

Pleiotropní role vitamínu D a jeho aktivních metabolitů v léčbě osteoporózy

P. HORÁK¹, M. SKÁCELOVÁ¹, M. ŽUREK¹, J. ZADRAŽIL¹

¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

SOUHRN

Horák P., Skácelová M., Žurek M., Zadražil J.: **Pleiotropní role vitamínu D a jeho aktivních metabolitů v léčbě osteoporózy**

Vitamín D je v tuku rozpustný vitamín hrající zásadní roli v homeostáze vápníku a fosforu. Hlavním účinným metabolitem vitamínu D je D hormon-kalcitriol. V cílových tkáních působí D hormon prostřednictvím receptorů pro vitamín D (VDR). Alfakalcidol je jedním z mnoha synteticky vyrobených prekurzorů kalcitriolu. Má nízkou biologickou aktivitu a za svůj farmakologický účinek vděčí transformaci na kalcitriol. Vápník a vitamín D (eventuálně jeho aktivní metabolity) představují v léčbě osteoporózy přípravky, které by měly tvořit základ jakékoliv léčby. V řadě klinických studií a metaanalýz byl prokázán nezpochybnitelný význam suplementace vápníku a vitamínu D pro udržení kostní hmoty. Vitamín D a zejména jeho aktivní metabolity (alfakalcidol a kalcitriol) mají rovněž výrazný efekt na zvýšení svalové síly starší populace trpící chronickým nedostatkem vitamínu D a podílejí se na snížení rizika pádů. Místo aktivních metabolitů v léčbě osteoporózy lze spatřovat zejména v léčbě starších nemocných se sarkopenií, se zvýšeným rizikem pádu a s přítomností renální nedostatečnosti ať už vyjádřené klinicky či pouze poklesem glomerulární filtrace. Při léčbě vitamínem D či jeho aktivními metabolity lze s výhodou využít jeho pleiotropní efekt na řadu tkání.

Klíčová slova: vitamín D, kalcitriol, alfakalcidol, osteoporóza

SUMMARY

Horák P., Skácelová M., Žurek M., Zadražil J.: **Pleiotropic role of vitamin D and its active metabolites in the treatment of osteoporosis**

Vitamin D is a fat-soluble vitamin playing a crucial role in calcium and phosphorus homeostasis. The main active metabolite of vitamin D is D-hormone – calcitriol. In target tissues, D-hormone is active through vitamin D receptors (VDRs). Alphacalcidol is one of many synthetic precursors of calcitriol. It is characterized by low biological activity and pharmacological effects resulting from its transformation into calcitriol. In osteoporosis, calcium and vitamin D (or its active metabolite) preparations should be essential in any form of the therapy. Numerous clinical trials and metaanalyses demonstrated that calcium and vitamin D supplementation is crucial for maintaining bone mass. Vitamin D and especially its active metabolites (alphacalcidol and calcitriol) also have a significant effect on increasing muscle strength in the elderly suffering from chronic vitamin D deficiency and contribute to decreasing the risk of falls. In the treatment of osteoporosis, active metabolites are particularly beneficial for treating elderly patients with sarcopenia, increased risk of falls and renal insufficiency manifested either clinically or by decreased glomerular filtration rates. Treatment with vitamin D or its active metabolites has pleiotropic effects on numerous tissues.

Keywords: Vitamin D, calcitriol, alphacalcidol, osteoporosis

Osteologický bulletin 2010;15(2):68–74

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 29. 3. 2010

Přijato k tisku: 17. 5. 2010

Úvod

Vitamín D a jeho metabolity

Vitamín D je v tuku rozpustný vitamín, který se v potravě vyskytuje většinou ve velmi nízké koncentraci, výjimku představují tučné mořské ryby. Vitamín D se vyskytuje ve dvou základních formách: vitamín D₃, který se tvoří z cholesterolových prekurzorů účinkem ultrafialového záření v kůži savců (cholecalciferol), a vitamín D₂ (ergocalciferol) nacházející se v rostlinách, který je mnohem méně biologicky účinný. Počátkem 20. století bylo zjištěno, že těžký deficit vitamínu D je nejčastější příčinou dětské křivice a osteomalacie dospělých [1,2]. V roce 1923 Harry Goldblatt a Katherine Soames zjistili, že po ozáření 7-dehydrocholesterolu (prekurzor vitamínu D v kůži) vzniká antirachitický

vitamínový produkt rozpustný v tucích [3]. Nositel Nobelovy ceny Adolf Windaus rozpoznal vztah sterolových jader a vitamínů v roce 1928 a ve třicátých letech se podílel na objasnění chemické struktury vitamínů D [3]. Obě formy vitamínu D jsou v přirozené formě biologicky prakticky inertní, pro jejich aktivaci je nutná hydroxylace v játrech na 25. uhlíku molekuly (25-OH-D₃-kalcidol) a následná hydroxylace v ledvinách na 1. uhlíku (1α,25-(OH)₂-D₃-kalcitriol). Ačkoliv bylo popsáno více než 50 metabolitů vitamínu D, kalcitriol má největší biologickou aktivitu [4]. Proces hydroxylace vitamínu D je velmi přísně regulován samotným kalcitriolem, parathormonem a sérovou koncentrací vápníku a fosforu, ale také různými hormony podílejícími se na růstu a tkáňové diferenciaci (růstový hormon, prolak-

tin). Termín vitamín není v případě této metabolicky nesmírně aktivní komponenty zvolen přesně. Jeho aktivní formu kalcitriol lze považovat za endokrinní molekulu (hormon) produkovanou ledvinou [4], která má rovněž významné další metabolické a imunomodulační aktivity. Mimo ledvinu byla aktivita 1α hydroxylázy prokázána v řadě normálních i nádorových tkání, významnou roli takto tvořený kalcitriol však nehraje. Alfakalcidol $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ je jedním ze synteticky vyrobených prekurzorů kalcitriolu [5], který je po vstřebání hydroxylován v játrech a částečně také v osteoblastech na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; alfakalcidol je „prodrug“ kalcitriolu [6,7], kdy aktivní látka vzniká z podaného léku metabolickou změnou.

Působení vitamínu D ve tkáních

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reguluje transkripci velkého množství vitamínu D dependentních genů kódujících kalcium transportující proteiny a proteiny kostní matrix. Předpokládá se, že kalcitriol účinkuje podobně jako steroidní hormony – přechází přes plazmatickou membránu a reaguje se specifickým receptorem vitamínu D (VDR) [8]. Takto vytvořený komplex mezi ligandem a receptorem pak prostřednictvím VDRE (vitamín D responsive element) aktivuje transkripci mRNA pro řadu proteinů [9]. Proces kostní remodelace je řízen celou řadou vlivů. Jedná se o faktory mechanické (tělesná zátěž, sport a pohyb působí příznivě na fyziologický vývoj kosti), vlivy endokrinní řídící homeostázu kalcia (parathormon, kalcitonin, vitamín D, dále estrogeny a androgeny inhibující zvýšenou aktivitu osteoklastů, glukokortikoidy a tyreoidální hormony) či vliv cytokinů a růstových faktorů (IL-1, IL-6, TNF, osteoprotegerin, RANK-RANKL apod.). Vitamín D je jedním ze základních prvků udržení homeostázy vápníku a fosforu v těle [4], který má zásadní vliv na normální mineralizaci kostí, svalovou kontrakci, vedení vzruchu v nervu a buněčnou funkci.

Role kalcitriolu spočívá ve stimulaci střevní absorpce vápníku a fosforu a mobilizaci vápníku a fosforu stimulací kostní resorpce [10]. Při poklesu hladiny ionizovaného vápníku v séru zvýšená produkce parathormonu stimuluje renální 1α hydroxylázu k produkci kalcitriolu, který navýší střevní, kostní a ledvinový transport vápníku a normalizuje jeho sérové hladiny. Další sekrece parathormonu je negativní zpětnou vazbou ovlivněna nejen hladinou vápníku, ale také přímo hladinou kalcitriolu. Pro dostatečnou produkci kalcitriolu je nutný dostatek jeho prekurzoru $25(\text{OH})\text{D}_3$. Nedostatek vitamínu D vede k neadekvátní syntéze jak $25(\text{OH})\text{D}_3$, tak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kromě této významné role přistupuje rovněž schopnost kalcitriolu regulovat funkci řady buněk a tkání, většina normálních i nádorových buněk totiž exprimuje alespoň v některé fázi své existence VDR receptor. Kalcitriol reguluje buněčnou diferenciaci a proliferaci a sekreci hormonů. Je potentním inhibitorem buněčného růstu, stimulatorem sekrece insulinu, inhibitorem produkce reninu. Nádorové buňky exprimující VDR snižují svou růstovou aktivitu při expozici kalcitriolu [11,12]. Zvláštní zájem si zasluhuje také nedávný objev VDR receptorů v buňkách imunitního systému a fakt, že některé z těchto buněk samy produkují vitamín D. Agonisté VDR inhibují diferenciaci dendritických buněk, pro-inflamatorních T lymfocytů jako jsou Th1 a Th17 a podporují Th2 buněč-

nou odpověď [13] stejně jako diferenciaci regulačních T buněk a NK buněk. Těmito mechanismy může vitamín D potlačovat experimentální projevy autoimunity a působit imunomodulačně. Topicky aplikovaná analoga vitamínu jsou účinná v modulaci imunitní odpovědi kůže u psoriázy, normalizace deficitu vitamínu D je užitečná v léčbě autoprotilátkově aktivních autoimunitních chorob zprostředkovaných aktivací B lymfocytů, jako je SLE či revmatoidní artritida.

Stanovení statutu vitamínu D

Standardní metodou k hodnocení statutu vitamínu D v organismu je měření sérových hladin hlavního cirkulujícího metabolitu, 25 hydroxyvitamínu D – $25(\text{OH})\text{D}$ [14,15]. Stanovení hranic optimální hladiny vitamínu D je však stále předmětem diskuzí. Nejčastěji se za insuficientní považují hladiny $25(\text{OH})\text{D}$ pod 50 nmol/l [16,17]. V Severní Americe se používá vyjádření koncentrace 25OHD v jednotkách ng/ml . 1 ng/ml odpovídá $2,5\text{ nmol/l}$, 1 nmol/l je $0,4\text{ ng/ml}$. Pokles hladiny vitamínu D je spojený se zvýšeným rizikem kostních chorob (tabulka 1).

Příčiny nedostatku vitamínu D

Rizikové faktory a příčiny nedostatku vitamínu D, představující zejména jeho nižší tvorbu, akcelerované ztráty či porušenou hydroxylaci v obou pozicích, jsou sumarizovány v tabulce 2 [18].

Nedostatek vitamínu a chorobné stavy

Osteomalacie a křivice – těžký deficit vitamínu D vede k demineralizaci skeletu, u dětí se manifestuje jako křivice, u dospělých jako osteomalacie. Funkce vitamínu D kráčí ruku v ruce s hladinou kalcia. Při deficitu vitamínu D a poklesu hladin vápníku jsou produkována větší množství PTH, což pomůže normalizovat sérové hladiny vápníku jeho výraznější mobilizací z kostí, ale současně to však vede k poklesu hladin fosforu. Důsledkem toho je špatná mineralizace kostí. Na rozdíl od osteoporózy, osteomalacie způsobuje značné kostní i svalové bolesti a slabost, dále je charakterizovaná nízkými hladinami vápníku, zvýšením aktivity kostní alkalické fosfatázy, sníženými odpady kalcia močí za 24 hodin, histologickými změnami kosti (zvětšení osteoidních povrchů kostí), přítomností pseudo-fraktur (Looserovy zóny) a zvýšeným rizikem pádu. Ačkoliv se předpokládalo, že ve vyspělých zemích se podařilo křivici způsobenou nedostatkem vitamínu D eradikovat, v posledních letech přibývá případů tohoto onemocnění i ve vyspělých zemích mezi kojenci dětmi asijského či afrického původu s tmavou pletí, kdy hladiny vitamínu D v mateřském mléku jsou z dlouhodobějšího pohledu nedostatečné k udržení jeho normální hladiny [18].

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, jež člověka predisponuje ke zvýšenému riziku zlomeniny. Pevnost kostí odráží především spojení kostní denzity a kvality kosti. Role vitamínu D v rozvoji osteoporózy byla dlouhou dobu podceňována. V posledních dekádách 20. století se ale objevila řada prací, které prokázaly velmi častou přítomnost lehkého až středního nedostatku vitamínu D narůstající s věkem populace, a to v různých etnických skupinách a v různých zeměpisných šířkách, a ukázaly na jeho zásadní roli v rozvoji osteoporózy

[19–23]. Nedostatek vitamínu D s obrazem senilní hyperparatyreózy se zvýšeným kostním obrátem byl prokázán nejen u starších žen žijících doma zejména během zimního období [24], ale i v mladších populacích v severních oblastech [25,26]. Výsledky řady epidemiologických studií hodnotících sérové koncentrace 25(OH)D dokazují, že nedostatek vitamínu D je běžným problémem postmenopauzálních žen s osteoporózou v řadě částí světa [27]. Posledně citovaná průřezová observační studie prokázala u 2 589 postmenopauzálních žen městské populace 18 zemí světa vysokou prevalenci insuficience vitamínu D ve všech světových regionech. V příčinách nízkých hladin vitamínu D hrají významnou roli rovněž kulturní a náboženská specifika jednotlivých zemí, což vyplývá například z vysoké prevalence insuficience vitamínu D v blízkovýchodních zemích charakterizovaných zvykem zahalování žen na veřejnosti (graf 1).

Bylo by chybou omezit význam vitamínu D pouze na jeho účinek na kostní tkáň a metabolismus vápníku (*tabul-*

ka 3). D vitamín hraje také významnou roli v metabolismu svalové a tukové tkáně či endotelu, při diabetu, ve správné funkci imunitního systému a v obraně organismu proti nádorovým chorobám [28]. Jeho nedostatek je spojený se sarkopenií, s poruchou svalové síly a koordinace a s větším rizikem pádu a koreluje s jednoduchými funkčními testy pohybového ústrojí [29].

Přirozený vitamín D, kalcitriol a alfakalcidol

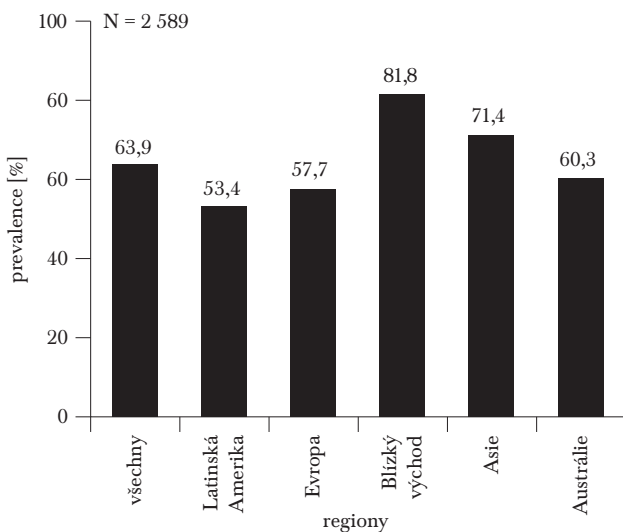
Nadbytečné množství přirozeného vitamínu D je ukládáno v tukové tkáni, což výrazným způsobem prodlužuje jeho poločas. Je účinný v situaci deficitu vitamínu D, při jeho normálních hladinách není schopen zvyšovat hladinu D hormonu ($1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$), protože je inaktivován do formy $24,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Pacienti s nízkou hladinou kalcitriolu v situaci dostatečné saturace vitamínem D a pacienti s kvalitativní či kvantitativní poruchou VDR jsou k přirozenému vitamínu D rezistentní [30]. Naproti tomu aktivní metabolity jsou účinné u pacientů s normální i sníženou hladinou vitamínu D. Zvýšení hladiny D hormonu potlačuje produkci PTH, snižuje osteoresorpci a zvyšuje kostní formaci. Deficit D hormonu ovlivňuje přímo, jelikož nevyžaduje hydroxylaci v ledvinách a má rovněž schopnost příznivě ovlivnit poruchu VDR indukci jejich exprese v cílových tkáních. Přirozený vitamín D slouží k nutriční suplementaci, zatímco podání aktivních metabolitů představuje farmakologickou intervenci [30].

Nežádoucí účinky jsou zřejmé z uvedených rozdílů. Riziko hyperkalcémie či hyperkalciurie je nepatrné v případě přirozeného vitamínu D, a to i v situaci překročení doporučených denních dávek, zatímco vysoké dávky alfakalcidolu a zejména kalcitriolu toto riziko podstatně zvyšují.

Samotný alfakalcidol má nízkou biologickou aktivitu a za svůj farmakologický účinek vděčí transformaci na kalcitriol. Nabízí se otázka, zda není správné v léčbě osteopatií preferovat kalcitriol. Kalcitriol je registrovaný zejména pro léčbu renálních osteopatií, zatímco alfakalcidol se používá jak v této indikaci, tak v léčbě osteoporózy. To odráží důležité rozdíly v jejich metabolismu a farmakokinetice. Stejně dávky obou látek vedou k rozdílným efektům, alfakalcidol způsobuje lehký trvalý nárůst v hladině $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, která se udržuje převážně v horní hranici normy, zatímco podání kalcitriolu vede k vysokému zvýšení hladin kalcitriolu v plazmě [30]. Kalcitriol se po perorálním podání váže již ve střevě na VDR enterocytů, prakticky okamžitě zvyšuje

Graf 1

Vysoká prevalence deficitu vitamínu D definovaná jako hladiny $25\text{(OH)D} < 30\text{ ng/ml}$ byla pozorována ve všech sledovaných geografických oblastech v průřezové multicentrické studii v populaci 2 589 postmenopauzálních žen s osteoporózou (dle [27])



Tabulka 1

Hladiny vitamínu D a riziko kostních chorob (upraveno dle [17])

koncentrace 25(OH)D nmol/l (ng/ml)	
< 12,5 nmol/l (5 ng/ml)	Deficience – může vést ke křivici a osteomalacii
< 25 nmol/l (10ng/ml)	Deficience vedoucí ke křivici a osteomalacii v delší časové perspektivě
< 50 nmol/l (20ng/ml)	Insuficience – může vést k hyperparathyroidizmu, redukuje svalovou sílu, vyšší riziko osteoporózy i pádu
50–100 nmol/l (20–40ng/ml)	Tyto hladiny mohou vést k lehkému zvýšení hladin PTH, které však zůstává v normálních mezích, klinický význam je zřejmě malý
100–150 (40–60 ng/ml)	Adekvátní hladina vitamínu D

vstřebávání vápníku i hladinu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, což přispívá ke zvýšenému riziku hyperkalcémie a hyperkalciurie. Naproti tomu pozvolný vzestup hladin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ po alfa-kalcidolu je důsledkem zpomalujícího efektu jaterní a kostní aktivace a vazbě na VDR různých dalších cílových tkáních. Chybějící efekt alfa-kalcidolu na VDR receptory ve střevě, absence vysokého plazmatického vrcholu a zejména tkáňová osteoblastická aktivace způsobují lepší poměr benefitu a rizika ve prospěch alfa-kalcidolu jako léčiva v terapii osteoporózy [30,31,32].

Aktivní metabolity vitamínu D v léčbě osteoporózy

Díky svému pleiotropnímu účinku alfa-kalcidol ovlivňuje hlavní patogenetické prvky rozvoje osteoporózy a zvýšené kostní lomivosti na několika úrovních:

Jedná se o snížení kostní resorpce prostřednictvím zvýšené střevní absorpce vápníku, snížení proliferace buněk příštětiných tělísek, snížení produkce PTH a snížení množství prekurzorů osteoklastů. Dále zvyšuje kostní formaci a kvalitu kosti díky účinku na hojení mikrofraktur kostních trámců, zvýšením lokální hladiny růstových působků a stimulací produkce kostní hmoty, léčbou subklinické formy osteomalacie a snížením počtu perforací kostních trámců. V neposlední řadě snižuje riziko pádů vlivem na diferenciaci myocytů, zvýšením svalové síly a zlepšením neuromuskulární koordinace [32]. Tyto vlastnosti alfa-kalcidol charakterizují jako potenciální antiporotický lék.

Ačkoliv počtem zařazených pacientů klinické studie s aktivními metabolity nedosahují rozměrů studií s hlavními antiresorpčními či osteoanabolickými preparáty (bisfosfonáty, HRT, raloxifen, stroncium ranelát a teriparatid či parathormon), existuje řada menších a středně velkých randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, které používají alfa-kalcidol či kalcitriol a které hodnotí BMD i riziko zlomenin [33,34,35,36,37,38].

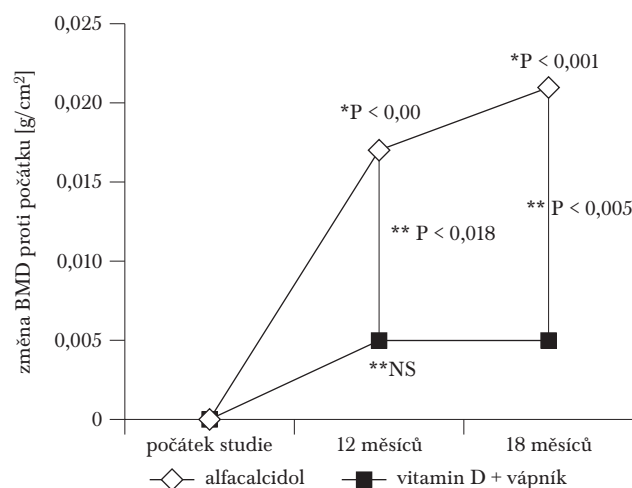
Jako příklad lze citovat studii [39], která porovnávala efekt a bezpečnost 1 μg alfa-kalcidolu versus 880 IU vitamínu D podávaného s calcium carbonatem (1 g) u 148 postmenopauzálních žen s osteoporózou. Denzita kostního minerálu (BMD) byla měřena na počátku a po 12 a 18 měsících. Byla provedena ITT (intention to treat) analýza, která prokázala vzestup BMD u L páteře ve 12. měsíci o $0,017 \text{ g/cm}^2$ (+2,33 %) a v 18. měsíci o $0,021 \text{ g/cm}^2$ (+2,84 %) u nemocných léčených alfa-kalcidolem, zatímco ve skupině léčené přirozeným vitamínem D a vápníkem došlo k nárůstu pouze o $0,005 \text{ g/cm}^2$ (+0,70 %) při obou měřeních, což představuje statisticky signifikantní nález ($p = 0,018$ a $0,005$). V oblasti proximálního femuru se ale obě skupiny v hodnotách BMD významně nelišily. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly v obou skupinách zažívací potíže. Ve studii nebyl hlášený žádný případ nefrolitiázy [39] graf 2.

Výsledky klinických studií s aktivními metabolity vitamínu D hodnotily tři metaanalýzy. První z nich vybrala a hodnotila dle předem stanovených kritérií kvality 17 klinických studií, které hodnotily podávání analog v prevenci či léčbě osteoporózy. Kalcitriol a alfa-kalcidol dle této metaanalýzy vykazovaly stejný pozitivní efekt na prevenci kostních ztrát. Analoga vitamínu D významně snížila proti kontrolám riziko vertebrálních i nevertebrálních zlomenin s relativním ri-

zikem vertebrálních fraktur $\text{RR} = 0,53$, (CI 95 % $0,47-0,60$) a ne-vertebrálních $\text{RR} = 0,34$ (CI 95 % $0,16-0,71$), stejně jako celkové relativní riziko zlomenin $\text{RR} = 0,52$ ($0,46-0,59$). Nebyly přitom pozorovány významné rozdíly mezi studiemi, kdy byla analoga podávána v prevenci zdravým či v léčbě osteoporotickým pacientům a efekt nebyl závislý na současné suplementaci vápníku. V pěti z těchto studií byl hodnocen vliv aktivních metabolitů na zachování BMD u nemocných s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou (GIOP) s potvrzením pozitivního efektu ES (effect size) = $0,43$, $p < 0,001$. Výsledky této metaanalýzy prokázaly efekt aktivních metabolitů na zachování kostní denzity a snížení rizika fraktur u nemocných neexponovaných glukokortikoidům a pozitivní efekt na zachování BMD u nemocných léčených glukokortikoidy [40].

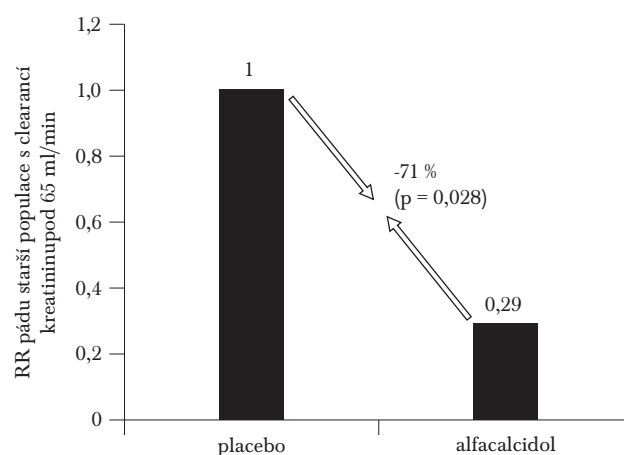
Graf 2

Změny BMD bederní páteře ve studii Nutiho et al. porovnávající efekt podávání alfa-kalcidolu a vitamínu D s vápníkem u 148 žen s postmenopauzální osteoporózou [39] (ITT analýza, *rozdíl proti počátku studie, **rozdíl mezi oběma rameny studie)



Graf 3

Významná redukce rizika pádu ve starší populaci se sníženou clearancí kreatininu (pod 65 ml/min) při terapii alfa-kalcidolem oproti placebu [45]



Druhá metaanalýza [41] hodnotila 14 studií s přirozeným vitamínem D (celkem 11 424 nemocných), devět s alfa-kalcidolem (1 399 pacientů) a deset s kalcitriolem (1 614 pacientů). Z hlediska BMD vykazovala analoga proti placebo-vým skupinám efekt $ES = 0,36$ ($p < 0,0001$), zatímco studie s přirozeným vitamínem D měly menší efekt $ES = 0,17$ ($p < 0,0005$), rozdíly mezi oběma skupinami byly vysoce signifikantní v prospěch aktivních analog. Je však třeba poznamenat, že rozdíly byly významné při hodnocení samotné L páteře, v ostatních lokalizacích rozdílný efekt významný nebyl. Podstatným nálezem je, že aktivní metabolity vykazovaly proti nativnímu vitamínu D statisticky významnou redukci rizika vertebrálních i non-vertebrálních zlomenin s rozdílem 13,4 % a 6 %. V případě glukokortikoidy indukované osteoporózy prokázala tato metaanalýza signifikantní efekt na zachování BMD v případě aktivních meta-

bolitů u L páteře. Metaanalýza neprokázala redukci rizika osteoporotických zlomenin u glukokortikoidy indukované osteoporózy, ale dvě studie porovnávající aktivní metabolity s přirozeným vitamínem D „head to head“ našly významné rozdíly jak v riziku vertebrálních zlomenin, tak v možnosti zachování BMD u proximálního femuru ve prospěch analog [42,43].

Třetí metaanalýza hodnotila rozdílný efekt přirozeného vitamínu D a aktivních metabolitů na riziko pádu. Zahrnula 14 randomizovaných zaslepených studií s celkovým počtem 21 268 pacientů. Terapie aktivními metabolity vitamínu D vykazovala nižší relativní riziko pádu proti terapii vitamínem D ($RR = 0,79$, $CI\ 95\ %\ 0,64-0,94$ vs $RR = 0,94$, $CI\ 95\ %\ 0,87-1,01$, $p = 0,049$) [44].

Určitý návod, jak vybírat osteoporotické nemocné, kteří mohou mít největší prospěch z terapie aktivními metabolity vitamínu D, přináší studie Dukase et al. [45] u 378 žen a mužů starších 70 let hodnotící především riziko pádu. Ve skupině pacientů, kteří měli sníženou glomerulární filtraci pod 65 ml/minutu, byla 36 týdenní terapie alfa-kalcidolem proti placebo spojena s významnou redukcí počtu padajících (14/72 proti 25/70, $OR\ 0,26$, $CI\ 95\ %\ 0,08-0,8$, $p = 0,019$) i celkového počtu pádů (16/72 proti 28/70, $OR\ 0,29$, $CI\ 95\ %\ 0,09-0,88$, $p = 0,08$). Tyto rozdíly nebyly pozorovány u pacientů s glomerulární filtrací ≥ 65 ml/min. V placebové skupině korelovala frekvence pádů s glomerulární filtrací ($p = 0,0006$), zatímco ve skupině léčené alfa-kalcidolem frekvence pádů na glomerulární filtraci nebyla závislá (graf 3).

Studie AAC (Alfacalcidol Alendronate Combined) porovnávala po 24 měsících podávaný samotný alfa-kalcidol s kombinací alendronát + alfa-kalcidol a alendronát + přirozený vitamín D + vápník u 90 nemocných s postmenopauzální či mužskou osteoporózou. Skupina kombinující alendronát s alfa-kalcidolem dosáhla 9,6% nárůstu BMD u L páteře proti 5,4% nárůstu ve skupině léčené alendronátem s přirozeným vitamínem D a 3% nárůstu ve skupině léčené monoterapií alfa-kalcidolem. Kombinovaná terapie vedla také k významnému zvýšení BMD v oblasti proximálního femuru (+3,8 %) proti ostatním skupinám. Autoři také popisují významnou redukci bolesti páteře ve skupině léčené studovanou kombinací [46] a významnou redukcí pádů v obou skupinách léčených alfa-kalcidolem. Hyperkalcémie se v této studii nevyskytla, což se vysvětluje příznivým vlivem kombinace s bisfos-

Tabulka 2
Rizikové faktory a příčiny nedostatku vitamínu D

Rizikový faktor	Příčiny
Deficience či insuficience vitamínu D	- Nízká expozice slunečnímu záření - Redukce tvorby v kůži - Dietní nedostatek - Porucha absorpce tuků (například celiakie)
Akcelerované ztráty	- Zvýšené nároky na metabolismus - Porucha enterohepatického cyklu - Obezita (sekvestrace v tuku)
Porucha hydroxylace v poloze 25	Choroby jater
Porucha hydroxylace v poloze 1	- Chronické choroby ledvin - Hypoparathyreoidismus - Vzácné metabolické choroby (onkogenní osteomalacie, hypofosfatemická křivice vázaná na chromozom X)

Tabulka 3
Chorobné stavy spojené s deficiencí či insuficiencí vitamínu D

Cílová tkáň	Asociované choroby
Kosti	Křivice, osteomalacie, osteoporóza
Svaly	Svalová slabost, bolesti, zvýšená frekvence pádů
Tukové buňky	Inzulínová rezistence, redukce inzulínové sekrece, syndrom X, obezita
Imunitní systém	Tuberkulóza, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, systémový lupus, thyreoiditida, Crohnova choroba
Kardiovaskulární systém	Infarkt myokardu, ateroskleróza, hypertenze
Nádorové buňky	Nádory prsu, tlustého střeva, ovarií, prostaty, non-Hodgkinské lymfomy
Nervový systém	Deprese, schizofrenie, autizmus, Parkinsonova a Alzheimerova choroba, sezónní afektivní poruchy

fonátem na snížení výskytu tohoto nežádoucího účinku al-fakalcidolu [46].

Dávkování vitamínu D

Obsah vitamínu D v komerčních preparátech se udává v mezinárodních jednotkách. Mezinárodní jednotka vitamínu D (IU) představuje 0,025 µg krystalického vitamínu D₃. Pro ilustraci 1 kapka běžně dostupného Vigantolu obsahuje cca 500 IU vitamínu D₃. Doporučené denní dávky vitamínu D se liší dle věku nemocných a přítomnosti komorbidit.

Pro lidi s nedostatečnou expozicí slunci se doporučuje suplementovat denně 400–1 000 IU vitamínu D, u starších 70 let stejně jako u nemocných s cystickou fibrózou 800–1 000 IU denně, u malabsorpčních syndromů až 50 000 IU denně. U nemocných s chronickými chorobami jater a ledvin je potřeba podávat aktivní metabolity. Alfakalcidol se v léčbě osteoporózy standardně podává v dávce 1 µg denně, tuto dávku nelze převádět na IU.

Nežádoucí účinky

Léčba vitamínem D je všeobecně dobře tolerovaná. Při použití přirozeného vitamínu D je předávkování velmi málo pravděpodobné. Vitamín D může být u dospělých toxický, je-li podáván denně v dávce 20 000–40 000 IU po dobu několika týdnů, kdy dochází k jeho akumulaci v organizmu. Klinicky se předávkování projevuje nechutenstvím, nauzeou, únavou, bolestí hlavy, polydipsií, polyurií, průjmy, pocením a parestéziemi. V laboratoři je přítomna hyperkalcémie, hypernatrémie a zvýšené odpady vápníku a fosforu močí. Vyskytují se kalcifikace měkkých tkání, ledvinných tubulů a stěny cévní [47]. V případě aktivních metabolitů vitamínu D se nevyskytují závažné potíže (nauzea, epigastrická bolest, zácpa, meteorismus), kostní bolesti, bolesti hlavy a artralgie častěji než u placebo. Při neadekvátním dávkování se mohou objevit zvýšené plazmatické koncentrace vápníku či hyperkalciurie, což lze korigovat snížením dávky či dočasným vysazením preparátu. Hyperkalcémie se může projevovat únavností, gastrointestinálními symptomy, žízní, svěděním. Hyperkalciurie se pojí se zvýšeným rizikem nefrolitiázy. Ve velmi vzácných případech byly popsány heterotopní kalcifikace, které byly po vysazení preparátu reverzibilní. Opatrnost je třeba věnovat kombinaci alfakalcidolu či kalcitriolu s vápníkem. Jsou doporučeny pečlivé monitorace hladiny vápníku i kalciurie [48].

Závěr

V současné době je k dispozici řada přípravků pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, které se velmi podstatně liší jak svou strukturou, tak mechanismem účinku. Existuje široká volba preparátů mezi HRT, bisfosfonáty, SERMs, kalcitoninem, stroncium ranelátem, či deriváty parathormonu. Na horizontu se objevují i nové možnosti jako jsou monoklonální protilátky (denosumab), nitráty, betablokátory či inhibitory Katepsinu K [49]. Rovněž výsledky klinických studií, ať už se jedná o hodnocení účinku či rizik jednotlivých léků, poukazují na podstatné rozdíly v účinnosti jednotlivých antiporotických léků. Léčbu osteoporózy je potřeba stratifikovat a individualizovat dle různých kritérií (úbytek kostní hmoty, věk nemocné, rizikové faktory či prevalence zlomeniny, přítomnost bolestivé kompresní zlome-

niny obratlového těla, mnohočetné zlomeniny, selhání předcházející léčby, riziko karcinomu prsu, kardiovaskulární riziko, přítomnost postmenopauzálního syndromu či zvýšené riziko pádu [50].

V léčbě osteoporózy nelze opomenout zcela fundamentální roli vitamínu D a vápníku, kterou tyto látky hrají v homeostáze kosti a organismu [51]. Místo alfakalcidolu v léčbě osteoporózy lze spatřovat zejména v léčbě starších nemocných se sarkopenií, se zvýšeným rizikem pádu a s přítomností renální nedostatečnosti ať už vyjádřené klinicky či pouze poklesem glomerulární filtrace pod 65 ml/minutu. Lze ho použít rovněž v léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy. Od léčby alfakalcidolem lze očekávat snížení rizika pádu, zlepšení svalové síly, udržení a nárůst BMD v oblasti L páteře, snížení rizika vertebrálních a novertebrálních fraktur. Další benefity představuje blahodárny pleiotropní efekt D hormonu na cílových tkáních při normalizaci jeho hladin.

Literatura

1. Mellanby E. An experimental investigation of rickets. *Lancet* 1919;1:407–411.
2. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI: an experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293–296.
3. Butenandt A. Zur Geschichte der Sterin- und Vitamin-Forschung. Adolf Windaus zum Gedächtnis. *J Nutr* 1960;72:645–651.
4. Holick MF. Vitamin D, photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia 2003; pp 129–137.
5. Tsai KS, Heath H, Kumar R et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest* 1984;73:1668–1672.
6. Avioli LV. Vitamin D and the D hormones, alfakalcidol and calcitriol, as therapeutic agents for osteoporotic populations. *Calcif Tissue Int* 1999;65:292–294.
7. Ichikawa F, Sato K, Nanjo M et al. Mouse primary osteoblasts express vitamin D 25-hydroxylase mRNA and convert 1α,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone* 1995;16:129–135.
8. Haussler MR. Vitamin D receptors: nature and function. *Annu Revs Nutr* 1986;6:527–562.
9. Pavek P, Pospisheva K, Svecova L et al. Intestinal cell-specific vitamin D receptor (VDR)-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 gene. *Biochem Pharmacol* 2010;79:277–287.
10. De Luca H. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Fed Proc Am Soc Exp Biol* 1988;2:1083–1086.
11. Pike JW. Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription. *Annu Revs Nutr* 1991;11:189–216.
12. Iqbal SJ. Vitamin D metabolism and the clinical aspects of measuring metabolites. *Ann Clin Biochem* 1994;31:109–124.
13. Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:404–412.
14. Heaney RP, Barger Lux MJ, Dowel MS, Chen TC, Holick MF. Calcium absorptive effect of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4111–4116.
15. Hart GR. Overview of vitamin D measurement and methodologies. *Immunodiagnostic systems* 2005;2:1–9.
16. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552–572.
17. Hart GR. Medical conditions associated with vitamin D deficiency and the clinical consequences. *Review Series* 2004;1:1–10.
18. Geusens P, van Brussel MS, Lems WF. Osteoporosis and fracture risk: pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and diagnosis. In: *Bijsma JWJ ed. Euler compendium on rheumatic diseases*, BMJ Publishing Group, London 2009; pp 523–538.
19. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69–77.
20. Krexner E, Resch H, Pietschmann P et al. Vitamin D status in residents of a long-term-care geriatric hospital in Vienna. *Osteologie* 1996;5:13–18.
21. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1996;38:19–22.
22. Chapuy MC, Chapuy C, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324–328.
23. Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.

24. Vieth R, Cole DE, Hawker GA et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1091–1097.
25. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young finnish men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:76–80.
26. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A world wide problem with health consequences. *A J Clin Nutr* 2008;87:1080–1086.
27. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245–254.
28. Cantorna MT, Mahon BD. D hormone and immune system. *J Rheumatol* 2005;32, Suppl. 1:11–20.
29. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:455–460.
30. Ringe J, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24:189–197. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrin Rev* 1986;784:434–448.
31. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F et al. In situ detection of 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem* 2001;33:434–448.
32. Seino I, Tanaka H, Yamaoka K, Yabuchi H. Circulating 1a,25-dihydroxyvitamin D3 levels after a single dose of 1a,25-dihydroxyvitamin D3 or 1a-hydroxyvitamin D3 in normal men. *Bone Miner* 1987;2:479–485.
33. Scharla SH, Schacht E, Bawey S et al. Pleiotropic effects of 1-alfa-hydroxyvitamin D (alfacalcidol) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;23:268–274.
34. Amin S, LaValley MP, Simms RW et al. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalytic approach. *Arthritis Rheum* 1999;42:1740–1751.
35. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23:560–569.
36. Ringe JD. Active vitamin D metabolites in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997;60:124–127.
37. Ringe JD, Coster A, Meng T et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/ calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999;63:337–340.
38. Ringe JD, Faber H. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 5 (Suppl. 21):44–48.
39. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML et al. Superiority of alfacalcidol to vitamin D plus calcium in lumbar mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:445–453.
40. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 2004;15:301–310.
41. Richy JD, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D preventing bone loss and osteoporosis related fractures: A comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176–186.
42. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in treatment of glukortikoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2005; 32 (Suppl 76):33–40.
43. Sambrook PN, Kotowitz M, Nash P et al. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: a comparison calcitriol, vitamin D plus calcein and alendronate plus calcium *J Bone Min Res* 2003;18:919–924.
44. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D hormone analog and native vitamin D on the risk of falls. A comparative metaanalysis. *Calcif Tissue Int* 2008;82:102–107.
45. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min. *Osteoporosis Int* 2005;16:198–203.
46. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Roehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 2007;27:425–434.
47. Kalvachová B. Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu. *Osteologický bulletin* 2007;12:62–67.
48. Masaryk P. Alfacalcidol a riziko pádov pri osteoporóze. *Osteologický bulletin* 2007;12:53–57.
49. Blahoš J. Treatment and prevention of osteoporosis. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2007;157:589–592.
50. Štěpán J, Payer J, Abrahámová J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. *Prakt Lék* 2004;84:500–506.
51. Blahoš J, Palička V, Býma S. Osteoporóza – doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2006. *Osteologický bulletin* 2007;12:35–38.