2011/195271.
15. Carter P, Geay LJ, Talbot D, et al. Fruit and vegetable intake and the association with glucose parameters: a cross-sectional analysis of the Let's Prevent Diabetes Study. European Journal of Clinical Nutrition 2013; 67: 12–17.
16. Gelain DP, de Bittencourt Pasquali MA, Caregnato FF, et al. Vitamin A (retinol) up-regulates the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) through p38 and Akt oxidant-dependent activation. Toxicology 2011; 289: 38–44.
17. Sokmen BB, Basaraner H, Yanardac R. Combined effects of treatment with vitamin C, vitamin E and selenium on the skin of diabetic rats. Hum Exp Toxicol published online 2 August 2012, DOI: 10.1177/0960327112454897.
18. D'Orazio N, Gammone MA, Gemello E, et al. Marine Bioactives: Pharmacological Properties and Potential Applications against Inflammatory Diseases. Mar. Drugs 2012; 10: 812–833; doi: 10.3390/md10040812.

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2013

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
pavlina.piřhova@fnmotol.cz

