

Vitamin D v dětství a dospívání – pět okruhů působnosti

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Biologicky aktivní metabolit vitaminu D, steroidní hormon kalcitriol, má v organismu řadu úloh. Antirachitický účinek je znám téměř sto let, mechanismus působení byl objasněn později. Tento systémový regulační vliv kalcitriolu na kalciumfosfátový metabolismus chápeme jako okruh prioritní. Lokální tvorba a místní tkáňové působení kalcitriolu po vazbě na buněčné jaderné receptory (endokrinní mikrosystémy) podmiňují další okruhy působnosti: imunomodulaci, metabolické reakce, vývoj a funkčnost mozku, fetální programování. Péče o dostatek substrátu pro tyto mikrosystémy u vyvíjejícího se a rostoucího organismu představuje možnou prevenci a léčbu mnoha poruch a onemocnění. Především přirozenou cestou nebo s minimálními léčebnými náklady.

Klíčová slova: kalcitriol, myoskelet, imunomodulace, metabolismus, mozek, fetální programování, suplementace.

Vitamin D in childhood and adolescence – five spheres of influence

The biologically active metabolite of vitamin D, the steroid hormone calcitriol, has several roles in the organism. Its antirachitic effect is well known almost one hundred years while its mechanism has been elucidated later. We consider this systemic regulatory influence of calcitriol on the calcium-phosphate metabolism as its priority function. Its local creation and regional tissue effectivity of calcitriol after its binding to cellular nuclear receptors – the endocrine microsystems – build up further spheres of influence: immunomodulation, metabolic reactions, development and functionality of the brain and fetal programming. Proper care for sufficient substrate for these microsystems in the developing and growing organism means possible prevention and therapy for many disturbances and illnesses. Optimally by a natural way or with minimal treatment expenses.

Key words: calcitriol, myoskeleton, immunomodulation, metabolism, brain, fetal programming, supplementation.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 221–223

Úvod – co víme o vitaminu D?

Ergokalciferol rostlinného původu a cholekalciferol z živočišných zdrojů získávané potravou (*klasické označení vitamin D*), představují jen omezenou nabídku. Hlavním zdrojem cholekalciferolu je reakce 7 – dehydrocholesterolu s vlnovou délkou slunečního UVB spektra (280–320 nm) v hlubších vrstvách epidermis, takže organismus může být soběstačný a cholekalciferol takto vzniklý je prohormon. Kolik jej vytvoříme, závisí na ploše, délce a intenzitě sluneční expozice, schopnosti průniku záření atmosférou a horní vrstvou epidermálních buněk a na množství substrátu v kůži. V játrech se oba prekursor hydroxylují na kalcidiol (*25 OH kalciferol*). Jeho hladina, mnohdy s příměsí dalších variantních metabolitů, slouží jako orientační ukazatel oběhové saturace. V tukové tkáni a svalectech se kalcidiol ukládá do rezervy, případně jako pojistka při jeho nadbytku. Další hydroxylací vzniká konečně biologicky účinný kalcitriol (*1,25 OH kalciferol*). Enzym, který mění neúčinný kalcidiol na kalcitriol, je 1- α hydroxyláza, přítomná ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin. Jejím působením vzniká kalcitriol, jehož cirkulující hladina je rovněž měřitelná, kolísá v malém rozmezí a podléhá přísným regulacím. Tvorbu kalcitriolu stimuluje parathormon (PTH), méně

intenzivně také estrogeny, prolaktin, inzulin a růstový hormon. Tlumí ji například nadměrný přívod fosfátu nebo zvýšená koncentrace kyseliny močové. Aktivita 1 – α hydroxylázy přirozeně klesá s věkem (1). Tento enzym je přítomný i v mnoha dalších buňkách organismu, a pokud je v jejich jádře plnohodnotný receptor pro vitamin D (VDR), pak takové tkáně splňují označení endokrinní mikrosystémy kalcitriolu. Jsou to místa jeho lokální tvorby a působení (*auto a parakrinně*), aktivita enzymu v nich nezávisí na sérové hladině PTH a kalcia, ale na přísunu kalcidiolu. VDR patří do superrodiny nukleárních receptorů, do podskupiny společné pro trijodtyronin (T3), PPAR (receptory aktivované proliferátory peroxizomů) a kyselinu retinovou. Komplex VDR/kalcitriol v buňce funguje jako transkripční faktor vitamin D responzivních genů. Toto genomové zacílení směřuje především k imunomodulačním, antiproliferačním a prodiferenčním dějům, a podmiňuje další čtyři okruhy působnosti.

První okruh – kalciumfosfátový

Kalcitriol podporuje vstřebání kalcia střevní sliznicí do oběhu. V tenkém střevě aktivuje tvorbu transportní bílkoviny pro kalcium, při hypokalcemii způsobené nedostatečným příjmem nebo zvýšenou ztrátou vápníku dokáže

absorpci až zdvojnásobit (2). V ledvinách podporuje zpětnou reabsorpci kalcia a omezuje tak jeho odpad do moči. Hlavní funkcí kalcitriolu v tomto okruhu je udržení kalciumfosfátové rovnováhy v součinnosti s PTH, který jeho tvorbu ovládá v ledvinách především. Při sníženém přívodu kalcia stoupá sekrece PTH, zvyšuje se osteoklastická kostní resorbce i tvorba kalcitriolu. Kalcitriol má v takové situaci i přímý vliv na kost a urychlení osteoresorbce. Při dostatečném zásobení vápníkem však převažuje jeho blahodárný vliv na kost. U rostoucího jedince dominuje fáze diferenciací a mineralizace epifyzární chrupavky, celoživotně přispívá k tvorbě nekolagenních bílkovin v osteoblastech a udržení správné hustoty kostní tkáně. Vitamin D je základním lékem deficitní rachitidy spolu s dodávkou kalcia. Podle Paszkové (3) se nedostatek kalcitriolu může projevit také v podobě růstových bolestí, aseptických nekrotizací a vadného postavení kloubů včetně vrozené luxace kyčlí. Jako další možné důsledky hypovitaminózy D pro myoskelet uvádí oslabení fázických svalových skupin (opožděné vzpřimování kojence, vadné držení těla, skoliózy), kloubní hypermobilitu, ploché nohy, kýly, diastázu přímých svalů břišních, ale i pokles peristaltiky a špatnou polohu plodu při hypotonii děložní.

Druhý okruh – imunomodulační

Empirická souvislost mezi vitamínem D a obranyschopností organismu je obsažena ve rčení: *Kam nechodí slunce, tam chodí lékař*. Mnohé imunokompetentní buňky jsou vybaveny 1- α -hydroxylázou a VDR. V oblasti přirozené imunity zejména makrofágy a dendritické buňky, které se angažují především při prezentaci antigenu, fagocytóze a rozpoznání mikrobiálních patogenů, dále kmenové buňky thymu, některé typy T i B lymfocytů. Kalcitriol indukuje vyzrávání monocytů a makrofágů, ovlivňuje tvorbu cytokinů. Podle Štercla (4) je zásadním aktivátorem adaptivní imunity odpovědi. Některé T lymfocyty se bez kalcitriolu neaktivují a zůstávají v naivní, tedy nefunkční formě, protože vážně proliferace a diferenciaci dalších regulačních faktorů. Lze tedy zobecnit, že kalcitriol svým působením propojuje oba typy imunitních reakcí. V oblasti adaptivní imunity má kalcitriol významný vliv terapeutický na autoimunitní onemocnění, předpokládá se i ochranný před jejich vznikem, mechanismus ale zatím není jasný.

Třetí okruh – metabolický

Kalcitriol ovlivňuje sekreci inzulínu β buňkou a zvyšuje citlivost periferních tkání na inzulín. Nízká hladina substrátu – kalcidiolu, prokazatelně přispívá k inzulínové rezistenci (5) a je rizikovým faktorem vývoje diabetu 2. typu, ale ve vztahu k autoimunitě β buněk také diabetu 1. typu, zejména v rizikových rodinách (6). V oblasti kardiovaskulární přispívá nízká kalcidolemie k endoteliální dysfunkci, k poruše metabolismu a zbytnění cévní stěny, k dyslipoproteinemii a několika mechanismy k hypertenzi (7, 8). Adipocyty obézních jedinců kalcidiol zvýšeně vychytávají (9), tím je ochuzena jeho dostupnost pro mikrosystémy a usnadněna cesta k metabolickým změnám.

Čtvrtý okruh – mozek

VDR jsou přítomné v mozkových buňkách, kalcitriol je významným induktorem tvorby nervového růstového faktoru, ovlivňuje kvalitu a výkon neurotransmiterů. Má-li se během časově omezeného vývoje mozku vytvořit stovka milionů neuronů a bilion buněk glie, migrovat na místo určení, propojit se (1 neuron vytváří desítky tisíc synapsí) a začít fungovat, jsou nároky na regulaci vysoké. Kalcitriol se těchto dějů účastní spolu s tyroidálními hormony a inzulínu podobným růstovým faktorem (IGF-I). V průběhu života je vliv kalcitriolu spojován s detoxikačními a regeneračními procesy centrálního nervového systému (10).

Tabulka 1. Skupiny dětské populace rizikové k nedostatku vitamínu D a kalcitriolu

Plody in utero při nedostatečné saturaci mateřského organismu
Novorozenci a kojenci – zejména děti výlučně kojené, bez suplementace, tmavé pleti
Děti a dospívající ve fázích urychleného růstu a s poruchami myoskeletu
Děti s omezenou solární expozicí
Děti s tmavou pletí (<i>afroamerické, hispánské...</i>)
Děti vegetariánů a veganů
Obézní
Děti s malabsorpcí (<i>cystická fibróza, celiakie, zánětlivá střevní onemocnění...</i>)
Děti s chronickým onemocněním ledvin a jater
Děti léčené dlouhodobě antikonvulzivou (<i>phenytoin, primidon, karbamazepin...</i>) a glukokortikoidy
Děti s autoimunitními chorobami (<i>diabetes, astma bronchiale, SLE, revmatoidní artritida...</i>) a s recidivujícími infekty

Pátý okruh – fetální programování

Chybí-li kalcitriol prenatalně, může přispívat k nízké porodní hmotnosti a k nesprávnému programování funkce β buněk a metabolismu vůbec. Chybí-li v určitém kritickém období nitroděložního vývoje, zřejmě může mechanismem metabolického imprintingu ovlivnit některé buněčné linie (*na úrovni jaderné, enzymové, receptorové*) s rizikem pozdějšího vzniku řady nemocí, konkrétně: hypertenze, obou typů diabetu, metabolického syndromu, osteoporózy, nádorů, ale i roztroušené sklerózy, schizofrenie a deprese. Tato hypotéza (11), odstartovaná fotoimunologickými a epidemiologickými výzkumy, je studována. Fetální vývoj může ovšem narušit také diabetes nebo hypertenze matky. Je prokázáno, že dostatek prekursorů kalcitriolu v těhotenství nejenže brání odvápnění mateřského organismu, ale je i prevencí vzniku preeklampsie a poruchy glukózové tolerance (12).

Jak si počínat v praxi?

Podle nových poznatků o blahodárném působení kalcitriolu je zřejmé, že optimální saturace jeho prekursorů je žádoucí z více důvodů. Stávající protikřivčinná profylaxe kojenců od 14. dne do 12, případně 18 měsíců věku, je správná. Jak je to později? Zdravé dítě, které je od května do října 10–15 minut denně bez UV filtru 8 a vyššího vystaveno slunci (obličej, dekol, paže, nohy), žádnou suplementaci nepotřebuje (13). Otázkou jsou měsíce zimní a časné jaro. Vytypovat dítě s rizikem hypovitaminózy D lze podle přítomnosti rizikových faktorů sníženého příjmu či tvorby a podle klinického stavu. Možné rizikové faktory: dítě nemá potravní zdroje (tučné mořské ryby, mléko, vejce, vnitřnosti), rodina vegetariáni-vegani, žije ve smogové oblasti, je tmavé pleti, má solární alergii. Má chronické jaterní, ledvinné nebo střevní onemocnění, užívá starší antiepileptika (*induktory jaterních hydroxyláz*). Pohled klinický vychází z popsání okruhů. První okruh, úzce

propojený s dodávkou vápníku: zpomalená nebo zvýšená růstová rychlost, příznaky v oblasti myoskeletu, tam se obvykle na D vitamín myslí. Ne tak u autoimunitních onemocnění, recidivujících infekcí a u obézních dětí, zejména s metabolickými změnami. Skupiny dětí ohrožených nedostatkem vitamínu D a kalcitriolu, jsou uvedeny v tabulce 1. I když McGrathova hypotéza (11) o možné poruše fetálního programování s rizikem pozdějšího vzniku mnoha onemocnění v důsledku chybění kalcitriolu není ještě spolehlivě potvrzena, je velmi logická. Podle mého názoru by těhotné a kojící ženy, zejména rodí-li v zimě nebo časně z jara, měly být ve druhé polovině gravidity suplementovány. Zittermannova statistika z roku 2010 uvádí, že v německé populaci, která je nám podobná zeměpisnou polohou, autoři diagnostikovali deficit vitamínu D u 15–30 % a insuficienci u 40–45 % testovaných dospělých, u dětí insuficienci ve více než 60 % (14). Uvádí také hodnocení hladin cirkulujícího kalcidiolu, které je všeobecně přijímáno, viz tabulka 2. Hladinu kalcidiolu stanovuje u nás několik desítek laboratoří, jde však o vyšetření finančně nákladné (okolo 1 000 Kč), indikujeme je u vysoce rizikových dětí. Ve většině případů stačí klinická rozvaha, protože suplementace 800–1000 IU cholekalciferolu denně je bezpečná. Opatrní musíme být pouze u pacientů s granulomatozními chorobami (sarkoidóza, TBC, jiné granulomatózy, lymfomy), protože v buňkách těchto tkání je riziko nekontrolované konverze kalcidiolu na aktivní kalcitriol. Kontraindikací obecně je hyperkalcemie, v dětství vzácná. K dispozici je cholekalciferol na předpis i volně prodejný jako potravní doplněk, také v kombinaci s kalcie

Tabulka 2. Hodnocení kalcidolemie (25 OH D) dle Zittermanna (13)

< 25 nmol/l	deficit
25–50 nmol/l	insuficience
50–75 nmol/l	hypovitaminóza
75–250 nmol/l	optimální saturace

nebo jako součást multiobsažných přípravků. U malabsorpcí a poruch aktivace je třeba volit buď parenterální cestu, nebo již aktivní metabolity, v souladu s názorem příslušného specialisty. Délku suplementace přizpůsobujeme příčině, u většiny jde o nárazové podávání v nepříznivých obdobích roku. Při dávkování vycházíme z doporučení Holickovy skupiny (15): k udržení správné hladiny kalcidiolu je třeba si vytvořit nebo přijmout 800–1 000 IU cholecalciferolu denně. Děti obézní, léčené antikonvulzivy a glukokortikoidy potřebují dávky 2–3× vyšší v závislosti na věku. Vyšší dávky omezuje tolerovatelný horní limit: kojeneček do 6 měsíců 1000 IU, do 12 měsíců 1 500 IU, děti 1–3 roky 2 500 IU, děti 4–8 let 3 000 IU, nad 8 let 4 000 IU denně. Ke korekci prokázaného deficitu lze užít vyšší dávkování v prvních týdnech léčby za kontroly kalcidolemie, potom přejít na udržovací schéma.

Zájemce o bližší informace v oblasti imunologické, kardiovaskulární a diabetologické odkazují na přílohu časopisu Vnitřní lékařství, ročník 58, květen 2012, č. 5, nebo www.vnitri-

lekarstvi.cz, anglicky čtoucí naleznou všechny informace o novinkách v působení vitamínu D jak pro odborníky, tak veřejnost, na stránkách www.cholecalciferol-council.com.

Literatura

1. Spustová V, Dzúrik R. Vitamín D: syntéza, metabolismus, regulácie a hodnotenie deficitu u pacientov s chronickým ochorením obličiek. Vnitřní lékařství, 2004; 50(7): 537–543.
2. Blahoš J. Význam vitamínu D. Lékařské listy 2006; 20: 25–26.
3. Paszková H. Nedoceněný vitamin D – náš nezbytný celoživotní průvodce. CCB s. r. o, Brno, 2010: 25–37.
4. Štercl I. D vitamin a imunita. Vnitř Lék 2012; 58(5): 405–410.
5. Chiu, K, Chu A, Go V, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr., 2004; 79: 820–825.
6. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes- evidence for an association, Diabetes Obes Metab 2010; 12: 737–743.
7. Li YCh, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J Cell Biochem. 2004; 89–90: 387–392.
8. Mayer O. Vitamin D a riziko kardiovaskulárních chorob. Vnitř Lék 2012; 58(5): 386–389.
9. Earthmann CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25 – hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. International Journal of Obesity 2012; 36: 387–396.

10. Vieth R. Vitamin D Nutrition and its Potential Health Benefits for Bone, Cancer and Other Conditions. JNEM, 2001; 11: 275–291.

11. McGrath J. Does „imprinting“ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? Medical Hypotheses 2001; 56: 367–371.

12. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(11): 5 105–109.

13. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med., 2007; 357(3): 266–281.

14. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. Mol. Nutr. Food Res., 2010; 54(8): 1164–1171.

15. Holick MF, Binkley, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency. JCEM, 2011; 96(7): 1911–1930.

Článek doručen redakci: 25. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2015

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

Endokrinologický ústav

Národní 8, Praha

bkalvachova@centrum.cz
