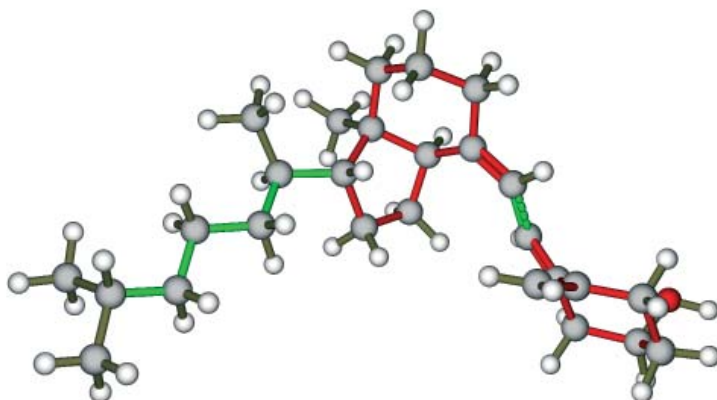


Znovuobjevený vitamin D



Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Vitamin D není pravý vitamin, jde o nutriční faktor, který je biologicky neaktivní. Jeho příjem potravou není vyžadován u lidí, kteří mají dostatek slunečního záření. Po vystavení kůže ultrafialovému záření prekursor vitamínu D – 7-dehydrocholesterol prochází fotochemickou reakcí, jejímž výsledným produktem je provitamin D. Tento termolabilní produkt se během následujících 48 hodin přemění ve vitamin D. Alternativně tento provitamin může přejít do dvou biologicky inertních produktů, a to luminosterolu a tachysterolu. Zmíněná alternativní cesta předchází produkci excesivního množství vitamínu D při prolongované expozici slunci. Ochranu proti intoxikaci poskytuje rovněž pigmentace kůže, která blokuje penetraci ultrafialových paprsků.



Dalším zdrojem vitamínu D je strava. Pro seniory, klienty pečovatelských domovů a lidi žijící v severských zemích s nedostatkem slunečního svitu, strava představuje jeho jediný zdroj. Vitamin D₃ (cholecalciferol) se v živočišných produktech nachází jen v malém množství. Jde především o mořské ryby, ale též o mléko, vaječné žloutky a játra. U starých lidí enzymatický aparát v kůži není schopen vytvořit vitamin D. Deficit vitamínu D u gerontů vede k rozvoji osteoporózy se zvýšeným rizikem zlomenin. Další formou vitamínu D je vitamin D₂ (ergocalciferol), který pochází z rostlin a plísní. V typické evropské stravě v podstatě chybí, nepatrně je obsažen v houkách. Obě formy vitamínu D jsou stejně hydroxylovány u lidí v játrech a ledvinách.

Vitamin D je resorbován lymfatickými cévami a do cirkulace se dostává vázán na vitamin D vázající protein. Vitamin D vázající protein je globulin, jenž je syntetizován v játrech. Tento protein má vysokou

afinitu ke kalcidiolu (metabolit vitamínu D 25-hydroxycholecalciferol), ale také váže vitamin D a kalcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol). Přibližně 88 % kalcidiolu 25(OH)D koluje v cirkulaci vázáno na vitamin D vázající protein. Pro zajímavost: myši nemají vitamin D vázající protein, jsou proto vystaveny zvýšené možnosti intoxikace kalcitriolem.

V játrech dochází k hydroxylaci vitamínu D na 25. uhlíku. Tato hydroxylace není zpětně regulována, takže čím více vitamínu D je syntetizováno nebo pořízeno, tím více je 25-hydroxycholecalciferolu (**kalcidiolu**) v plazmě. **Koncentrace kalcidiolu v plazmě je dobrým ukazatelem hladiny vitamínu D v organismu.** Poločas tohoto metabolitu je 2 až 3 týdny, a ukládá se v játrech do zásoby.

Další hydroxylace se odehrává převážně v ledvinách, v mitochondriích v proximálním ledvinném tubulu, kde 25(OH)D-1-alfa hydroxyláza mění kalcidiol na vysoce aktivní vitamin 1,25(OH)₂D – **kalcitriol - hormonálně aktivní formu**

vitamínu D. Kalcitriol - vitamin 1,25(OH)₂D₃ - má poločas v cirkulaci 5–6 hodin.

1-alfa-hydroxyláza je přítomna také v placentě, v buňkách granulomatózní tkáně a kostech. Kapacita ledvinné tvorby kalcitriolu je omezená a je řízená hladinou sérového kalcia a fosforu, jakož i řadou hormonů. Cirkuluje v nižší koncentraci než kalcidiol, ale má větší schopnost se vázat na receptory pro vitamin D. Poločas tohoto metabolitu je 6 až 8 hodin. Tvorbu kalcitriolu vlivem na 1-alfa-hydroxylázu má parathromon a hypofosfatemie, zatímco kalcitriol a kalcium tvorbu potlačují. V granulomatózních tkáních gen pro 1-alfa hydroxylázu je zcela stejný jako v ledvinách, ale není regulován parathormonem, fosfáty, kalcem nebo metabolity vitamínu D. Aktivace receptoru pro vitamin D v makrofázích indukuje tvorbu antimikrobiálního peptidu cathelicidinu, který ničí intracelulárně bacil *Mycobacterium tuberculosis*.

Jak kalcidiol, tak i kalcitriol mohou být také hydroxylovány vitamin D-24-hydroxylázou, která je přítomna v mnoha tkáních včetně ledvin, chrupavky nebo střeva. 24-hydroxylované metabolity nemají žádný větší biologický účinek.

Kalcitriol vykonává svůj účinek vazbou na nukleární receptory. Receptory pro vitamin D jsou přítomny v mnoha tkáních v těle a mají vliv na buněčnou diferenciaci a funkci řady buněk. Každá buňka v těle, jež vlastní receptor pro vitamin D, se může stát cílem pro cirkulující kalcitriol. Po navázání kalcitriolu na receptor pro vitamin D dochází k modulaci



genové transkripce cílových oblastí genomu. Tento receptor se účastní v expresi více než 500 z celkových 20 488 genů lidského genomu.

Nejdůležitější funkcí vitamin D je resorpce kalcia střevem. Jednu z možných tří cest vstřebávání kalcia střevem představuje kalcium vázající protein. Tato cesta je na vitaminu D závislá. Další velice důležitá akce kalcitriolu je regulace genové transkripce a proliferace v buňkách příštinných tělísek. Této aktivity je využíváno u nemocných s chronickou ledvinovou insuficiencí. Kalcitriol působí na kostní proteiny a indukuje syntézu osteokalcinu. Ve vyšších dávkách ale stimuluje produkci RANKL (osteoklasty diferencující faktor) v osteoblastech. Nedostatek vitaminu D způsobuje výraznou svalovou slabost v končetinách.

Vitamin D prokazatelně zasahuje do fungování neuronů, do autoreparace DNA, do imunitních procesů, do inzulínové reaktivity, do procesu proliferace, diferenciaci a apoptózy buněk.

U diabetu II. typu deficit vitaminu D vede ke zvýšení inzulínové rezistence a k zvýšení glykémie.

Se stárnutím dochází k určitému stupni malnutrice vedoucí k poškození muskuloskeletálních funkcí. Zde hraje důležitou roli vitamin D a jeho příjem. Ve stáří není schopna kůže vytvořit dostatečné množství vitaminu D, tím dochází k snížení resorpce kalcia střevem, k mírné hypokalcémii a stimulaci příštinných tělísek k výdeji parathormonu. Mléko a mléčné výrobky obsahují dostatečné množství kalcia, fosforu, proteinů, ale ne vitaminu D. Vitamin D a kalcium v optimální kombinaci snižují kostní ztrátu a předcházejí frakturám.

Klasickou manifestací závažného nedostatku vitaminu D je u dětí rachitida a u dospělých osteomalacie. Jde o kombinaci nedostatečného příjmu ke slunění a nedostatečného příjmu vitaminu D potravou. Nedostatek vitaminu D může být rovněž způsoben vlivem genetických defektů receptorů pro vitamin D. Těžká onemocnění jater mohou způsobit poruchu hydroxylace vitaminu D na kalcidiol. Znovu je nutné upozornit na to, že staří lidé nejsou



schopni tvořit ve své kůži vitamin D. 30 až 80% nemocných ve věku 83 ± 8 roků má plazmatickou hladinu 25(OH)D nižší než 10 ng/ml. Faktor 8 redukuje produkci vitaminu D v kůži až o 97%.

Optimální množství kalcia je 500 až 1000 mg denně. **Optimální množství vitaminu D₃ je 800 jednotek denně.**

Na trhu máme nyní především **Vigantol** kapky (vitamin D₃), který se podává jednou týdně, což je podstatně komfortnější než denně, a to dle stavu kalciového metabolismu (nejčastěji 20 gtt jednou týdně po jídle).

Vitamin D₂ je podstatně méně účinný než vitamin D₃. Po vitaminu D₃ se hladina kalcidiolu udrží po dobu 14 dnů, zatímco po vitaminu D₂ dochází po počátečním vzestupu k rychlému poklesu. Účinnost vitaminu D₂ je o 30% menší než vitaminu D₃. Na českém trhu máme k dispozici vitamin D₂ (ergokalciferol) jako **Calciferol Biotika forte** amp. (300 tis IU). Je možné rovněž podávat metabolity vitaminu D, a to kalcitriol- **Rocaltrol** cps. 0,25 µg nebo 0,5 µg, nebo 1-alfa-hydroxyvitamin D (**Alpha D₃** Teva Pharmaceuticals) po 0,25 a 1,0 µg. Kalcitriol nebo alfa D₃ má začátek účinku za 1-2 dny a biologický poločas 4-8 hodin

u zdravých osob. Účinek posuzovaný mírou potlačení aktivity příštinných tělísek trvá 3-4 dny. Je zde ale určité nebezpečí při jejich podávání, protože dávka terapeutická je v úzkém rozmezí ve vztahu k dávce aktivující osteoklasty v kosti. Tyto aktivní metabolity vitaminu D by měly být podávány jen u nemocných s postižením ledvin, kde chybí aktivní hydroxylace na 1. uhlíku. Dávka vitaminu D, která by byla toxická pro pacienta, je více než 10 000 IU denně spojená s hladinou kalcidiolu, která by byla větší než 150 ng/ml.

Nyní je zcela jasné, že většina lidské populace nemá dostatek vitaminu D, který byl dostatečný pro zdravý metabolismus kostí, a tím minimalizoval riziko zlomenin.

Literatura

Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:381-400.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.

Engelman CD. Vitamin D Recommendations: The Saga Continues. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3065-3066.

Ferrari HAB, Willett WC, Oray EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirement for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-48.

Broulík P. *Osteoporóza a její léčba*. Praha: Maxdorf, 2009.