

Vztah metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia

K. BRÁZDILOVÁ, J. PAYER

V. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika

SOUHRN

Brázdilová K.: **Vztah metabolického syndrómu a vitamínu D a kalcia**

Metabolický syndróm výrazne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych, ale aj iných ochorení. V poslednom období sa pozornosť zameriava okrem iných faktorov, ovplyvňujúcich metabolický syndróm, aj na vitamín D, ktorý na základe pozorovaní z posledných rokov dokázateľne znižuje krvný tlak, zvyšuje sekréciu inzulínu ako aj citlivosť periférnych tkanív na inzulín a zároveň vedie k redukcii hmotnosti.

Kľúčové slová: metabolický syndróm, obezita, hypertenzia, kalcium, vitamín D, parathormón

SUMMARY

Brázdilová K.: **Relationship between metabolic syndrome and vitamin D and calcium**

Recently, besides other factors that may influence the health status of patients with metabolic syndrome, increasingly more attention has been paid to vitamin D. The results of research conducted in recent years reveal that vitamin D has a proven role in lowering blood pressure, increases the secretion of insulin as well as the sensitivity of peripheral tissues to insulin and, thirdly, leads to some weight loss.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, hypertension, calcium, vitamin D, parathyroid hormone

Osteologický bulletin 2008; 13(2):57–64

Adresa: MUDr. Kristína Brázdilová, Vysoká 10, 811 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: tina@reart.sk

Došlo do redakcie: 19. 2. 2008

Prijato k tisku: 23. 5. 2008

Úvod

Hypertenzia, diabetes, dyslipoproteinémia a obezita patria k najčastejším ochoreniam u nás, v Európe aj Severnej Amerike a dnes už aj v niektorých krajinách Afriky, Ázie a Južnej a Strednej Ameriky. Ich výskyt stúpa v súvislosti so súčasným životným štýlom – s nízkou fyzickou aktivitou a vyšším energetickým príjmom. Komplex obezita – diabetes – dyslipoproteinémia – hypertenzia bol v 80. rokoch označený Kaplanom ako tzv. smrtiaca štvorica. Komplex býva nazývaný syndróm X, Reavenov syndróm, resp. syndróm inzulinovej rezistencie. Predstavuje hlavnú príčinu úmrtí vo všetkých vyspelých štátoch a jeho frekvencia významne stúpa aj v rozvojových krajinách [1]. V poslednom období sa predmetom záujmu stáva vplyv viacerých faktorov, okrem iných aj vitamínu D, ktoré môžu zohrávať úlohu pri vzniku i liečbe metabolického syndrómu.

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm predstavuje kombinácia viacerých ochorení alebo patologických stavov, ktoré vo vzájomnom pôsobení výrazne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, riziko náhleho cievneho mozgového príhody a diabetes mellitus 2. typu.

Definícií metabolického syndrómu je niekoľko, v súčasnosti sú najčastejšie používané tri:

Definícia metabolického syndrómu podľa WHO (1999) [1]:

1. Základnou podmienkou je prítomnosť jednej z troch nasledujúcich zložiek: diabetes mellitus 2. typu alebo poru-

šená glukózová tolerancia alebo dokázaná inzulinová rezistencia.

2. Prítomnosť aspoň dvoch z nasledujúcich zložiek:

- a) Abdominálna obezita pomer pás/boky WHR (Waist-Hip Ratio) nad 0,85 u žien a nad 0,90 u mužov alebo BMI nad 30 kg/m².
- b) Hypertenzia, krvný tlak nad 160/90 mmHg.
- c) Mikroalbuminúria nad 20 ug/min., dyslipoproteinémia: triglyceridy nad 1,7 mmol/l, alebo HDL-cholesterol pod 1,0 mmol/l pre ženy a pod 0,9 mmol/l pre mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel) (2001)[1]:

U pacienta by mali byť prítomné aspoň tri z nasledujúcich zložiek:

1. Obvod pásu u žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm.
2. Krvný tlak nad 130/85 mmHg.
3. Glykémia nad 6,0 mmol/l.
4. Triglyceridy nad 1,7 mmol/l.
5. HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žien a pod 1,0 mmol/l u mužov.

Definícia metabolického syndrómu podľa EASD (European Association for the Study of Diabetes) a IDF (International Diabetes Federation) (2005) [1]:

Obvod pásu + minimálne 1 z ostatných zložiek metabolického syndrómu (arteriálna hypertenzia, dyslipoproteinémia, diabetes alebo porušená tolerancia glukózy): *tabulka 1.*

Prevalencia metabolického syndrómu v SR podľa NCEP-ATPIII kritérií (2007)[2]: tabuľka 2.

Prevalencia metabolického syndrómu v SR podľa veku (2007)[2]: tabuľka 3.

Vitamín D

Pod pojmom vitamín D rozumieme dve chemické zlúčeniny (ergokalciferol a cholekalciferol), ktoré sa líšia len zložením vedľajšieho reťazca. Požiadavky na vitamín D sú u ľudí splnené príjmom v potrave a tvorbou v koži účinkom slnečného žiarenia (k saturácii ľudského organizmu stačí niekoľkohodinové ožiarenie). Biologicky aktívny je kalcitriol (vitamín D₃ alebo 1,25(OH)2D) – vitamín D hydroxylovaný v prvom kroku v pečeni a v druhom kroku v obličkách [3].

Kľúčovým regulátorom hladiny cirkulujúceho kalcitriolu, ktorého normálna koncentrácia v plazme je 20–60 pg/ml, nie je kalcium, ale parathormón (PTH). Kalcium stimuluje hydroxyláciu v obličke nepriamo prostredníctvom PTH a hypokalcémia je výrazným podnetom pre jeho sekréciu. Z dlhodobého hľadiska na aktiváciu vitamínu D pôsobí rastový hormón, prolaktín a pohlavné hormóny [3].

Najdôležitejšie funkcie vitamínu D:

- regulácia hladiny Ca a P v krvi prostredníctvom vplyvu na črevo a obličky,
- dôležitý prvok v kostnom metabolizme,
- inhibícia sekrécie PTH,
- imunomodulačný a antitumorózný vplyv.

Podľa posledných záverov (10th Recommended Dietary Allowances) je odporúčaný denný príjem kalcia 800 mg/deň u dospelých osôb nad 25 rokov, u žien vo veku nad 50 rokov

je to až 1 200 mg/deň, v prípade vitamínu D (jedná sa o cholekalciferol, pretože účinnosť ergokalciferolu je nízka) je to u dospelých do 50 rokov viac ako 400 IU/deň a pre vekovú skupinu nad 50 rokov minimálne 700 IU/deň za podmienok pravidelného monitorovania kalcémie a kalcúrie [4]. Sérové koncentrácie 25(OH)D sú do značnej miery determinované environmentálnymi faktormi, najmä príjmom vitamínu D v potrave a expozíciou slnečnému žiareniu, vypovedajú o celkovej zásobe vitamínu D. Jeho normálne hodnoty sa pohybujú v rozmedzí 40–60 ng/ml. Rizikové skupiny populácie, ktoré najčastejšie trpia nedostatkom vitamínu D, sú najmä dojčatá, tehotné ženy a starší ľudia. Deficit vitamínu D sa ukazuje byť rizikový faktor rozvoja hypertenzie, diabetes mellitus 2. typu, niektorých onkologických ochorení, ale aj niektorých autoimunitných ochorení [5]. Väčšina tkanív má nielen receptory pre vitamín D, ale tiež hydroxylázu, enzým, ktorý je zodpovedný za premenu 25(OH)D na aktívnu formu, 1,25-dihydroxyvitamín D. Práve z tohto dôvodu môže vitamín D ovplyvňovať aj tkanivá, ktoré nie sú zapojené do udržiavania homeostázy kalcia a kostného metabolizmu. Hypovitaminóza D je už dlhšiu dobu pokladaná za rizikový faktor vývoja glukózovej intolerancie [6]. Pri bližšom skúmaní sa spozorovalo, že koncentrácie 25(OH)D boli nižšie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu ako u nediatetikov. Zároveň sa dokázali nižšie hladiny 25(OH)D u pacientov označených ako rizikový pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu, než u pacientov bez tohto rizika. Podobný vzťah je nielen na úrovni citlivosti periférnych tkanív na inzulín [6], ale aj vlastnej inzulínovej sekrécie, preto sa oprávnene predpokladá, že vitamín D môže hrať dôležitú úlohu v patogenéze diabetes mellitus 2. typu práve pôsobením na citlivosť na inzulín, funkciu beta buniek pankreasu alebo oboma mechanizmami [7,8].

Vzťah medzi metabolickým syndrómom a vitamínom D

Predpokladá sa, že vzťah medzi hladinou vitamínu D a metabolickým syndrómom je sprostredkovaný jeho vplyvom na jednotlivé zložky metabolického syndrómu a zároveň celkovým životným štýlom. Pravdepodobne sa jedná o jeho účinky prostredníctvom kalcia, prípadne ovplyvnenie sekrécie jednotlivých kalcitropných hormónov, hlavne PTH. Z posledných štúdií vyplýva jasný vzťah medzi sérovými koncentraciami vitamínu D a prevalenciou metabolického syndrómu [6]. V tejto súvislosti sa predpokladá, že sa jedná najmä o účinok na telesnú hmotnosť, citlivosť periférnych tkanív na inzulín a inzulínovú sekréciu, hladinu krvných lipidov a krvný tlak [4].

Centrálna obezita

Vzájomný vzťah medzi rôznymi antropometrickými znakmi a príjmom vitamínu D, prípadne hladinami cirkulujúceho vitamínu D [9,10] bol jasne doložený, a keďže obezita je hlavnou zložkou metabolického syndrómu, ukazuje sa ako významný prvok práve spojenie koncentrácie vitamínu D a telesnej hmotnosti. S najväčšou pravdepodobnosťou sa jedná o priamy účinok na metabolizmus adipocytov v zmysle inhibície lipogenézy a stimulácie lipolýzy [11]. Počet obeznych pacientov najmä v rozvinutých krajinách neustále narastá, v súčasnosti sa dá hovoriť o epidémii obez-

Tabuľka 1

Normálne hodnoty obvodu pásu:	Muži	Ženy
Európa a USA	do 94 cm	do 80 cm
Južná Ázia a Čína	do 90 cm	do 80 cm
Japonsko	do 85 cm	do 90 cm

Tabuľka 2

Prevalencia (%)	Celkovo	Muži	Ženy
MS – ATPIII	20,1	15,9	23,9
Hyperglykémia	10,4	10,3	10,6
Centrálna obezita	29,7	22,0	36,8
HyperTG	25,4	30,1	21,2
Nízke HDL	55,7	44,6	65,9
Zvýšený TK	43,8	48,2	39,9

TG – triglyceridémia, TK – tlak krvi,
HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou

ity [12]. Prevalencia dramaticky narastá najmä v USA, posledné údaje hovoria o tom, že nadváha alebo obezita postihujú viac ako 60 % dospeléj populácie vo veku medzi 20 a 74 rokov, podobne aj u detí je pozorovaný neustály nárast, pričom nadváha a obezita u detí jednoznačne súvisia s neskoršou nadváhou a obezitou v dospelom veku [13]. Jedným z faktorov, ktoré sa podieľajú na tomto trende môže byť práve nedostatočný príjem kalcia a vitamínu D [14]. Z posledných skúmaní vyplýva, že u populácie s vyšším príjmom kalcia v potrave je nižší výskyt nadváhy, obezity a inzulínovej rezistencie [15]. Viaceré štúdie potvrdili, že kalcium ovplyvňuje metabolizmus adipocytov. Vyšší príjem kalcia zároveň znižuje hladiny PTH a 1,25-hydroxy vitamínu D [15]. Tento pokles vo výraznej miere ovplyvňuje intracelulárny metabolizmus kalcia s výsledným obrazom inhibície lipogenézy a stimulácie lipolýzy [11,16]. Spojitosti medzi prevalenciou obezity a príjmom kalcia sa venovali viaceré epidemiologické štúdie [15]. Zemel a kol. opätovne analyzovali štúdiu NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Study III) [17,18,11,14,16] a zistili, že po znížení denného kalorického príjmu a zvýšení telesnej aktivity bolo percento telesného tuku nižšie u osôb s vyšším denným príjmom kalcia a zároveň došlo k redukcii rizika vývoja obezity, individuálne v niektorých prípadoch až o 85 %. Heaney a kol. reanalyzovali dáta z dvoch štúdií, z rokov 1984 až 1985 a 1995 až 1997. Štúdií sa zúčastnilo 348 žien a predmetom prieskumu bol príjem kalcia a kostná denzita. V skupine s nedostatočným príjmom kalcia bola prevalencia nadváhy 15 %, v skupine s dostatočným príjmom kalcia to boli len 4 %. Heaney a kol. tiež reanalyzovali 6 observačných štúdií, kde bol sledovaný vzájomný vzťah príjmu kalcia, kostnej denzity a krvného tlaku. Jednoznačne sa dokázal účinok zvýšeného príjmu kalcia na redukciiu telesného tuku a pokles alebo aspoň zastavenie nárastu telesnej hmotnosti. Zvýšenie denného príjmu kalcia o 300 mg bolo asociované s úbytkom 2,5–3 kg telesného tuku. Davies a kol. analyzovali 5 klinických štúdií týkajúcich sa príjmu kalcia a kostnej denzity. V týchto štúdiách boli zahrnuté ženy vo vekovom rozmedzí 30–80 rokov. Dokázala sa významná spojitosť medzi denným príjmom kalcia a telesnou hmotnosťou. Ženy, ktoré mali jeho príjem dostatočný, spozorovali evidentný pokles telesnej hmotnosti v priebehu 4 rokov v porovnaní s druhou skupinou, kde bol tento príjem nedostatočný. Autori predpokladajú, že rozdiel 1 000 mg v príjme kalcia je asociovaný s rozdielom 8 kg telesnej hmotnosti,

a teda obsah kalcia v potrave môže vysvetliť približne 3 % v zmenách telesnej hmotnosti. Skinner a kol. potvrdili významný vzťah medzi denným príjmom kalcia a množstvom telesného tuku u detí vo veku 8 rokov. Autori prišli k záveru, že jeden pohár mlieka alebo jeden nízkotučný jogurt denne (navyše v porovnaní s predchádzajúcim príjmom), dokáže redukovať množstvo telesného tuku o 0,4 %. Prospektívna štúdia CARDIA [17,19] sledovala konzumáciu mliečnych výrobkov a výskyt jednotlivých zložiek metabolického syndrómu vrátane obezity a dokázala ich jednoznačný vzťah. Štúdia QFS informovala, že dostatočný príjem kalcia v mliečnych produktoch je schopný navodiť zmeny v telesnej konštitúcii, jedná sa najmä o redukciiu obvodu pásu. Ďalšia dlhotrvajúca prospektívna štúdia HERITAGE [6] dokázala jednoznačný vzťah medzi príjmom kalcia a celkovou adipozitou. Zemel a kol. skúmali 32 obéznych dospelých, ktorí začali s redukčnou diétou, pričom boli rozdelení do troch skupín – bežná redukčná diéta, redukčná diéta suplementovaná kalcium a redukčná diéta so zvýšeným príjmom mliečnych výrobkov. Dobrovoľníci, zúčastnení tejto štúdie, stratili 6,4 % svojej telesnej hmotnosti v skupine s redukčnou diétou suplementovanou kalcium, 8,6 % v skupine so štandardnou redukčnou diétou a 10,9 % v skupine so zvýšeným príjmom mliečnych výrobkov. Je zaujímavé, že najvýraznejší bol pokles práve abdominálneho tuku. Predpokladá sa, že vplyv príjmu kalcia na množstvo telesného tuku a telesnú hmotnosť by sa dal vysvetliť dvomi možnými mechanizmami. Prvá možnosť je účinok kalcia v potrave na hladiny intracelulárneho kalcia v adipocytoch a druhá je jeho vplyv na absorpciu tukov z gastrointestinálneho traktu [20]. Prvá teória sa týka účinku kalcia v potrave na adipocyty. 99 % kalcia v ľudskom organizme je uskladnených v extracelulárnom priestore, väčšina extracelulárneho kalcia je skladovaná v kostiach a zuboch. Intracelulárne cytozolové kalcium zasahuje do rôznych procesov, a to aj takých ako sú agregácia trombocytov alebo inzulínová rezistencia. Vyšší príjem kalcia v potrave zvyšuje koncentrácie PTH a 1,25-hydroxyvitamínu D, čo v konečnom dôsledku znižuje hladinu intracelulárneho kalcia v adipocytoch s následnou stimuláciou lipolýzy a inhibíciou lipogenézy. Druhý možný mechanizmus, akým kalcium môže ovplyvňovať telesnú hmotnosť je inhibícia absorpcie tukov prijímaných potravou. Welberg a kol. zdokumentovali, že suplementácia kalcia (v ich štúdií to bolo 2–4 g) zvyšuje percento nevstrebávaného tuku. Denke a kol. suplementovali

Tabulka 3

Vek (r.)	18–29	30–39	40–49	50–59	nad 60
MS – ATPIII	4,3	10,4	17,5	34,7	39,9
Hyperglykémia	1,8	3,9	8,0	16,4	25,0
Centrálna obezita	6,0	17,4	30,2	49,7	54,6
HyperTG	13,3	25,0	26,1	30,2	37,1
Nízke HDL	66,4	51,1	50,6	50,9	54,5
Zvýšený TK	18,1	27,4	47,4	62,3	73,8

TG – triglyceridémia, TK – tlak krvi, HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou

u 13 mužov kalcium v množstve 2 g denne a percento vylúčeného tuku vzrástlo zo 6 % na 13 % [21]. Spoločnosť Nestle suplementovala čokoládu 900 mg kalcia a následne sa sledovalo množstvo vylúčeného tuku u 10 mužov, kalcium suplementovaná čokoláda spôsobila zvýšenie množstva nevstrebateľného tuku zo 4,4 g na 8,4 g za deň [13]. Tieto štúdie jasne dokazujú účinok kalcia na absorpciu tuku v tráviacom trakte, čo síce nevysvetľuje v celkovej miere antiadipózný účinok kalcia, ale určite k nemu prispieva. Z posledných zistení teda vyplýva, že kalcium a prostredníctvom neho aj vitamín D, prispievajú k poklesu telesnej hmotnosti, pričom ale samozrejme nestačí len viac konzumovať mliečne výrobky, ale tiež redukovať celkový energetický príjem a zvýšiť energetický výdaj.

Sekrécia inzulínu a citlivosť periférnych tkanív na inzulín

Pri pokusoch na zvieratách sa zistilo, že suplementácia vitamínu D stimuluje sekréciu inzulínu a zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Dokázal sa jasný vzťah medzi deficitom vitamínu D a dysfunkciou beta buniek pankreasu [7]. Viaceré štúdie potvrdili asociáciu medzi nízkymi hladinami cirkulujúceho vitamínu D a prevalenciou diabetes mellitus, resp. porušenej tolerancie glukózy [22]. Pacienti s porušenou toleranciou glukózy alebo diabetes mellitus 2. typu mali nižšie hladiny 25-hydroxyvitamínu D v porovnaní s osobami s neporušenou glukózovou toleranciou. Pacienti s hypovitaminózou D mali 3x väčšiu pravdepodobnosť mať metabolický syndróm v porovnaní s tými, ktorých hladiny boli v norme. Pozoroval sa aj význam vitamínu D u tehotných žien, pričom sa zistilo, že jeho prípadný deficit môže viesť k nesprávnemu fetálnemu programovaniu pankreatických beta buniek a následnému rozvoju inzulínovej rezistencie v mladom veku. Borissova (2003) u diabetičiek 2. typu dokázala nízku hladinu kalcidiolu (meranie bolo realizované na jar) u 70 % pacientiek. Po mesačnom podávaní 1 330 IU cholekalciferolu sa u nich súbežne s normalizáciou hladiny znížila inzulínová rezistencia v priemere o 21 % a pri i.v.GTT došlo k vzostupu prvej fázy inzulínovej sekrécie o 34 % [23].

Lipidémia

Koncentrácie HDL-cholesterolu sú nižšie a koncentrácie triglyceridov sú vyššie v skupine s deficitom 25-hydroxyvitamínu D v porovnaní so skupinou s normálnymi hladinami. Vitamín D je dôležitý pre zachovanie adekvátnych hladín apolipoproteínu A-I, hlavnej zložky HDL cholesterolu. Okrem účinku na hladinu krvných lipidov sa v poslednom období objavujú aj údaje o možnosti ovplyvnenia rozvoja cievnych kalcifikácií [24]. Jedným zo základných prejavov aterosklerózy sú práve kalcifikácie arteriálnej steny, ktoré sa vyskytujú u viac ako 90 % angiograficky dokázaných lézií. Na základe poznatkov z posledných štúdií sa dá predpokladať, že rozvoj kalcifikácií je podobný procesu osteogenézy, preto sa aj v prípade takýchto zmien cievnej steny môžu uplatňovať jednotlivé faktory, ktoré majú úlohu aj v osteoregulácii. Z týchto dôvodov sa AHA (American Heart Association) začala venovať aj tejto oblasti. Watson a kol. [21] skúmali 173 pacientov so stredným až vysokým rizikom rozvoja ischemickej choroby srdca, a zamerali sa na sledo-

vanie vzťahu medzi cievnyimi kalcifikáciami a sérovými hladinami osteoregulačných faktorov ako sú osteokalcín, PTH a 1,25-dihydroxyvitamín D, pričom prišli ku záveru, že hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D sú v signifikantnom vzťahu k rozvoju cievnych kalcifikácií. V prípade osteokalcínu a PTH sa žiaden vzťah nedokázal. Výsledky tejto štúdie naznačujú možnú významnú úlohu vitamínu D v patogenéze cievnych kalcifikácií. A keďže vitamín D je už dávno známy ako dôležitý článok v kostnej mineralizácii, mohol by byť zároveň aj faktorom, ktorý môže vysvetliť asociáciu medzi osteoporózou a cievnyimi kalcifikáciami. Táto štúdia prišla s pomerne prekvapivým záverom, že vyššie hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D sú asociované s nižším výskytom kalcifikácií, čo naznačuje možnú úlohu endogénneho 1,25 – vitamínu D v inhibícii vzniku cievnych kalcifikácií. V štúdiu boli skúmané dve skupiny pacientov. Jednou bola skupina so stredným kardiálnym rizikom, kde boli zahrnutí asymptomatickí pacienti vo veku nad 45 rokov s 5% rizikom rozvoja ICHS v najbližších 4 rokoch (na základe kritérií Framinghamskej štúdie), pričom vylúčení boli všetci pacienti s malignitou, renálnou insuficienciou alebo hyperparatyreózou. Druhú skupinu tvorili pacienti so symptomatickou ICHS alebo s dokumentovanými zmenami na cievach pomocou angiografie. Výsledky boli skutočne prekvapivé. Dokázal sa jednoznačný vzťah medzi hladinami 1,25-dihydroxyvitamínu D a stupňom rozvoja cievnych zmien. Záverom tejto štúdie je teda poznatok, že nižšie koncentrácie sérového 1,25-dihydroxyvitamínu D sú spojené s vyšším rizikom vzniku cievnych kalcifikácií, čo sa jednoznačne dokázalo v oboch sledovaných skupinách [21]. V ňom osteoporózy a aterosklerózy sa zaoberala aj Žofková, ktorá vo svojej práci poukázala na spoločný prvok v patogenéze oboch ochorení – ligand pre receptorový aktivátor nukleárneho faktora kappaB (RANKL) a osteoprotegerin. RANKL je základný cytokín regulujúci remodeláciu kosti a osteoprotegerin je jeho hlavným protiregulačným faktorom. V patogenéze aterosklerózy sa tieto dva faktory uplatňujú v prípade prevahy účinku RANKL [25].

Arteriálna hypertenzia

Spoločný výskyt arteriálnej hypertenzie a diabetes mellitus je u nás u 5–7 % dospeljej populácie [26]. Už dlhšiu dobu sa objavujú názory, že výrazný vplyv na krvný tlak môže mať práve vitamín D, čo potvrdzujú aj viaceré výskumy na zvieratách, kde sa 1,25-dihydroxyvitamín D prejavil ako inhibítor sekrécie renínu v juxtaglomerulárnom aparáte a zároveň ako inhibítor proliferácie hladkých svalových buniek cievnej steny [27,28]. Suplementácia vitamínu D dokázateľne znižuje tlak u hypertenzných potkanov. U ľudí bola dokázaná asociácia medzi nedostatočným príjmom vitamínu D (< 400 IU/deň) a zvýšeným krvným tlakom. Zároveň sa zistilo, že suplementácia kalcia a vitamínu D u starších žien s hypovitaminózou D mala výrazne vyšší účinok ako suplementácia samotného kalcia. Napriek všetkým týmto zisteniam zatiaľ ešte nie sú žiadne spoľahlivé dáta, ktoré by definitívne potvrdili, že vyšší príjem vitamínu D znižuje riziko arteriálnej hypertenzie. Týmto vzájomným vzťahom sa zaoberali 3 veľké prospektívne štúdie: HPFS (The Health Professionals' Follow-up Study) a 2 Nurses' Health Studies, ktoré analyzovali dáta získané od viac ako 200 000 zúčast-

nených [29]. Nurses' Health Study I [NHS I] zahŕňala 121 700 žien (ošetrovateľky, zdravotné sestry) vo veku 30 až 55 rokov, ktoré boli sledované dotazníkovou metódou. Druhá štúdia (NHS II) zahŕňala 116 671 žien vo veku od 25 do 42 rokov. Neskôr sa do štúdie zapojili aj muži (tiež zdravotníci) v počte 51 529 vo vekovom rozmedzí od 40 do 75 rokov, všetci vyplňali dotazník (HPFS). Tieto dotazníky boli zúčastneným rozosielené každé dva roky na doplnenie informácií o zdravotnom stave. Ďalší dotazník bol zostavený špeciálne na stravovanie, tento bol aktualizovaný každé štyri roky. Celková dĺžka trvania jednotlivých štúdií bola: 18 rokov v prípade NHS I, 8 rokov v prípade NHS II, a 16 rokov pri HPFS. Dotazník týkajúci sa stravovania sa zaujímal o zvyčajné porcie rôznych potravín, frekvenciu stravovania a pod. Prepočítavali sa príjmy jednotlivých zložiek potravy, vrátane príjmu vitamínu D, pričom sem bola zahrnutá aj jeho suplementácia. Súčasne s aktualizáciou informácií ohľadom vitamínu D boli aktualizované aj informácie iného charakteru: vek, BMI, fajčenie, abúzus alkoholu, príjem viacerých vitamínov a minerálov a fyzická aktivita. Zároveň sa získavali informácie o rodinnej anamnéze arteriálnej hypertenzie a liekovej anamnéze, vrátane užívania orálnych kontraceptív. Jednotliví zúčastnení zaznamenali na začiatku svoj systolický a diastolický tlak krvi, pričom tieto hodnoty sa považovali za východzie. Hodnoty krvného tlaku sa aktualizovali každé dva roky. Výsledok nebol celkom jednoznačný, pretože nie u všetkých sledovaných v skupine s vyšším príjmom vitamínu D riziko rozvoja arteriálnej hypertenzie pokleslo, čo mohlo byť spôsobené výraznými rozdielmi v celkovom životnom štýle. Tieto 3 štúdie boli prvé, ktoré skúmali vzájomný vzťah vyššieho príjmu vitamínu D a rizika arteriálnej hypertenzie. Ďalšia štúdia sa zamerala na vplyv krátkodobej suplementácie vitamínu D spolu s kalciumom na krvný tlak [30], a to najmä na účinok na hladké svalstvo cievnej steny a tiež na úlohu kalcitropných hormónov v patogenéze arteriálnej hypertenzie [31]. V porovnaní so samotným kalciumom, kombinovaná suplementácia kalcia s vitamínom D₃ viedla ku významnej redukcii systolického tlaku. Pokles diastolického tlaku nebol zaznamenaný. V skupine vitamín D₃ – kalcium došlo u 81 % pacientov k poklesu systolického krvného tlaku o viac ako 5 mmHg, zatiaľ čo v skupine pacientov, u ktorých bolo suplementované samotné kalcium, bol pozorovaný tento pokles len u 47 %. Počas kombinovanej liečby vitamín D₃ – kalcium došlo k poklesu srdcovej frekvencie o viac ako 5 úderov/min. u 51 % pacientov, v skupine so samotným kalciumom to bolo len u 18 %. Okrem týchto poznatkov priniesla štúdia aj informácie týkajúce sa účinku vitamínu D₃ na činnosť prístitných teliesok, a tým na zmeny sérových koncentrácií PTH. Je známe, že hyperparatyreóza vedie k arteriálnej hypertenzii stimuláciou vstupu kalcia do buniek, pričom zároveň nastávajú aj zmeny na úrovni hladkých svalových buniek cievnej steny. Dokázal sa pozitívny vzťah medzi izolovanou suplementáciou kalcia, ale aj kombinovanou s vitamínom D₃ a zmenami systolického tlaku. Tieto výsledky korelujú s výsledkami štúdie Brickmana a kol., ktorí demonštrovali podobnú pozitívnu koreláciu medzi PTH a systolickým tlakom v skupine 91 normotenzných pacientov, na základe čoho sa dá predpokladať, že medzi PTH a arteriálnou hypertenziou je vzájomný vzťah [30].

Vo viacerých epidemiologických štúdiách mali hypertenzní pacienti dokázateľne nižší príjem kalcia potravou (z mlieka a iných mliečnych výrobkov) než pacienti normotenzní [31]. V súvislosti s týmto zistením sa zdá byť suplementácia kalcia vhodná ako súčasť liečby arteriálnej hypertenzie, to znamená, že dostatočný príjem kalcia sa dá považovať za faktor, ktorý znižuje riziko nielen osteoporózy, ale aj hypertenzie. Cuttler a Brittain [32] tiež spozorovali súvislosť medzi príjmom kalcia a vitamínu D₃ a hodnotami krvného tlaku, podľa Cappuccia a kol. [32] je tento vzájomný vzťah minimálny, na druhej strane Osborne a kol. [32] prišli k záveru, že obsah kalcia v potrave hrá významnú úlohu v udržiavaní normálneho krvného tlaku, a teda jeho adekvátny príjem dokáže znížiť riziko rozvoja arteriálnej hypertenzie. Podľa Ackleyho a kol. [32] účinok suplementácie bol zrejmý len u mužov, zatiaľčo Ascherio a kol. [32] spozorovali tento účinok len u chudých mužov. U žien bol príjem kalcia spojený so zmenami tlaku, ale nie až v takej miere, že by jeho zvýšenie dokázalo významne ovplyvniť prítomnú arteriálnu hypertenziu. Iso a kol. dokázali vplyv len na systolický tlak, zatiaľčo Kesteloot a Joossens [32] prišli s úplne opačným záverom. Podobne v metaanalýze Buchera a kol. [32], ktorí spojili výsledky 33 štúdií s celkovým počtom 2412 pacientov, bola dokázaná signifikantná redukcia systolického tlaku o 1,27 mm Hg a nesignifikantná redukcia diastolického tlaku o 0,24 mm Hg u pacientov so zvýšeným príjmom kalcia. V niektorých ďalších štúdiách, ako napr. v štúdiu Buonopana a kol. bol tento efekt výraznejší – vyšší príjem nízkoaktuálneho mlieka dokázal redukovať krvný tlak o približne 3–7 % [33].

Skúmal sa aj vplyv mliečnych výrobkov v strave u pacientov s metabolickým syndrómom [16]. Prostredníctvom dotazníkov vybraní pacienti odpovedali na otázky, ako často a v akých množstvách konzumovali mliečne výrobky v priebehu posledného roka. Jednotlivé mliečne výrobky boli rozdelené do troch skupín: produkty s nízkym obsahom tuku (nízkotučné mlieko alebo jogurty, cottage cheese a iné nízkoaktuálne syry), produkty s vysokým obsahom tuku (plnotučné mlieko, smotana, rôzne vysokotučné syry) a iné produkty, ktoré sa nedali zahrnúť ani do jednej skupiny. Ďalšou dôležitou otázkou bolo užívanie individuálnych a multivitaminových potravinových doplnkov. Celkový príjem kalcia a vitamínu D vznikol spojením mliečnych produktov a potravinových doplnkov. Zistilo sa, že pacienti s vyšším príjmom kalcia a vitamínu D mali skôr tendenciu menej fajčiť, menej piť alkohol, viac cvičiť a užívať multivitaminové doplnky. Príjem kalcia bol tiež asociovaný s príjmom bielkovín, vlákniny a v negatívnom zmysle s príjmom tuku a cholesterolu v potrave. Podobné asociácie sa zistili v súvislosti s príjmom vitamínu D, v prípade ktorého tento vzťah vyzerá byť sprostredkovaný práve prostredníctvom kalcia. Keď sa bližšie preskúmali jednotlivé typy potravín, nezistil sa žiaden rozdiel medzi konzumáciou produktov s nízkym obsahom tuku a produktov s vysokým obsahom tuku vo vzťahu k prevalencii metabolického syndrómu [19]. Zistilo sa tiež, že asociácia medzi 25 (OH) vitamínom D a metabolickým syndrómom sa neodlišuje medzi mužmi a ženami [32], a žiaden rozdiel sa nezistil ani medzi jednotlivými etnickými skupinami.

Záver

Záverom možno konštatovať, že vplyv vitamínu D na metabolický syndróm je jednoznačne dokázaný, ale bližšie mechanizmy efektu nie sú zatiaľ známe. Jedná sa pravdepodobne o účinok vitamínu D prostredníctvom hladiny kalcia, pričom v tejto súvislosti sa môže uplatniť aj PTH. Znížené hladiny 1,25-dihydroxyvitamínu D a PTH môžu hrať určitú úlohu v etiológii metabolického syndrómu ako spúšťacie faktory ochorenia, asi najskôr prostredníctvom ovplyvnenia inzulínovej rezistencie. Dokázala sa asociácia medzi hladinami 1,25-dihydroxyvitamínu D a hladinami glykémie, celkovou adipozitou a hodnotami krvného tlaku, čo bolo založené na pozorovanom poklese tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorí mali suplementovaný deficit vitamínu D. Ďalším nálezom bol protektívny účinok 1,25-dihydroxyvitamínu D na inzulínovú sekréciu, z čoho vyplynul poznatok, že pacienti s deficitom vitamínu D majú zvýšené riziko vývoja diabetes mellitus 2. typu. Na základe týchto zistení je v rámci prevencie rozvoja metabolického syndrómu dôležité minimálne zvýšiť informovanosť o jeho význame u pacientov, ktorí majú v rodine opakovaný výskyt hypovitaminózy D. Téma vzťahu metabolického syndrómu a vitamínu D je teda stále otvorená a na bližšie objasnenie sú potrebné ešte mnohé skúmania.

Literatúra

1. Svačina Š. Metabolický syndróm. Praha, Triton, 2006:284.
2. Galajda P, Mokáš M, Prídavková D, Tomášková V, Šutarík L, Kručinská L, Bukovská A, Rusnáková G. Prevalencia metabolického syndrómu na Slovensku. *Interná medicína* 2007;6: 325–331.
3. Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf Jessenius, 1999:172.
4. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:2926–2932.
5. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese black americans. *Clin Endocrinol* 2006;64:523–9.
6. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228–1230.
7. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. 25-Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2006;79:820–825.
8. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
9. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119–4123.
10. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157–161.
11. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The Relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1196–1199.
12. Teggarden D. The influence of dairy product consumption on body composition. *J Nutr* 2005;135:2749–52.
13. Schrager S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:205–10.
14. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132–8.
15. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index, the 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:167–172.
16. Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:281–7.
17. Heaney RP. Low calcium intake among african americans: effects on bones and body weight. *J Nutr* 2006;136:1095–8.
18. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2003;27:2813–2818.
19. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, Manson JE. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:1579–84.
20. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 1993;123:1047–53.
21. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993;123:1047–53.
22. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549–55.
23. Kalvachová B. Nové pohľady na vitamín D a jeho význam pro organizmus. In: Stárka L. Pokroky v endokrinológii. Praha, Maxdorf Jessenius, 2007:113–128.
24. Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, Racek J, Topolcan O, Čerbák R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;3:1483.
25. Žofková I. Osteoporóza a ateroskleróza – je medzi nimi patogenetická súvislosť? *Čas. Lék. čes.* 2007;146:246–250.
26. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–60.
27. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–38.
28. Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D₃. *J Clin Invest* 2002;110:155–6.
29. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension, results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005;46:676–82.
30. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–1637.
31. Zemel MB. Calcium modulation of hypertension and obesity: Mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2001;20:428–435.
32. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1530–5.
33. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonna KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000;35:1154–1159.