

Vitamin D

Vitamin D je skupina látek (kalciferolů), které patří mezi vitaminy rozpustné v tucích a hrají nezastupitelnou úlohu v kalciofosfátovém metabolismu, protože jsou nezbytná pro správnou mineralizaci kostí. Jako substance byl poprvé identifikován v kvasinkách a zařazen mezi vitaminy.^[1] Vzhledem k tomu, že v organismu dochází k jeho přestavbě (dvojitě hydroxylaci) na aktivní metabolit, lze ho nazvat hormonem. Vitamin D je tedy podle novějších poznatků pleiomorfní **steroidní hormon**, který hraje zásadní roli v rozvoji a údržbě kostní tkáně, svalů, imunity, regulaci a ochraně před srdečními a onkologickými onemocněními.^[2]

Ergokalciferol (D2) je rostlinného a cholekalciferol (D3) živočišného původu. Hlavním zdrojem vitaminu D3 je endogenní produkce v kůži, kde vzniká působením ultrafialového záření UVB z provitaminu 7-dehydrocholesterolu. V menší míře je zdrojem vitaminu D rostlinná a živočišná strava či vitaminem D suplementované potraviny. Vzhledem k nedostatečnému příjmu vitaminu D přirozenou potravou mnohé země (mimo ČR) fortifikují vybrané potraviny (mléko, máslo, margaríny, jogurty, některé cereálie) přidavkem vitaminu D2 nebo D3.^[1]

Vitamin D2 či D3 (endogenní či ze stravy) je v těle dvakrát hydroxylován, nejprve v játrech a poté v ledvinách, za vzniku kalcitriolu - aktivního metabolitu vitaminu D. Ten je v krvi transportován vázaný na vitamin D vázající protein (DBP) tvořený v játrech. Kalcitriol pak působí přes nitrobuňkový vitamin D receptor (VDR). Má krátký metabolický poločas (cca 4 hodiny).

Význam vitaminu D

- **udržování homeostázy vápníku a fosforu** přímým účinkem na střeva, ledviny a kosti;
- zvyšuje absorpci kalcia v tenkém střevě a ledvinných tubulech aktivním působením na kalciové kanály;
- reguluje diferenciaci osteoblastů;
- stimuluje expresi alkalické fosfatázy v kostní matrix;
- stimuluje tvorbu osteoklastů (osteoklastogenezi) cestou buněčné interakce s osteoblasty a buněčnými prekursory osteoklastů;
- podporuje mineralizaci kostí;
- inhibuje parathormon, který indukuje kostní resorpci;^[2]
- má také řadu **extraskelálních účinků** – receptory pro vitamin D (VDR) jsou přítomny ve většině tkání lidského organismu a současně celá řada (extra-renálních) buněk a tkání je schopna hydroxylovat 25-OHD na kalcitriol, nicméně mnohé extraskelální účinky vitaminu D zatím nebyly podrobněji objasněny;
 - přítomnost VDR v makrofázích, dendritických buňkách, T a B lymfocytech podporuje předpoklad významu vitaminu D pro imunitní systém;^[3] experimentální studie prokázaly, že úplný deficit vitaminu D vede k těžkým imunopatologiím;^[4] snížená hladina vitaminu D je asociována s vyšším výskytem virových infekcí horních cest dýchacích;^{[5][6][7]}
 - kalcitriol působí na receptory svalových buněk a při nízkých koncentracích (pod 30 nmol/l) klesá významně svalová síla a zvyšuje se riziko pádů u starších žen i mužů;^[8]

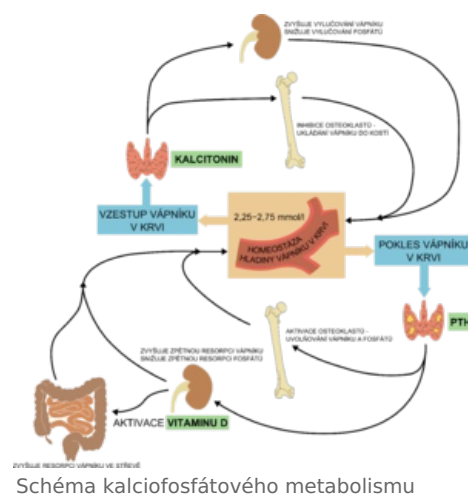
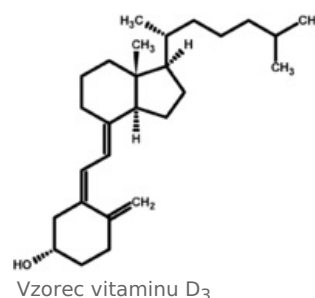
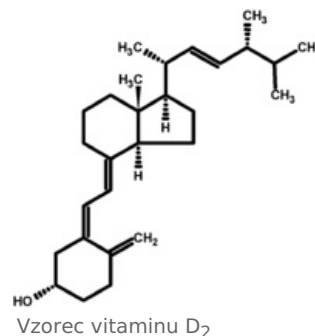


Schéma kalciofosfátového metabolismu

Denní potřeba se zde pohybuje mezi 200 – 2000 IU, tato hodnota by se neměla dle doporučení překračovat. Výrazně zvýšená potřeba vitaminu D je v průběhu těhotenství. Předávkování vitaminem D je velmi vzácné a prakticky způsobeno vždy arteficiálním podáním léků, pohybujícím se v hodnotách denního příjmu 5000 – 10 000 IU. V nevhodné kombinaci se stravou to může být již hodnota kolem 4 000 IU, kdy v klinickém a laboratorním obraze převažuje výrazně zvýšené kalcium v krvi i v moči.^[2] **Nadměrná suplementace vitaminu D** může vést k rozvoji hyperkalcémie, nefrokalcinózy a tvorbě ledvinných kamenů.^[3]

Deficit vitaminu D se pak projeví poruchou mineralizace, tzn. rachitidou u rostoucího organismu, respektive osteomalácií u dospělých. Menší stupeň deficitu vitaminu D vede ke sníženému vstřebávání vápníku s následným poklesem koncentrace vápníku v cirkulaci (především ionizovaného) a s následným vzestupem koncentrace parathormonu (sekundární hyperparathyreóza). Zvýšená koncentrace parathormonu v cirkulaci vystupňuje aktivitu 1- α hydroxylázy s následným vzestupem aktivní formy vitaminu D a současně stimuluje kostní resorpci. Během dětství a dospívání má negativní důsledky i subklinický nedostatek vitaminu D, protože zabrání plnému vývoji kostry (tedy dosahu peak bone mass) a následkem je pak častější výskyt fraktur a osteoporózy.^[1]

Mateřské mléko má nízký obsah vitaminu D, proto se **u novorozenců doporučuje suplementace vitaminem D3**, který se nejen lépe vstřebává, ale má i lepší farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti než vitamin D2. Zdá se, že vitamin D by mohl mít vliv i na imunitní funkce novorozence.^{[1][9]}

Zdroj a metabolismus

Hlavním zdrojem vitamínu D3 je **endogenní produkce v kůži**, kde vzniká působením ultrafialového záření UVB (o vlnové délce 290–315 nm) ze 7-dehydrocholesterolu (provitaminu). Množství vitamínu D3 syntetizovaného v kůži závisí na dostupnosti 7-dehydrocholesterolu a na expozici UV záření (roční období, zeměpisná šířka, znečištění vzduchu, používání opalovacích krémů, zahalování těla). Se 7-dehydrocholesterolem soupeří v kůži o fotony UV záření melanin, který tudíž produkci vitamínu D3 snižuje. Lidé s tmavou pleť proto potřebují k vytvoření adekvátního množství vitamínu D delší expozici slunečnímu svitu. V oblastech, ležících nad 40. stupněm severní a pod 40. stupněm jižní zeměpisné šířky v zimních měsících pohybuje slunce nad obzorem v tak nevýhodném úhlu, že vitamin D v kůži prakticky nevzniká. Při dlouhodobé sluneční expozici nedochází k intoxikaci vitaminem D díky fotolytické konverzi provitaminu D3 na tachysterol a lumisterol, což jsou inaktivní metabolity.^{[4][10]}

Vitamin D může být získáván v menší míře také **ze stravy**. Vitamin D3 je obsažen v oleji z rybích jater, v tučných rybách či ve vaječném žloutku. Vitamin D2 může být syntetizován rostlinami a houbami působením UVB na ergosterol (provitamin). Vitamin D se ze stravy vstřebává v tenkém střevě (v duodenu a jejunu) formou chylomikronů, které se lymfatickým systémem dostávají přes vena cava superior do krevního oběhu.^[3]

D2 i D3 jsou biologicky neaktivní a aktivizují se ve dvou krocích (dvoustupňovou hydroxylací): **v játrech** se mění (enzymem 25-hydroxylázou) na biologicky neaktivní **25-hydroxycholecalciferol** (25-OHD, calcidiol, calcifediol), který se dále mění převážně **v ledvinách** ale v menší míře i v jiných tkáních (enzymem 1 α -hydroxylázou) na aktivní formu vitamínu D **1,25-dihydroxycholecalciferol** (1,25(OH)₂D, **calcitriol**). Hlavními regulačními faktory hydroxylace jsou hladina parathormonu, fosforu a kalcia. Tato aktivní přestavba, která z vitamínu učiní *de facto* hormon, probíhá především v ledvinách, potřebnou enzymovou výbavu mají ale mnohé další tkáně, které si mohou „lokálně vyrobit“ aktivní vitamin D pro potřebu vlastních metabolických procesů.^[1] K lokální produkci calcitriolu dochází například uvnitř makrofágů, lymfocytů, placenty, keratinocytů, vlasových folikulů, pankreatu, endotelu, nadledvin, tlustého střeva, prostaty, mozku, mléčná žlázy.^[10] Calcidiol a calcitriol cirkulují krví především vázané na vitamin D binding protein (DBP). Calcitriol spouští metabolické děje skrze intracelulární vitamin D receptor (VDR).

Vliv jednotlivých hormonů na hladinu Ca²⁺ a fosfátů v krvi^{[11][12]}

	Vitamin D	Parathormon	Kalcitonin
ledviny	↑ reabsorpci Ca ²⁺ a fosfátů	↑ resorpci Ca ²⁺ a exkreci fosfátů, stimuluje produkci calcitriolu	↑ vylučování Ca ²⁺ , ↑ vylučování fosfátů
kost	mineralizace kostí ; vysoké hladiny naopak odvápnují	resorpce kostí (aktivace osteoklastů), kalcemie a fosfatemie stoupá	inhibice osteoklastů, ukládání Ca ²⁺ do kostí
střevo	stimuluje resorpci Ca ²⁺ a fosfátů	stimuluje produkci calcitriolu → stimuluje resorpci Ca ²⁺ a fosfátů	–

Konverze jednotek vitamínu D3 ve zdrojích: 1 μ g = 40 IU.

Denní doporučená dávka: Podle DACH 2000^[13] je od 1 do 65 let 5 μ g, nad 65 let 10 μ g. Nová revize amerických doporučených dávek (IOM 2011) předpokládá minimální expozici slunečnímu záření (doporučená prevence kožních malignit ochranou proti slunečnímu záření) doporučuje od 1 do 70 let 15 μ g, nad 70 let 20 μ g^[14].

Denní ztráta kalcia z organismu je asi 200 mg (především močí a kožním povrchem) a ta musí být při vyrovnaném metabolismu denně doplněna. Pokud by byl transport ve střevní stěně zcela pasivní, musel by být denní příjem kalcia alespoň 2,500 mg, aby se z něj (pasivně) vstřebalo potřebných 200 mg. Při aktivním transportu, zajištěném především dostatkem vitamínu D, je vstřebáno cca 16 % z přijaté dávky, což znamená, že pro nahrazení 200 mg ztráty musí být denní příjem kalcia potravou alespoň 1000–1 200 mg.^[1]

Stanovení

Nasycení organismu vitaminem D se hodnotí pomocí **sérové koncentrace 25-OHD**, který má relativně dlouhý poločas rozpadu (2 až 3 týdny).^[4]

Stanovování aktivní formy vitamínu D (1,25(OH)₂D) se provádí jen u nefropatií, jinak se nedoporučuje pro jeho krátký poločas rozpadu (4 až 7 hodin) a proto, že jeho sérová koncentrace je významně ovlivněna například parathormonem.^[4]

Zlatým standardem je metoda LC-MS/MS (*Liquid chromatography-mass spectrometry*), ale pro její ekonomickou, přístrojovou a personální náročnost se běžněji používají **imunochemické metody**.^[4]

Konverze jednotek 25-OHD v plasmě: 2,5 nmol/l = 1 ng/ml

Deficit

Za nedostatek vitamínu D je nejčastěji označována hodnota sérové koncentrace 25-OHD <50 nmol/l, ale u této hodnoty nepanuje jednoznačná shoda. Tato hodnota byla stanovena na základě analýzy vlivu 25-OHD na markery kostního metabolismu, zejm. ve vztahu k parathormonu (PTH). (Klinicky významný deficit vitamínu D vede po nějaké době k elevaci PTH.)^[4]

Normální plasmatické hodnoty Ca, P, alkalické fosfatázy (ALP) a parathormonu také svědčí o adekvátním přívodu vitamínu D. Při nedostatku vitamínu D se vstřebává málo vápníku, je vylučován PTH → aktivují se osteoklasty → stoupá ALP v séru. Zvýšené hodnoty parathormonu (sekundární parathyroidismus) se objevují při koncentraci 25OH D 10–25 nmol/l, při nedostatečném přívodu vápníku i do 50 nmol/l^[13]

Při nedostatku vitamínu D je porušeno ukládání vápníku do novotvořené kosti a kosti se deformují. Klinickými projevy deficitu vitamínu D jsou **rachitis** u dětí (deformity dlouhých kostí dolních končetin, kraniotabes, caput quadratum, Harrisonova rýha) a **osteomalacie** u dospělých (hlavně deformity dlouhých kostí dolních končetin a pánevních kostí). Nedostatek vitamínu D v pozdějším věku také přispívá ke vzniku osteoporózy. Na rozdíl od osteomalacie se u osteoporózy redukuje normálně mineralizovaná kostní hmota, kosti jsou křehké a snadno se lámou, ale nedeformují se. Lze odlišit na rtg.

Klinické projevy deficitu vitamínu D se vyskytují na všech kontinentech, rizikovou skupinou jsou zejména děti do 30 měsíců, nejvíce kojenci – v mateřském mléce je málo vitamínu D, nejsou příliš vystavováni slunečnímu svitu a jejich růst je velmi intenzivní (velká potřeba).

V posledních letech je popisován subklinický nedostatek (nízká hladina 25OHD) u značného procenta obyvatel jak v Severní Americe, tak v Evropě, IOM^[14] však poukazuje na neexistenci obecného konsensu o adekvátní hladině plasmatického 25OHD a tak existuje možnost nadhodnocení prevalence deficitu v populaci.

Prevence: V ČR je doporučeno podávání vitamínu D od 2 týdnů v průběhu celého prvního roku a v zimních měsících druhého roku života.

Nadbytek

Hypervitaminóza se vyskytuje při předávkování potravinovými doplňky. Vede k hyperkalcémii a posléze ke kalcifikaci měkkých tkání – poškození srdce a ledvin.

Nejčastěji dochází k hypervitaminóze u kojenců při nesprávné prevenci rachitis. Symptomy se objeví po 1–3 měsících podávání nadměrného množství vitamínu D: hypotonie, anorexie, iritabilita, polyurie, polydipsie → dehydratace, zácpa, hmatné skybaly v břiše, žízeň, bledost, zvracení.

Horní hranici denního dlouhodobého tolerovatelného příjmu vitamínu D pro dospělé je 50 µg podle DACH 2000^[13] a 100 µg podle IOM^[14].

Poznámka

Z evolučního hlediska je vitamin D jedním z nejstarších hormonů, který je produkován i některými z prvních forem života – fytoplanktony.^[3]

V posledních letech je věnována značná pozornost možným dalším úlohám vitamínu D v lidském organismu. Receptory pro vitamin D (VDR) jsou totiž přítomny v těle prakticky všude, i v tkáních, které nemají vztah k homeostáze vápníku a fosforu a genetické studie ukazují, že kalcitriol ovlivňuje transkripci několika stovek genů – 5 % lidského genomu. Na tomto základě někteří odborníci hypotetizují o potenciální preventivní a terapeutické úloze vitamínu D v souvislosti s celou řadou onemocnění (nádorová a autoimunitní onemocnění včetně diabetu 1. typu, diabetu 2. typu, kardiovaskulární onemocněními, hypertenze, infekční onemocnění, neuropsychiatrické poruchy a preeklampsie).

Americký Institute of Medicine (IOM)^[14] v roce 2011 po vyčerpávající analýze však konstatoval, že dosavadní důkazy o extraskeletální úloze vitamínu D jsou nekonzistentní a neprůkazné.

Odkazy


Související články

- Vitaminy • Vitaminy rozpustné v tucích • Vitaminy v dietě
- Kalciofosfátový metabolismus • Poruchy kalciofosfátového metabolismu

Reference

- PALIČKA, V. Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. *Med. praxi* [online]. 2013, roč. 10, vol. 5, s. 199–202, dostupné také z <<https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/05/07.pdf>>.
- NOVOSAD, P. Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy. *Med. praxi* [online]. 2017, roč. 14, vol. 5, s. 217–223, dostupné také z <<https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2018/89/02.pdf>>.
- PLUDOWSKI, Pawel, Michael F. HOLICK a William B. GRANT. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018, roč. ?, vol. 175, s. 125–135, ISSN 0960-0760. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jsbmb.2017.01.021>).
- MARATOVÁ, K, et al. Vitamin D a jeho suplementace u dětských pacientů se zánětlivým střevním onemocněním. *Pediatric pro praxi* [online]. 2018, roč. 19, vol. 4, s. 190–194, dostupné také z <www.pediatricpropraxi.cz>. ISSN 1213-0494.
- SABETTA, James R, Paolo DEPETRILLO a Ralph J CIPRIANI, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* [online]. 2010, vol. 5, no. 6, s. e11088, dostupné také z <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>>. ISSN 1932-6203.



Vigantol®, hromadně vyráběný léčivý přípravek s cholecalciferolem  pro perorální podání

6. BERGMAN, Peter, Anna-Carin NORLIN a Susanne HANSEN, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* [online]. 2012, vol. 2, no. 6, s. -, dostupné také z <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001663>>. ISSN 2044-6055.
7. NORLIN, Anna-Carin, Susanne HANSEN a Emilie WAHREN-BORGSTRÖM, et al. Vitamin D3 Supplementation and Antibiotic Consumption - Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden. *PLoS ONE* [online]. 2016, vol. 11, no. 9, s. e0163451, dostupné také z <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163451>>. ISSN 1932-6203.
8. HRDÝ, P a P NOVOSAD. Nové poznatky o funkci vitamínu D. *Prakt. lékař* [online]. 2015, roč. 11, vol. 2, s. 52-54, dostupné také z <<https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/02/03.pdf>>.
9. WALKER, Valencia P, Xiaoran ZHANG a Ida RASTEGAR, et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* [online]. 2011, vol. 96, no. 6, s. 1835-43, dostupné také z <<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1559>>. ISSN 0021-972X (print), 1945-7197.
10. BAYER, M. Vitaminy rozpustné v tucích. *Praktické lékařství* [online]. 2008, roč. 4, vol. 5, s. 235-237, dostupné také z <<https://www.solen.cz/pdfs/lek/2008/05/10.pdf>>.
11. SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka : 6. vydání, zcela přepracované a rozšířené*. 3. vydání. Praha : Grada, 2004. s. 290-293. ISBN 80-247-0630-X.
12. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 189-196. ISBN 978-80-7262-772-1.
13. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. . *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (DACH)*. 1. vydání. Frankfurt am Main : Umschau/Braus, 2000. 216 s. ISBN 3-8295-7114-3.
14. ROSS, AC, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. 1. vydání. Washington D.C : Institute of Medicine (IOM); National Academy of Sciences, 2011. 1132 s. ISBN 978-0-309-16394-1.