

Nové poznatky o funkci vitamínu D

Petr Hrdý, Pavel Novosad

Osteocentrum, MEDIEKOS Ambulance s.r.o., Zlín

Vitamin D je jedním z lipofilních vitaminů, který je nezbytný pro správnou stavbu a funkci skeletu.

Snížená saturace vitamínem D hraje důležitou roli v poruchách imunity, v onemocněních kardiovaskulárních i onkologických. Snížená hladina vitamínu D je významným rizikovým faktorem pádu a fraktury u staršího pacienta. Na tomto riziku se podílí jednak osteoporóza, ale i úbytek funkce a množství svalové hmoty tedy sarkopenie. Adekvátní suplementace vitamínem D je tedy jedním z farmakologických cílů v péči o pacienta s frailty syndromem. Jedním z důležitých faktorů, které tuto reverzibilitu umožňují, je vitamin D a jeho dlouhodobě nízká hladina ve vyšším věku. Terapie tohoto deficitu je dostupná a zároveň nezbytná.

Klíčová slova: vitamin D, frailty syndrom, osteoporóza.

New knowledges about functions of vitamin D

Vitamin D is one of the lipophil vitamins, which one is necessary for correct structure and function of the skeleton. The lowered saturation of vitamin D plays an important role in immunity disorders, cardiovascular diseases and oncological too. Reduced level of vitamin D is an important risk factor of fall and fracture at older patient. On this hazard takes part osteoporosis and decrease of function and quantity muscular masses, so called sarcopenia. Sufficient supplementaton of vitamin D is one of the pharmacological goals in care of patient with frailty syndrome. One of the most important factor makes possible this reversibility is the vitamin D and its long term low serum level in older age. Therapy of this deficiency is available and essential too.

Key words: vitamin D, frailty syndrome, osteoporosis.

Prakt. lékař. 2015; 11(2): 54–57

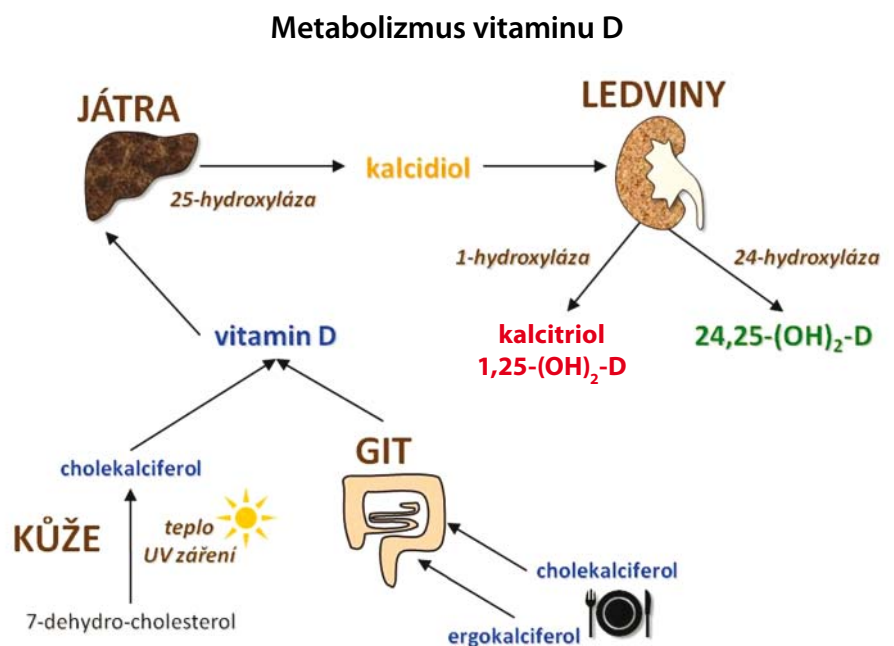
Vitamin D je jedním z lipofilních vitaminů. Ve střední Evropě je přirozeně přítomen v malém množství v běžně se vyskytujících potravinách. Hlavním zdrojem je sluneční záření (ultrafialová složka), které zahajuje syntézu vitamínu D v lidské kůži. Následně vzniklý meziprodukt cholekalciferol prochází dalšími procesy hydroxylace (25-hydroxylace v játrech na kalcidiol a 1,25-hydroxylace v ledvinách na kalcitriol), čímž se stane z biologicky inertního cholekalciferolu biologicky aktivní vitamin D (1). Jednou z hlavních funkcí vitamínu D je regulace kalciumfosfátového metabolismu na podkladě podpory resorpce vápníku ze střeva (obrázek 1). Tím je udržována adekvátní hladina sérového vápníku a fosforu, což je důležitou podmínkou růstu kostí a mineralizace kostní hmoty. Specificky se podílí i na regulaci aktivity osteoklastů a osteoblastů v procesu kostní remodelace. V konečném součtu tedy nedostatek vitamínu D společně s deficitním přísunem kalcia vede k signifikantnímu urychlení procesu rozvoje osteoporózy s významným vzestupem počtu osteoporotických fraktur (2), což je stav typický pro seniorskou populaci.

Vitamin D se uplatňuje v prevenci osteoporózy a zlomenin nejen zvýšením střevní absorpce vápníku a přímým účinkem na kostní buňky, ale také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D. Randomizované klinické studie prokázaly, že suplementace vitamínem D a vápníkem upravuje sekundární hyperpa-

rathyreózu a zpomaluje úbytek kostní denzity u starších žen s nedostatkem vitamínu D. Recentní metaanalýza klinických studií svědčí pro to, že suplementace vitamínem D v dávce nad 400 IU/den prokazatelně snižuje riziko jak všech neobratlových zlomenin, tak zlomenin proximálního femuru přibližně o 20%. Nižší dávkování vitamínu D riziko zlomenin významně neovlivnilo. Průměrné koncentrace kalcidiolu asociované se snížením rizika zlomenin krčku

femuru byly 74 nmol/l. Vitamin D působí rovněž na receptory svalových buněk a při nízkých koncentracích kalcidiolu (pod 30 nmol/l) klesá významně svalová síla a zvyšuje se riziko pádů u starších žen i mužů. Suplementace vitamínem D v dávce 700–1 000 IU/den u starších osob zvyšuje svalovou sílu a snižuje riziko pádů. Suplementace v nižších dávkách vitamínu D nesnižovala riziko pádů. Metaanalýza provedených klinických studií zjistila, že pro prevenci rizika

Obrázek 1. Schéma metabolismu vitamínu D



pádů je zapotřebí dosažení sérové koncentrace kalcidiolu alespoň 60 nmol/.

Dlouhodobý deficit a z toho plynoucí nízká hladina vitamínu D v séru (většinou je myšlena hladina kalcidiolu) má nejen bezprostřední vliv na muskuloskeletální aparát, ale i na kognitivní funkce (3), jejichž snížení vede také k recipročnímu zvýšení rizika pádů u starší populace. Neméně zajímavá souvislost byla pozorována u pacientů s Alzheimerovou demencí, kdy její častější výskyt byl pozorován u pacientů s polymorfizmem neuronálního receptoru pro vitamin D, který vedl ke snížené afinitě k vitaminu D (4).

Stav kognitivních funkcí má zřejmou souvislost s rizikem pádů u seniorů. Hlavní podíl snížené hladiny kalcidiolu na zvýšeném riziku fraktur však vyplývá z přímého ovlivnění kosterního svalu (sarkopenie) a skeletu (osteoporóza). Jedním z hlavních faktorů ovlivňujících soběstačnost staršího pacienta je úbytek svalové hmoty, zvláště svalových vláken 2. typu. Australská studie na populaci seniorů prokázala nižší svalovou sílu, svalovou hmotu a nižší úroveň fyzické aktivity právě u jedinců s nízkou hladinou vitamínu D v séru (5). Pokles svalové hmoty je většinou přímo úměrný malnutrici v populaci seniorů, která mnohdy vyústí až do stavu kachexie, kdy je nutriční intervence základním faktorem ovlivňujícím příznivý výsledek jakékoliv léčby. Je nutné nejen substituovat vitamin D a ovlivnit nutriční parametry, ale zároveň od určitého okamžiku využívat cílenou fyzickou zátěž k zachování a obnově svalové síly (6). Sarkopenie se dostává do popředí i v doporučeních lékařských společností. Preferuje se cvičení v kombinaci vytrvalostní a silové zátěže, adekvátní příjem proteinů a suplementace vitamínu D při snížené hladině kalcidiolu v séru (7).

Dalším významným faktorem souvisejícím přímo s rizikem fraktur je osteoporóza, která je určena v praxi hlavně sníženou hustotou kostního minerálu. Mnoha studiemi byla prokázána korelace kostní denzity na sérové hladině vitamínu D, stejně jako reciproční souvislost hladiny kalcidiolu a hladiny parathormonu, četnosti pádů a četnosti fraktur.

Vzhledem k tomu, že demografický a civilizační vývoj zvyšuje šanci dožití jedince do stáří a tím i do kategorie gerontologické, vystupuje v současné medicíně do popředí geriatrické lékařství a s tím spojené geriatrické syndromy. Jedním z nich je i nově formulovaný koncept involucí podmíněného poklesu potenciálu zdraví, tzv. stařecké křehkosti – „frailty“. Křehký pacient (frail) je nestabilní a rizikový

i za standardních podmínek a běžně potřebuje pomoc při běžných aktivitách denního života nebo je omezen v pohybu, příp. je dlouhodobě upoután na lůžko (8). Tento pohled na nejrizikovější kategorii seniorů vedl k definici syndromu frailty (9). Je definován více příznaky, jako jsou nemotivovaný váhový pokles (pokles svalové hmoty), zpomalená motorická aktivita, snížená výkonnost, svalová slabost a snížená fyzická aktivita. Základním rozdílem mezi frailty syndromem a chronologickým věkem je, že frailty syndrom je stadiem – stavem potenciálně reverzibilním. Podstatou je ztráta svalové hmoty neboli sarkopenie, která představuje 13–24 % u osob ve věku 65 až 70 let a 60 % u seniorů starších 80 let. V důsledku pádů u takto handicapovaných seniorů je vyšší výskyt fraktur skeletu v této věkové kategorii, především fraktur kosti stehenní. Příčiny jsou multifaktoriální, ale jednou z hlavních je osteoporóza. Společným pojítkem těchto dvou patologií, tedy sarkopenie a osteoporózy, je jistě i dlouhodobý nedostatek vitamínu D. Deficit vitamínu D je v populaci až nápadně častý, jak je patrné z následující tabulky 1.

Nové poznatky o funkci vitamínu D se však netýkají pouze pohybového aparátu a s tím souvisejících specifických úrazů, které dominují v populaci seniorů. Dalším oborem, kde může mít deficit vitamínu D klinický dopad, je onkologie. Kalcitriol je jedním z iniciátorů diferenciací a apoptózy maligních buněk a zároveň inhibuje proliferaci buněk. Tato pozorování byla dokumentována u kolorektálního karcinomu, karcinomu mléčné žlázy i prostaty. U onkologicky nemocných dokáže zvýšení hladiny kalcidiolu o 25 nmol/l snížit úmrtnost na karcinom až o 29%. Principem tohoto efektu je pravděpodobně snížení invazivity a angiogeneze a následně tedy i metastatického potenciálu nádoru (11).

Taktéž v kardiologii je aktuální téma funkce vitamínu D. Morbiditu a mortalitu kardiologických onemocnění příznivě ovlivňují zvýšené hladiny kalcidiolu i kalcitriolu. Naopak několik studií ukázalo na vztah mezi úmrtím na kardiologickou příčinu a nízkou koncentrací vitamínu D (12). Nedostatek vitamínu D může vést k hypertrofii srdce a následně k progresi kongestivního srdečního selhání (tady se jistě podílí i vystupňovaná aktivita systému renin-angiotenzin při deficitu vitamínu D), jsou známy i zvýšené frekvence výskytu vaskulárních kalcifikací. Další významná vazba je vitamin D a obezita – uplatňuje se princip snížené dostupnosti lipofilního vitamínu D z nadměrně přítomné tukové tkáně u obézních pacientů (13). Observační studie potvrzují korelaci

mezi saturací vitamínem D a incidencí diabetes mellitus 1. typu. Také u diabetiků 2. typu byla nalezena nepřímá úměra mezi intolerancí glukózy a hladinou vitamínu D.

Velmi zajímavou kapitolou funkcí vitamínu D jsou i poruchy imunity. Vitamin D zvyšuje účinnost makrofágů v likvidaci *Mycobacterium tuberculosis* cestou indukce produkce antimikrobiálního peptidu cathelicidinu, který hraje důležitou roli v ochraně proti infekci mykobakteriemi. Další pole působnosti je v oblasti vzniku autoimunitních onemocnění při nedostatku vitamínu D. Hypovitaminóza D je u pacientů s autoimunitním onemocněním častější než v běžné populaci. V literatuře jsou dokumentovány hlavně vztahy k roztroušené skleróze, autoimunitní encefalitidě, zánětlivým chorobám střevním a lupus erythematosodes (14). S tím může souviset i epidemiologicko-geografické pozorování nárůstu výskytu autoimunitních chorob ve směru od rovníku k pólům.

V současné době probíhá živá diskuze nad doporučeními denního přísunu vitamínu D a kalcia. Jedním z nich je dokumentovaný pokles četnosti pádů a osteoporotických fraktur při dlouhodobém podávání vitamínu D a vápníku v dávce nad 1 000 mg/den. Je však třeba vzít v úvahu aktuální doporučení limitující horní hranici množství přijatého kalcia v souvislosti se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiologických příhod. Jedním z nejrecentnějších doporučení jsou výsledky 12letého sledování, ve kterém bylo dokumentováno 19% zvýšení smrti z kardiologických příčin u jedinců s příjmem vápníku nad 1 000 mg/den. Je však velmi důležitá závěrečná poznámka autorů, kdy je toto riziko pozorováno pouze u mužů s příjmem farmakologického vápníku v dávce nad 1 000 mg/den, závěry tedy neplatí pro příjem vápníku formou stravy. Cerebrovaskulární mortalita zvýšena nebyla (15). Obecně při perorálním příjmu vápníku se resorbuje okolo 10% přijatého množství. Na této hodnotě mají podíl agonistický (vitamin D), tak i antagonistický (hořčik, deficit laktázy). Také alkalické pH významně zvyšuje resorpci vápníku. Stejně tak i pravidelná a přiměřená fyzická zátěž organismu zlepšuje resorpci vápníku ze střeva zvýšením prokrvení splachnické oblasti. V neposlední řadě na resorpci a exkreci vápníku mají zásadní podíl hormony kalcitonin a parathormon. Pro zajímavost – kontinuální zvýšená hladina parathormonu při hyperparathyreóze vede k osteoporóze, naproti tomu intermitentní aplikace derivátu parathormonu (teriparatid) jednou denně je jednou z variant farmakoterapie pokročilé a komplikované osteoporózy. V praxi lze aplikovat preparáty obsahující 500 mg vápníku jednou denně, zbytek suplementace pacientovi

Tabulka 1. Prevalence deficiencie vitamínu D v běžných populacích pacientů (hladina kalcidiolu pod 25 nmol/l) (10)

Obyvatelé domova seniorů, průměrný věk 81 let	25–50 %
Starší ambulantní pacientky, věk nad 80 let	44 %
Ženy s osteoporózou, věk 70–79 let	30 %
Pacienti s frakturou krčku femuru, průměr 77 let	23 %
Dospělí hospitalizovaní pacienti, průměr 62 let	57 %

Tabulka 2. Odhadovaná denní dávka vitamínu D₃ k dosažení cílové hladiny 80 nmol/l 25-OH-vitamínu D (17)

Hladina 25-OH-vitamínu D v séru (nmol/l)	Denní dávka vitamínu D ₃
20–40	2 200 IU
40–60	1 800 IU
60–80	1 160 IU
> 80	0 U

doporučovat formou dietního režimu, např. formou tabulek s obsahy vápníku v definovaném množství potravin.

V praxi je mnohem častější deficit jednak samotného vitamínu D v populaci, jednak je běžné i nedostatečné dávkování v době méně terapii suplementací. Jedná se o zásadní přístup, protože intervencí vitamínem D můžeme účinně ovlivňovat stabilitu a riziko pádů. Doporučená denní dávka vitamínu D je 800 IU denně, objevují se však sdělení zaměřená na starší populaci, kde je doporučeno i podávání dávek vyšších, až kolem 2 000 IU/den (16).

Rozhodující je však dosažení cílové sérové hladiny 25-OH-vitamínu D (kalcidiolu), která se dle současných doporučení pohybuje v rozmezí 50–75 nmol/l. V praxi jako velmi užitečné se jeví dávkování vitamínu D₃ dle sérové hladiny kalcidiolu, viz tabulka 2.

Podle moderních doporučení z roku 2010 lze podávat zahajovací dávku (tzv. loading dose) u pacientů s hladinou kalcidiolu pod 75 nmol/l podle schématu: dávka (IU) = 40 × (75 aktuální kalcidiol v nmol/l) × (tělesná hmotnost v kg). Vypočtenou hodnotu dávkujeme v intervalech 25 000 IU/týden, což v praxi u preparátu Vigantol znamená 50 kapek 1× týdně (1 kapka dle aktuálního dávkování představuje 500 IU). Častější dávkování nebo vyšší dávka 1× týdně nemají opodstatnění, navíc dle autorů mohou ovlivňovat farmakokinetiku. Je vhodné provést kontrolní stanovení hladiny kalcidiolu do 14 dnů po ukončení této zahajovací dávky (18).

Adekvátní suplementací vápníku a vitamínu D lze docílit významného snížení rizika především

periferních zlomenin, včetně zlomenin krčku femuru, a omezit riziko pádů. Důležitá je také otázka volby suplementace klasickým vitamínem D (cholecalciferol) versus aktivní analog vitamínu D. Metaanalýza z roku 2008 ukázala, že užívání aktivních analog vitamínu D vede k významnému snížení rizika pádů oproti klasickému vitamínu D (19). Podobný výsledek zaznamenala studie podávání 1 ug alfacalcidolu (dvojitě zaslepená studie 378 osob), kdy bylo také prokázáno snížení rizika pádů. Podávání alfacalcidolu má tedy největší efekt právě u starších jedinců s frailty syndromem, kteří jsou již saturováni vitamínem D, případně je u nich dokumentováno snížení renálních funkcí. Pro starší populaci je typické snížení clearance kreatininu spojené se zvýšeným rizikem pádů. Podávání 1 ug alfacalcidolu v populaci osob ve věku nad 70 let s clearancí pod 65 ml/min vedlo ke snížení počtu jak padajících jedinců, tak počtu pádů (20).

V poslední době tedy zaznamenáváme významný vzestup informací jednak o samotném vitamínu D, tak i o objevech nových funkcí tohoto velmi důležitého činitele, který ovlivňuje naprosto převážně pozitivním směrem zdravý vývoj a život člověka. V praktické medicíně je jeho suplementace zatím doménou klinické osteologie, nicméně se zdá, že je jen otázkou času, kdy i další obory přijmou rozhodování o jeho podávání do svých terapeutických algoritmů.

Literatura

- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin

D: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.

- Oudshoorn C, Matrace Raso FU, van der Velde N, et al. Higher vitamin D serum levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(6): 539–543.
- Gezen-Ak D, Durzun E, Ertan T, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(3): 275–282.
- Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol* 2010; 73(5): 581–587.
- Bauer MJ, Kaiser JM, Sieber CC. Sarcopenia in nursing home residents. *J Am Med Dis Assoc* 2008; 9(8): 545–551.
- Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(6): 391–396.
- Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 864–871.
- Rockwood K, Hubbard R. Frailty and the geriatrician. *Age Ageing* 2004; 33: 429–430.
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 752–758.
- Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating Levels of Vitamin D and Colon and Rectal Cancer: The Physicians' Health Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Prev Res* 2011; 4(5): 735–743.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
- Mullie P, Autier P. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Disease. *Amer J Cardiol* 2011; 107(6): 956.
- Mathieu Ch. Vitamin D and the Immune System: Getting It Right. *IBMS BoneKey* 2011; 8(4): 178–186.
- Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22; 173(8): 639–646.
- Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, et al. Vitamin D status in a rural postmenopausal female populations. *J Am Coll Nutr*, 2006; 25: 393–402.
- Heaney, RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–19.
- van Groningen L, Opdenoort S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Europ J Endo* 2010; 162: 805–811.
- Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls, a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*, 2008; 82: 102–107.
- Dukas L, Schacht E, Mazon Z. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int*, 2005; 16: 198–203.

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2015
Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2015

MUDr. Petr Hrdý

Osteocentrum, MEDIKOS Ambulance s.r.o., Zlín
tř. T. Bati 3 910, 760 01 Zlín
hrdy@mediekoslabor.cz