

Nezastupitelná úloha vitaminu D v prevenci a léčbě osteoporózy

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Osteoporóza a její důsledky představují závažný klinický i ekonomicko-společenský problém. Nízký přívod vápníku a zejména nedostatek vitaminu D jsou klíčovými faktory, které osteoporózu způsobují či k ní přispívají, a doplnění vitaminu D je nezbytnou podmínkou prevence i léčby. Koncentrace kalcidiolu nižší než 50 nmol/l (= 20 ng/ml) jsou pro kostní metabolismus jednoznačně nepříznivé; někteří autoři tuto hranici posunují až na 70 nmol/l. Pro doplnění vitaminu D je preferován vitamin D₃ (cholecalciferolu) v dávkách 700–800 IU denně. Pozornost je třeba věnovat i minerálům potřebným pro kostní tkáň (denní přívod kalcia 800–1 000 mg, event. až 1 500 mg). Úprava hladin vitaminu D v organismu je přínosná i pro kosterní svalstvo, imunitní systém a mnoho dalších tkání.

Klíčová slova: vitamin D, osteoporóza, kalcium, kalcidiol, kalcitriol, hyperparatyreóza.

The irreplaceable role of vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis

Osteoporosis and its consequences represent a major clinical and socio-economic problem. A low calcium intake and particularly vitamin D deficiency are the crucial factors resulting in or contributing to osteoporosis; supplementation with vitamin D is an essential condition for both prevention and treatment. Calcidiol concentrations below 50 nmol/l (= 20 ng/ml) are clearly unfavourable for bone metabolism; some authors extend this limit up to 70 nmol/l. Vitamin D₃ (cholecalciferol) at 700–800 IU daily is the preferred type of vitamin D supplementation. Attention also has to be paid to the minerals essential for bone tissue (daily calcium intake of 800–1 000 mg, or even as high as 1 500 mg). Normalization of vitamin D levels in the body is beneficial for the skeletal muscle, immune system and many other tissues.

Key words: vitamin D, osteoporosis, calcium, calcidiol, calcitriol, hyperparathyroidism.

Prakt. lékař. 2011; 7(2): 58–61

Úvod

V nedávné době byly v tomto časopise publikovány dva zasvěcené přehledy léčby a prevence osteoporózy (1, 2).

Osteoporóza je chronické metabolické onemocnění skeletu, charakterizované úbytkem kostní tkáně, zejména kostního minerálu. Jeho klinická manifestace je zprvu sice asymptomatická, avšak v dalším průběhu naopak velmi závažná (bolesti kostí, poruchy hybnosti, fraktury), s řadou navazujících nepříznivých důsledků, včetně úmrtí. Závažnost problematiky podtrhuje i častý výskyt (3, 4). Pro ilustraci – riziko fraktury v následujících letech života ženy ve věku 50 let je až 40 % (u mužů 13 % neboli sice menší, ale nikoliv zanedbatelné) (přehledně viz 5).

Pokud je diagnóza stanovena správně (tj. vyšetření kostní denzitometrie spolu s pečlivým zhodnocením kontextu klinických a laboratorních dat) a je aplikována adekvátní a dostatečně dlouho trvající léčba, lze úbytek minerálu nejen zpomalit, ale i zastavit a zlepšit. Jak zmiňují výše uvedené přehledy (1, 2) a celá řada dalších literárních zdrojů (např. 6, 7, 8, 9), k nezbytným předpokladům a podmínkám léčby osteoporózy patří zajištění dostatku vitaminu D v organismu. Tímto směrem je zaměřen následující text.

Základní fyziologie vitaminu D

Podrobný popis fyziologie a účinku vitaminu D podává literatura (10, 11, 12, 13). Organismus získává vitamin D ze dvou zdrojů (sluneční osvit; potraviny s obsahem vitaminu D). Tento nativní vitamin D je sumou ergokalciferolu (D₂) a cholecalciferolu (D₃). Je biologicky neaktivní, účinnost získá až po dvojí hydroxylaci. První se odehrává v játrech, kde vzniká 25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol). Je sumou hydroxylovaného D₂ i D₃ a jeho hladina v krvi udává stav zásob vitaminu D v organismu. Velké množství dat z posledních let i současné doby upozorňuje na fakt, že v populaci jsou hladiny vitaminu D nepřiměřeně nízké (10, 14).

Druhou hydroxylaci zajišťuje enzym 1-alfa-hydroxyláza (10, 11). Hydroxylací v poloze 1-alfa vzniká 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol) neboli biologicky aktivní vitamin D. Hlavním místem pro systémovou produkci jsou **ledviny**.

Renální 1-alfa-hydroxyláza je těsně regulována. To znamená, systémová hladina kalcitriolu je dána aktuálními koncentracemi regulujících působků (kalcemie, fosfatemie, PTH a řada dalších) a pochopitelně i funkční renální tkáň (při selhání ledvin renální tvorba kalcitriolu chybí) (přehledně 11, 15).

1-alfa-hydroxylázou jsou vybaveny i některé buňky, například monocytomakrofágový systém a další (lokální či parakrinní tvorba kalcitriolu) (11, 13). Regulující vlivy jsou jiné, než se uplatňují pro konverzi v ledvinách.

Vitamin D má dva okruhy účinků. V klasickém pojetí se jedná o kostní a minerálový metabolismus. Nedostatek vitaminu D snižuje vstřebávání vápníku (ale i fosforu a magnezia v zažívacím traktu) a nepříznivě působí i na kostní buňky a kostní remodelaci, a to přímo i nepřímo (nepřímý účinek je dán rozvojem hyperparatyreózy, viz dále). Bez vitaminu D je vstřebáno pouze 10–15 % kalcia a 60 % fosforu obsaženého v potravě (10). Tento údaj vysvětluje, proč má být přívod kalcia do organismu zajištěn úpravou zásob vitaminu D v organismu.

Receptor pro vitamin D (VDR) se nachází v celé řadě dalších tkání a systémů a jejich ovlivnění vitaminem D se řadí mezi tzv. účinky neklasické. Tento pleiotropní účinek vitaminu D (resp. aktivace receptoru pro vitamin D) lze obecně charakterizovat jako antiproliferativní (tlumící buněčné dělení) a prodiferenční (podporující buněčné zrání). S tím souvisí i jeho ochranná role v genezi některých tumorů a autoimunitních stavů, včetně stavů po orgánových transplantacích (10, 11, 12).

Projevy osteoporózy a role vitaminu D

Role vitaminu D je ve vztahu k osteoporóze a jejím důsledkům (frakturám) přímá i nepřímá. Přímý význam spočívá v účinku na kostní minerálový metabolismus. Tradičně je nedostatek vitaminu D spojován s osteomalácií (tj. metabolickou osteopatií s nadbytkem nemineralizovaného osteoidu). Avšak i méně vyjádřený deficit poškodí skelet, způsobí osteoporózu, primární či sekundární (16, 17). Podstata účinku vitaminu D na kostní tkáň spočívá v zajištění dostatku potřebného minerálu pro organismus (vstřebávání vápníku a fosforu v zažívacím traktu) a v potlačení nepřiměřené aktivity příštítných tělísek (přímý i nepřímý efekt, viz dále); také v potlačení zánětlivých cytokinů s osteoresorpčním efektem a je popsán i efekt na kostní buňky (osteoklasty i osteoblasty).

Vitamin D má i účinek na svalovou tkáň, a tak nepřímo souvisí s důsledky osteoporózy. Hlavním rizikovým momentem fraktury u osteoporotických pacientů je pád (až v 90 %) a riziko pádu je u těch, kteří mají deficit vitaminu D, významně vyšší. Je doloženo, že úprava hladin kalcidiolu nad 50 nmol/l významně

zlepšila svalovou výkonnost a platí, že úprava hladin vitaminu D snižuje riziko pádu u starých osob (18).

Vitamin D a jiné metabolické osteopatie

Přibližně 20 % pacientů s osteoporózou má jiné onemocnění, které k poruše kostního metabolismu vede (**sekundární osteoporóza**). K těmto stavům patří například celé spektrum nutričních poruch, hypertyreóza, hepatopatie a dále i hyperparatyreóza, primární i sekundární. Velmi často je zprostředkujícím či potencujícím článkem nedostatek vitaminu D (19). Uvedeme stručné poznámky o některých sekundárních osteopatiích ve vztahu k vitaminu D.

Specifickým typem osteoporózy je postižení skeletu při dlouhodobé léčbě **glukokortikoidy** (GIOP – glucocorticoid induced osteoporosis). V její prevenci a léčbě je vitamin D nezastupitelný. Při léčbě kortikoidy trvající déle než dva měsíce a při chronickém podávání více než 5 mg prednisonu denně (či ekvivalentní dávky jiného přípravku) je vhodné suplementovat vitamin D (800 IU denně) spolu s dostatečným přívodem kalcia do organismu.

Vitamin D je součástí léčby i osteopatie u pacientů po orgánových transplantacích, kde se GIOP kombinuje s dalšími kostními změnami (osteoporóza v důsledku selhání jater či tzv. renální osteopatie u pacientů se selháním ledvin) (16). Deficit vitaminu D přispívá k úbytku kostního minerálu při **primární i sekundární hyperparatyreóze** (16).

Popis role vitaminu D u tzv. **renální osteopatie** je mimo rámec tohoto textu (bližší viz 20). Lze však shrnout, že zajištění optimálních hladin nativního i aktivního vitaminu D je v těchto situacích nezbytné, přitom se zde s výhodou uplatňují tzv. selektivní aktivátory receptoru pro vitamin D (parikalcitol). Poznatky posledních let ukázaly, že koncentrace PTH se zvyšuje nejen vlivem deficitu kalcitriolu, ale i při deficitu nativního vitaminu D (kalcidiolu), tj. i u osob s normální funkcí ledvin (resp. bez ohledu na aktivitu 1-alfa-hydroxylázy). Tato souvislost je zcela prokázána, jednotlivé publikace se v tomto shodují a jediné, v čem se odlišují, je minimální potřebná koncentrace kalcidiolu potřebná k udržení koncentrace PTH v normálním rozmezí. Je uváděno 20 ng/ml (tj. 50 nmol/l) až 30 ng/ml (75 nmol/l) (10). Hypovitaminóza D je tedy i při normální

funkci ledvin (tj. při normálně fungující přeměně kalcidiolu na kalcitriol) riziková pro rozvoj sekundární hyperparatyreózy.

Kdy a jak léčit vitaminem D?

Léčba vitaminem D je indikována obecně tam, kde vitamin D chybí. Nedostatek vitaminu D lze rozpoznat na podkladě stanovení sérových koncentrací kalcidiolu. Koncentrace se vyjadřují podle SI soustavy v nmol/l, někdy v ng/ml, převodní koeficient z ng/ml na nmol/l je 2,5.

Protože stanovení je metodicky náročné a není levné, je v praxi indikována léčba i bez znalosti sérových hladin, tj. potřeba vitaminu D není podložena přímým laboratorním výsledkem, ale klinickým odhadem. Takovýto postup vyžaduje teoretické znalosti i praktickou zkušenost. Velmi zjednodušeně lze uvést, že v našich podmínkách je vitamin D v populaci potřeba doplňovat a naopak, riziko intoxikace je zanedbatelné.

Jako nedostatek (insuficience) se označuje koncentrace v rozmezí 20–50 nmol/l (někdy až 70 nmol/l). Deficit vitaminu D nastává při koncentracích kalcidiolu nižších než 25 nmol/l, těžký deficit znamená koncentrace nižší než 12,5 (kdy koncentrace PTH narůstá o více než 30 %) (10). Odborníci uvádějí optimální hladinu z hlediska prevence fraktur v rozmezí 50–80 nmol/l a doporučují suplementaci k zajištění těchto hladin 800–1 000 IU (3). Podle příbalového letáku (SPC) odpovídá 1 kapka 667 IU nativního vitaminu D₃ (cholecalciferolu).

Ve specifických situacích podáváme syntetickou formu aktivního vitaminu D (kalcitriol), nebo nověji i analoga se selektivním účinkem (parikalcitol). K takovýmto indikacím patří zejména sekundární hyperparatyreóza při selhání ledvin (15, 20). Selektivitou se v tomto smyslu rozumí shoda účinku na aktivitu příštítých tělísek (suprese), avšak rozdílný efekt v zažívacím traktu (vstřebávání kalcia a fosforu ze zažívacího traktu je u selektivních analog vitaminu D významně nižší ve srovnání s kalcitriolem).

Dávky vitaminu D musí být účinné a přitom bezpečné. V současné době se většina autorů shoduje v tom, že optimum je kolem 800 IU nativního vitaminu D denně (pokud se nejedná o těžký deficit, tam jsou třeba dávky výrazně vyšší). Alternativou je intermitentní podávání (například jedenkrát týdně či jedenkrát měsíčně s odpovídajícím navýšením dávky), které však kromě compliance pacienta nepřináší výhody. Studie, které aplikovaly nižší dávky než 800 IU (konkrétně 400 IU), neprokázaly benefit. Je vhodné i připomenout, že léčba má být dostatečně dlouhá (6, 7, 8, 21).

Rovněž antiosteoresorpční léčba bisfosfonáty má být zajištěna z hlediska dostatku vitaminu D (23, 24). Je prokázáno, že efekt této léčby je významně vyšší, pokud je souběžně podáván vitamin D (spolu s kalcíem). Jednotlivé práce se v tomto shodují a diskuze není o tom, zda, ale o tom, jak.

Nedílnou součástí jsou i přídatná opatření a monitoring. Potřeba doplnění kalcia musí být individuálně zvážena, pohybuje se kolem 800–1 000 mg denně, podle tíže deficitu kostního minerálu (pozor na poškození ledvin a na extraoseální depozita kalcia, tato rizika však při běžné léčbě nehrozí (22). Pozor ale na oddělené podávání kalcia bez zajištění vitaminu D – podle zcela nových zpráv může zvyšovat kardiovaskulární riziko.

Příloha Terminologie

- Nativní vitamin D = souhrnné označení pro vitamin D vyskytující se přirozeně v organismu (na rozdíl od synteticky připravených molekul s analogickým účinkem)
- Aktivní vitamin D = 1,25-dihydroxyvitamin D, který vzniká hydroxylací v poloze 1-alfa z molekuly 25-hydroxyvitaminu D
- Enzym 1-alfa-hydroxyláza (CYP27) = enzym, který hydroxyluje molekulu kalcidiolu v poloze 1-alfa, tím vytváří kalcitriol, vlastní účinný vitamin D. Z hlediska systémové dodávky kalcitriolu jsou rozhodující ledviny, kde je 1-alfa-hydroxyláza lokalizována. Některé buňky (například monocytomakrofágový systém) disponují 1-alfa-hydroxylázou a vytvářejí kalcitriol na lokální úrovni
- Hydroxylace vitaminu D v ledvinách = reakce zajišťující systémovou koncentraci kalcitriolu. Stimulačně působí například hypokalcemie a parathormon, inhibičně naopak hyperfosfatemie, hyperkalcemie a řada dalších vlivů. Touto reakcí vzniká kalcitriol. Je-li poškozena funkce ledvin, produkce kalcitriolu v ledvinách klesá
- Hydroxylace vitaminu D v játrech = reakce, která přeměňuje nativní neúčinný vitamin D na kalcidiol (hydroxylace v poloze 25)
- Klasické účinky vitaminu D = účinky v kostech a v zažívacím traktu a účinek na příštítka (přímý, tj. inhibice tvorby parathormonu; nepřímý, tj. inhibice příštítých tělísek prostřednictvím zvýšené koncentrace kalcia)
- Neklasické účinky vitaminu D = účinky v řadě dalších tkání, obecně jsou tyto účinky zaměřené na podporu buněčného zrání

a na zpomalení buněčného dělení (proliferace)

- Kalcitriol = 1,25-dihydroxycholecalciferol, vlastní účinný vitamin D
- Kalcidiol = prekurzor kalcitriolu; ukazatel stavu zásob vitaminu D v organismu
- Cholecalciferol = nativní vitamin D; který je však sám o sobě neúčinný. Vzniká v kůži vlivem určité frekvence ultrafialového záření a mění se v játrech na kalcidiol. Zčásti je obsažen i v některých potravinách
- Ergocalciferol = nativní vitamin D, jehož zdrojem jsou některé potraviny rostlinného původu. Další metabolismus je identický s metabolismem cholecalciferolu
- VDR = receptor pro vitamin D. Jaderný receptor, který po vazbě na vitamin D složitým mechanismem reguluje přepis genetické informace, patří tedy k tzv. transkripčním faktorům. Příkladem je inhibice tvorby parathormonu po vazbě aktivního vitaminu D (resp. VDR aktivátoru) na VDR v jádře buněk příštítých tělísek. Je známo více než 100 genů, které jsou takto regulovány
- VDR aktivátory (VDRA) = molekuly, které aktivují receptor pro vitamin D
- Parikalcitol = synteticky připravený selektivní aktivátor VDR. Je registrován k léčbě sekundární hyperparatyreózy pacientů s pokročilým onemocněním ledvin (přípravek Zemplar)
- Selektivní VDR aktivátory (VDRA) = látky, které působí v některých tkáních odlišně než neselektivní (nižší vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě)
- Hyperparatyreóza = zvýšená aktivita příštítých tělísek, často provázená i jejich zbytněním. Důsledkem je mimo jiné i metabolické postižení skeletu, s úbytkem kostního minerálu
- Hydroxylace vitaminu D v játrech = první krok v přeměně neaktivního vitaminu D (jehož zdrojem jsou určité potraviny a sluneční osvit); vzniká 25-hydroxyvitamin D neboli kalcidiol (prekurzor kalcitriolu). Hladina kalcidiolu je považována za ukazatel stavu zásob vitaminu D v organismu
- Hydroxylace vitaminu D v ledvinách = druhý krok v přeměně vitaminu D; vzniká kalcitriol (= aktivní vitamin D). Hydroxylace vitaminu D v ledvinách se významně snižuje při pokročilých nemocech ledvin, důsledkem je sekundární hyperparatyreóza s postižením kostního metabolismu
- Renální osteopatie = komplexní metabolické onemocnění skeletu, v jehož patogenezi

se mimo jiné významně uplatňuje deficit kalcitriolu

- Zásoby vitaminu D v organismu = jsou posuzovány podle sérové koncentrace kalcidiolu, neboť všechny nativní vitamin D (ergokalciferol i cholekalciferol) se na tuto zásobní formu v játrech snadno přeměňuje. Poločas kalcidiolu je dlouhý (řada dní); hladiny podle většiny autorů vykazují určité sezónní kolísání. I u nás dnes již řada laboratoří koncentrace kalcidiolu stanovuje, byť stanovení má řadu metodických úskalí. Koncentrace jsou udávány v nmol/l či ng/ml (25 nmol/l = 10 ng/ml).

Práce byla podpořena

Výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

1. Štěpán J. Farmakoterapie osteoporózy I: vápník, vitamin D, hormonální léčba, selektivní modulátory receptorů pro estrogeny a stroncium ranelát. Prakt. Lékař. 2009; 5: 168–171.
2. Štěpán J. Farmakoterapie osteoporózy II: aminobisfosfonáty, kalcitonin, teriparatid a parathormon. Prakt. Lékař. 2009; 5: 210–213.
3. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorder. J Clin Endocrin Metab 2007; 92: 747–753.
4. Palička V, Pohlídal A, Živný V. Terapie osteoporózy. Intern Med 2008; 8: 382–398.
5. Avenell A, Gillespie W, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Databáze Syst Rev 2009; 15(2): CD000227.
6. Lips P, Bouillon R, van Schoor N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clin Endocrin 2010; 73: 277–285.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JH, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009; 169: 551–561.
8. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. Bone 2008; 42: 246–249.
9. van den Bergh JPW, Bours SPG. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. Curr Osteopor Rep 2010; doi:10.1007/s11914-010-0041-0.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–281.
11. Dusso A, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: F8–F28.
12. Courbeibaisse M, Souberbielle JC, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. Transplantation 2010; 89: 131–137.
13. Sochorová K, Bartůňková J. Vitamin D a imunitní systém. Teorie a vlastní zkušenosti. Intern Med 2007; 1: 28–30.
14. Sulková S, Fořtová M, Uhrová J, et al. Význam stanovení hladin metabolitů vitaminu D u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vnitř Lék 2004; 50: 510–518.
15. Dusilová Sulková S. Vitamin D metabolism and vitamin D: traditional and nontraditional target organs: implications for kidney patients. J Ren Care 2009; 35(Suppl 1): 39–44.
16. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77: 453–468.
17. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. Am J Clin Nutr 2003; 78: 912–919.
18. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. Am J Clin Nutr 2004; 80: 752–758.
19. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among US adults. J Bone Miner Res 2009; 24: 935–942.
20. Dusilová Sulková S, a kol. Renální osteopatie. Maxdorf Jessenius 2007.
21. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. Calcif Tissue Int 2009.
22. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88(Suppl): S582–S586.
23. Barone A, Guisti A, Pioli G, et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 752–757.
24. Schacht E, Dukas L, Richy F. Combined therapies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D hormone analogs. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7: 174–184.
25. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3691.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
 Klinika nefrologie IKEM
 Vídeňská 1958/9, 140 00 Praha 4
 sulkovas@volny.cz
