

Vitamín D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu

B. KALVACHOVÁ

Endokrinologický ústav Praha

SOUHRN

Kalvachová B.: **Vitamín D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu**

Vitamín D jako rybí tuk byl odedávna používán k prevenci křivice u kojenců. Až poté, kdy v šedesátých letech minulého století byla objevena chemická struktura provitaminů D a jejich transfer na účinné metabolity, se postupně odvíjelo chápání komplexního vlivu tohoto vitamínu na lidský organizmus. Některé z těchto poznatků se již uplatnily v praxi, jiné figurují v klinických studiích. Informace o lokálním vzniku, vazbě na jaderné receptory a místním tkáňovém působení kalcitriolu vedly k poznání endokrinních mikrosystémů vitamínu D. Tyto poznatky a sofistikovaná revize potřebné denní nabídky provitaminu D pro dospělého člověka nabízejí možnou prevenci mnoha onemocnění především přirozenou cestou, která nenavýšuje léčebné náklady.

Klíčová slova: provitamíny D, kalcitriolové endokrinní mikrosystémy, faktory saturace, denní potřeba cholekalciferolu

SUMMARY

Kalvachová B.: **Vitamin D – new findings and endocrine microsystems**

For a long time, vitamin D contained in cod liver oil has been used to prevent rickets in infants. Yet only after the chemical structure of provitamins D and their transfer to effective metabolites were discovered in the 1960s, the complex impact of this vitamin on the human organism has been gradually understood. Some of these findings have already been utilized in practice, others are used in clinical studies. Information on calcitriol, its local formation, binding to nuclear receptors and local effect in tissues has resulted in understanding vitamin D endocrine microsystems. These findings, together with a sophisticated revision of the recommended daily intake of vitamin D in adults, provide potential prevention of many diseases in a natural way that does not increase treatment costs.

Keywords: provitamins D, calcitriol endocrine microsystems, saturation factors, daily need of cholecalciferol

Osteologický bulletin 2007;12(2):62–67

Adresa: MUDr. Božena Kalvachová, CSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: bkalvachova@centrum.cz

Došlo do redakce: 11. 4. 2007

Přijato k tisku: 26. 5. 2007

Vitamín D – základní pojmy

Vitamín D je v tuku rozpustný nutrient obsažený bohatě v tresčích játrech a v mase tučných mořských ryb, v malém množství v játrech, vejcích a mléce savců. Touto živočišnou formou je cholekalciferol (D3). V rostlinách a plísních z ergosterolu vzniká vitamín D2, ergokalciferol. Hlavním zdrojem pro člověka, až z 80 %, je fotokonverze 7-dehydrocholesterolu, steroidu fyziologicky přítomného v cytoplazmě buněk spodní vrstvy epidermis. Kontaktem se slunečním zářením UVB o vlnové délce 290–315 nm se 7-dehydrocholesterol mění na **cholekalciferol**.

Kolik cholekalciferolu vznikne závisí na ploše, délce a intenzitě UVB expozice, schopnosti průniku záření atmosférou i skrz horní vrstvy epidermálních buněk a samozřejmě na množství substrátu v kůži. Kolik vitamínu D se vstřebá z enterocyty a dále se lymfatickou cestou dostane do cirkulace závisí na nabídce, absorpční a transportní schopnosti organismu. Takže dostupnost provitaminů je hodně individuální.

Metabolity ergokalciferolu se v krvi vyskytují jen minimálně. **Cholekalciferol**, pro organismus významnější než ergokalciferol (biologický účinek 1 µg D3 odpovídá účinku 4 µg D2), je považován za **přirozenou a fyziologickou for-**

mu provitaminu D u savců a představuje základní surovinu pro další metabolické zpracování [1]. Navázán na transportní bílkovinu se dostává do jater, kde je hydroxylován 25. uhlík jeho sekosterolové molekuly a vznikne 25 OH D3 – **kalcidiol**. Hladina kalcidiolu je **ukazatelem potřebné saturace** organismu. Tvorba kalcidiolu v játrech je přímo úměrná nabídce provitaminu. Koncentrace v plazmě ale nezrcadlí celkové množství kalcidiolu v těle, ten se v přebytku ukládá v tukové a svalové tkáni jako rezerva a ochrana před možnou toxicitou, další pojistkou je tvorba neaktivních metabolitů, jestliže nadměrná expozice UVB záření přetrvává.

Dalším krokem je připojení druhé hydroxylové skupiny na 1. uhlík, čímž vzniká 1,25 (OH)2 D3, **kalcitriol**. Hydroxyláza cytochromu P450-1alfa ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin je odpovědná za vznik kalcitriolu, který je angažován v **úloze systémové** – je jedním ze tří hlavních regulátorů **kalciumfosfátové homeostázy**. Hladina cirkulujícího kalcitriolu dosahuje řádově nižších hodnot, kolísá v malém rozmezí a podléhá přísným regulacím. Zvyšuje ji parathormon (PTH), který reaguje na výkyvy ionizovaného kalcia v krvi, pokles fosfátu a na momentální saturaci vitamínem D, méně intenzivně také jiné hormony, například estrogeny, prolaktin, inzulin a růstový

hormon. Snižuje ji nadměrný přívod fosfátu, zvýšená koncentrace kyseliny močové, xantinu a teofylinu, přirozeně klesá s věkem [2]. Kalcitriol také umí tvořit makrofágy, některé typy B a T lymfocytů, placenta a keratinocyty, vzniká též v kostní tkáni. Kromě zmíněných dvou přirozených metabolitů provitaminu D je známo 35 dalších. Degradační variantou kalcitriolu je 1-alfa 24,25(OH)₂D₃, který vzniká působením 24-hydroxylázy. Tento enzym je přítomný v ledvinách a řadě tkání a jeho dalším úkolem je tvorba 24,25(OH)₂D, biologicky rovněž aktivního metabolitu, který podle současných znalostí zvyšuje objem a mechanickou odolnost kostí a pravděpodobně se angažuje v metabolismu lipidů.

Nově objevenými místy tvorby a lokálního působení kalcitriolu jsou vlasové folikuly, ostrůvkové buňky pankreatu, buňky endotelu a hladké svaloviny cévní stěny, lymfatické uzliny, nadledviny, tlusté střevo, mozek, epitelální buňky prostaty a mléčné žlázy. Aktivita 1-alfa hydroxylázy v těchto místech je substrát-dependentní a na rozdíl od renální je lokálně vznikající a působící 1-alfa OH láza nezávislá na sérové hladině kalcia a PTH [1]. Autokrinní a parakrinní rovina působení kalcitriolu je označována jako endokrinní mikrosystém.

V buněčných jádrech mnoha tkání je přítomen receptor pro vitamín D (VDR). Patří do superrodiny nukleárních receptorů, do podskupiny společné pro trijodtyronin (T₃), PPAR a kyselinu retinovou. VDR s navázaným kalcitriolem funguje jako významný transkripční faktor vitamín D – responzivních genů [3].

Moderní definice vitamínu D může tedy znít takto: jde o skupinu 37 přirozených metabolitů základní sekosteroidové molekuly více či méně soutěživých o vazbu na jaderný VDR. Biologicky nejúčinnějším je kalcitriol, steroidní hormon, který se podílí na řízení kalciumfosfátového metabolismu a po navázání na VDR reguluje více než 60 genů angažovaných zejména v oblasti regulace buněčných cyklů a imunitních reakcí.

Vitamín D – kalcitropní regulace

Homeokinetika kalcia v rovině systémové, oběhové a buněčné je řízena PTH, kalcitoninem a kalcitriolem. Jde o složitý, vzájemně propojený mechanismus, v posledních letech probádaný [4], který není předmětem tohoto sdělení, pro přehled viz tabulka 1. Dostatek kalcitriolu je nezbytný pro růst kostí do délky. V epifyzárních šterbinách se účastní fáze mineralizace chrupavky a diferenciaci novotvořené kostní tkáně. V období fetálním a kojeneckém je významným faktorem budoucí kvality kostí [5] a celoživotně procesu remodelace kostní tkáně.

Vitamín D a svaly

Slabost svalová je záluďným dopadem hypovitaminózy D, který může vést až ke ztrátě svalových vláken II. typu a přispívat k atrofii proximálních svalových pletenců. Zvyšuje se tak riziko pádů, instability a následných fraktur především u seniorů, více u žen. Normalizace zřetelně snížené hladiny kalcidiolu signifikantně zvyšuje svalovou sílu a výkon. Diamond [6] zjišťuje subklinický deficit vitamínu D u seniorů s frakturou krčku stehenní kosti v 63 % a definuje jej jako nejsilnější prediktor pádů s následnou zlomeni-

nou ve spektru všech známých rizikových faktorů. Glerup [7] porovnal soubory arabských a dánských žen středního věku. Klidová bolest ve svalech, svalové křeče a slabost se u Arabek projevila zřetelně častěji a v 57 % byl u nich prokázán sekundární hyperparatyroidismus při deficitní hladině kalcidiolu.

Vitamín D a renální insuficience

U pacientů se sníženou funkcí ledvin se dříve či později vyvine porucha kalciumfosfátové rovnováhy. Jednou z forem renální osteopatie je osteodystrofie vznikající na podkladě sekundární hyperparatyreózy. Jde o vysokoobratovou kostní patologii navozenou poklesem renálních funkcí. Adynamická (aplastická) osteopatie představuje nízkooobratovou formu s narůstajícím výskytem u dialyzovaných pacientů, často jde o formy smíšené. Obávané je riziko kalcifikací, z nichž cévní a chlopenní přispívají k vysoké kardiovaskulární morbiditě. Při poklesu ledvinné clearance se snižuje aktivita 1-alfa hydroxylázy a klesá hladina kalcitriolu v krvi. Zdálo by se, že těmto pacientům je určeno výhradně korekční podávání alfa-kalcidiolu nebo kalcitriolu. Jak potvrzuje Sulková [8], v případě renální insuficience se aktivita enzymu stává substrát-dependentní, tedy přímo úměrná nabídce kalcidiolu, takže je v zájmu pacientů v počátečních stadiích renálního selhávání doplnit především cholekalciferol. Také práce Chonchola a Scragga potvrzuje signifikantně nízkou hladinu kalcidiolu jen u pacientů s těžkým poklesem glomerulární filtrace [9]. U dialyzovaných je třeba se soustředit na hladinu kalcitriolu. Sulková pouze u třetiny sledovaných dlouhodobě dialyzovaných pacientů našla normální hladinu, přičemž ne všichni měli současně zvýšený PTH. Ve vztahu kalcitriol – PTH se jistě uplatňují ještě další mechanismy. Fosfatoniny přispívající k pochopení

Tabulka 1
Kalcitropní účinky kalcitriolu

- vstřebání kalcia ze střeva do oběhu a další transport
- mineralizace kosti
- tvorba nekolagenních bílkovin – osteoblasty
- reabsorpce kalcia v ledvinách
- membránový transfer kalcia
- mobilizace kalcia z kostí

Tabulka 2
Faktory saturace organismu vitamínem D

- | | |
|----------|---|
| Vnější: | zeměpisná šířka, roční období, expozice slunečnímu záření (fototyp, solární alergie, použití ochranných filtrů, smogová vrstva ...), výživa |
| Vnitřní: | kožní pigment, věk, malabsorpce, aktivní schopnost (hydroxylázy v játrech, ledvinách a lokálně), transplacentární přenos, receptorová rovina – VDR, postreceptorová odpověď |

patogeneze a nová syntetická analoga vitamínu D (např. parikalcitol) v oblasti terapie představují aktuální směry výzkumu v této oblasti.

Analoga kalcitriolu a psoriáza

Psoriáza s výskytem ve 2–3 % v populaci je chronické, geneticky determinované onemocnění epidermis, kdy je významně porušena rovnováha mezi proliferací a diferenciací keratinocytů. Její patogenese je dosud objasněna pouze zčásti, významnou roli hrají imunitní mechanismy. Zvyšuje se tvorba cytokinů, zejména interleukin 2 a 6, narůstá proliferace keratinocytů, připojuje se zánětlivý proces v dermis se zvýšeným počtem CD4+ a CD8+ buněk, které se objevují i v kůži nepostižené. Protože VDR v keratinocytech přítomen je, byla zkoušena lokální aplikace kalcitriolu. Ukázalo se, že uměle připravený analog, 1alfa 24(OH) D3 – **takalcitol**, má ještě větší afinitu k VDR a díky této vazbě je proliferace keratinocytů inhibována ve prospěch jejich terminální diferenciace. Narušení kalciové homeostázy při dodržení aplikačních postupů nebylo pozorováno. Podobně účinný je i další derivát kalcitriolu, **calcipotriol**.

Kalcitriol a imunitní systém

Empirická souvislost je obsažena ve rčení: kam nechodí slunce, tam chodí lékař. Kromě **makrofágů** také další imunokompetentní buňky jsou vybaveny VDR, zejména **kmenové buňky thymu a zralé T CD-8 lymfocyty**. Kalcitriol se podílí na tvorbě ochranných cytokinů, má stimulační vliv na tvorbu TGF beta-1 (Transforming Growth Factor) a interleukinu 4 (IL-4). Experimentální studie na zvířatech dokládají schopnost kalcitriolu zabránit vzniku nebo zmírnit průběh autoimunní encefalomyelitidy, revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses, diabetu I. typu a zánětlivých střevních onemocnění. Kalcitriol by se mohl uplatnit též v transplantologii, protože stimuluje T supresory udržující imunotoleranci [10].

Vitamín D a diabetes mellitus

Zvýšený výskyt diabetu 1. typu na polokouli **severním směrem**, podobně jako s přibývajícím rozbíháním narůstající prevalence sclerosis multiplex a revmatoidní artritidy, vedl ke zkoumání vztahů mezi zeměpisnou polohou, klimatem a autoimunními chorobami. Epidemiologická souvislost mezi **UV radiací, hladinou vitamínu D** a výsledky fotoimunologických výzkumů byla opakovaně potvrzena [11]. Hypovitaminóza D je **spojena s dysfunkcí beta buněk pankreatu a s inzulínovou rezistencí**, které se po léčbě zlepšují. Je to doloženo v řadě klinických studií [12,13], např. Borissova [14] u diabetiček 2. typu nalezla nízkou hladinu kalcidolu u 70% pacientek. Po měsíčním podávání 1 330 IU cholekalciferolu se u nich souběžně s normalizací hladiny snížila inzulínová rezistence v průměru o 21 %. Deficit vitamínu D je též zahrnován mezi faktory, které se podílejí na rozvoji metabolického syndromu. Chybí-li v období prenatálním, může přispívat k nízké porodní hmotnosti a nesprávnému programování budoucí funkce pankreatických buněk [15].

Vitamín D a kardiovaskulární systém

Nedostatek vitamínu D omezuje vstřebávání kalcia a tak přispívá ke zvýšení sekrece PTH. **Sekundární hyperparatyreóza** může být provázána vzestupem krevního tlaku. **Suplementace chybějícího vitamínu D přispívá ke snížení tlaku u již existující hypertenze**.

Významnou roli v regulaci krevního tlaku a elektrolytové rovnováhy hraje renin-angiotenzinový systém (RAS), jehož výkonnou složkou je angiotenzin II, potentní vazokonstriktor s antinatriuretickým účinkem. RAS se aktivuje kaskádovitě, začíná **renin**, aspartylóva proteáza měnící angiotenzinogen na angiotenzin I. Jak prokázal Li [16], **kalcitriol je negativním endokrinním regulátorem RAS**, protože **tlumí biosyntézu reninu**. Potlačení reninové exprese je nezávislé na faktorech kalciové homeostázy, na volumových a ionto-

Tabulka 3
Skupiny populace (pacientů) ohrožené nedostatkem vitamínu D

Plody in utero
Těhotné a kojící ženy
Novorozenci a kojenci
Děti: rostoucí a vyvíjející se organismus, děti s opakujícími se infekty a nízkou sideremií
Vegetariáni a vegani
Pacienti s malabsorpcí (celiakie, m.Crohn, pankreatická insuficience ...) a s chorobami jater a ledvin
Pacienti s nefrotickým syndromem a exsudativní enteropatií – ztráty bílkovin
Pacienti léčení dlouhodobě antikonvulzívy a léky ovlivňujícími aktivitu enzymů cytochromu P 450
Senioři, ženy po menopauze
Stavy po centrální mozkové příhodě s parézami
Pacienti s dispozicí ke kostním chorobám, opakovanými zlomeninami, osteopenií a porózou
Kardiaci, hypertonici, diabetici – i rizikovi
Pacienti s poruchou kalciumfosfátového metabolismu – hypo a pseudohypoparatyreóza, tetanie
Všichni, kteří se vyhýbají přirozené expozici slunci

vých mechanismech, ani nesouvisí zpětnovazebně s hladinou angiotenzinu II. I když regulace transkripce genu pro renin je určitě složitější, očekává se, že analoga kalcitriolu s omezeným vlivem na kalcitropní rovnováhu se stanou novou perspektivní skupinou hypotenzivních léčiv.

U pacientů s kongestivním srdečním selháním (NYHA II-IV) byla prokázána negativní korelace mezi proatriálním N-terminálním natriuretickým peptidem a hladinou kalcidiolu i kalcitriolu. **Nízká saturace** organismu **vitamínem D** může být faktorem, který **přispívá k patogenezi chronického kongestivního srdečního selhávání** [17,18].

Kardiologie zajímá klidová hladina C reaktivního proteinu (CRP). Tato bílkovina akutní fáze zánětu je detekována v ateromových plátech cév ve vazbě na degradovaný LDL a v diagnostice ischemické choroby srdeční představuje její zvýšená hladina nepříznivou prognózu. **Vyšší hladina CRP** byla pozorována **u D vitamín deficitních zdravých lidí a po saturaci cholekalciferolem se snížila k normě**.

VDR je přítomen v kožních kapilárách, v buňkách endotelu a hladké svaloviny cévní stěny, kde se také tvoří 1-alfa hydroxyláza. Kalcitriol vzniklý v těchto strukturách stimuluje produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, myosinu a strukturálních bílkovin elastinu a kolagenu I. typu. Po přidání kalcitriolu do endoteliálních tkáňových kultur se snižuje adhezivita monocytů a snižuje se proliferace endotelových buněk. V adventicii cév jsou přítomné makrofágy a T lymfocyty, obojí rovněž vybaveny VDR. Kalcitriol v těchto místech ovlivňuje tvorbu cytokinů a tím i zánětlivé procesy a také migraci, proliferaci a genovou expresi buněk hladké svaloviny cévní stěny [19]. Kromě genomového působení má kalcitriol po vazbě na membránový receptor v cévách ještě jiné a rychlé účinky. Zvyšuje intracelulární kalcium a aktivuje mechanismy, které spoluregulují cévní tonus. Tato skutečnost se může promítnout do léčby některých typů migrén, zejména katameniálních. Je-li nízká hladina kalcidiolu, pak podání kalcia a cholekalciferolu deklaruje velmi dobrý léčebný efekt.

Můžeme shrnout, že **kalcitriol je důležitý pro vývoj a udržení zdravé a funkční cévní stěny**.

Kalcitriol a nádory

Kalcitriol inhibuje buněčné cykly, a tím proliferaci mnoha buněčných typů včetně lymfocytů. Po kontaktu s VDR se v dané buňce utlumí aktivita proteinkináz a proliferací pochody jsou vystřídané diferenciacními, v tumorozních buňkách dochází k apoptóze. Nejvíce jsou prostudovány **karcinomy prostaty, prsu a tlustého střeva**. Nejvyšší prevalence Ca prostaty je ve skandinávských zemích, kde v zimě a na jaře je zaznamenáván v cirkulaci u mužů silný pokles kalcidiolu. U pacientů po prostatektomii, u kterých se opět zvyšovala hladina PSA, po několikaměsíčním podávání cholekalciferolu v dávce 2 000 IU (50 µg) se PSA stabilizovalo a žádné vedlejší účinky nebyly deklarovány [20].

Kalcitriol /VDR komplex se účastní negativní růstové regulace epitelu mamárních buněk a možná i oponuje proliferacímu vlivu estrogenů. Lokální kalcitriol může hrát významnou roli v prevenci karcinomu prsu, syntetické analogy vitamínu D jsou nadějí cílené léčby [21]. Také epitel tlustého střeva je vybaven VDR a lokální 1-alfa OH lázou. Protinádorový efekt v těchto buňkách se odehrává

v genomové a postgenomové rovině – je prokázána tvorba lokálních cytokinů, indukce zástavy G1 buněčné fáze a apoptózy adenokarcinomové buněčné linie.

Kalcitriol a vývojové aspekty civilizačních a nádorových onemocnění

Věrohodné epidemiologické statistiky uvádějí, že dostupnost slunečního UV záření, která se zmenšuje s přibýváním stupňů zeměpisné šířky, má vliv na výskyt řady chorob. Konkrétně roztroušené sklerózy, schizofrenie, cukrovky 1. typu a rakoviny prsu, tlustého střeva a prostaty. Také zvýšená prevalence těchto onemocnění u druhé generace imigrantů z Afriky nebo karibské oblasti a u obyvatel měst ve srovnání s venkovskou populací, potvrzuje tuto souvislost. Podání vitamínu D experimentálním zvířatům rizika vzniku těchto chorob snižuje. Uvedené skutečnosti vedly k formulování **teorie metabolického imprintingu**: zevní faktory mohou v určitém „kritickém“ období vývoje plodu vést ke změnám nebo nalažení některých struktur, které persistují do konce života. Waterland a Garza [22] konkrétně uvádějí změny ve vaskularizaci a/nebo inervaci během organogeneze a změny v počtu buněk mechanismem klonální selekce a metabolické diferenciacce. Klonální selekce zvýhodňuje díky nutriční nebo hormonální expozici některé buněčné linie, které se pak odlišují v enzymatické výbavě, receptorech nebo jiných komponentách molekulární biologie. Metabolická diferenciacce způsobuje změny v chromatinové struktuře a DNA. Recentní statistické analýzy vykazují signifikantní vztah mezi nízkou expozicí slunečnímu záření a vyšším výskytem dalších chorob: lymfomu non-Hodgkinova typu, rakoviny močového měchýře, jícnu, ledvin, plic, slinivky, konečníku, žaludku a těla děložního [23]. Sumarizace výše uvedeného vedla McGratha [15] k hypotéze, že **vitamín D je kandidátním riziko modifikujícím faktorem pro uvedená onemocnění**. Ověření této hypotézy vyžaduje samozřejmě další studie retro i prospektivní.

Receptory vitamínu D jsou přítomné v **mozku**. Kalcitriol je významným induktorem tvorby nervového růstového faktoru, účastní se proliferace, diferenciacce a migrace neuronů. Spolu s tyroidálními hormony a IGF I tak představuje významný regulační faktor embryogeneze a dalšího fetálního a raně postnatálního vývoje centrální nervové soustavy. V průběhu života je spojován s detoxifikačními účinky v CNS.

Které faktory ovlivňují saturaci organismu vitamínem D?

Můžeme je rozdělit do skupin podle toho, zda ovlivňují: 1) **nabídku** provitaminů pro transdermální a perorální vstup do organismu, 2) **transport**, 3) **aktivaci**, 4) **receptorové zpracování**.

V zásadě se jedná o **faktory vnější nebo vnitřní**, viz *tabulka 2*.

Roční období a výkyvy hladin kalcidiolu testoval také u nás Barták (2003), který vyšetřil zdravé dárce krve. V souboru 241 testovaných našel hladinu kalcidiolu pod 50 nmol/l u 43 %, a to především v měsících březnu, dubnu a květnu.

K expozici slunečnímu záření: dermatologové razí heslo, že zdravé opalování neexistuje. Myslí tím ovšem nepřiměřené vystavování se slunci zejména v létě, což vede k urychle-

nému stárnutí kůže a nárůstu kožních nádorů. Pro přirozenou tvorbu provitaminu D je důležitý **fototyp** člověka. Světlovlasy s nízkým fototypem vytvářejí za stejných podmínek 6x více cholekalciferolu v kůži než tmavovlasí. Vrstva pigmentu představuje překážku prostupu, takže lidé s tmavou pletí potřebují delší expozici. Omezující je také **sluneční alergie**, zvýšená citlivost kůže na záření vyvolaná např. působením léků – hypotenzívy, diuretiky, nesteroidními antiflogistiky v tabletách i gelech, antibiotiky, antikoncepcí, antidiabetiky. I některé rostliny nebo parfémovaná kosmetika mohou solární alergii vyvolat. Používání **ochranného solárního filtru** se stupněm vyšším než 8–12 blokuje prostup UVB příslušné vlnové délky do hlubších vrstev epidermis, takže se k substrátu pro tvorbu cholekalciferolu nedostane. Filtr však může znamenat i smogová vrstva, vznášející se nad lokalitou a zachycující potřebné spektrum záření. **Kožní depozitum 7-dehydrocholesterolu** dosahuje vrcholu v rané dospělosti, potom plynule ubývá. U seniorů je množství substrátu ve srovnání s dvacetiletými o 50 % nižší, takže expozice slunci stejně dlouhá vytvoří podstatně nižší množství cholekalciferolu [1].

Dalším faktorem je **schopnost vstřebat provitamíny** dodávané per os. Ať již jde o přirozené zdroje, nebo léky či potravní doplňky, biologická dostupnost je vždy **individuální** a závisí na emulzifikaci, výkonnosti střevní sliznice, tvorbě chylomikronů a lymfatickém transportu do cirkulace, významně také na vehikulu daného léčiva či přípravku. Vitamin D patří mezi v tuku rozpustné, provitamin D3 se vstřebává lépe než D2, absorbce ze suplement kolísá mezi 55–99 %, z potravy je nižší [24]. Vstřebávání snižuje i nízká nabídka železa. Rychlejší obrát a vylučování provitaminů D nastává u vysokovláknité diety, což **u vegetariánů a veganů** v kombinaci s nedostatečným perorálním příívodem snadno vede k deficitu. Kritická situace a vysoké riziko rachitis je u dětí kojených těmito matkami, zejména v zimních a jarních měsících.

Každá **malabsorbce** znamená ohrožení, v literatuře je zvlášť kladen důraz na pacienty s M. Crohn, také pacienti s cystickou fibrózou a jinými typy chronické pankreatické insuficience vyžadují pozornost. **Aktivační schopnost** jaterních enzymů může být narušena řadou léčiv, které kompetují s enzymy cytochromu P450 ve smyslu indukce či blo-

kace, a to činí vysoké procento běžně podávaných léků. Nechvalně známá je v této souvislosti dlouhodobá **antikonvulzivní léčba** epilepsií zejména staršími antiepileptiky (fenytoin, fenobarbital, primidon), které jsou silnými induktory jaterních hydroxyláz.

Transplacentární přenos vitamínu D, tak důležitý ve světle prezentovaných hypotéz, může být narušen řadou mechanismů, z nichž některé se dají ovlivnit, jiné nikoliv. Požadavek správné saturace těhotných a kojících žen je vysoce aktuální. Skupiny populace ohrožené nedostatkem vitamínu D sumarizuje *tabulka 3*.

Kolik vitamínu D tedy potřebujeme?

Protože homo sapiens se vyvíjel jako nahý primát v zeměpisné šířce pod 30. stupněm od rovníku, lze předpokládat, že náš genom byl selektován v podmínkách vysoké D vitamínové nabídky. Její pokles musí být, zejména v poslední době, provázen biologickými kompromisy [1]. Kutánní produkce cholekalciferolu u dospělých bělochů krátce po celotělové expozici letnímu slunci (po dobu 10–20 minut, než se objeví erytém) odpovídá dávce 250–500 µg, tedy 10 000–20 000 IU. Hladina kalcidiolu poté dosahuje hodnot 235–250 nmol/l, aniž se objeví hyperkalcémie. Krátkodobá expozice hlavy, rukou a paží slunci (20–30 minut, 2–3x týdně) na jaře, v létě a na podzim umožní vznik 1 000 IU cholekalciferolu, což odpovídá hladině 75–80 nmol/l kalcidiolu. Zdá se tedy, že **přiměřený a častý pobyt na slunci je dostatečnou zárukou správné saturace**. Otazníkem zůstává zimní období a individuální rozdíly jak ve schopnosti transdermální tvorby tak v momentálně potřebném množství vitamínu D.

Dosud v řadě zemí **platná doporučení denní dávky vitamínu D** jsou tato: kojenci 5–20 µg (200–800 IU), dospělí do 50 let 200 IU, mezi 50 a 70 lety 400 IU a nad 70 let 600 IU, přičemž není zdůrazněno, že jde o cholekalciferol. Mnohé studie dokládají, že toto nízké dávkování **u dospělých nevede k dostatečným hladinám kalcidiolu** a že testování zůstávají rizikové k deficitu. U nás **u dětí** respektujeme doporučení Pracovní skupiny pro osteologii a fosfokalciový metabolismus při ČPS, uvedená v Osteologickém Bulletinu v roce 1997, která od 14 dnů věku dítěte uvádějí suplementaci 700–800 IU cholekalciferolu u kojených, u umělé živých je dávka přizpůsobena obsahu vitamínu D v typu užívaného mléka. Dítě narozené na jaře by mělo dostávat cholekalciferol do 1 roku věku, dítě narozené na podzim do 18 měsíců věku. V zimních měsících je vhodné podávat tutéž dávku až do školního věku a také adolescentům při zajištění doporučených denních dávek kalcia.

Symposium odborníků, kteří se sešli v roce 2004 ve Washingtonu, formulovalo nová doporučení pro optimální dávkování u dospělých a to ve vztahu k objektivně stanoveným biomarkerům saturace [25]. Těmito biomarkery jsou intaktní hladina PTH, absorbce kalcia, ukazatelé kostní remodelace a hustota kostní. **Hladina kalcidiolu je považována za dostatečnou, dosahuje-li 30 µg/l (75 nmol/l) a výše** [26,27]. Tomu odpovídá **denní příívod nebo tvorba 800–4 000 IU cholekalciferolu**. Toto značné rozmezí se vztahuje ke stávající hladině kalcidiolu, tedy stupni deficitu. Čím nižší výchozí hladina, tím vyšší doporučená denní dávka pro první týdný až měsíční léčby.

Tabulka 4

Denní dávka cholekalciferolu (D3) nutná k dosažení a udržení doporučené hladiny 25OH D – 80 nmol/l ve vztahu k naměřené stávající hladině kalcidiolu (Upraveno podle Heaney R.P., cit. 31).

Hladina 25 OHD (nmol/l)	denní dávka cholekalciferolu
20–40	55 µg = 2 200 IU
40–60	45 µg = 1 800 IU
60–80	29 µg = 1 160 IU
nad 80	0 µg = 0 IU

Toxicita vitamínu D a nové názory

Vitamín D může být u dospělých toxický tehdy, je-li dávkován 20 000–40 000 IU denně delší dobu (týdny), kdy dochází ke **kumulaci v organismu**, riziko je zvýšeno u osob s porušenou funkcí ledvin. **Klinické příznaky** jsou nechutenství, únava, bolesti hlavy, později nauzea, polydipsie a polyurie, pocení, průjmy a parestezie. **Laboratorně** nacházíme hyperkalcemii, hypernatremii, vysokou hladinu kalcidiolu a v moči zvýšený odpad kalcia a fosforu. **Rtg** prokáže kalcifikace měkkých tkání, ledvinných tubulů a stěny cévn.

Jak uvádí Vieth [1], příznaky toxicity je možno očekávat u dospělého, 75 kg vážícího člověka po **jednorázovém** požití 100 000 kapslí s obsahem 1 000 IU cholekalciferolu. Farmakologická množství vitamínu D jsou toxická, protože vyšší vazebnou kapacitu VDBP a vzroste volná frakce.

Jako horní tolerabilní denní dávku cholekalciferolu (Tolerable Upper Intake Level, **TUIL**) doporučuje Heaney [28] **6 700 IU (167 µg)** pro ty, kteří mají normální hladinu kalcidiolu a **10 000 IU (250 µg)** pro D vitamín deficitní.

Opatrnosti je třeba u pacientů se sarkoidózou a jinými granulomatózami zejména v aktivní fázi choroby, s lymfomy a hyperparatyroidismem. Jsou ohroženi syndromem hypersenzitivity – kdy se objevuje porucha kalciové homeostázy již po malých dávkách vitamínu D, což není totéž co toxicita [1]. Kontraindikací podání jakéhokoli přípravku vitamínu D je hyperkalcémie a hyperkalciurie.

Závěr

K uvedeným novým poznatkům lze přistupovat s různou měrou kritičnosti jako ostatně ke všemu, co není ještě důkladně prověřené a doložené. Jisté je, že zde citované práce představují jen zlomek toho, co je v posledních letech o vitamínu D publikováno. Umělých analog základní molekuly jsou stovky, některé v praxi již používané, některé v konečných fázích klinického výzkumu. O existenci D vitamín-endokrinních mikrosystémů pochybovat nemusíme. Skutečnost, že využívají kalcidiol in situ a že většinou neovlivňují systémovou homeostázu vápníku, je staví do samostatného endokrinního světa a velmi **posiluje roli přirozeného provitamínu cholekalciferolu**. Potvrdí-li se vývojové hypotézy, pak sofistikovaná saturace těhotných, kojenců, případně i starších dětí, by mohla významně přispět k ozdravení populace. Také zaměření na seniory v těchto souvislostech je nanejvýš aktuální.

Pro současnou praxi je **důležité vědět, že přiměřená a častá expozice slunci u zdravých plně pokryje potřebu provitamínu D během větší části roku, v zimě a časně zjara je na místě doplňková suplementace**. U nemocných a rizikových osob nejlepším dávkovacím vodítkem se jeví **hladina kalcidiolu**.

Celospolečenské řešení by přinesla **fortifikace** některých potravin či nápojů, např. pečiva nebo džusů, a také **zvýšená informovanost obyvatel**, což se osvědčilo v USA a v Kanadě, jak se lze dozvědět na stránkách www.cholecalciferol-council.com.

Literatura

- Vieth R. Vitamin D Nutrition and Its Potential Health Benefits for Bone, Cancer and Other Conditions. *Journal of Nutritional Environmental Medicine* 2001;11: 275–291.
- Spustová V, Džurík R. Vitamín D: syntéza, metabolismus, regulácie a hodnotenie deficitu u pacientov s chronických ochorením obličiek. *Vnitř Lék* 2004;7: 537–543.
- Blahoš J. Význam vitamínu D. *Lékařské listy* 2006;25–26.
- Blahoš J. Kalcitropní hormony a kalciofosfátový metabolismus. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J. eds: *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava, AEP 2004:316–317.
- Keen RW, Egger P, Fall C, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD, Cooper C. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor, Infant Growth and Adult Bone Mass. *Calcif Tissue Int* 1997;60:233–35.
- Diamond T, Smerdely P, Kormas N. et al. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169:138–141.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L. et al. Hypovitaminosis D myopathy without osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419–424.
- Sulková S, Fořtová M, Uhrová J, Zima T. Význam stanovení metabolitů vitamínu D u pacientů se sníženou funkcí ledvin. *Vnitř Lék* 2004;7:510–518.
- Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71(2):134–139.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49(2): 277–300.
- Posonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;27:71–78.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39–48.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(10):577–583.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57(4):258–261.
- McGrath J. Does „imprinting“ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Medical Hypotheses* 2001;56:367–371.
- Li YCh, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Journal of Cellular Biochemistry* 2004;89–90:387–392.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105–112.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006;11(1):25–33.
- Woo TC, Choo R, Jamieson M. Potential Role of Vitamin D (cholecalciferol) in Patients with PSA Relapse after Definitive Therapy. *Nutr Cancer* 2005; 51(1):32–36.
- Norman PE, Powell JT. Vitamin D, Shedding Light on the Development of Disease in Peripheral Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:39–46.
- Welsh JE, Wietzke JA, Zinser GM et al. Vitamin D3 Receptor as a Target for Breast Cancer prevention. *J Nutr* 2003;133:24255–24335.
- Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69:179–197.
- Grant WB. An estimate of excess cancer mortality in the US due to inadequate exposure to solar UV-B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:142.
- Calvo MS, Whiting SJ. Overview of the Proceedings from Experimental Biology 2004 Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. *J Nutr* 2005;135:301–303.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317–322.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier JP, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1–2):13–19.