

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
Endokrinologijos klinika

Raminta Miežytė

**Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu vitamino D koncentracijos
kraujyje sąsajos su lėtinėmis ligos komplikacijomis bei
glikemijos kontrole**

MAGISTRO DIPLOMINIS DARBAS
(Medicina)

Mokslinis vadovas:
Dr. Lina Radzevičienė

Kaunas, 2016

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	4
INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	5
SANTRUMPOS.....	6
SĄVOKOS.....	7
1. ĮVADAS.....	8
2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	9
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
3.1 Cukrinio diabeto komplikacijos ir glikemijos kontrolė.....	9
3.2 Vitamino D trūkumas.....	10
3.3 Vitamino D sąsajos su cukrinio diabeto komplikacijomis ir glikemijos kontrole.....	11
4. TYRIMO METODIKA.....	12
5. REZULTATAI.....	16
6. REZULTATŲ APTARIMAS.....	22
7. IŠVADOS.....	24
8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	25
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	26
PRIEDAI	31

SANTRAUKA

R. Miežytė. „Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu vitamino D koncentracijos kraujyje sąsajos su lėtinėmis ligos komplikacijomis bei glikemijos kontrole“/ mokslinis vadovas – dr. L. Radzevičienė.

Tyrimo tikslas. Įvertinti sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu (CD) vitamino D koncentraciją kraujyje ir sąsajas su lėtinėmis ligos komplikacijomis bei glikemijos kontrole.

Tyrimo uždaviniai. Sergantiems 1 tipo CD nustatyti vitamino D koncentraciją kraujyje, įvertinti glikemijos kontrolę su lėtinėmis šios ligos komplikacijomis ir be jų, bei nustatyti ryšį tarp vitamino D koncentracijos kraujyje, lėtinių ligos komplikacijų ir glikemijos kontrolės.

Tyrimo metodika. Tyrime dalyvavo 143 sergantieji 1 tipo CD. Atlikti antropometriniai matavimai, ištirta albuminurija paros šlapime, paimtas kraujas biocheminių tyrimų (kreatinino, albumino, vitamino D) ištyrimui, įvertinta glikemijos kontrolė glikozilintu hemoglobinu (HbA1c). Patikslintos CD komplikacijos. Tiriamieji užpildė klausimynus apie CD ir diabetinę neuropatiją.

Rezultatai. Sergančiųjų 1 tipo CD vidutinė vitamino D koncentracija kraujyje – 36,62pmol/l. Vitamino D deficitas (VDD) nustatytas 25,2 proc. pacientų. Ryšio tarp tiriamųjų amžiaus, lyties, CD trukmės, kūno masės indekso, HbA1c, diabetinės retinopatijos ir vitamino D neradome. Esant VDD, nustatyta padidėjusi išsivystymo rizika diabetinės polineuropatijos (ŠS=3,14; 95proc. PI 1,09–9,04; p=0,034), nefropatijos (ŠS=3,43; 95proc. PI 1,47–7,96; p=0,004), daugybinių ligos komplikacijų (ŠS=7,58; 95proc. PI 1,87–30,67; p=0,005). 88 proc. tiriamųjų nustatyta nepakankama glikemijos kontrolė (HbA1c >7 proc.), reikšmingų sąsajų tarp glikemijos kontrolės ir diabetinių komplikacijų neradome.

Išvados. Visiems tirtiems sergantiems pirmo tipo cukriniu diabetu nustatytas nepakankamas vitamino D kiekis, 25,2 proc. tirtųjų turėjo vitamino D deficitą. Tik 12 proc. tiriamųjų nustatyta gera glikemijos kontrolė. Reikšmingo skirtumo tarp pacientų su lėtinėmis diabeto komplikacijomis ir be jų, vertinant glikemijos kontrolę, nenustatyta. Tiriamiesiems, kurių vitamino D koncentracija kraujyje buvo <25 pmol/l, rizika išsivystyti diabetinei polineuropatijai padidėja 3,1 karto, diabetinės nefropatijos išsivystymo rizika padidėja 3,4 karto, daugybinių lėtinių ligos komplikacijų išsivystymo rizika padidėja 7,6 karto, palyginus su tais, kurių vitamino D koncentracija kraujyje buvo ≥25 pmol/l. Reikšmingų sąsajų tarp vitamino D koncentracijos kraujyje ir glikemijos kontrolės nenustatyta.

Praktinės rekomendacijos Visiems sergantiems 1 tipo CD rekomenduojama iširti vitamino D koncentraciją kraujo serume, o esant nepakankamam jo kiekiui, papildomai skirti vitamino D preparatų siekiant atitolinti lėtinės ligos komplikacijas.

Raktažodžiai: 1 tipo cukrinis diabetas, vitamino D deficitas, lėtinės diabeto komplikacijos

SUMMARY

R. Miezyte. “Vitamin D deficiency association with microvascular complications and glycemic control in type 1 diabetic patients”/ scientific research supervisor – MD, PhD L. Radzeviciene.

The aim of the research. To determine vitamin D levels in the blood in patients with type 1 diabetes and to evaluate the associations of vitamin D with microvascular complications and glycemic control.

The tasks of the research. To determine vitamin D levels in the blood in type 1 diabetic patients, to evaluate glycemic control in patients with and without chronic diabetes complications, and to evaluate the associations of vitamin D with microvascular complications and glycemic control.

Methodology of the research. The study enrolled 143 patients with type 1 diabetes. All subjects carried out anthropometric measurements. Urinary albumin excretion, blood test (creatinine, albumin, vitamin D) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were evaluated, all complications of diabetes were revised. Patients were asked to complete questionnaires about diabetes and diabetic neuropathy.

Results. In patients with type 1 diabetes average vitamin D level was 36.6 pmol/l. Vitamin D deficiency was found in 25.2% patients with type 1 diabetes. Age, sex, duration of disease, body mass index (BMI), HbA1c, diabetic retinopathy – were no different comparing with vitamin D levels. Vitamin D deficiency was associated with diabetic polyneuropathy (OR=3.14; 95% CI 1.09–9.04, p=0.034), diabetic nephropathy (OR=3.43; 95% CI 1.47–7.96, p=0.004) and multiple diabetes complications (OR=7.58; 95%, CI 1.87–30.63, p=0.005). We found poor glycemic control in 88% diabetic patients. There were no statistically significant differences between HbA1c and diabetes complications.

Conclusion. Vitamin D insufficiency was found for all type 1 diabetic patients, 25.2 % of patients had vitamin D deficiency. Good glycemic control was found for only 12% of patients. There was no statistically significant difference between HbA1c and diabetes complications. The risk of developing diabetic polyneuropathy increases 3.1 times, diabetic nephropathy – 3.4 times, multiple complications – 7.6 times for the patients with vitamin D deficiency (<25 pmol/l) comparing with those who have higher vitamin D concentration(≥25 pmol/l). No significant difference was found between vitamin D level and glycemic control.

Practical recommendations. It is recommended to investigate vitamin D level for all type 1 diabetic patients and to give vitamin D analogues if it is insufficient in order to stave off chronic diabetes complications.

Keywords: type 1 diabetes, vitamin D deficiency, chronic diabetes complications

INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Leidimą tyrimui atlikti 2013-03-13 išdavė Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas, leidimo Nr. BE 2-16. Vėliau papildomai į tyrimą įtraukus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) ligoninės Kauno klinikų (KK) Akių ligų klinikoje atliekamus tyrimus, 2014-01-07 gautas Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto pritarimas biomedicininio tyrimo papildymui Nr. P1-162/2013.

SANTRUMPOS

CD – cukrinis diabetas

HbA1c – glikozilintas hemoglobinas

VDR – vitamino D receptoriai

VDD – vitamino D deficitas

LSMU – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

KK – Kauno klinikos

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

DR – diabetinė retinopatija

DN – diabetinė nefropatija

DPN – diabetinė polineuropatija

VDR – vitamino D receptoriai

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

DCCT – diabeto komplikacijų ir kontrolės tyrimas

DEPAC – naujai įstojusių Europos Sąjungos šalių diabeto ekspertų tyrimas

NHANES – Nacionalinis sveikatos ir mitybos analizės tyrimas

EURODIAB – Tarptautinės diabeto studijos atliktas cukrinio diabeto komplikacijų tyrimas

JK – Jungtinė karalystė

GFG – glomerulų filtracijos greitis

VITAL – vitamino D ir Omega-3 polinesočiųjų riebiųjų rūgščių

AKS – arterinis kraujo spaudimas

KMI – kūno masės indeksas

EKG – elektrokardiograma

SN – standartinis nuokrypis

χ^2 – chi-kvadrato kriterijus

ŠS – šansų santykis

PI – pasikliautinis intervalas

p – paklaidos tikimybės reikšmė

n – tiriamųjų skaičius

SAVOKOS

Cukrinis diabetas – įvairių paveldimų bei įgytų priežasčių sukeltas medžiagų apykaitos sutrikimas, kai dėl insulino gamybos, sekrecijos pakitimų ir audinių atsparumo insulinui, ar dėl abiejų priežasčių, sutrinka angliavandenių, baltymų ir riebalų medžiagų apykaita, todėl atsiranda lėtinė hiperglikemija bei daugelio organų (akių, nervų, inkstų, širdies ir kraujagyslių) ilgalaikis pažeidimas arba disfunkcija (Pasaulio sveikatos organizacija (PSO), 1999).

Pirmo tipo cukrinis diabetas – išsivysto dėl autoimuninės organizmo reakcijos, kuomet suardomos insulina išskiriančios kasos β ląstelės ir pasireiškia visiškas ar dalinis insulino trūkumas.

Diabetinė retinopatija (DR) – tai CD komplikacija, kai stebimas tinklainės kraujagyslių pažeidimas, dėl lėtinės hiperglikemijos. DR yra viena iš dažniausių regėjimo sutrikimų ir aklumo priežasčių suaugusiesiems.

Diabetinė nefropatija (DN) – tai CD komplikacija, kuriai būdingas glomerulų pažeidimas (nedidelė albuminurija, vėliau progresuojanti į labai padidėjusią albuminuriją), arterinė hipertenzija bei progresuojantis inkstų funkcijos sutrikimas.

Diabetinė polineuropatija (DPN) – tai CD diabeto komplikacija, kuriai būdingas nervų pažeidimas ir funkcijos sutrikimas. Galimas įvairių nervų pažeidimas, tačiau dažniausiai diagnozuojama distalinė simetrinė sensorinė polineuropatija, rečiau autonominė neuropatija ar įvairios mononeuropatijos.

1. ĮVADAS

Cukrinis diabetas yra viena aktualiausių visuomenės sveikatos problemų. Pastaraisiais metais sergamumas šia liga sparčiai auga. CD 2015 m. sirgo 415 milijonų pasaulio gyventojų, manoma, kad 2040 m. pacientų skaičius sieks net 642 milijonus [1]. 1 tipo CD, nustatomas 5–10 proc. visų sergančiųjų diabetu, ši liga dažniausiai išsivysto dėl autoimuninės organizmo reakcijos, kuomet suardomos insulina išskiriančios kasos β ląstelės ir pasireiškia visiškas ar dalinis insulino trūkumas [2]. 1 tipo CD dažniausiai diagnozuojamas vaikams, paaugliams ar jauniems suaugusiesiems. Ligos pradžia staigi ir netikėta, išryškėja bendras silpnumas, dažnas šlapinimasis, troškulys, staigus svorio kritimas, blogėjantis regėjimas, nuolatinis nuovargis, gydymui būtina kasdieninė intensyvi insulino terapija, dieta, fizinis aktyvumas ir reguliarus gliukozės kiekio kraujyje matavimas [1]. Ilgainiui, ypač esant blogai glikemijos kontrolei, išsivysto mikrokraujagyslinės komplikacijos: retinopatija, nefropatija ir polineuropatija [3]. Manoma, kad diabetinių komplikacijų vystymuisi įtakos gali turėti ir vitaminas D [4].

Vitaminas D (kalciferolis) – tai riebaluose tirpus vitaminas, natūraliai sintetinamas odoje veikiant ultravioletiniams beta spinduliams, bei gaunamas iš gyvūninės kilmės maisto ar augalinių šaltinių. Kalciferolis dalyvauja kaulų ir mineralų apykaitoje, reguliuodamas kofermento sudėtyje vykstančius procesus bei yra atsakingas už ląstelių dauginimąsi ir diferenciaciją [5]. Vitaminas D yra genų transkripcijos reguliatorius, kuris veikia per vitamino D receptorių (VDR), esančius beveik visuose žmogaus organizmo audiniuose [6]. Manoma, kad vitamino D trūkumas svarbus daugeliui ligų ir patologinių būklių – onkologiniams susirgimams, širdies ir kraujagyslių, autoimuninėms bei infekcinėms ligoms, CD ir jo komplikacijoms [4].

Kalciferolio atsargas organizme atspindi neaktyvaus vitamino D apykaitos metabolito – kalcidiolio (25(OH)D) kiekis kraujyje. Pasaulyje maždaug 1 milijardui įvairių amžiaus grupių bei tautybių žmonių, nustatomas nepakankamas vitamino D kiekis [7, 8, 9]. Pagrindiniai rizikos veiksniai – vyresnis amžius, nutukimas, tamsaus gymio oda, uždara sezoninė apranga, netinkama mityba [10]. Esant vitamino D trūkumui pasireiškia sunkesnė 1 tipo CD eiga, didesnė komplikacijų atsiradimo rizika, blogesnė glikemijos kontrolė [11]. Mūsų atlikto tyrimo tikslas buvo įvertinti sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu vitamino D koncentraciją kraujyje ir sąsajas su lėtinėmis ligos komplikacijomis bei glikemijos kontrole.

2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Įvertinti sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu vitamino D koncentraciją kraujyje ir sąsajas su lėtinėmis ligos komplikacijomis bei glikemijos kontrole.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti vitamino D koncentraciją kraujyje sergantiesiems 1 tipo cukriniu diabetu.
2. Įvertinti glikemijos kontrolę sergantiesiems 1 tipo cukriniu diabetu su lėtinėmis šios ligos komplikacijomis ir be jų.
3. Nustatyti ryšį tarp vitamino D koncentracijos kraujyje, lėtinių ligos komplikacijų ir glikemijos kontrolės.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

Cukrinis diabetas – tai lėtinė metabolinė liga plačiai paplitusi visame pasaulyje. Daugiausia CD sergančių pacientų nustatoma Kinijoje – 109,6 mln., antrą vietą pagal sergančiųjų skaičių užima Indija – 69,2 mln., trečią – Jungtinės Amerikos Valstijos (JAV) – 23,9 mln. [1]. Lietuvoje, remiantis higienos instituto duomenimis, 2014 m. CD sirgo beveik 100 tūkst. žmonių, iš jų 7 tūkst. – 1 tipo CD [11].

3.1 Cukrinio diabeto komplikacijos ir glikemijos kontrolė

Diabeto komplikacijų ir kontrolės tyrimas (DCCT) nustatė, jog taikant intensyvią insulino terapiją ir griežtą glikemijos kontrolę ženkliai atitolinamas bei sumažinamas lėtinių komplikacijų išsivystymo dažnis [12]. Dažni glikemijų svyravimai blogina gyvenimo kokybę, padidina mirties riziką [13], sergant 1 tipo CD trumpesnė gyvenimo trukmė, lyginant su sveikais žmonėmis [14, 15]. Lietuvoje siekiant įvertinti cukrinio diabeto kontrolę buvo iširti 572 pacientai sergantys 1 ir 2 tipo CD, jų vidutinis HbA1c buvo 7,37 proc. Gera glikemijos kontrolė (HbA1c <7 proc.) nustatyta pusei tiriamųjų, trečdalis pacientų – HbA1c buvo 7–9 proc., 13 proc. sergančiųjų – >9 proc. [16]. Brazilijos mokslininkų atlikto tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 6671 CD sergantis pacientas, nepakankama glikemijos kontrolė

(HbA1c >7proc.) nustatyta 76 proc. tiriamųjų. Pastebėta, kad HbA1c >7proc. buvo kur kas dažnesnis tarp 1 tipo CD sergančiųjų (90 proc.), lyginant su 2 tipo CD pacientais (73 proc.) [17]. Neseniai atliktame tyrime palyginta 19 pasaulio šalių, 324501 pacientų sergančių 1 tipo CD, glikemijos kontrolė. Rezultatai parodė, kad glikemijos kontrolė viršija gairėse nurodomas rekomendacijas. Vidutinis HbA1c kiekis įvairiose šalyse svyravo nuo 7,4 proc. iki 9,4 proc. [18].

Ilgėjant ligos trukmei, esant blogai glikemijos kontrolei didėja lėtinių CD komplikacijų išsivystymo rizika [3]. Atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenys rodo, kad glikemijos svyravimai didina mikrokraujagyslinių ir makrokraujagyslinių komplikacijų riziką bei mirtingumą sergantiesiems 1 ir 2 tipo CD [19].

2014 m. Lietuvoje atliktas mokslinis tyrimas, kuriame dalyvavo 315 sergančiųjų CD, parodė, kad mikrokraujagyslinės komplikacijos kur kas dažnesnės sergantiesiems 1 tipo CD, lyginant su 2 tipo CD. Daugumai pacientų diagnozuota diabetinė polineuropatija (80,7 proc.), daugiau nei pusei nustatyta diabetinė retinopatija (64,2proc.), bei pusei tiriamųjų – nefropatija (51,6 proc.) [20].

Naujai įstojusių Europos Sąjungos šalių diabeto ekspertų (DEPAC) atliktame tyrime, kuriame dalyvavo beveik vienuolika tūkstančių CD sergančių pacientų iš centrinės bei rytų Europos, 1 tipo CD sudarė 22,9 proc. tiriamųjų. Dažniausia mikrokraujagyslinė CD komplikacija – diabetinė retinopatija (40,9 proc.), trečdaliui tiriamųjų nustatyta polineuropatija (31,2 proc.), bei nefropatija (27,8 proc.) [21].

3.2 Vitamino D trūkumas

Vitamino D trūkumas kasmet nustatomas vis daugiau pasaulio gyventojų [7, 8, 9, 22, 23]. Nėra vieningos nuomonės, koks kalciferolio kiekis žmogaus organizme yra pakankamas, o kada pasireiškia trūkumas. Dažniausiai vitamino D trūkumas diagnozuojamas, kai 25(OH)D kiekis kraujyje <30ng/ml (t. y. 75 nmol/l), šiuo rodikliu remiasi Endokrinologijos draugija, Nacionalinis osteoporozės fondas, Tarptautinis osteoporozės fondas, Amerikos geriatrijos draugija [24–27]. Tuo tarpu, JAV Nacionalinės mokslų akademijos Medicinos institutas 2011 m. paskelbė šias rekomendacijas: vitamino D trūkumas nustatomas asmenims, kurių 25(OH)D koncentracija kraujyje <20ng/ml (t. y. 50 nmol/l) [28]. Mokslininkai atlikdami tyrimus taiko skirtingus metodus, remdamiesi skirtingomis rekomendacijomis suskirsto tiriamuosius į grupes ir pateikia įvairius rezultatus apie vitamino D trūkumą.

Lietuvoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 202 abiturientės, vidutinė 25(OH)D koncentracija kraujo serume – 15,72±7,17 ng/ml. Vitamino D trūkumas (25(OH)D <20 ng/ml) nustatytas 73,8 proc. tiriamųjų, nepakankamumas (25(OH)D 20–30 ng/ml) – 22,8 proc., o pakankamas kiekis (25(OH)D >30

ng/ml) – vos 3,4 proc. merginų.[23] Tai rodo, jog Lietuvoje, kaip ir daugelyje pasaulio valstybių vitamino D trūkumas būdingas didžiajai populiacijos daliai [7, 8, 9].

Vertinant vitamino D sąsajas su CD, nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis kalciferolio kiekis vaikams sergantiems 1 tipo CD, lyginant su sveikais vaikais [19]. Gorham'o ir kitų JAV mokslininkų atliktame tyrime nustatyta suaugusiųjų sergančių 1 tipo CD, vidutinė vitamino D koncentracija (62,2 nmol/l) buvo reikšmingai mažesnė lyginant su kontroline grupe (72,5 nmol/l), kurią sudarė sveiki suaugusieji [29]. Kinijos mokslininkų 2016 m. pateiktoje metaanalizėje lygintas 1 tipo CD ir 2 tipo CD pacientų vitamino D kiekis su kontroline sveikų žmonių grupe. Rezultatai parodė, kad abiejų CD grupių tiriamieji turėjo reikšmingai mažesnę vitamino D kiekį kraujo serume lyginant su kontroline grupe [30].

3.3 Vitamino D sąsajos su cukrinio diabeto komplikacijomis ir glikemijos kontrole

Pastaruoju metu mokslinėje literatūroje pateikiama vis daugiau mokslinių tyrimų, kuriuose analizuojamos vitamino D trūkumo sąsajos su CD bei jo komplikacijomis. Manoma, kad kalciferolio trūkumas skatina diabetinės retinopatijos vystymąsi [31]. JAV mokslininkai atliko eksperimentinį tyrimą su pelėmis, kurioms dideliu deguonies kiekiu buvo sukelta retinopatija. Skiriant joms gydymą kalciferoliu pastebėta, jog sumažėja tinklainės kraujagyslių neovaskuliarizacija, lyginant su kontroline grupe [32]. Turkijoje atliktame moksliniame tyrime, kuriame dalyvavo 66 CD sergantys pacientai, buvo nustatytas atvirkštinis ryšys tarp DR sunkumo, neovaskuliarizacijos ir 1,25(OH)₂D₃ koncentracijos kraujo serume. Esant pažengusiai DR, nustatytas mažesnis vitamino D kiekis lyginant su pradinėmis šios ligos stadijomis [31]. Panašūs rezultatai, patvirtinantys, vitamino D hipovitaminozės svarbą DR vystymuisi, gauti Kinijoje ištyrus 2 tipo CD sergančius pacientus [33] ir Japonijoje – 1 tipo CD sergančiuosius [34]. Korėjoje 2008-2012m. atliktas Nacionalinis sveikatos ir mitybos analizės tyrimas (NHANES), kuriame dalyvavo 18363 pacientai, vyresni nei 40 metų. Palyginus sergančiųjų CD vitamino D kiekį ir DR sunkumą, vyrų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas atvirkštinis ryšys tarp 25(OH)D koncentracijos kraujo serume su įvairaus sunkumo DR, moterų grupėje – statistiškai reikšmingo ryšio nerasta [35]. JAV mokslininkai atlikę trečią Nacionalinį sveikatos ir mitybos analizės tyrimą (NHANES III), pateikė priešingus rezultatus, jie statistiškai reikšmingo ryšio tarp DR sunkumo ir 25(OH)D kiekio kraujo plazmoje nenustatė [36]. Tarptautinės diabeto studijos (EURODIAB) atliktas CD komplikacijų tyrimas neparodė reikšmingų duomenų, apie vitamino D trūkumo įtaką DR vystymuisi [37]. Vienas naujausių tyrimų, vertinęs sąsajas tarp vitamino D trūkumo ir DR bei makulopatijos išsivystymo buvo atliktas Jungtinėje Karalystėje (JK). Ištyrus 657 sergančiuosius 1 ir 2 tipo CD,

statistiškai reikšmingų sąsajų tarp vitamino D trūkumo ir DR bei makulopatijos išsivystymo taip pat nenustatė [38]. Duomenys dėl vitamino D ir DR nėra vienareikšmiai, todėl reikalingi tolimesni tyrimai.

Atlikta nemažai mokslinių tyrimų, kurie pateikia duomenis apie vitamino D trūkumo įtaką diabetinės nefropatijos vystymuisi [39]. JAV mokslininkai, siekdami išsiaiškinti sąsajas su DN atsiradimu bei progresavimu, ištyrė 25(OH)D ir 24,25-dihydroxyvitamino D kiekį kraujo plazmoje 1193 sergančiam 1 tipo CD. Nustatė, kad asmenims, kurių vitamino D koncentracija kraujyje <20 ng/ml, yra 65 proc. didesnė rizika didelės albuminurijos išsivystymui. Ryšio tarp vitamino D metabolitų ir sumažėjusio glomerulų filtracijos greičio (GFG) nenustatė [40]. Eksperimentiniai tyrimai parodė, jog VDR ir vitaminas D pasižymi inkstus apsaugančiu poveikiu, pacientams sergantiems DN [41]. Mokslininkai tirdami peles, nustatė, kad vitaminas D aktyvina podocitus, kurie yra svarbūs apsaugant inkstus nuo diabetinio pažeidimo [42]. Olandijoje atliktame dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame, vitamino D ir Omega-3 polinesočiųjų riebiųjų rūgščių (VITAL) klinikiniame tyrime, pacientams sergantiems 2 tipo CD su didele albuminurija 24 savaites buvo skirtas vitamino D analogas parikalцитolis. Gauti duomenys parodė, kad pacientams su DN skiriant po 2 µg parikalцитolio kasdien, reikšmingai sumažėjo arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir albuminurija [43]. Panašų tyrimą atlikę Danijos mokslininkai, skirdami parikalцитolį, nustatė 18 proc. sumažėjusią albuminuriją [44]. 2001–2006m. atliktas NHAHES tyrimas, kuriame dalyvavo 1216 pacientų. Vitamino D trūkumas nustatytas 48,9 proc. tiriamųjų, nepakankamumas – 36,6 proc. Įvertinus rasės, amžiaus, lyties bei kitų rodiklių įtaką, gauta statistiškai reikšminga atvirkštinė priklausomybė tarp vitamino D nepakankamumo ir DN išsivystymo [45].

Dažniausia CD komplikacija – diabetinė polineuropatija, pasireiškia 60–70 proc. sergančių CD pacientų, pusei iš jų sukeldama skausmą, kuris ženkliai pablogina gyvenimo kokybę [46]. Atlikti keli moksliniai tyrimai, kurie pateikia duomenis apie vitamino D analgetinį poveikį esant DPN [47, 48].

JAV 2001–2004m. atliktas Nacionalinis sveikatos ir mitybos analizės tyrimas NHANES, kuriame dalyvavo 591 CD sergantis pacientas. Ieškota sąsajų tarp vitamino D nepakankamumo (<30 ng/ml) ir DPN. Įvertinus demografinius rodiklius, nutukimą, gretutines ligas, dėl DPN vartojamus medikamentus, diabeto trukmę ir glikemijos kontrolės įtaką, nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys, rodantis, jog vitamino D nepakankamumas du kartus padidina galūnių tirpimo ir parestezijų atsiradimo riziką [49]. Panašūs rezultatai gauti Prancūzijoje, atlikus prospektyvinį stebėjimo tyrimą, apimantį 111 pacientų [50]. Alamdari su kolegomis, tyręs sergančiuosius CD, ieškojo sąsajų tarp vitamino D kiekio ir diabetinės periferinės neuropatijos. Pacientams, kuriems diagnozuota DPN nustatytas reikšmingai mažesnis vitamino D kiekis, nors rasta daugiau VDR, lyginant su sergančiais CD be DPN [51]. Irano

mokslininkai ieškodami sąsajų tarp vitamino D ir DPN, nustatė statistiškai reikšmingą ryšį tarp vitamino D koncentracijos ir nervo laidumo greičio. Kraujo plazmoje 1ng/ml padidėjus vitamino D koncentracijai – 2,2 proc. sumažėja nervo laidumo sutrikimų [52].

Manoma, kad vitaminas D gali įtakoti glikemijos kontrolę sergant CD. Lenkijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 1 tipo CD sergantys suaugusieji, ieškota sąsajų tarp vitamino D trūkumo ir glikemijos kontrolės. Rezultatai parodė atvirkštinį ryšį tarp vitamino D trūkumo ir HbA1c [53].

Irano mokslininkai ištyrę 2 tipo CD sergančius pacientus nustatė reikšmingai mažesnę vitamino D kiekį kraujo serume, o pacientams su bloga glikemijos kontrole hipovitaminozė pasireiškė kur kas dažniau [54].

4. TYRIMO METODIKA

Šis tyrimas yra tarptautinio projekto InterDiane dalis. Tyrimas atliktas LSMU Endokrinologijos institute, LSMU KK Akių ligų ir Endokrinologijos klinikose, gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą.

Tyrimo imties tūris apskaičiuotas remiantis moksliniu tyrimu, vertinančiu vitamino D kiekį 367 asmenims žiemos periodu, nustatytas vitamino D koncentracijos kraujyje vidurkis $17,5 \pm 6$ ng/ml [55]. Esant 95 proc. ($p=0,05$) patikimumui, apskaičiuotas imties tūris, kurį turėtų sudaryti 141 tiriamasis.

Tyrime sutiko dalyvauti 143 pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą, pasirašius informuoto asmens sutikimo formą.

Pacientai atrinkti naudojant šiuos kriterijus: vyresni nei 18 metų vyrai ir moterys, sergantys 1 tipo CD. Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai: GFG <30 ml/min, terminalinė inkstų nepakankamumo stadija, atsisakymas atlikti kurį nors tyrimą ar procedūrą, CD trukmė mažesnė nei vieneri metai.

Tiriamieji buvo paprašyti užpildyti specialų klausimyną apie CD, ligos nustatymo datą, esamas diabetines komplikacijas, gydymą, glikemijos kontrolę, paskutinę HbA1c reikšmę (ne vėlesnę nei 3 mėnesiai) (1 priedas), taip pat – diabetinės neuropatijos klausimyną, siekiant įvertinti diabetinės neuropatijos sunkumą, patiriamo neuropatinio skausmo pobūdį (2 priedas).

Pacientams atlikti antropometriniai matavimai. Kūno masė matuota medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis 100 gramų tikslumu. Tiriamieji prieš tai buvo 12 valandų nevalgę, sveriami be batų, tik su apatiniais rūbais. Ūgis matuotas standartiniu vertikaliuoju ūgio matuokliu, tiriamiesiems stovint suglaustomis pėdomis, be batų, kulnais, nugara bei sėdmenimis remiantis į

matuoklį, galvą laikant statmenai kūno padėčiai, laisvais nuleistomis rankomis, giliai įkvėpus. Matavimo tikslumas 0,1 cm. Apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI) = kūno masė (kg)/ūgis (m²).

Įvertinta širdies ir kraujagyslių sistema: AKS matavimas, registruota elektrokardiograma (EKG). AKS matuotas sėdinčiam (ranka sudaro 45° kampą liemeniui) ar gulinčiam pacientui, prieš tai ne mažiau kaip 10 minučių ramiai sėdėjus, gulėjus, nevalgius, nerūkius, nesinervinus. Manžetė uždedama žąsto vidurinėje dalyje, širdies aukštyje, visiškai išspaudus iš jos orą, 1–2 min laikoma uždėta, nepučiant į ją oro, kol prisitaiko kraujagyslės ir nervai. AKS matuotas abiejose rankose po 3 kartus iš eilės, vertintas aritmetinis vidurkis.

Visiems tiriamiesiems nuo 2014 m. spalio mėnesio iki 2015 m. balandžio mėnesio ištirta vitamino D koncentracija kraujo serume. Kraujo mėginys imtas ryte, tiriamajam prieš tai 12 valandų nevalgius ir nevartojus jokių medikamentų. Vitamino D koncentracija nustatyta kraujo serume radioimuniniu metodu gama skaitikliu „Berthol“ aparatu (Vokietija), naudojant „25OH-Vitamin D total-RIA-CT“ reagentų rinkinį. Šio rinkinio vertinimo kriterijai: vitamino D deficitas kai <25,0 pmol/l, nepakankamas kiekis 25,0–75,0 pmol/l, pakankamas kiekis 75–300 pmol/l, galimas toksinis poveikis >300 pmol/l. Kadangi visų tiriamųjų vitamino D kiekis buvo per mažas, suskirstėme juos pagal vitamino D koncentraciją kraujyje į dvi grupes. Vieną grupę sudarė sergantieji 1 tipo CD, kuriems yra vitamino D deficitas, šio vitamino koncentracija kraujyje <25,0 pmol/l, kita grupė sudaryta iš tiriamųjų, kurių vitamino D kiekis yra nepakankamas, jo koncentracija kraujyje ≥25 pmol/l.

Glikemijos kontrolę vertinome pagal glikozilinto hemoglobino tyrimą. Tiriamiesiems, kurių HbA1c buvo ištirtas daugiau nei prieš tris mėnesius, papildomai atlikome HbA1c tyrimą DCA 2000 aparatu. Normalus lygis HbA1c buvo 4–6 proc. (20 mmol/mol–42 mmol/mol). Kai HbA1c ≤ 7 proc. vertinome kaip gerą glikemijos kontrolę, esant HbA1c >7 proc., vertinome, kaip nepakankamą glikemijos kontrolę.

DN įvertinimui atlikti šie tyrimai: kreatininas (normos ribos: 39–91 μmol/l), albumino koncentracija kraujyje (normos ribos: 61–79 g/l) bei albuminurija paros šlapime.

Albumino ekskrecija paros šlapime buvo vertinta [56]:

- <30 (mg/24 val.) – normali arba šiek tiek padidėjusi;
- 30–300 (mg/24 val.) – vidutiniškai padidėjusi;
- >300 (mg/24 val.) – labai padidėjusi albuminurija.

Visiems pacientams GFG buvo apskaičiuotas pagal 2009 m. CKD-EPI (*angl.* – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formulę [57]. GFG vertinimas: >90 ml/min./1,73m² – normalus arba didelis; 60–89 ml/min./1,73m² – šiek tiek sumažėjęs (palyginus su jaunų suaugusių žmonių rodmenimis); 45–59 ml/min./1,73m² – šiek tiek arba vidutiniškai sumažėjęs; 30–44 ml/min./1,73m² –

vidutiniškai arba labai sumažėjęs; 15–29 ml/min./1,73m² – labai sumažėjęs, <15 ml/min./1,73m² – galutinis inkstų nepakankamumas [57].

Visi tiriamieji konsultuoti gydytojo oftalmologo, tirti biomikroskopijos ir biomikrooftalmoskopijos metodais, atliktos akių dugnų nuotraukos, naudojant skaitmeninę nemidriatinę automatinę akies dugno kamerą AFC-230, NIDEK, Japonija. Akių pakitimai analizuoti naudojant Tarptautinę DR klasifikaciją, pagal kurią diabetinė DR skirstoma į neproliferacinę DR (lengva, vidutinio sunkumo, sunki), proliferacinę DR ir diabetinę makulos edemą (lengva, vidutinio sunkumo, sunki) [58, 59].

Diabetinės periferinės neuropatijos objektyvus įvertinimas atliktas įprastiniais kasdieninėje klinikinėje praktikoje naudojamais metodais:

- spaudimo pojūčio testas atliktas Semmes-Weinstein 10g monofilamentu tiriant keturias specialias kiekvienos pėdos sritis, monofilamentą spaudžiant kol sulinksta, tiriamajam užsimerkus. Kiekviena sritis tirta tris kartus, jei pacientas jautė bent du iš trijų prisilietimų toje pačioje srityje, vertinta, kad apsauginiai mechanizmai nesutrikę.
- temperatūrinių jutimų slenkstis vertintas Tip-Therm lazdele, kurios vienas galas metalinis (šaltesnis), kitas plastikinis (šiltesnis). Liesti nugariniai pėdų paviršiai, tiriamasis pasakydavo, kuris lazdelės galas šaltesnis. Mėginys kartotas kiekvienoje pėdoje po tris kartus, jei du atsakymai neteisingi, testas vertintas klaidingu.
- vibracinių jutimų slenkstis vertintas 128 Hz graduotu kamertonu, pacientui esant užmerktomis akimis. Pirmiausia virpantis kamertonas uždedamas ant riešo ir nustatoma ar jaučiama vibracija, vėliau – ant kojos nykščio distalinio pirštakaulio nugarinio paviršiaus. Testas kartojamas abiejose kojose po 2 kartus. Vertinama, kada pacientas nustoja jausti vibraciją, pagal Rydel-Seifferio metodiką skalėje nuo 0 iki 8, jei ≥ 6 – vibracijos pojūtis nesutrikęs.
- Achilo sausgyslės reflekso matavimas. Tiriamajam klūpinti ant kėdės, prilaikant blauzdos raumenis, neurologiniu plaktuku suduodama per Achilo sausgyslę. Esant normaliai reakcijai – pėda susilenkdavo, susitraukus *m. triceps surea*.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą SPSS 20,0 ir MS Office Excel 2010. Aprašant rezultatus pateiktos procentinės dažnių reikšmės. Bendrosioms charakteristikoms apibūdinti apskaičiuoti vidurkiai, standartinis nuokrypis (SN). Kiekybinių dydžių normalusis skirstinys patikrintas Kolmogorov–Smirnov testu. Kokybinių požymių priklausomybei vertinti naudotas chi–kvadrato (χ^2) kriterijus, kiekybiniams požymiams grupėse, esant normaliam skirstiniui, palyginti naudotas Stjudento t testas. Duomenų analizei taikyti neparametriniai kriterijai. Hipotezei apie dviejų nepriklausomų imčių vidurkių lygybę tikrinti taikytas Mann–Whitney kriterijus. Daugiau nei dviejų nepriklausomų imčių

statistiniam reikšmingumui įvertinti taikytas neparametrinis Kruskal–Wallis testas. Vitamino D trūkumo ryšys su CD komplikacijomis įvertintas pagal šansų santykį (ŠS) bei 95 proc. pasikliautinąjį intervalą (PI), panaudojus vienmatės ir daugiamatės logistinės regresijos modelius. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai klaidos tikimybė $p < 0,05$. Statistinio ryšio stiprumui tarp kintamųjų įvertinti naudoti Pearson‘o ir Spearman‘o, Kendall‘o, Phi, kontingencijos koeficientai.

5. REZULTATAI

Ištirti 143 pacientai sergantys 1 tipo CD: 60 vyrų (42 proc.) ir 83 moterys (58 proc.), pagrindinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos 1 lentelėje. Vidutinis pacientų amžius $35,7 \pm 12,28$ metai, o CD trukmė $15,88 \pm 10,65$ metai, reikšmingo skirtumo tarp vyrų ir moterų nenustatyta. Tiriamųjų KMI vidurkis reikšmingai didesnis vyrų grupėje, lyginant su moterimis. AKS vidurkių reikšmės atitiko normos ribas, diastolinio AKS vidurkis tarp lyčių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau sistolinio AKS vidurkis buvo mažesnis moterų grupėje.

Sergančiųjų 1 tipo CD vidutinė vitamino D koncentracija kraujyje – 36,62 pmol/l. Vitamino D deficitas nustatytas 36 tiriamiesiems (25,2 proc.), kitiems – rastas nepakankamas šio vitamino kiekis.

Nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė vidutinė kreatinino koncentracija moterų grupėje, lyginant su vyrais. Įvertinus šlapimo tyrimą, nustatytas albumino ekskrecijos paros šlapime vidurkis – 192,92 mg/24 val., vidutiniškai padidėjusi albuminurija (30–300 mg/24 val.) nustatyta beveik 13 proc. pacientų, labai padidėjusi albuminurija (>300 mg/24 val.) – 7 proc. sergančiųjų 1 tipo CD. Tiriamųjų vidutinis GFG buvo 99,8 (ml/min./1,73m²) reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatyta.

Vidutinis tiriamųjų HbA1c lygis $8,8 \pm 1,91$ proc., daugumai sergančiųjų 1 tipo CD (88 proc.) nenustatyta nepakankama glikemijos kontrolė (HbA1c >7 proc.). ir tik 12 proc. – rasta gera glikemijos kontrolė (HbA1c <7 proc.).

1 lentelė. Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai duomenys

Rodiklis	Visi tiriamieji (vidurkis±SN)	Vyrai (vidurkis±SN)	Moterys (vidurkis±SN)	p	Ryšio stiprumo koeficientas
N (proc.)	143	60 (42 proc.)	83 (58 proc.)		
Amžius (metais)	$35,7 \pm 12,28$	$36,42 \pm 12,11$	$35,19 \pm 12,45$	0,558	0,468

CD trukmė (metais)	15,88±10,65	15,25±11,39	16,34±10,12	0,548	0,489
KMI (kg/m ²)	24,87±3,89	25,95±4,19	24,09±3,46	0,004	0,698
Sistolinis AKS (mmHg)	130,69±20,37	136,17±21,59	126,43±18,4	0,005	0,567
Diastolinis AKS (mmHg)	81,95±14,18	84,05±16,87	80,31±11,53	0,126	0,497
HbA1c (proc.)	8,8±1,91	8,5±1,58	9,01±2,1	0,128	0,537
Vitaminas D (pmol/l)	36,62±15,52	34,82±14,8	37,92±15,99	0,239	0,688
Kreatininas (μmol/l)	78,15±25,56	89,32±31,2	70,07±16,53	0,000	0,596
Albuminurija (mg /24 val.)	192,92±773,84	320,0±1068	99,93±435,18	0,344	0,634
GFG (ml/min./1,73m ²)	99,8±21,62	100,19±23,47	99,53±20,34	0,859	0,554

Ryšio stiprumui nustatyti naudotas kontingencijos koeficientas.

Atlikome 1 tipo CD mikrokraujagyslinių komplikacijų analizę. Daugumai tiriamųjų buvo diagnozuota diabetinė polineuropatija (71,3 proc.), apie pusę – nustatyta diabetinė retinopatija (55,2 proc.) ir kiek mažiau nei trečdaliui – diabetinė nefropatija (28,7 proc.). Didesnei daliai sergančiųjų, kuriems diagnozuota labiau pažengusi DR forma – proliferacinė DR bei proliferacinė DR su makulopatija. Beveik ketvirtadaliui pacientų buvo nustatytos visos mikrokraujagyslinės CD komplikacijos: diabetinė polineuropatija, retinopatija ir nefropatija. Duomenys apie diabetinių komplikacijų dažnį pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu lėtinių komplikacijų dažnis

Cukrinio diabeto komplikacijos	Visi tiriamieji n (proc.)	Vyrai n (proc.)	Moterys n (proc.)	p	Ryšio stiprumo koeficientas
Diabetinė polineuropatija	102 (71,3)	48 (47,1)	54 (52,9)	0,176	-0,139
Diabetinė retinopatija	79 (55,2)	32 (40,5)	47 (59,5)	0,696	0,03
Paprastoji diabetinė retinopatija	35 (24,5)	10 (28,6)	25 (71,4)	0,147	0,164

Proliferacinė ir proliferacinė su makulopatija diabetinė retinopatija	44 (30,8)	22 (50)	22 (50)		
Diabetinė nefropatija	41 (28,7)	18 (43,9)	23 (56,1)	0,765	-0,25
Be komplikacijų	29 (20,3)	10 (34,5)	19 (65,5)	0,595	-0,127
Daugybinės komplikacijos (diabetinė polineuropatija, retinopatija, nefropatija)	34 (23,8)	16 (47,1)	18 (52,9)		

Ryšio stiprumui nustatyti naudotas Phi koeficientas.

Įvertinome glikemijos kontrolę sergantiesiems 1 tipo CD su lėtinėmis komplikacijomis ir be jų. Mažiausias vidutinis HbA1c rastas pacientams, kuriems diagnozuota paprastoji DR (8,5 proc.), didžiausias – pacientams, kuriems yra DN (9,1 proc.). Reikšmingo skirtumo tarp glikemijos kontrolės (vertinant HbA1c) ir diabetinių komplikacijų nenustatyta. Rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolės koreliacija su diabetinėmis komplikacijomis

Cukrinio diabeto komplikacijos		HbA1c (proc.) (vidurkis ± SN)	P	Ryšio stiprumo koeficientas
Diabetinė polineuropatija	Nėra	8,7±1,81	0,673	0,027
	Yra	8,9±1,97		
Diabetinė retinopatija	Nėra	8,7±2,13	0,196	0,194
	Yra	8,8±1,73		
	Paprastoji	8,5±1,72	0,381	0,071
	Proliferacinė/ proliferacinė su makulopatija	9,1±1,71		
Diabetinė nefropatija	Nėra	8,7±1,83	0,268	-0,062
	Yra	9,2±2,34		
Komplikacijos	Nėra	8,8±1,81	0,399	0,119
	Daugybinės (visos)	9,2±2,09		

Ryšio stiprumui nustatyti naudotas Kendall tau-c koeficientas.

Vertinome vitamino D koncentracijos kraujyje sąsajas su tiriamųjų lytimi, glikemijos kontrole bei mikrokraujagyslinėmis CD komplikacijomis. Kiek didesnė vidutinė vitamino D koncentracija kraujyje nustatyta moterų grupėje, palyginus su vyrais, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatėme. Sąsajų tarp glikemijos kontrolės ir vitamino D taip pat neradome, didžiausia kalciferolio koncentracija kraujyje nustatyta pacientams, kurių HbA1c 7–9 proc. Statistiškai reikšmingai mažesnė vitamino D koncentracija kraujyje rasta pacientams sergantiems DPN, lyginant su tiriamaisiais, neturinčiais šios komplikacijos ($p=0,01$). Be to, sergantiesiems, kuriems nustatyta DN vidutinis kalciferolio kiekis buvo mažesnis, lyginant su pacientais neturinčiais šios komplikacijos ($p=0,008$). Taip pat pastebėta statistiškai reikšmingai mažesnė vitamino D koncentracija kraujyje pacientams, kuriems diagnozuotos daugybinės CD komplikacijos ($p=0,002$). Rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Tiriamųjų vitamino D koncentracijos kraujyje koreliacija su lytimi, glikemijos kontrole bei diabetinėmis komplikacijomis

Rodiklis		Vitaminas D (pmol/l) (vidurkis \pm SN)	p	Ryšio stiprumo koeficientas
Lytis	Vyrai	34,82 \pm 14,8	0,239	0,688*
	Moterys	37,92 \pm 15,99		
HbA1c (proc.)	<7	35,22 \pm 12,13	0,182	-0,109**
	7–9	39,09 \pm 16,08		
	>9	34,09 \pm 15,64		
Diabetinė polineuropatija	Nėra	42,43 \pm 17,62	0,01	-0,178**
	Yra	33,99 \pm 14,01		
Diabetinė retinopatija	Nėra	34,78 \pm 13,87	0,197	-0,116**
	Yra	38,88 \pm 17,19		
	Paprastoji	35,65 \pm 12,07	0,461	-0,116**
	Proliferacinė/ proliferacinė su makulopatija	34,09 \pm 15,25		
Diabetinė nefropatija	Nėra	38,62 \pm 15,59	0,008	-0,232**
	Yra	31,63 \pm 14,35		
Komplikacijos	Nėra	41,43 \pm 18,69	0,002	-0,214**
	Daugybinės (visos)	28,64 \pm 12,31		

Ryšio stiprumui nustatyti naudoti koeficientai: * – kontingencijos koeficientas, ** – Kendall tau-c.

Palyginome lyties, amžiaus, CD trukmės, KMI, HbA1c pasiskirstymą tarp tiriamųjų grupių, kuriems nustatytas vitamino D deficitas ir tiriamųjų, kuriems nustatytas vitamino D nepakankamumas, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo neradome. Dažnesnis vitamino D trūkumas nustatytas sergantiesiems 1 tipo CD, kuriems diagnozuota DN ($p=0,004$), DPN ($p=0,04$) ir daugybinės CD komplikacijos ($p=0,005$). Rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Tiriamųjų amžiaus, lyties, ligos trukmės, kūno masės indekso, glikozilinto hemoglobino ir lėtinių diabetinių komplikacijų pasiskirstymas tarp vitamino D grupių

Rodiklis	Vitamino D deficitas <25 pmol/l	Vitamino D nepakankamumas ≥ 25 pmol/l	p	Ryšio stiprumo koeficientas
N (proc.)	36 (25,2)	107 (74,8)		
Amžius \pm SN (metais)	35,53 \pm 12,87	35,76 \pm 12,13	0,921	0,136**
Lytis (vyrai/moterys)	18/ 18	42/ 65	0,258	0,095*
CD trukmė \pm SN (metais)	17,53 \pm 11,38	15,32 \pm 10,38	0,284	-0,98**
KMI \pm SN (kg/m ²)	24,33 \pm 4,68	25,06 \pm 3,58	0,336	0,108**
HbA1c \pm SN (proc.)	9,42 \pm 2,37	8,59 \pm 1,69	0,06	-0,14**
Diabetinė retinopatija (nėra/ paprastoji/ proliferacinė su makulopatija)	12/8/16	52/27/28	0,11	-0,158***
Diabetinė nefropatija (nėra/yra)	19/17	83/24	0,004	-0,238***
Diabetinė polineuropatija (nėra/yra)	5/31	33/71	0,04	-0,175***
Komplikacijos (nėra/visos)	4/16	25/18	0,005	-0,356***

Ryšio stiprumui nustatyti naudoti koeficientai: * – kontingencijos koeficientas, ** – Kendall tau-c, *** – Kendall tau-b.

Vienmatė logistinė regresija parodė, kad ilgesnė CD trukmė ir vitamino D deficitas didina lėtinių komplikacijų išsivystymo riziką. Sąsajų tarp glikemijos kontrolės ir CD komplikacijų neradome. Esant vitamino D deficitui net 3,4 karto padidėja rizika DN išsivystymui ($p=0,004$). Daugiau nei tris kartus didesnė DPN atsiradimo tikimybė ($p=0,034$), daugybinių komplikacijų išsivystymo rizika padidėja 7,6 karto ($p=0,005$). Rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Tiriamųjų amžiaus, ligos trukmės, glikemijos kontrolės ir vitamino D sąsajos su diabeto lėtinėmis komplikacijomis (Vienmatė logistinė regresija)

Cukrinio diabeto komplikacijos	Požymio reikšmės	ŠS	95 proc. PI	p
Diabetinė polineuropatija	Amžius	1,05	1,02–1,09	0,005
	CD trukmė (≤5m./>5m.)	10,43	3,78–28,78	0,000
	HbA1c (≤7/ >7 proc.)	0,69	0,21–2,24	0,532
	Vitaminas D (<25/≥25 pmol/l)	3,14	1,09–9,04	0,034
Diabetinė retinopatija	Amžius	1,02	1,00–1,05	0,097
	CD trukmė (≤5m./>5m.)	12,83	3,59–45,91	0,000
	HbA1c (≤7/ >7 proc.)	1,67	0,59–4,73	0,336
	Vitaminas D (<25/≥25 pmol/l)	1,89	0,85–4,21	0,118
Diabetinė nefropatija	Amžius	1,05	1,02–1,08	0,003
	CD trukmė (≤5m./ ≥5m.)	1,21	0,53–2,75	0,658
	HbA1c (≤7/ >7 proc.)	0,62	0,209–1,85	0,394
	Vitaminas D (<25/≥25 pmol/l)	3,43	1,47–7,96	0,004
Visos komplikacijos	Amžius	1,09	1,03–1,15	0,005
	Vitaminas D (<25/≥25 pmol/l)	7,58	1,87–30,67	0,005

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; p – paklaidos tikimybės reikšmė

Atlikta daugiamatė logistinė regresija parodė, kad vitamino D trūkumas sergantiesiems 1 tipo CD padidina DPN išsivystymo riziką 3,9 karto, DN – 3,7 karto. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp vitamino D ir DR nenustatyta. Rezultatai pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tiriamųjų amžiaus, ligos trukmės, glikemijos kontrolės ir vitamino D sąsajos su diabeto lėtinėmis komplikacijomis (Daugiamatė logistinė regresija)

Cukrinio diabeto komplikacijos	Požymio reikšmės	ŠS	95 proc. PI	p
Diabetinė polineuropatija	Vitaminas D (≥ 25 pmol/l)	1	1,15–12,82	0,028
	Vitaminas D (< 25 pmol/l)	3,85		
Diabetinė retinopatija	Vitaminas D (≥ 25 pmol/l)	1	2,21–4,75	0,420
	Vitaminas D (< 25 pmol/l)	3,24		
Diabetinė nefropatija	Vitaminas D (≥ 25 pmol/l)	1	1,36–9,86	0,01
	Vitaminas D (< 25 pmol/l)	3,67		

ŠS – šansų santykis įvertinus amžiaus, CD trukmės, glikozilinto hemoglobino ir vitamino D trūkumo įtaką komplikacijų išsivystymui; PI – pasikliautinis intervalas; p – paklaidos tikimybės reikšmė.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Sergamumas CD sparčiai auga visame pasaulyje, o ilgėjant ligos trukmei didėja lėtinių komplikacijų išsivystymo dažnis [1]. Mūsų tyrimo duomenimis, beveik ketvirtadaliui sergančiųjų 1 tipo CD diagnozuotos daugybinės diabeto komplikacijos (23,8 proc.), tuo tarpu penktadaliui tiriamųjų CD komplikacijos nepasireiškė (20,3 proc.). Daugumai pacientų buvo diagnozuota diabetinė polineuropatija (71,3 proc.), apie pusėi – nustatyta diabetinė retinopatija (55proc.) ir kiek mažiau nei trečdaliui – diabetinė nefropatija (28,7 proc.). Panašius rezultatus pateikia Visockienė su bendraautoriais, kurie Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos šeimos medicinos centre nustatė didesnę 1 tipo CD komplikacijų pasireiškimo dažnį lyginant su 2 tipo CD: polineuropatija (80,7 proc.), retinopatija (64,2 proc.), nefropatija (51,6 proc.) [20]. Tuo tarpu DEPAC atliktame tarptautiniame tyrime komplikacijos kur kas retesnės – vyravo DR (40,9 proc.), trečdaliui nustatyta DPN (31,2 proc.), DN dažnis buvo panašus (27,8 proc.) [21].

DCCT tyrimas nurodo, kad lėtinių diabetinių komplikacijų dažnį gali sumažinti gydant intensyvia insulino terapija ir siekiant griežtos glikemijos kontrolės [12]. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad daugumos sergančiųjų 1 tipo CD glikemijos kontrolė nepakankama – vidutinis HbA1c 8,8 proc., tik 12 proc. nustatyta gera glikemijos kontrolė (HbA1c > 7 proc.). Panašius rezultatus pateikė Brazilijos mokslininkai ištyrę 6671 CD sergantį pacientą – 76 proc. tiriamųjų HbA1c buvo > 7 proc., be to buvo pastebėta, kad aukštas glikozilintas hemoglobinas reikšmingai dažnesnis tarp sergančiųjų 1 tipo CD (90 proc.), lyginant su 2 tipo CD sergančiais pacientais (73 proc.) [17]. Kur kas geresnius rezultatus pateikė

kiti Lietuvos mokslininkai, tyrę sergančiuosius 1 ir 2 tipo CD, – jų vidutinis HbA1c 7,37 proc., net pusei tiriamųjų nustatyta gera glikemijos kontrolė [16]. Jungtinės Karalystės mokslininkai palygino 19 pasaulio šalių glikemijos kontrolę, lygindami vidutinį HbA1c. Gauti rezultatai parodė, kad nepakankama glikemijos kontrolė nustatoma daugelyje pasaulio šalių [18]. Mūsų tyrime, ieškojome sąsajų tarp 1 tipo CD pacientų blogos glikemijos kontrolės ir diabetinių komplikacijų, tačiau reikšmingo ryšio nenustatėme.

Pastaruoju metu atliekama vis daugiau mokslinių tyrimų susijusių su vitaminu D trūkumu, ieškoma sąsajų su įvairioms ligoms, viena iš jų – cukrinis diabetas [4]. Nepakankamas vitamino D kiekis nustatomas daugelyje pasaulio šalių [22, 29]. JAV vitamino D hipovitaminozė pasireiškia 77 proc. gyventojų, Europoje – 70 proc. [60]. Lietuvoje ištyrus sveikas abiturientes 73,8 proc. merginų nustatytas kalciferolio trūkumas. Pacientams sergantiems 1 tipo CD nustatomas statistiškai reikšmingai mažesnis vitamino D kiekis, lyginant su sveikais žmonėmis [19, 30]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys, rodo, kad ketvirtadaliui sergančiųjų 1 tipo CD yra vitamino D deficitas (koncentracija kraujyje mažesnė nei 25pmol/l), vidutinė tiriamųjų kalciferolio koncentracija 36,62 pmol/l.

Manoma, kad vitamino D trūkumas gali turėti įtakos glikemijos kontrolei bei sąlygoti mikrokraujagyslinių komplikacijų išsivystymą pacientams sergantiems CD [4]. Mūsų atliktame tyrime reikšmingų sąsajų tarp vitamino D kiekio ir diabetinės retinopatijos išsivystymo bei sunkumo, nenustatėme. Panašius rezultatus pateikė JAV mokslininkai atlikę NHANES III tyrimą [36] bei EURODIAB atliktas cukrinio diabeto komplikacijų tyrimas [37]. Jungtinėje karalystėje ištyrus 657 CD sergančius pacientus, vertinant sąsajas tarp vitamino D trūkumo ir DR bei makulopatijos išsivystymo taip pat nenustatyta [38]. Turkijos mokslininkai pateikė priešingus rezultatus – esant pažengusiai DR vitamino D kiekis reikšmingai mažesnis, lyginant su pradinėmis DR stadijomis [31]. Be to, vitamino D svarbą DR vystymuisi patvirtino Kinijos mokslininkai ištyrę 2 tipo CD sergančius pacientus [33] bei Japonijos mokslininkai – 1 tipo CD pacientus, nustatę atvirkštinį ryšį tarp kalciferolio koncentracijos kraujo serume ir DR [34].

Atlikę tyrimą, įvertinome sąsajas tarp vitamino D ir diabetinės nefropatijos. Nustatėme 7 pmol/l mažesnę kalciferolio kiekį tiriamųjų grupėje, kuriems nustatyta DN, lyginant su pacientais, kuriems nėra šios komplikacijos ($p=0.008$). Įvertinus pacientų amžiaus, CD trukmės, HbA1c įtaką DN išsivystymui, nustatėme, kad kalciferolio deficitas 3,4 kartus padidina DN riziką. Vitamino D įtaką DN išsivystymui patvirtina JAV atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 1193 pacientai sergantys 1 tipo CD. Nustatyta, kad vitamino D deficitas ($<20\text{ng/ml}$) 65 proc. didina proteinurijos išsivystymo riziką [40]. Olandijos mokslininkai atlikę VITAL tyrimą nustatė, kad sergantiems 2 tipo CD pacientams su albuminurija ($>30\text{ng/ml}$), pusę metų skiriant vitamino D analogus reikšmingai sumažėjo AKS ir albuminurija [43].

Kalciferolio trūkumo neigiamą reikšmę DN išsivystymui patvirtino 2001–2006m. atliktas NHANES tyrimas [45].

Dažniausiai pasireiškianti komplikacija – diabetinė polineuropatija, kuri diagnozuojama dviems trečdaliams CD pacientų [46]. Atlikę tyrimą nustatėme, jog vitamino D kiekis svarbus minėtos komplikacijos išsivystymui. Pacientų su DPN vidutinė vitamino D koncentracija ženkliai mažesnė, nei grupėje be DPN (kalciferolio koncentracija 42,43 pmol/l ir 33,99 pmol/l atitinkamai, $p=0,01$). Vitamino D deficitas (<25 pmol/l), įvertinus pacientų amžiaus, CD trukmės, bei HbA1c įtaką, 3,1 kartą padidina riziką išsivystyti DPN. JAV atliktas NHANES tyrimas, kuriame dalyvavo 591 sergantysis CD, patvirtino kalciferolio svarbą DPN išsivystymui, vitamino D nepakankamumas (<30 ng/ml) du kartus padidina riziką atsirasti galūnių tirpimui bei parestezijoms [49]. Panašius rezultatus pateikė Prancūzų mokslininkai [50].

Mūsų tyrimo rezultatai reikšmingų sąsajų tarp vitamino D trūkumo ir glikemijos kontrolės neparodė. Priešingus duomenis pateikia Lenkijos mokslininkai, nustatę atvirkštinį ryšį tarp HbA1c ir vitamino D hipovitaminozės [53]. Mokslininkai iš Irano, taip pat patvirtino, kad pacientams su vitamino D trūkumu nustatoma blogesnė glikemijos kontrolė [54].

Vitamino D ryšys su CD, jo komplikacijomis bei glikemijos kontrole dar nėra pakankamai aiškus, o įvairūs moksliniai tyrimai pateikia gana skirtingus rezultatus, todėl reikalingi tolimesni tyrimai patvirtinantys vitamino D reikšmę.

7. IŠVADOS

1. Visiems tirtiems sergantiems pirmo tipo cukriniu diabetu nustatytas nepakankamas vitamino D kiekis, 25,2 proc. tirtųjų turėjo vitamino D deficitą.
2. Tik 12 proc. tiriamųjų nustatyta gera glikemijos kontrolė. Reikšmingo skirtumo tarp pacientų su lėtinėmis diabeto komplikacijomis ir be jų, vertinant glikemijos kontrolę nenustatyta.
3. Sergantiesiems pirmo tipo cukriniu diabetu, kurių vitamino D koncentracija kraujyje buvo <25 pmol/l rizika išsivystyti diabetinei polineuropatijai padidėja 3,1 karto, diabetinės nefropatijos išsivystymo rizika padidėja 3,4 karto, daugybinių lėtinių ligos komplikacijų išsivystymo rizika padidėja 7,6 karto, palyginus su tais, kurių vitamino D koncentracija kraujyje buvo ≥ 25 pmol/l.
4. Reikšmingų sąsajų tarp vitamino D koncentracijos kraujyje ir glikemijos kontrolės nenustatyta.

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Visiems sergantiesiems 1 tipo CD rekomenduojama iširti vitamino D koncentraciją kraujo serume, o esant nepakankamam jo kiekiui, papildomai skirti vitamino D preparatų siekiant atitolinti lėtinės ligos komplikacijas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Diabetes Atlas Committee. Diabetes Atlas Seventh Edition: IDF 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. American Diabetes Association. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ." Diabetes Care 32.Suppl 1 (2009): S62–S67. PMC. Web. 16 May 2016.
3. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137–88.
4. Chakhtoura M., Azar. S. T. The Role of Vitamin D Deficiency in the Incidence, Progression, and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology* (2013), Article ID 148673, 10 pages.
5. Temmerman JC. Vitamin D and cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr.* 2011; 30: 167–70.
6. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin.*
7. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1807–20. *Endocrinol Metab.* 2011; 25: 543–59.
8. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 531-7.
9. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121:297-300.
10. Hughes B.D. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. Published online: Oct 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>.
11. Higienos institutas, duomenys apie sergamumą CD. Prieiga per internetą: www.stat.hi.lt.
12. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 169: 1307–1316, 2009.
13. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972–82.
14. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313: 37–44.

15. Gagnum V, Stene LC, Sandvik L et al. All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973–2013. *Diabetologia* 2015; 58: 1779–86.
16. Domeikienė A., Isevičienė R., Laimutis G., Valius L. Cukrinio diabeto kontrolė Lietuvoje . Managment of diabetes mellitus in Lithuania. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2009, tomas XIII, Nr. 11.
17. Mendes AB1, Fittipaldi JA, Neves RC, Chacra AR, Moreira ED Jr. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol.* 2010 Jun; 47(2): 137-45.
18. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med* 2015; 32: 1036–50.
19. Liu C, Lu M, Xia X, Wang J, Wan Y, He L, Li M. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2015 Oct 1; 32(4): 1591-4.
20. Visockienė Ž., Šiaulienė L., Beišytė J., Bukelskienė Ž. , Lyskoit K., Juchnevičienė I, Patrova J Puronaitė R, Vencevičienė L, Kasiulevičius V. 1,2 Diabeto priežiūros klinikinis auditas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų šeimos medicinos centre. *MTP, Volume* 2014; 20(4): 387–394.
21. Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, et al. multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med.* 2008 Oct; 25(10): 1195–203.
22. Wahl D. A., Cooper C., Ebeling P. R., Eggersdorfer M., Hilger J., Hoffmann K., Josse R., Kanis J. A., Mithal A., Pierroz D. D., Stenmark J., Stöcklin E., Dawson-Hughes B. A global representation of vitamin D status in healthy populations. Received: 13 July 2012 / Accepted: 6 August 2012 / Published online: 29 August 2012 # International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012
23. Zabuliene L., Urboniene J., Skendelyte G., Barakauskas S. Vitamin D deficiency in lithuanian school graduates females *Endocrine Abstracts* (2013) 32 P140 | DOI:10.1530/endoabs.32.P140
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul; 96(7): 1911-30.
25. Vieth R1. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep; 92(1): 26-32.

26. Dawson-Hughes B1, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul; 21(7): 1151-4.
27. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jan; 62(1):147-52.
28. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: The National Academies Press, 2011.
29. Gorham, E. D., Garland, C. F., Burgi, A. A., Mohr, S. B. et al., Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia* 2012, 55, 3224–3227.
30. Shen, L., Zhuang, Q.-S. and Ji, H.-F. (2016), Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol. Nutr. Food Res.*, 60: 1059–1067.
31. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avcı B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem.* 2000; 33: 47–51.
32. Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2327–34.
33. He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2014; 31: 1657–64.
34. Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106: e41–3.
35. Jee D, Han K, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS One.* 2014; 9: e115199.
36. Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, Weiss IA, Brand DA. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 756–60.
37. Engelen L, Schalkwijk C, Eussen SJ, et al. 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. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 67.
38. Alam U, Amjad Y, Chan AW, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy. *J Diabetes Res.* 2016. 2016: 6156217.

39. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1523–8.
40. De Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, et al. Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(12): 4780–4788.
41. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2007; 73: 163–71.
42. Wang Y, Deb DK, Zhang Z, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1977–86.
43. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1543–51.
44. Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabet Med*. 2015; 32: 374–81.
45. Diaz VA, Mainous AG, Carek PJ, Wessell AM, Everett CJ. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22: 521–7.
46. C. E. Argoff, B. E. Cole, D. A. Fishbain, and G. A. Irving, “Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, no. 4, supplement, pp. S3–S11, 2006.
47. Lee P. and Chen R., “Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, no. 7, pp. 771–772, 2006.
48. Valensi P., Le Devehat C., Richard J. L. et al., “A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 19, no. 5, pp. 247–253, 2005.
49. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012; 29: 50–5.
50. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med*. 2012; 23: e67–8.
51. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, et al, Esteghamati A. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci*. 2015; 36(7): 1121–6.

52. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? *Diabet Med.* 2012; 29: 43–9.
53. Wierzbicka E, Szalecki M, Pludowski P, Jaworski M, Brzozowska A. Vitamin D status, body composition and glycaemic control in polish adolescents with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2016 Mar 16.
54. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2013; 7(12): 2686-2688.
55. Kull M, Jr., Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health.* 2009; 9: 22.
56. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4; 158(11): 825-30.
57. Levey AS1, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604-12.
58. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-1682.
59. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Diabetic retinopathy. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology (AAO); 2008. 39 p.
60. Ginde AA. et al. Trends in vitamin D insufficiency in the US Population, 1988-2004, *Arch. Intern Med* (2009). Gailytė. *Lietuvos endokrinologija*, 2011.

PRIEDAI

1 priedas

Tarptautinio InterDiane tyrimo klausimynas

Klausimai apie cukrinį diabetą

Tiriamąjo kodas _____

Klausimyno pildymo data _____

Tiriamąjo amžius klausimyno pildymo dieną (metais) _____

1. Kiek kartų per praėjusius metus lankėtės pas gydytoją? (Apibraukite tinkamiausią variantą)

Dėl cukrinio diabeto 0 1-2 3-4 5-6 7-8 >8 kartus

Dėl kitų priežasčių, 0 1-2 3-4 5-6 7-8 >8 kartus

(įvardinkite

kokių) _____

2. Kiek kartų per praėjusius metus lankėtės pas slaugytoją? (Apibraukite tinkamiausią variantą).

Dėl cukrinio diabeto 0 1-2 3-4 5-6 7-8 >8 kartus

Dėl kitų priežasčių, 0 1-2 3-4 5-6 7-8 >8 kartus

(įvardinkite

kokių) _____

3. Ar cukrinis diabetas bei jo gydymas įtakoja Jūsų įprastą gyvenimą? (Apibraukite vieną variantą)

1 Neįtakoja

2 Įtakoja nereikšmingai

3 Įtakoja

4 Labai įtakoja

5 Ypač įtakoja

4. Kaip cukrinio diabeto sukeltos komplikacijos trikdo Jūsų įprastą gyvenimą? (Apibraukite vieną variantą)

0 Man nėra nustatyta komplikacijų

1 Netrikdo

2 Trikdo nereikšmingai

3 Trikdo

4 Labai trikdo

5 Ypač trikdo

5. Koks Jūsų paskutinis HbA_{1c} ? _____ %

6. Kaip anksčiau Jūsų nurodyta reikšmė apibūdina vidutinę dienos glikemijos kontrolę per paskutines 6-8 savaites? (Apibraukite vieną variantą)

1 Gera glikemija

2 Patenkinama glikemija

3 Aukšta glikemija

7. Ar Jūs patenkintas dabartiniu HbA_{1c} ?

- 1 Taip
 - 2 Ne
8. Ar Jūs patenkintas dabartine insulino skyrimo schema?
- 1 Taip
 - 2 Ne
9. Kada paskutinį kartą aptarėte mitybos klausimus su slaugytoja? (Apibraukite vieną atsakymą)
- 0 Nė karto
 - 1 Metų bėgyje
 - 2 Prieš 1-2 metus
 - 3 Prieš 3-4 metus
 - 4 Prieš 5-6 metus
 - 5 Daugiau nei prieš 6 metus
10. Kada paskutinį kartą lankėtės pas dietologą? (Apibraukite vieną atsakymą)
- 0 Niekada
 - 1 Metų bėgyje
 - 2 Prieš 1-2 metus
 - 3 Prieš 3-4 metus
 - 4 Prieš 5-6 metus
 - 5 Daugiau nei prieš 6 metus
11. Kaip dažnai jautėte hipoglikemines būkles (suvokiamas hipoglikemijas) per 4 pastarąsias savaites? (Apibraukite vieną variantą)
- 0 Nė karto
 - 1 1-2 kartus
 - 2 3-4 kartus
 - 3 5-6 kartus
 - 4 7-8 kartus
 - 5 Daugiau nei 8 kartus
12. Kaip dažnai, per pastarąsias 4 savaites, nustatėte žemą glikemiją (<3 mmol/l) ir nejautėte jokių simptomų? (Apibraukite vieną variantą)
- 0 Nė karto
 - 1 1-2 kartus
 - 2 3-4 kartus
 - 3 5-6 kartus
 - 4 7-8 kartus
 - 5 Daugiau nei 8 kartus
13. Ar bijote hipoglikemijų?
- 1 Taip
 - 2 Ne
14. Jei bijote hipoglikemijų, tai kokių?
- 1 Dienos hipoglikemijų
 - 2 Naktinių hipoglikemijų
 - 3 Abiejų
15. Ar hipoglikemijos baimė Jus privertė valgyti “vien tik dėl to”?

- 0 Niekada
- 1 Dienā
- 2 Vakare
- 3 Abiem atvejais

16. Ar Jūs sergate dar kokia kita lētine liga?

- 1. Ne
- 2. Jei taip, kokia? _____

17. Koks Jūsu svoris _____ kg

18. Koks Jūsų ūgis _____ cm

Tarptautinio InterDiane tyrimo klausimynas

NEUROPATIJOS KLAUSIMYNAS

Tiriamąjį kodas _____

Klausimyno pildymo data _____

Tiriamąjį amžius klausimyno pildymo dieną (metais) _____

Diabetas gali sukelti nervų pažeidimą, vadinamą diabetine neuropatija, kuri yra mažiausiai ištirta iš visų cukrinio diabeto sukeltų komplikacijų. Neuropatija sukelia jutimų sutrikimą ir skausmą, o blogiausiu atveju – priveda prie amputacijos. Taip pat galimi lytinės funkcijos sutrikimai tiek vyrams, tiek moterims. Šiuo metu nėra visiškai aišku, kaip diabetas sukelia neuropatiją. Be to, nėra žinoma, koks skaičius sergančiųjų cukriniu diabetu kenčia dėl neuropatijos. Tačiau viena aišku, kad be detalesnių tyrimų, ši situacija nepasikeis. Šio klausimyno tikslas yra iširti diabetinės neuropatijos paplitimą ir sunkumą tarp sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu.

Lietimo ir skausmo pojūtis

- | | TAIP | NE |
|---|------|-----|
| 1. Ar dažnai jaučiate tirpimą ar susilpnėjusį lietimą? | | |
| Pėdose | ___ | ___ |
| Kojose | ___ | ___ |
| Plaštakose | ___ | ___ |
| Rankose | ___ | ___ |
| 2. Ar jaučiate savo pėdas, kai vaikščiojate? | ___ | ___ |
| 3. Kai Jūs maudotės, ar galite skirti vandens temperatūrą, ar kojos jaučia: vanduo karštas ar šaltas? | ___ | ___ |
| 4. Ar jaučiate pernelyg didelį jautrumą prisilietimui? | | |
| Pėdose | ___ | ___ |
| Kojose | ___ | ___ |
| Plaštakose | ___ | ___ |
| Rankose | ___ | ___ |
| 5. Ar Jūsų pėdos pernelyg jautrios prisilietimui? | ___ | ___ |
| 6. Ar Jums skauda, kai patalynė liečiasi prie jūsų odos? | ___ | ___ |
| 7. Ar Jums skauda kojas, kai jūs vaikščiojate? | ___ | ___ |
| 8. Jei taip, ar skausmas praeina, kai sustojate? | ___ | ___ |
| 9. Ar Jūs kada nors jautėte deginantį skausmą kojose arba pėdose? | | |
| Pėdose | ___ | ___ |
| Kojose | ___ | ___ |
| Plaštakose | ___ | ___ |
| Rankose | ___ | ___ |

10. Ar Jūs kada nors jautėte dilgsėjimą, "šaudantį" skausmą?	TAIP	NE
Pėdose	___	___
Kojose	___	___
Plaštakose	___	___
Rankose	___	___

11. Ar Jūs jaučiate silpnumą didesnę paros dalį?	TAIP	NE
Pėdose	___	___
Kojose	___	___
Plaštakose	___	___
Rankose	___	___

12. Ar Jums kada nors skaudėjo nugarą, ar buvo operuotas stuburas ar kojos (ne amputacijos)?

13. Ar Jums būna mėšlungis kojose arba pėdose?

14. Ar Jūsų pėdų oda tokia sausa, kad net trūkinėja?

SIMPTOMŲ POBŪDIS

15. Ar simptomus jaučiate vienodai abipus (kairėje ir dešinėje)?

Jei jaučiate skirtumą, ar simptomai ryškesni kairėje, ar dešinėje pusėje?

kairė dešinė

16. Ar simptomai ryškesni dieną, ar naktį?

Dieną Naktį Nėra skirtumo

17. Ar naudojote/naudojate vaistus skausmui malšinti?

18. Ar naudojote/naudojate žemiau išvardintus medikamentus skausmui malšinti?

<input type="checkbox"/> Apydan	<input type="checkbox"/> Lamictal	<input type="checkbox"/> Noritren	<input type="checkbox"/> Pro-Epanutin	<input type="checkbox"/> Tramal
<input type="checkbox"/> Cymbalta	<input type="checkbox"/> Lamotrigin	<input type="checkbox"/> Oxanest	<input type="checkbox"/> Tegretol	<input type="checkbox"/> Trambo
<input type="checkbox"/> Efexor	<input type="checkbox"/> Limbitrol	<input type="checkbox"/> Oxycodone	<input type="checkbox"/> Tradolan	<input type="checkbox"/> Tramium
<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/> Lyrica	<input type="checkbox"/> Oxycontin	<input type="checkbox"/> Tramadin	<input type="checkbox"/> Trileptal
<input type="checkbox"/> Gabrion	<input type="checkbox"/> Neurontin	<input type="checkbox"/> Oxynorm	<input type="checkbox"/> Tramadol	<input type="checkbox"/> Triptyl
<input type="checkbox"/> Hydantin	<input type="checkbox"/> Neurotol	<input type="checkbox"/> Peritriptyl	<input type="checkbox"/> Tramagetic Od	<input type="checkbox"/> Yentreve
<input type="checkbox"/> Klotriptyl				

Ar naudojote/naudojate kitus, aukščiau nepaminėtus vaistus skausmui malšinti?

INFORMACIJA SUSIJUSI SU DIAGNOSTIKA

- | | | |
|---|-------|-------|
| 19. Ar gydytojas Jums kada nors sakė, kad Jums yra diabetinė neuropatija? | TAIP | NE |
| | _____ | _____ |
| 20. Ar gydytojas Jums kada nors sakė, kad Jums yra gastroparezė? | TAIP | NE |
| | _____ | _____ |
| 21. Ar kada nors buvo atvira opa ant Jūsų pėdų? | _____ | _____ |
| 22. Ar Jums buvo nustatyta gangrena? | _____ | _____ |
| 23. Ar jums buvo atlikta amputacija? | _____ | _____ |

SIMPTOMAI, SUSIJĘ SU AUTONOMINE NERVŲ SISTEMA

- | | | |
|---|-------|-------|
| 24. Ar Jums nustatyta ortostatinė hipotenzija (staigus arterinio kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus)? | TAIP | NE |
| | _____ | _____ |
| 25. Ar jaučiate žemiau minėtus simptomus atsistojus?
<input type="checkbox"/> svaigulį <input type="checkbox"/> pykinimą <input type="checkbox"/> alpstate <input type="checkbox"/> nei vieno iš minėtų simptomų | _____ | _____ |
| 26. Ar pajaučiate staigų pykinimą/vėmimą po valgio? | _____ | _____ |

Jei esate moteris, pereikite prie 30 klausimo!

- | | | |
|---|-------|-------|
| 27. Vyrams: Ar turite erekcijos problemų? | _____ | _____ |
| 28. Jei atsakėte taip, kaip dažnai jos pasireiškia
<input type="checkbox"/> dažnai <input type="checkbox"/> kartais <input type="checkbox"/> retai | _____ | _____ |
| 29. Ar naudojate medikamentus erekcijai pagerinti?
<input type="checkbox"/> Viagra <input type="checkbox"/> Cialį <input type="checkbox"/> Levitra <input type="checkbox"/> Kitus medikamentus,
kokius? _____
<input type="checkbox"/> Nenaudoju medikamentų | _____ | _____ |

Jei esate vyras, pereikite prie 31 klausimo!

- | | | |
|---|-------|-------|
| 30. Moterims: Ar turite problemų, susijusių su lytine funkcija, pavyzdžiui, makšties sausumą? | TAIP | NE |
| | _____ | _____ |
| 31. Ar Jus vargina pasikartojantis vidurių užkietėjimas ir viduriavimas? | _____ | _____ |
| 32. Ar Jūs nelaikote išmatų? | _____ | _____ |
| 33. Ar Jus vargina šlapimo nelaikymas? | _____ | _____ |
| 34. Ar Jus vargina nevisiško pasišlapinimo jausmas? | _____ | _____ |

35. Ar Jums sunku atskirti hipoglikemijos simptomus? _____

36. Ar pasikeitė prakaitavimo pobūdis ? _____

Taip, prakaituoju per daug Taip, oda pernelyg sausa Ne

37. Jei į anksčiau pateiktą klausimą atsakėte “taip”, ar šis reiškinys būdingas visam kūnui, ar jis lokalizuotas, pvz. pėdose?

Visame kūne Lokalizuotas

Nurodykite kūno sritį? _____

Papildoma informacija:
