

Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Osteocentrum, ÚKBD, LF UK a FN Hradec Králové

Vitamin D patří k nejstarším fyziologickým regulátorům vývoje a funkce organismu. Pohled na jeho roli ve zdravém vývoji kostry – a vzniku rachitidy při jeho nedostatku – se v poslední době výrazně rozšiřuje. Je daleko podrobněji znám patofyziologický podklad mechanismu účinku vitaminu D na kostní tkáň (systém RANKL-RANK-OPG). Zajímavé jsou nové poznatky o vlivu vitaminu D na kardiovaskulární systém a postižení cév a ovlivnění systému renin-angiotensin. Prokazatelná je úloha vitaminu D v sekreci inzulinu a periferní senzitivitě na inzulin, vzniku obezity a metabolického syndromu. Nezpochybnitelná je role vitaminu D v přirozené i získané imunitě, ale i vzniku autoimunitních chorob a zajímavé jsou práce o roli vitaminu D v nádorovém bujení.

Klíčová slova: vitamin D, rachitida, osteomalacie, kardiovaskulární choroby, tumory, diabetes mellitus, imunita.

Vitamin D: skeletal and extraskeletal effects

Vitamin D is among the oldest physiological regulators of the body's development and function. The view on its role in healthy skeletal development – and in the occurrence of rachitis due to its lack – has recently expanded significantly. The pathophysiological background of the mechanism of action of vitamin D on bone tissue (the RANKL/RANK/OPG system) is known in much more detail. Of interest is the new knowledge of the effect of vitamin D on cardiovascular system and vessel impairment as well as its impact on the renin-angiotensin system. The part that vitamin D plays in insulin secretion and peripheral sensitivity to insulin as well as in the development of obesity and metabolic syndrome is obvious. The role of vitamin D in innate and acquired immunity and also in the development of autoimmune disease is indisputable and the papers on the role of vitamin D in tumour proliferation are intriguing.

Key words: vitamin D, rachitis, osteomalacia, cardiovascular disease, tumours, diabetes mellitus, immunity.

Med. praxi 2013; 10(5): 199–202

Úvod

Vitamin D je jednou z nejstarších molekul, která sehrála obrovskou roli ve vývoji živých organismů, především ve smyslu tvorby skeletu. Jako substance byla poprvé identifikována v kvasinkách a zařazena mezi vitaminy. Paralelně s tím ovšem běželo klinické zkoumání chorob, které jsou spojeny s deficitem vitaminu D – a to i v době, kdy vitamin D ještě nebyl identifikován. Především rachitida, křivice, provází lidstvo prakticky po celou jeho historii a popsána byla například již Herodotem v pátém století před Kristem. Postupné objasňování hlavní příčiny křivice, tedy deficitu vitaminu D a cest, jak se tento vitamin do těla dostává a následně jak jej tělo dokáže samo syntetizovat s pomocí slunečního záření, vedlo k podrobnému popisu účinku vitaminu D, jeho forem a syntézy. Nyní je známo, že ergosterol a ergokalciferol je hlavní formou prekurzoru vitaminu, která je přijímána potravou. Je obsažen především v rybím oleji. Vzhledem k nedostatečnému příjmu vitaminu D přirozenou potravou mnohé země fortifikují vybrané potraviny (mléko, máslo, margaríny, jogurty, některé cereálie) přidávkou vitaminu D₂ nebo D₃ – typickým příkladem jsou USA. Rozhodujícím „zdrojem“ vitaminu D u člověka je však jeho syntéza v kůži. Ta probíhá účinkem UV složky slunečního záření ze 7-dehydrocholesterolu s následným vznikem cholekalciferolu. Jde o ultrafialové záření přesně specifikované vlnové

délky, konkrétně 280–315 nm. Příjem vitaminu D potravou představuje obvykle okolo 20 % celkového vitaminu D, syntéza v kůži pak 80 % – a je tedy pro saturaci organismu rozhodující. Na mnoha místech zeměkoule ale není sluneční svit postačující pro dostatečnou tvorbu vitaminu D. I v naší zeměpisné šířce zcela jistě není v zimním období dostatek slunečního svitu, který by zajistil postačující syntézu vitaminu D. Významně negativní roli hraje také znečištění ovzduší, pochopitelně barva kůže, ochranné krémy s vysokým filtrem a také druh oděvu a zahalování.

Tyto dvě molekuly, tedy vitamin D₂ (ergokalciferol) a vitamin D₃ (cholecalciferol) jsou v organismu následně hydroxylovány. Nejprve na 25. uhlíku postranního řetězce za vzniku 25-OH-vitaminu D: tato hydroxylace probíhá především v játrech, je katalyzována cytochromoxidázovým systémem, prevalentně izoformou CYP2R1 cytochromu P450. Zatímco nehydroxylované formy mají poměrně krátký metabolický poločas (okolo 24 hodin), 25-OH-vitamin D je poměrně stálý, s poločasem 20–21 dnů. Proto také tato forma nejlépe informuje o stavu saturace organismu vitaminem D. 25-OH-vitamin D je následně přeměněn na aktivní formu další hydroxylací, tentokrát na prvním uhlíku, s pomocí 1 α -hydroxylázy, která je představována izoformou cytochromu P450 – CYP27B1. Hlavními regulačními faktory hydroxylace jsou hladina parathormonu, fosforu a kalcia. Tato ak-

tivní přestavba, která z vitaminu 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. Aktivní forma vitaminu D, 1,25-(OH)₂-D má krátký metabolický poločas, obvykle popisovaný v rozsahu 3,5–4,5 hodin.

Molekulární účinky vitaminu D a jeho vliv na metabolismus kostní tkáně

Základní rolí vitaminu D, respektive steroidního hormonu 1,25-(OH)₂D₃, je udržení kalciové a fosfátové rovnováhy v organismu. Tento efekt je realizován přímým účinkem na střevo, ledviny a kost a je regulován produkcí parathormonu příštítnými tělisky. Základním efektem je vliv na vstřebávání kalcia. Ve stěně střevní i v ledvinových tubulech je hlavním místem účinku vitaminu D vliv na kalciové kanály. Vitamin D vstupuje do buňky a naváže se na vitamin-D-receptor v cytoplasmě nebo v jádře. Tato vazba vede k tvorbě heterodimeru s retinoidním receptorem-X a následnému ovlivnění transkripce patřičných genů. Tyto geny (především TRPV5 a TRPV6, calbindiny, ATP-asové kalciové pumpy a další) pak ovlivní transport kalcia. Jiná je situace v kostní tkáni, kde cílovým místem účinku vitaminu D je RANKL (Receptor-Activator-of-Nuclear Factor- κ B Ligand), produkovaný stromálními

buňkami a osteoblasty. RANKL přímo ovlivňuje diferenciaci, maturaci a aktivitu osteoklastů, resorbujících kost (1).

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 vitaminu 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. Studií, které by dokumentovaly přesně vazbu stupně vstřebávání kalcia v závislosti na hladině vitaminu D, není mnoho, vesměs se však shodují na tom, že vstřebávání kalcia stoupá až do hladiny vitaminu D cca 80 nmol/l, pak už se dále nezvyšuje (2).

Hlavní rolí vitaminu D v metabolismu kostí je udržovat v cirkulaci supersaturovaný stav vápníku a fosforu. To umožňuje pasivní mineralizaci kostní matrice. Deficit vitaminu D se pak projeví poruchou mineralizace – rachitidou u rostoucího organismu, respektive osteomalácií u dospělých. Menší stupeň deficitu vitaminu D způsobí „pouze“ snížené vstřebávání kalcia s následným poklesem koncentrace vápníku v cirkulaci (především ionizovaného) a s následným vzestupem koncentrace parathormonu – sekundární hyperparathyreózou. Zvýšená koncentrace parathormonu v cirkulaci vystupňuje (mimo jiné) aktivitu 1- α hydroxylázy s následným vzestupem aktivní formy vitaminu D a – pokud je to možné – korekcí původního stavu (3). PTH ovšem stimuluje i expresi RANKL na povrchu osteoblastů s následnou jeho vazbou na RANK na preosteoklastech a osteoklastech a jejich aktivací s vystupňovanou kostní resorpcí.

Výrazně zvýšená je potřeba vitaminu D v průběhu těhotenství – pro zdravý vývoj plodu je obvykle potřeba hladina asi 100 nmol/l 25-OH-D; koncentrace 1,25-(OH)₂-D stoupá až na trojnásobek hodnot u netěhotných a jen část tohoto vzestupu lze přičíst současnému vzestupu vazebného proteinu (4). V dětství a dospívání je pro kostní tkáň detrimentální i subklinický nedostatek vitaminu D. Vede obvykle k tomu, že organismus nedosáhne tzv. peak bone mass, tedy plného vývoje kostry, její minerální hustoty a kvality. Následkem jsou fraktury nejen v mladém věku, ale daleko častější výskyt osteoporózy a fraktur v dospělém věku (5).

Vitamin D v dostatečné hladině je nezbytný nejen pro udržení dobrého stavu kostní tkáně, je ale podmínkou i úspěšné léčby osteoporózy. Nejrozšířenější léčba osteoporózy, podávání antiresorpčních bisfosfonátů, vyžaduje dostatečnou saturaci organismu vitaminem D. U pacientů s nedostatkem vitaminu D je efekt bisfosfonátů nejméně o 25 % menší než u osob saturovaných tímto vitaminem (6). Vzhledem k mimořádně vysoké incidenci deficitu vitaminu D v populaci je tak zajištění dostatečné suplementace vitaminem D prakticky nezbytnou součástí účinné léčby.

Vitamin D v kardiologii

Vzhledem k tomu, že receptory pro vitamin D jsou exprimovány téměř ve všech buňkách lidského těla a aktivace tohoto receptoru reguluje asi 3 % celého lidského genomu, není překvapivé, že vitamin D zasahuje do mnoha dalších funkcí organismu.

Jako první a logická vazba mezi vitaminem D a kardiovaskulárními chorobami se nabízí asociace vitaminem D ovlivněnou hladinou vápníku (a fosforu) v krevním séru s abnormalitami QT intervalu. Zatímco velké studie (NHANES III) potvrdily inverzní korelaci délky QT intervalu a sérovou koncentrací celkového a ionizovaného vápníku, žádnou vazbu ke koncentraci 25-OH-D se prokázat nepodařilo (7). Skutečnost, že primární hyperparatyreóza je spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, je ale známa dlouhodobě, jakož i to, že po extirpaci adenomatózních příštítných tělísek kardiovaskulární mortalita postupně klesá. Nejasné jsou ale prozatím studie, sledující vazbu mezi mírnou hyperparatyreózou (s častým deficitem vitaminu D) a chorobami srdce. Převažují však poznatky, že až na mírně vyšší systolický tlak nezvyšuje tento stav kardiovaskulární rizika (8).

Hledáním detailních možností vazby mezi vitaminem D a kardiovaskulárními chorobami se zabývá řada experimentálních studií. V myokardu i v buňkách cév je nejen přítomen receptor pro vitamin D (VDR), ale je zde nacházena i vysoká aktivita 1- α hydroxylázy. Myši s vyřazeným genem pro 1- α hydroxylázu (nebo pro receptor pro vitamin D) vykazují četné kardiovaskulární patologie, jako hypertrofii myokardu, arteriální hypertenzi či zvýšené trombotické riziko. Častá je nadprodukce reninu (9).

Hojné jsou úvahy o vazbě mezi vitaminem D a systémem renin-angiotensin. Vitamin D je považován za negativní regulátor systému renin-angiotensin a deficit vitaminu D tedy může vést k jeho aktivaci. V experimentu blokace VDR sig-

nifikantně zvyšuje aktivitu reninu a koncentraci angiotensinu II v plazmě, s následnou hypertenzí a kardiální hypertrofií (10). Obdobný efekt má blokáda 1- α hydroxylázy. Průkaz téhož u lidí není dosud jednoznačný, mimo jiné i proto, že chybí dlouhodobé prospektivní a intervenční studie, systolický i diastolický tlak u lidí má sezónní kolísání a je ovlivněn řadou dalších faktorů (11). Některé humánní studie však prokazují například vazbu mezi subklinickou aterosklerózou a zvýšeným rizikem stenóz koronárních arterií u osob s deficitem vitaminu D (12). Daleko více a průkaznějších údajů však existuje o vazbách mezi deficitem vitaminu D a poškozením cévních stěn. Mění se nejen funkce endotelu, ale i samotné cévní stěny (13). Vitamin D také snižuje riziko aterosklerózy, riziko kalcifikace cévních stěn a endoteliálních dysfunkcí. Antiaterosklerotický efekt vitaminu D zahrnuje inhibici pohlcování cholesterolu makrofágy cévních stěn s následnou tvorbou pěnových buněk, sníženou proliferaci buněk hladké svaloviny cév a sníženou aktivaci endotelu a expresi adhezních molekul. Vitamin D stimuluje antioxidační aktivitu a brání peroxidaci lipidů a v důsledku toho snižuje cévní kalcifikaci, mimo jiné inhibicí kostního morfogenetického proteinu.

Vitamin D a obezita

Vazba mezi vitaminem D a obezitou nepochybně existuje. Přinejmenším jedna je jasně prokázána: obézní osoby mají tendenci k nižším sérovým hladinám vitaminu D a jako jeden z důvodů je uváděna skutečnost, že vitamin D, jako látka v tukách rozpustná, se deponuje v tukové tkáni a v důsledku toho je nejen nižší sérová (či plazmatická) hladina, ale v těle je relativní nedostatek vitaminu D (14). Diskutovány jsou však i jiné potenciální důvody: limitovaná expozice slunečnímu záření u obézních osob, zvýšená potřeba vitaminu D, spotřebovaného při tvorbě „silnějších“ kostí, potřebných pro oporu těžšího těla, zvýšená aktivita 1- α hydroxylázy s následným „spotřebováním“ 25-OH-D a jiné (15). Deficit vitaminu D u obezity pak může hrát roli v patogenezi inzulinové rezistence, vzniku diabetu typu 2, ale i hypertenze, kardiovaskulárních chorob či osteoartrity (16).

Aktivní forma vitaminu D zasahuje i do diferenciace, proliferace a apoptózy buněk, mezi nimi i do adipogeneze. VDR je exprimován na preadipocytech i adipocytech a nedávno se podařilo prokázat (17), že tyto poznatky, získané na buněčných kulturách, jsou platné i pro lidskou tukovou tkáň. 1,25-(OH)₂D₃ podporuje adipogenezi v lidských preadipocytech a po-

dobný efekt má i 25-OH-D – což svědčí o schopnosti těchto buněk exprimovat 1- α hydroxylázu.

Vitamin D a diabetes mellitus

Deficit vitamínu D je spojen se sníženou sekrecí inzulínu a zvýšenou inzulínovou rezistencí a substituce vitamínu bývá spojena se zlepšením produkce inzulínu a zlepšením glukózové tolerance. První velká prospektivní studie, která sledovala 9841 osob po dobu 29 let (18) potvrdila asociaci mezi nízkou hladinou 25-OH-D a zvýšeným rizikem vzniku diabetu typu 2 a autoři navíc rozsáhlou metaanalytickou studií své nálezy potvrdili. Relativní riziko mezi skupinou s hodnotami vitamínu D v dolním kvartilu a osobami s dostatečnou saturací organismu vitamínem D (tedy horním kvantilem hodnot) se pohybovalo mezi 1,22 až 1,50. Důvody vztahu jsou nejen v ovlivnění sekrece inzulínu β -buňkami pankreatu (které mají VDR i prokázanou aktivitu 1- α hydroxylázy), ale i ve stimulaci exprese inzulínových receptorů v kosterním svalstvu a podpoře transportu glukózy. Vitamin D navíc reguluje i metabolismus mastných kyselin v buňkách kosterního svalu. Předběžně se ukazuje, že zlepšení inzulínové senzitivity po podání vitamínu D může mít vazbu na genovou výbavu a zdá se, že by genotypové varianty VDR, konkrétně *Fok1* a částečně i *Taq1* mohly být prediktorem odpovědi (14).

Deficit vitamínu D ale přispívá i k rychlejšímu rozvoji komplikací diabetu. Stoupá riziko mikroalbuminurie u diabetiků 1. typu a substituce deriváty vitamínu D může proteinurii redukovat (14, 19).

Vitamin D a nádorové bujení

Nádorové bujení je vyvoláno komplexem dějů a souhrou mezi genovými podklady a zevními vlivy. Mezi těmi hraje zřejmě roli i vitamin D a jeho příjem a hladina v organismu bývá spojována jak s prevencí, vznikem, tak i rozvojem nádorového bujení. Epidemiologické evidence prevence nádorů pomocí vitamínu D jsou nejsilnější pro solidní nádory, které jsou častější u osob vyššího věku, tedy především karcinomu tlustého střeva a konečníku, karcinomu prsu, prostaty a nádorů kůže. Vliv vitamínu na genovou expresi (cestou vazby na VDR) se projevuje obvykle udržováním klidového stavu, diferencovaného fenotypu a podporou ochranných aktivit proti exo- i endogennímu stresu (20). Přítomnost receptoru pro vitamin D v nádorových buňkách signalizuje, že vitamin D může hrát roli i v ovlivnění již existujících tumorů. Většina studií přitom potvrzuje, že podávání

aktivních forem vitamínu může tlumit nádorový růst, zvyšovat apoptózu tumorových buněk a zlepšovat přežití pacientů (20).

U nádorů tlustého střeva je známo, že cílovým místem zásahu vitamínu D je Wnt signalizace. Aktivace VDR vede k poklesu uvolnění β -cateninů s následným útlumem genové transkripce. Zásah je ale pravděpodobně mnohem širší a týká se nejen Wnt signalizace a β -cateninů, ale i ovlivnění cystatinu D, catherinů, exprese cyclinu D1 a dalších mechanismů. Observační studie inverzní korelaci mezi hladinou vitamínu D a výskytem karcinomu tlustého střeva sice potvrzují, nálezy ale nejsou jednotné a jsou výrazně ovlivněny kupříkladu výchozí hladinou vitamínu D v organismu. Intervenční studie prozatím nepřinášejí přesvědčivá data (21). Přesvědčivější důkazy se prozatím nepodařilo nalézt ani u karcinomu prsu či nádorů prostaty. Nezbytné bude zřejmě objasnit, zda a jak je deregulována aktivita receptorů pro vitamin D a aktivita 1- α hydroxylázy v buňkách nádorové tkáně a zda by šlo takových poznatků využít pro preventivní či dokonce léčebné zásahy (20).

Vitamin D a imunita

Nedostatek vitamínu D bývá spojován s deficitem imunity již v lidových moudrostech. Studie posledních let staví tyto observační pojmy na racionální vědecké základy a je známo mnoho prací o vztahu mezi vitamínem D a tuberkulózou (a leprou). Je ale popisována i korelace mezi 25-OH-D a cirkulujícími protilátkami, vyšším rizikem infekcí (včetně chřipkových), poruchou imunitních funkcí při nedostatku vitamínu D a současně zvýšeným rizikem a výskytem autoimunitních chorob. Hewison (22) navrhuje schematicky rozdělit vazby mezi vitamínem D a imunitními funkcemi na tři hladiny: autokrinní, parakrinní a endokrinní. Mezi autokrinní patří dlouho známá vazba a schopnost vitamínu D regulovat genovou expresi specifických proteinů v makrofázích, konkrétně proteinu, zvaného cathelicidin. Tato bílkovina zvyšuje schopnost buněk intracelulárně destruovat bakterie, včetně mykobakterie tuberculosis. Monocyty, dostatečně saturované 25-OH-D však mají i vyšší schopnost fagocytózy a intracelulární destrukce jiných bakterií. K parakrinním efektům vitamínu D patří například vystupňovaná syntéza INF- γ a zvýšení indukované imunity či aktivace dendritických buněk. Stimulace CD4+ T buněk aktivní formou vitamínu D výrazně indukuje populaci regulatorních buněk s potenciálním efektem na prevenci autoimunitních chorob. K endokrinním efektům

je počítán například příznivý vliv vitamínu D na přežívání septických pacientů.

Je známa negativní korelace mezi koncentrací IgE a vitamínem D a naopak pozitivní relace mezi hladinou vitamínu D a plicními funkcemi u astmatiků (23). Navíc suplementace vitamínem D zlepší odpověď na léčbu glukokortikoidy. Nutnost suplementace vitamínu D novorozencům, zvláště kojeným (mateřské mléko nemá dostatečný obsah vitamínu D), je podtrhována aktuálními studiemi, sledujícími vazbu mezi vitamínem D a imunitními funkcemi novorozenců (24).

Fyziologická potřeba vitamínu D a možnosti suplementace

Při posuzování koncentrace vitamínu D v biologických tekutinách je třeba mít na zřeteli několik pohledů:

- i když aktivní formou vitamínu D je 1,25-(OH)₂-D₃, tak vzhledem k mnoha faktorům, především však velmi krátkému biologickému poločasu, se pro stanovení saturace organismu používá stanovení 25-OH-D, tedy ne vlastní účinné komponenty
- starý pojem „normálních hodnot“ vycházel ze skutečnosti výsledků, změřených u zdánlivě zdravých osob. Vzhledem ke známé skutečnosti, že světová populace je hyposaturována vitamínem D (vzhledem k jeho fyziologické potřebě), hodnoty naměřené u průměrné populace nemohou odpovídat reálné potřebě a nejsou tedy normální ve smyslu fyziologické potřeby
- pro posouzení fyziologické potřeby bývá u vitamínu D obvykle hledána vazba mezi jeho hladinou v krevní plazmě a zvýšenou produkcí parathormonu a za fyziologickou hodnotu bývá označována taková hodnota, jejíž další zvyšování již nevede k poklesu PTH. Podobné vazby se hledají mezi hladinou vitamínu D a vstřebáváním vápníku ve střevě. Vzhledem k tomu, že vitamin D nemá roli jen v metabolismu kostní tkáně a změna produkce PTH není jedinou reakcí na jeho podání, je i tato cesta snadno zpochybnitelná.

Literatura se proto nyní kloní k pojmu optimálních hodnot či nedostatku nebo insuficience. Vzhledem k tomu, že vstřebávání vápníku či potlačení nadměrné sekrece PTH mají „zlomovou linii“ kolem 50–80 nmol/l, za postačující saturaci organismu jsou dnes obecně považovány hladiny 25-OH-D vyšší než 75 nmol/l. Koncentrace 50 – 75 nmol/l jsou považovány

za nedostatek, hodnoty 25–50 mmol/l za deficit vitamínu D a hodnoty pod 25 nmol/l za těžký deficit. Hodnoty nad 75 nmol/l také nejlépe korespondují se snížením rizika fraktur (25), jakož i s příznivými vlivy vitamínu D na mnoho dalších funkcí organismu, zmíněných výše (tumory, imunita, krevní tlak atp.) (3).

K zajištění takovýchto hladin 25-OH-D v krevním séru obvykle nestačí příjem stravy a mnohdy ani slunění, byť by bylo na daleko vyšší úrovni, než jaké ve skutečnosti je. Mnohé státy proto suplementují stravu přidávkou vitamínu D – Česká republika mezi ně prozatím nepatří. Je proto velmi vhodné nejen u novorozenců, ale především v období zvýšené potřeby vitamínu D (ať charakterizované věkově či klinickým stavem) doplnit vitamin D medikamentózně. Je potřeba zdůraznit, že vitamin D₃ se nejen lépe vstřebává, ale má i lepší farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti než vitamin D₂ a je proto vhodnější, ale že dávky dříve považované za vysoké, jsou dnes obvykle považovány za nedostačující. Většina prací se shoduje v tom, že podávání v kratších časových intervalech má mnohé výhody před delšími mezerami a podávání dávek jednou týdně je dnes považováno za optimální. Za vhodnou je pro rizikové osoby považována dávka 1 000 IU/den nebo 10 000 IU 1× týdně (26). Vyšší dávky s sebou pochopitelně nesou otázku, zda hrozí toxické předávkování. Dřívější práce uváděly jako horní hranici bezpečné dávky 2 000 IU/den (27). Je potřeba si však uvědomit, že slunění přináší lidskému organismu dávku ekvivalentní 10 000 IU/den, což je tedy nutno intuitivně považovat za bezpečnou dávku. Tím, co limituje podávání vitamínu D, je kapacita jeho vazebného proteinu a schopnost suprimovat aktivitu 1- α hydroxylázy. Nebezpečí hyperkalcémie se objevuje až při vysokých sérových koncentracích 1,25-(OH)₂-D₃, literatura uvádí až koncentrace 600 nmol/l (27), tedy koncentrace mimořádně vysoké. Zdá se, že horní tolerovatelná dávka dosahuje až 10 000 IU/den, je ale nepochybné, že v klinické praxi vystačíme s dávkami daleko nižšími, při vhodné kontrole kalcémie a kalcieurie – zvláště, pokud se rozhodneme pro podávání aktivních, tedy již hydroxylovaných, forem.

I když se ze současných, mnohdy nepřiměřeným zájmem burcovaných, tisíců nových publikací zdá, že vitamin D může být panaceou, tedy univerzálním lékem na vše, skutečnost bude střízlivější. Je však nepochybné, že nevy-

stačíme s rolí vitamínu D v úvahách o dětské křivici a že mnohé poznatky, především hlubší důkazy o jeho molekulárních a genetických vlivech, mohou být přínosné pro široké oblasti medicíny (28).

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 0017 9906 a programem PRVOUK P37/11

Literatura

1. Pike JW, Zella LA, Meyer MB, Fretz JA, Kim S. Molecular Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Genes Involved in Calcium Homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(5–2, V16–V19).
2. Heaney RP. Vitamin D Endocrine Physiology. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(5–2, V25–V27).
3. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(2): 120–127.
4. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2): 128–139.
5. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and Bone Health in Childhood and Adolescence. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2): 140–150.
6. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías J. Effects of 25-Hydroxyvitamin D₃ Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4491–4497.
7. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Bansal S, Blasco-Colmenares E, De Beur SJ, Alonso A, Soliman EZ, Whitsel EA, Brugada R, Tomaselli GF, Guallar E. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium, Phosphorus, and Electrocardiographic QT Interval Duration: Findings from NHANES III and ARIC. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 98(6): 1873–1882.
8. Farahnak P, Lärfsars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 2112–2118.
9. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Lerchbaum E, Meinitzer A, März W, Zittermann A, Dekker JM. Vitamin D and cardiovascular disease: Update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(Suppl 243): 83–91.
10. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism Clin Exp.* 2012; 61(4): 450–458.
11. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, Simpson WG, Fraser WD, Reid DM, Macdonald HM. Vitamin D₃ Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10): 3557–3568.
12. Lim S, Shin H, Kim MJ, Ahn HY, Kang SM, Yoon JW, Choi SH, Kim KW, Song JH, Choi SI, Chun EJ, Shin ChS, Park KS, Jang HCh. Vitamin D Inadequacy Is Associated with Significant Coronary Artery Stenosis in a Community-Based Elderly Cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1): 169–178.
13. Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, Maggio M, Canepa M, Elango P, Vigorito C, Lakatta EG, Ferrucci L, Strait J. Arterial Stiffness and Vitamin D Levels: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10): 3717–3723.
14. Vaidya A, Williams JS. Vitamin D and insulin sensitivity: can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity? *Metabolism Clin Exp.* 2012; 61(6): 759–761.

15. Renshaw AMN, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review. *Nutrition* 2011; 27(9): 868–879.
16. Grethen E, McClintock R, Gupta ChE, Jones R, Cacucci BM, Diaz J, Fulford AD, Perkins SM, Considine RV, Peacock M. Vitamin D and Hyperparathyroidism in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): 1320–1326.
17. Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. 25-Hydroxyvitamin D₃ and 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Promote the Differentiation of Human Subcutaneous Preadipocytes. *PLoS One* 2012; 7(12): e52171.
18. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Metaanalysis. *Clin Chem.* 2013; 59(2): 381–391.
19. Thomas MC, Cooper ME. Into the light? Diabetic nephropathy and vitamin D. *Lancet* 2010; 376(9752): 1521–1522.
20. Welsh J. Vitamin D and cancer: Integration of cellular biology, molecular mechanisms and animal models. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(Suppl 243): 103–111.
21. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and Prevention of Cancer – Ready for Prime Time? *N Engl J Med.* 2011; 364(15): 1385–1387.
22. Hewison M. Vitamin D and immune function: Autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(Suppl 243): 92–102.
23. Fulgheri G, Malinowski B, Bergmann K. Association Between Vitamin D Deficiency and Allergic Diseases. *eJIFCC* 2011; 22(2): 1–6.
24. Walker WP, Zhang X, Rastegar I, Liu PT, Hollis BW, Adams JS, Modlin RL. Cord Blood Vitamin D Status Impacts Innate Immune Responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6): 1835–1843.
25. Dawson-Hughes B. What is the Optimal Dietary Intake of Vitamin D for Reducing Fracture Risk? *Calcif Tissue Int.* 2013; 94(2): 184–190.
26. Sinha A, Cheetham TD, Pearce SHS. Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2): 207–215.
27. Vieth R. Vitamin D Toxicity, Policy, and Science. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(Suppl 2): V64–V68.
28. Glade MJ. Vitamin D: panacea or false prophet? *Nutrition* 2013; 29(1): 37–41.
29. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving H-H, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paracalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9752): 1543–1551.
30. Rajaskumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D Status, Adiposity, and Lipids in Black American and Caucasian Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): 1560–1567.

Článek přijat redakcí: 16. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2013

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Osteocentrum, UKBD, LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
palička@lfhk.cuni.cz