

Kalcium, vitamin D a zdraví

Jaroslav Blahoš¹, Václav Vyskočil²

¹ Osteocentrum Interní kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

² Osteocentrum – oddělení klinické osteologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn

Práce pojednává stručně o nových názorech na fyziologii, patofyziologii a praktické aspekty kalcia a vitaminu D. Zdrojem kalcia jsou živiny, zejména mléko a mléčné výrobky, a dále farmaceutické preparáty. Jsou zmíněny názory na jejich užitečnost i občas uváděné nežádoucí účinky. V celém světě je velmi aktuální nedostatečná saturace obyvatelstva vitaminem D. Je poukázáno na důležitost sledování jaterního metabolitu 25(OH)D₃, který je markerem stavu vitaminu D, a jeho roli při fyziologických i patofyziologických pochodech.

Klíčová slova: fyziologické a patofyziologické účinky – kalcium – vitamin D

Calcium, vitamin D and health

Summary

The authors describe briefly recent views on physiological, pathological and practical aspects of calcium and vitamin D. The sources of calcium are the nutrients, mammal milk and milk products as well as pharmaceutical products. Their beneficial and potentially hazardous effects are discussed. The insufficiency of vitamin D [25(OH)D₃] is a global health problem and the necessity of monitoring of this hepatic metabolite (as a marker) is emphasized due to its role in physiological and pathological processes.

Key words: calcium – physiological and pathophysiological effects – vitamin D

Kalcium

Kalcium (Ca²⁺) je biogenní prvek, jehož přítomnost v lidském organismu je důležitá pro veškeré intracelulární i extracelulární fyziologické funkce. Dnes jsou tyto funkce podrobně známy [1]. V klinické praxi se sledují zejména extracelulární koncentrace kalcia, jeho příjem a vylučování ledvinami.

Extracelulární koncentrace kalcia je jednou z biologických konstant organismu. Rovnováha plazmatického kalcia je určována velikostí střevní absorpce kalcia a jeho vylučováním stolicí a močí a výměnou Ca²⁺ mezi krví a tkáněmi. Z celkového plazmatického kalcia je 60 % kalcia difuzibilního (47 % ionizovaného a 13 % je v nízkomolekulárních ultrafiltrabilních komplexech s citrátem, fosfáty a bikarbonáty). Nedifuzibilní Ca (45 %) je vázané většinou na albumin. Biologicky aktivní je pouze kalcium ionizované (Ca²⁺). Kalciotropní hormony ovlivňují pouze tuto frakci.

Stupeň ionizace kalcia v krvi závisí především na pH. Podíl Ca²⁺ klesá při alkalóze, stoupá při acidóze. Při hypalbuminemii klesá celkové plazmatické kalcium, protože klesá frakce vázaná na albumin. Koncentrace Ca²⁺ se však nemění. Normální koncentrace celkového kalcia v séru (S-Ca) se pohybuje v rozmezí 2,2–2,7 mmol/l. Koncentrace Ca²⁺ je 1,15–1,5 mmol/l.

Lidské tělo obsahuje zhruba 1 000–1 500 g (25 mol) kalcia (u 70 kg muže). Více než 99 % tohoto množství je v tzv. tvrdých tkáních (kosti, zuby), méně než 1 % je v buňkách (asi 10 g) a nepatrný zbytek je v extracelulární tekutině (asi 1 g). Ca obsažené v tvrdých tkáních je v komplexu s fosfátem, což je důležité pro jejich morfogenezi a funkci. Tvrdé tkáně jsou významným rezervoárem Ca.

Hlavním zdrojem kalcia je mléko a mléčné výrobky (zejména tvrdé sýry). Bohaté na kalcium jsou také mák, ořechy, mandle, sardinky a luštěniny. Kalcium se vstřebává v duodenu a v jejunu. Střevní absorpce je jednak pasivní, jednak aktivní. Pasivní absorpce kalcia se může uplatnit, jen je-li ho ve střevním obsahu nadbytek. Aktivní přenos kalcia střevní sliznicí je možný jen v přítomnosti aktivního metabolitu vitaminu D [1,25-dihydroxycholecalciferolu – 1,25(OH)₂D₃], který stimuluje tvorbu bílkoviny vázající střevní kalcium (calcium-binding protein – CaBP), s jejíž pomocí se uskutečňuje vlastní přenos. Za fyziologických podmínek se vstřebává asi 25–40 % přijatého kalcia. Vstřebatelnost vápníku se mění s věkem. V dětství se vstřebává 40 % podané dávky a při nedostatku se může vstřebatelnost zvýšit až na 60 %. U postmenopauzálních žen a starších mužů se vstřebatelnost snižuje až na 20 % podané dávky. Při

nedostatku $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (u starších osob, u pacientů s nedostatkem insolace, při poruchách vzniku aktivního metabolitu) se absorpce snižuje. Rovněž zvýšený příjem fosfátu potravou snižuje absorpci kalcia. Při achlorhydrii, časté u starších osob, může být absorpce Ca snížena.

Močová exkrece kalcia činí 3–7 mmol/24 hod (120–320 mg). Kalcium je plně filtrabilní a 99 % se zpětně resorbuje hlavně v proximálním tubulu, méně v Henleově klíče. Jako hyperkalciurie se označuje močové vylučování vyšší než 8 mmol/24 hod.

Fosfáty

V mnohých biologických dějích se Ca^{2+} účastní spolu s iontem fosfátovým. Spolu s ním tvoří kostní minerál – hydroxyapatit. V buňce fosfát váže kalciový iont v mitochondriích, a tím nepřímo ovlivňuje intracelulární děje závislé na kalcium. Kalcotropní hormony parathormon, kalcitonin a aktivní metabolity vitaminu D ovlivňují metabolismus obou iontů.

Biogenní význam fosfátu spočívá v tom, že je součástí nukleových kyselin a makroergních sloučenin typu ATP. Fosfát je dále součástí nárazníkového systému v ledvinách spolu s hydrogen-uhličitarem a amoniovou bází. Z celkového množství anorganického fosfátu v organizmu je zhruba 80 % v kostech a zubech.

Denní příjem fosfátu je asi 45 mmol (1,4 g). Fosfát je v dostatečném množství obsažen v potravinách. Nejvíce je ho v mořských řasách, v rybím masu a kvasnicích. Normální plazmatická koncentrace fosfátu je 0,7–1,6 mmol/l.

Mezi kalcemií a fosfatemíí je reciproční vztah v tom smyslu, že stoupne-li plazmatická koncentrace jednoho iontu, klesne koncentrace iontu druhého. Součin kalcemie a fosfatemie ($\text{Ca}^{2+} \times \text{HPO}_4$) je konstanta, jejíž překročení může vést k precipitaci kalciumfosfátových solí. Precipitované kalciumfosfátové soli se ukládají do kosti, ale je-li práh rozpustnosti značně překročen (zpravidla v důsledku zvýšené fosfatemie), ukládají se soli do měkkých tkání v podobě patologických kalcifikací.

Práh rozpustnosti kalciumfosfátových solí je nižší in vivo než in vitro. In vivo brání totiž precipitaci různé inhibitory, zejména pyrofosfát. V praxi je nejdůležitější výkyv z této rovnováhy u kojenců, kteří přecházejí z mateřského mléka, v němž je ideální poměr kalcia k fosfátu (2 : 1), na kravské mléko s vyšším podílem fosfátu, což může způsobit novorozeneckou hypokalcemii.

Kalciová homeostáza

Stálost kalciové homeostázy je zabezpečena kalcotropními hormony a gastrointestinální, renální a tkáňovou výměnou kalcia. K regulačním hormonům patří zejména parathormon (PTH) z příštítných tělísek, hormonální metabolit vitaminu D $1,25\text{-dihydroxycholecalciferol}$ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], který se tvoří především v ledvinách, a kalcitonin (CT) z tzv. C-buněk štítné žlázy. Z regulačních hormonů se v klinické medicíně sledují zejména sérové koncentrace PTH a jaterní metabolit vitaminu D [$25(\text{OH})\text{D}_3$]. CT se stanoví jen vzácně, jeho

zvýšená koncentrace je přítomna při medulárním karcinomu štítné žlázy.

Přiměřený příjem kalcia je nezbytný zejména pro normální vývoj skeletu a pro udržení dostatku kalcia ve skeletu a k minimalizaci ztráty kostní hmoty ve stáří [2]. Dostatečného denního příjmu kalcia lze dosáhnout z asi 600 ml mléka, 50 g tvrdého sýra a 250 ml bílého jogurtu. Jsou-li mléko a mléčné výrobky dobře snášeny, dáváme jim přednost před farmaceutickými výrobky.

Využití kalcia z potravy je modifikováno absorpční schopností kalcium vstřebat. Spolu s A. D. Carem jsme prokázali u kuřat, že při nízkokalciové dietě se absorpce radiokalcia zvýšila až o 100 % a že zvýšení přetrvávalo i při podávání glukokortikoidů, které mají inhibiční vliv na střevní absorpci Ca. Současně docházelo ke zvýšení koncentrace $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Podobný adaptační mechanismus byl pozorován u lidí, kdy při omezení Ca v potravě nastalo až 50% zvýšení absorpce během 24–48 hod při současném vzestupu koncentrace $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Při vysokém obsahu Ca v potravě klesne koncentrace ve stejném časovém rozmezí asi o 50 %. Při poklesu Ca se stimuluje sekrece PTH, jenž také přímo zvyšuje tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Funkce adaptačního mechanismu selhává při poruše tvorby $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zejména u starších osob. To vysvětluje, proč se u mladých osob nemusí projevit krátkodobý nedostatek kalcia v potravě, zatímco u starších je přiměřená dávka Ca nezbytná [3]. Mnoho studií ukázalo, že optimální doporučená denní dávka kalcia činí 1 000–1 200 mg, v USA až 1 500 mg nad 50 let. Z běžného průzkumu vyplývá, že je u nás častý nižší příjem (u dospělých 500–600 mg Ca) [4].

Využití kalcia pro organismus je ovlivněno řadou faktorů. Nadměrný příjem bílkovin přivodí pokles pH vnitřního prostředí s následným zvýšením kalcie až s následnou osteoporózou. Zvýšený příjem vlákniny a tuků negativně ovlivňuje vstřebávání vápníku ve střevě. Naopak při nedostatku tuků se ztrácejí vitaminy rozpustné v tucích (A, D, E, K). Nedostatek vitaminu K zvyšuje kostní obrát a může vést ke ztrátě kostní hmoty. Zvýšené množství sacharidů a soli v potravě zvyšuje kalcii. Vysoký obsah vláknin snižuje střevní absorpci kalcia. Nadměrné užívání kofeinu, alkoholu a kouření negativně ovlivňuje metabolismus kalcia, nicméně nejnovější rozsáhlá studie neprokázala vliv zvýšené konzumace kofeinu na hustotu kostní hmoty (bone mineral density – BMD).

Nedostatečný příjem kalcia byl opakovaně sledován a byly hodnoceny nepříznivé účinky. Je nepochybné, že podporuje vznik osteoporózy a zvyšuje riziko zlomenin, avšak řada autorů soudí, že se tento kostní projev vyskytuje především u starších osob s porušenou regulací kostního metabolismu. Opakovaně bylo poukazováno na to, že při dlouhodobém užívání různých preparátů kalcia se mohou vyskytnout komplikace, zejména urolitiáza a kalcifikace měkkých tkání především v kardiovaskulárním systému [6]. Poslední dlouhodobá prospektivní studie na 74 245 ženách, které byly sledovány 24 let, v Nurses' Health Study neprokázala žádný vztah

mezi příjmem kalciových suplementů a srdečními příhodami a mrtvicí [7]. Autoři studie připouštějí, že skupina užívající kalciové suplementy byla fyzicky aktivnější, měla nižší zastoupení kuřáků a v dietě měla menší

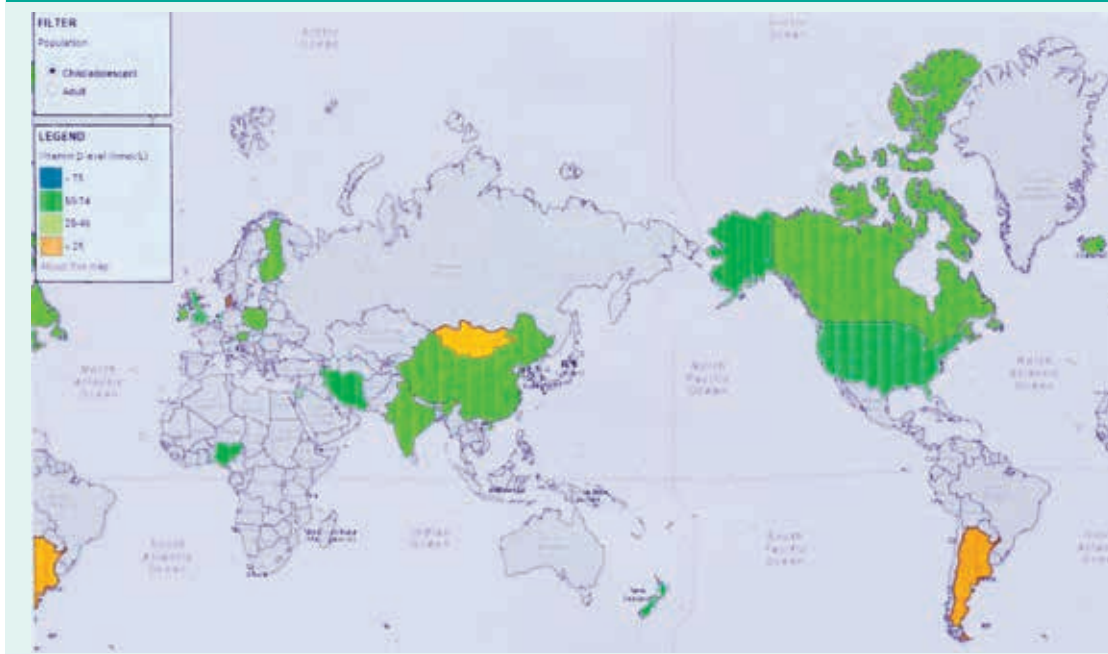
obsah trans-tuků. Nyní však převládá přesvědčení, že nežádoucí účinky kalcia jsou minimální.

Je otázkou, zda při stárnutí populace budou tyto závěry platné. Před časem jsme užili termínu crux

Obr. 1. Mapa WHO ve spolupráci s International Osteoporosis Foundation s vyznačením stavu vitamínu D [25(OH)D₃] ve světě u dospělých (2012)



Obr. 2. Mapa WHO ve spolupráci s International Osteoporosis Foundation s vyznačením stavu vitamínu D [25(OH)D₃] ve světě u dětí (2012)



senectutis jako projev přesunu kalcia z kostí do cév a tkání. Patofyziologie tohoto přesunu není detailněji známa. Při chronickém selhání ledvin význačnou roli hraje zvýšení sekrece PTH a zvýšená koncentrace fosfátů a ovšem i involuční změny cév a jiných tkání.

Vitamin D

Vitamin D existuje ve 2 formách: vitamin D_3 (u lidí a dalších savců) a vitamin D_2 (ergokalciferol u rostlin). Obě formy mají odlišnou chemickou steroidní strukturu, ale mají podobný metabolismus. Termín vitamin D zahrnuje obě formy. Vitamin D_2 je přibližně 2–3krát méně účinný než D_3 . Sérová koncentrace jaterního metabolitu vitaminu D_3 v játrech $[25(OH)D_3]$ se považuje za spolehlivý biomarker stavu vitaminu D. Za nedostatek vitaminu D je považována koncentrace $25(OH)D$ pod 50 nmol/l (20 ng/ml). Normální hodnoty se pohybují od 75–100 nmol/l (30–40 ng/ml).

Nedostatek vitaminu D je důležitou otázkou zdraví v celém světě. Odhaduje se, že 1/3 populace trpí nedostatečnými koncentracemi vitaminu D [5]. WHO ve spolupráci s International Osteoporosis Foundation vydaly v roce 2012 mapy s vyznačením stavu vitaminu D $[25(OH)D_3]$ ve světě u dospělých (obr. 1) a u dětí (obr. 2). Vitamin D by měl být považován za celosvětově důležitý faktor zdraví. Mnoho studií prokázalo, že nedostatek vitaminu D je spojen do určité míry s patogenezí nemocí různých orgánů, neboť receptory vitaminu D jsou rozšířeny v mnoha tkáních (muskuloskeletální poruchy – pády, zlomeniny, autoimunitní nemoci, rakovina, chronická zánětlivá onemocnění, kardiovaskulární, neurologické a psychiatrické poruchy atd.).

Rizikovými skupinami jsou děti, starší občané a těhotné ženy. Nejpostiženější skupinou jsou starší lidé, hlavně pokud nejsou dostatečně vystaveni slunečnímu záření (v domovech důchodců, léčebnách dlouhodobě nemocných, při dlouhodobé hospitalizaci apod). Nedostatek vitaminu D byl potvrzen v mnoha epidemiologických studiích v různých částech světa. Nejvyšší procento bylo zjištěno u geriatrických pacientů ve Velké Británii (90 %) a ve Švýcarsku (86 %), v Irsku v domovech důchodců (84 %), v Itálii u neurologických pacientů (82 %) a v Japonsku u nemocných Alzheimerovou chorobou (80 %). Zajímavý byl nálezy u 18–29letých mediků v Boston Medical Center, kteří měli na konci zimy až v 38 % nedostatek vitaminu D.

Více než 900 IU vitaminu D se získává slunečním ozářením. U mužů nebo žen vystavených UV záření tak, aby bylo dosaženo dávky 1 MED (minimální erytémová dávka), stoupá krevní koncentrace vitaminu D jako po přijetí dávky 10 000–20 000 IU. Dosahuje se tak krevních hodnot vyšších než 250 nmol/l (100 ng/ml) $25(OH)D_3$. Fyziologickým protektivem je melanin v kůži, který absorbuje UV fotony. Závisí na množství melaninu, zda UV záření způsobí erytém nebo opálení. Přírodním faktorem je rovněž množství tukové tkáně v kůži a jinde v organismu. Vitamin D je rozpustný v tucích a u obézních osob může tento tukový depot znamenat

nemetabolizovatelnou část a přispívat tak k hypovitaminóze D. Vliv na množství vitaminu D mají dále záření v průběhu denní doby (nejvíce mezi 10. a 15. hodinou), roční období (vlivem ostrého úhlu zenitu v zimě) a zeměpisná šířka (zejména nad 37 °), v níž se vitaminu D tvoří málo (ČR je kolem 50 ° s. š.). Ochranné prostředky obsahující sluneční protekční faktor (SPF) snižují průnik UV záření. Při rozumném slunění, jež je doporučitelné, není riziko vzniku melanomu nebo skvamocelulárního karcinomu (s výjimkou osob s predispozičními znaky, jakými jsou rudovlasost a pihovatost).

Hormon $1,25(OH)_2D_3$ působí antiproliferačně a podporuje zrání (maturační efekt). Antiproliferační účinek při léčbě nádorů se sice nepotvrdil, ale je-li zjištěna snížená koncentrace $25(OH)D_3$, pak je na místě suplementace vitaminem D. Tento metabolit působil dále stimulaci sekrece inzulinu, zlepšil zánětlivé změny tlustého střeva a zvýšil sekreci TSH. Prokázalo se dále, že při dlouhodobě snížené koncentraci $25(OH)D_3$ pod 50 nmol/l (20 ng/ml) se zvýšilo riziko rakoviny tlustého střeva, avšak novější studie to nepotvrdila [8]. Podobný etiologický faktor se předpokládá u rakoviny prostaty. Je-li koncentrace $25(OH)D_3$ nad 50 nmol/l, snižuje se údajně vznik této rakoviny až o 50 %. Předpokládá se i příznivý vliv vitaminu D na prevenci rakoviny prsu, kardiovaskulárních onemocnění a chronických chorob (revmatoidní artritidy a sclerosis multiplex). Studie o léčení vitaminem D při diabetes mellitus sice nevedly k jasným terapeutickým vlivům u obou typů diabetu, avšak sami soudíme, že je vhodné zjišťovat u nich koncentrace $25(OH)D_3$ a suplementovat jím tam, kde je hypovitaminóza D [9]. Pramyothin et al uvádějí, že k „dobrému zdraví“ jsou nutné hodnoty $25(OH)D$ nad 75 nmol/l (30 ng/ml) [10].

Sarkoidózní granulomy tvoří 1α -hydroxylázu, která katalyzuje $25(OH)D_3$ na aktivní formu $1,25(OH)_2D_3$. Nadprodukce hydroxylázy vede u těchto pacientů k hyperkalcemii. Kamphuis et al zjišťovali u 104 pacientů, u nichž byl podáván vitamin D s kalcie pro osteoporózu, pouze u 5 nemocných hyperkalcemii [11]. Jelikož však ještě před podáním suplementace byly hodnoty vitaminu D pod hladinou 50 nmol/l, považují tuto nedostatečnost za rizikový faktor pro rozvoj sarkoidózy. Z tohoto hlediska je suplementace vitaminu D žádoucí.

Závěr

Vzhledem k velmi rozšířené nedostatečnosti vitaminu D ve světě je dobré soustředit se na jednoduché laboratorní určování hodnoty vitaminu D a snadnou metodu prevence a léčby, a to zejména v rizikových populacích, jako jsou malé děti, starší lidé s nedostatkem přístupu ke slunečnímu záření a těhotné ženy.

Literatura

1. Blahoš J, Zamrazil V. Endokrinologie, interdisciplinární obor. Triton: Praha 2006: 103–119. ISBN 80–7254–788–7.
2. Joo NS, Dawson-Hughes B, Kim YS et al. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone

mineral density: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010). J Bone Miner Res 2013; 28(4): 764–770.

3. Blahos J, Care AD, Sommerville A. The effect of betamethasone on duodenal calcium absorption and 1,25-dihydroxy vitamin D production in the chick. Horm Metab Res 1983; 15(4): 197–200.

4. Blahos J. Treatment and prevention of osteoporosis. Wien Med Wochenschr 2007; 157(23–24): 589–592.

5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int 2009; 20(11): 1807–1820.

6. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A et al. Cardiovascular effects on calcium supplementation. Osteoporos Int 2011; 22(6): 1649–1658.

7. Paik JM, Curhan GC, Sun Q. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. Osteoporos Int 2014; 25(8): 2047–2056.

8. Wacławski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006; 354(7): 684–694.

9. Blahoš J. Diabetes mellitus a kost. In: Kvapil M (ed.) Diabetologie 2011. Triton: Praha 2011: 197–201. ISBN 978–80–7387–461–2.

10. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28(2): 139–150.

11. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? J Bone Miner Res 2014. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/jbmr.2262>.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

✉ blahos@cls.cz

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha

www.cls.cz

Doručeno do redakce 9. 6. 2014

Přijato po recenzi 24. 7. 2014