

Vitamin D a jeho klinické využití

Michal Kršek

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V článku je uveden přehled současných poznatků o vitaminu D z klinického hlediska. Jsou shrnuta základní fakta o jeho formách, fyziologických účincích a metabolismu. Z klinického hlediska se článek věnuje stavu zásobení vitaminem D, deficitu vitaminu D a jeho klinickým projevům a léčbě. V části věnované léčbě jsou shrnuty současné poznatky o používaných formách vitaminu D, jejich indikacích, strategiích léčby a doporučeném dávkování.

Klíčová slova: vitamin D, deficit, příznaky, diagnostika, léčba.

Vitamin D and its clinical applications

The article reviews current knowledge about vitamin D from the clinical point of view. The basic facts about its forms, physiological effects and metabolism are summarized. From clinical point of view the article deals with the state of supply of vitamin D, vitamin D deficiency and its clinical signs, symptoms and therapy. In paragraphs devoted to the treatment the current knowledge about forms of vitamin D, their indication, doses and dosage regimens are summarized.

Key words: vitamin D, deficiency, signs, symptoms, diagnosis, treatment.

Úvod a historie

Onemocnění křivici bylo poprvé popsáno v roce 1645 Whistlerem (1). V dalším průběhu s rozvojem průmyslu se křivice stala častějším onemocněním a zdravotnickým problémem zejména v oblastech s nedostatečnou expozicí obyvatel slunečnímu záření. Začátkem 20. století bylo prokázáno, že je možné křivici léčit tresčím olejem a McCollum poté prokázal, že tento olej obsahuje antirachitický faktor – vitamin D (2). Během dalších let pak pokračovaly experimenty s prevencí léčbou křivice rybím olejem, potravou ozařovanou UV zářením a také expozicí dětí slunečnímu záření. V roce 1931 a 1936 byla identifikována struktura vitaminu D₂ (cholekalCIFerolu) a vitaminu D₃ (ergokalCIFerolu) (3, 4). V dalších letech až do současnosti nastal rozvoj studia vitaminu D, jeho fyziologie, metabolismu a klinického využití.

Fyziologie a metabolismus

Jak cholekalCIFerol, tak ergokalCIFerol jsou biologicky neaktivní prekurzory, které musí být konvertovány na biologicky aktivní metabolity. Ke konverzi dochází jednak v játrech, kde účinkem jaterní 25-hydroxylázy vzniká 25-hydroxyvitamin D₃ (kalcidiol/kalcifediol) a 25-hydroxyvitamin

D₂ (erkalcidiol). 25-hydroxyvitamin D (suma 25-hydroxyvitaminu D₂ a 25-hydroxyvitaminu D₃) je prohormonem s dlouhým biologickým poločasem (2–3 týdny) a stanovení jeho hladin používáme k posuzování nutričního stavu, respektive saturace organismu vitaminem D. Další aktivní stupeň probíhá v ledvinách účinkem 1- α -hydroxylázy a dochází ke vzniku 1,25 (OH)₂ vitaminu D₃ (kalcitriolu/erkalcitriolu). Aktivita enzymu 1- α -hydroxylázy je regulována parathormonem (PTH). PTH stimuluje aktivitu 1- α -hydroxylázy a vznik kalcitriolu, který naopak vede k inhibici produkce PTH. Kalcitriol vykonává své účinky prostřednictvím receptoru pro vitamin D (VDR) (5). Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D je uvedeno na obrázku 2.

Biologické účinky

Vitamin D má v lidském organismu mnohočetné biologické účinky a ovlivňuje většinu tkání. Vitamin D je znám od jeho objevu především pro své účinky na kostní tkáň a fosfokalciový metabolismus. Aktivace VDR vede ve stěvě ke stimulaci vstřebávání vápníku a fosfátů, v ledvinách ke stimulaci tubulární reabsorpce kalcia a v kostech k uvolňování kalcia. Svými účinky přispívá k mineralizaci kostní tkáně a udržování tzv.

kalciofosfátového součinu. Kalcitriol rovněž stimuluje expresi osteokalcinu, potlačuje produkci PTH a stimuluje produkci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23). Vitamin D tak hraje klíčovou úlohu v udržování kalciofosfátové homeostázy a normálního růstu kostí a jejich mineralizace (6, 7). Kromě uvedených účinků vykazuje vitamin D řadu dalších, tzv. extraskeletálních účinků. Mezi hlavní patří účinky protinádorové, imunomodulační a účinky na kardiovaskulární systém.

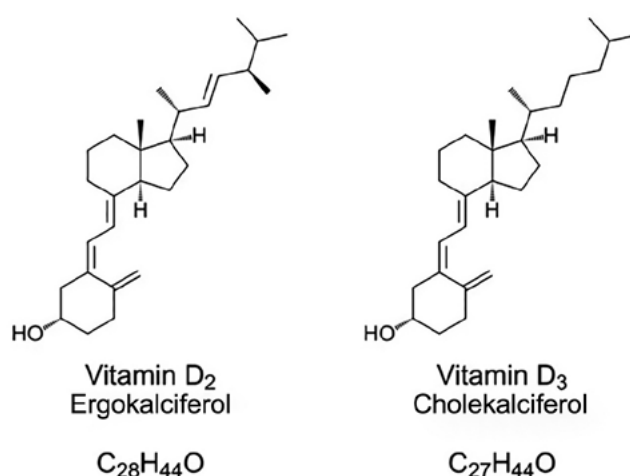
Protinádorové účinky byly prokázány v řadě in-vitro i in-vivo modelech. Deficit vitaminu D je spojený se zvýšeným rizikem vzniku maligních nádorů a podávání vitaminu D a jeho analog mělo preventivní účinky. In-vitro a v experimentech in-vivo bylo na různých nádorových tkáních prokázáno, že 1,25(OH)₂D inhibuje buněčnou proliferaci, angiogenezi a stimuluje diferenciaci buněk a apoptózu (8, 10). Klinické studie však neprokazují jednoznačně zvýšené riziko vzniku maligních nádorů u deficitu vitaminu D, ani vliv podávání vitaminu D na jejich incidenci. Většina těchto studií ale nebyla zaměřena na vliv vitaminu D na incidenci nádorů a doba sledování ve studiích byla krátká vzhledem k době karcinogeneze. Je také nutné vzít do úvahy rozdíly etnické, geografické, v životním stylu a úrovni, které velmi pravděpodobně ovlivňují riziko vzniku maligních nádorů (8). Některé recentní metaanalýzy však naznačují, že režimy suplementace vitaminu D s jeho denním podáváním pravděpodobně snižují riziko celkové mortality a mortality na nádory u jedinců s normální hmotností (9).

Imunomodulační účinky vitaminu D byly rovněž prokázány především na úrovni in-vitro a na zvířecích modelech. Vitamin D se účastní regulace vrozené imunity a zvyšuje účinnost obranného systému organismu proti patogenním organismům. Hlavní funkce vitaminu D zahrnují nábor imunitních buněk, aktivaci komplementové kaskády, identifikaci a odstraňování cizorodých látek imunitním systémem,

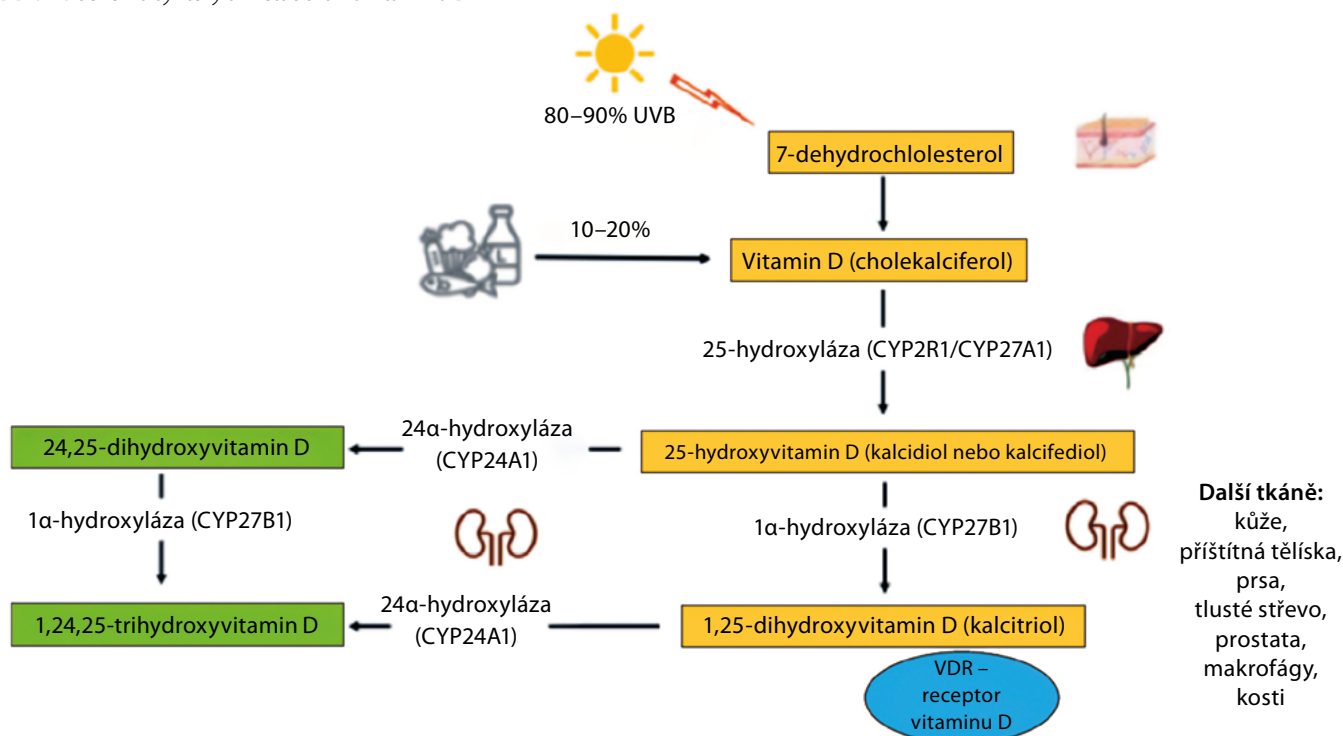
aktivaci adaptivní imunitní odpovědi a také zlepšení funkce fyzikálních a chemických bariér proti vstupu infekčních agens. Prostřednictvím aktivace T-lymfocytů a funkce antigen prezentujících buněk je také schopen modulovat adaptivní imunitní systém, a to jak humorální, tak buněčnou imunitní odpověď. Vitamin D je pravděpodobně také důležitý v patogenezi autoimunitních onemocnění. Vitamin D je dále důležitým faktorem v procesech navození imunologické tolerance a deficit vitaminu D je podle některých studií spojen se zvýšenou incidencí a také těžším průběhem autoimunitních onemocnění (11).

Kardiovaskulární systém je dalším orgánovým systémem ovlivňovaným vitaminem D. Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že deficit vitaminu D vede ke zvýšení aktivity systému renin-angiotensin s hypertenzí a hypertrofií srdce, snížením biologické dostupnosti vazodilatačně

Obr. 1. Vitamin D₂ a vitamin D₃ a jejich struktura



Obr. 2. Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D



Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner* 2021;13:84–89.

působícího NO s následnou poruchou relaxace cév, endoteliální dysfunkcí, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů a zvýšením proliferace a migrace buněk hladké svaloviny cév (8, 12). Klinické observační a intervenční randomizované studie studující vliv suplementace vitaminu D na kardiovaskulární riziko však nepřinesly jednoznačné závěry a role saturace organismu vitaminem D v patogenezi kardiovaskulárního postižení nebyla dosud jednoznačně prokázána.

Deficit vitaminu D

Nedostatečné zásobení organismu vitaminem D se stává významným problémem a jeho incidence a prevalence má vzrůstající tendenci. Dle dostupných dat předpokládáme, že v Evropě je má 40 % obyvatel deficit a 13 % těžký deficit vitaminu D (13). Saturaci organismu vitaminem D posuzujeme podle sérových koncentrací 25(OH)vitaminu D. Jako deficit vitaminu D označujeme jeho koncentrace pod 75 nmol/l (30 ng/ml). Koncentrace pod 30 nmol/l (12 ng/ml) označujeme jako těžký deficit vitaminu D (14). Při rozhodování, zdali testovat koncentrace vitaminu D, bychom měli brát do úvahy klinické faktory zvyšující riziko vzniku deficitu vitaminu D. Tyto faktory jsou shrnuty formou tabulky 2 (15).

Těžký deficit vitaminu D se u rostoucího organismu projevuje jako křivice (rachitis) a u dospělých osob po dokončení růstu jako osteomalacie. Obě tyto jednotky jsou charakterizovány defektní mineralizací skeletu, zatímco osteoblasty produkují osteoid, který se v kostní tkáni akumuluje v nadbytku. Výsledkem tohoto procesu je snížení pevnosti kosti. Křivice z nedostatku vitaminu D je pouze jednou z forem křivice. Klinicky se může projevovat již u novorozenců a kojenců, u nichž dochází k opožděnému uzavěru fontanel a v některých případech k rozvoji tzv. caput quadratum. V oblasti hrudníku se vytváří specifické deformace, respektive rozšíření přechodu kostní a chrupavčité části žeber a vytváří se typický tzv. rachitický růženec. Distální část hrudníku bývá deformována do tzv. Harrisonovy

(šněrovací) rýhy. Deformují se obratle a u těžkých forem vzniká gibbus. Deformují se i dlouhé kosti, typickou deformitou jsou varózní deformity bérců. V rentgenovém obraze se obraz mění v závislosti na tíži a fázi onemocnění, kontury epifýzy a metafýzy mohou být nepravidelné, jsou špatně viditelná osifikační jádra, mohou být patrné deformity kostí a tzv. Looserovy zóny přestavby. Laboratorně je charakteristické zvýšení aktivity kostní frakce alkalické fosfatázy (ALP), sérové koncentrace Ca jsou sniženy, ale mohou být i v mezích normy, koncentrace fosfátů bývá snižena (16).

Osteomalacie je obdobným onemocněním vznikajícím u jedinců po dokončení longitudinálního růstu. Klinické příznaky opět záleží na tíži a délce onemocnění a mohou být modifikovány vyvolávajícím či konkomitantním onemocněním. Častými příznaky jsou bolesti pánce a kostí a svalová slabost. Bolesti jsou nespecifické a obtížně lokalizovatelné, bývají větší večer a při prudkých pohybech. Svalové slabosti se týkají především pletencového svalstva, pacienti špatně vstávají ze sedu, obtížně chodí do schodů, u těžších forem se může vyskytovat tzv. kachní chůze. Vzhledem k hypokalcemii se mohou vyskytovat tetanie, může být pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak. Rentgenologický obraz je variabilní, mohou se vyskytovat tzv. pseudofrakтуры (většinou symetrické linie zvýšené translucence 2–3 mm silné), často viditelné na žebrech, sedacích kostech, lopatkách, případně i dalších kostech. Laboratorně je přítomna hypokalcemie různého stupně a zvýšená aktivita kostního izoenzymu ALP (17).

Tab. 2. Skupiny obyvatel se zvýšeným rizikem vzniku deficitu vitaminu D

Skupina	Konkrétní případy
Lidé pobývající trvale doma	Hendikepovaní lidé
	Institucionalizovaní lidé (azylové domy, léčebny)
Lidé pracující dlouhodobě v interiérech	Kancelářské práce
	Zaměstnanci v obchodních domech
	Řidiči taxi
	Pracující na noční směny
	Lidé s pigmentovanou kůží
	Lidé s nízkou fyzickou aktivitou
Lidé s invalidizujícími a těžkými chronickými nemocemi	Diabetes
	Chronické onemocnění ledvin
	Malabsorpční syndromy
	Onemocnění příštítých tělísek
	Jaterní onemocnění
Obezita	Zejména viscerální / s vysokým obvodem pasu
	Stav po bariatrikách operacích
Pacienti užívající léky zvyšující, katabolismus vitaminu D	Fenobarbital
	Carbamazepin
	Glukokortikoidy
	Rifampicin
	Nifedipin
	Spironolakton
	Ritonavir
	Cyproteron acetát
Děti matek s deficitem vitaminu D	

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. Endocrine Reviews. 2024;45:625-654.

Tab. 1. Hlavní biologické účinky vitaminu D

Systém/skupina	Účinek
Kalciofosfátový metabolismus	Zvýšení absorpce kalcia ve střevě a syntézy intestinálního kalciového transportéru
	Zvýšení absorpce fosfátů ve střevě
	Zvýšení reabsorpce kalcia a fosfátů v ledvinných tubulech
	Indukce diferenciace prekurzorových buněk v osteoblasty
	Stimulace kostní resorpce
Imunomodulační účinky	Zvýšení vrozené imunity
	Zvýšení adaptivní imunity
	Indukce diferenciace monocytů na makrofágy
	Stimulace fagocytózy
	Zvýšení produkce lyzozomálních enzymů
	Snížení produkce interleukinu-2
	Zvýšení produkce interleukinu-10
Protinádorové účinky	Indukce buněčné diferenciace
	Zvýšení apoptózy nádorových buněk
Kardiovaskulární účinky	Snížení plazmatické reninové aktivity a koncentrací angiotenzinu-II

Upraveno dle: Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, et al. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. Metabolites. 2021;11:255.

Některé studie poukazují na nepříznivý vliv nedostatku vitamínu D na celkovou mortalitu. Gaksch a spolupracovníci publikovali v roce 2017 metaanalýzu zahrnující téměř 27 000 jedinců, která prokázala souvislost nízkých sérových koncentrací vitamínu D a zvýšeného rizika úmrtí ze všech příčin (18). Tyto výsledky podpořila i následující studie Aspelunda a spolupracovníků zahrnující více než 10 000 jedinců, avšak statistická síla těchto studií nebyla dostatečná k průkazu kauzality tohoto vztahu (19).

Dalším studovaným vztahem deficitu vitamínu D je vztah k plicním onemocněním, a to především z důvodu jeho známých imunomodulačních, protizánětlivých, protiinfekčních a také protinádorových vlastností. Přesto, že výsledky dosud publikovaných studií nepřinesly jednoznačné závěry, některé z nich poukázaly zejména na možné vyšší riziko plicních nádorů u deficitu vitamínu D a jeho snížení po jeho suplementaci. Rovněž některé studie prokázaly horší průběh plicních infekcí u pacientů s nedostatkem vitamínu D (20, 21).

Diabetes mellitus je rovněž onemocněním s popsáním vztahem k saturaci vitamínem D. Několik studií prokázalo vyšší výskyt deficitu vitamínu D u diabetes mellitus 1. typu (T1DM) v porovnání se zdravými jedinci a rovněž asociaci deficitu vitamínu D s vyšší prevalencí a časným začátkem T1DM (22). Několik prací také prokázalo, že expozice sníženým koncentracím vitamínu D v těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje T1DM a také, že suplementace vitamínem D v dětství vede ke snížení rizika vzniku T1DM (23, 24). Kauzální vztah deficitu vitamínu D a vzniku T1DM však nebyl dosud přesvědčivě prokázán. Pokud se týká diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a inzulinové rezistence, bylo prokázáno, že deficit vitamínu D má negativní vliv na rozvoj inzulinové rezistence a je rovněž spojen s dysfunkcí β -buněk pankreatických ostrůvků (25). Kauzální vztah však ani zde není jednoznačně prokázán a studie s podáváním vitamínu D neprokázaly jeho vliv na snížení rizika T2DM (26).

Zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, suplementace a prevence deficitu

Americká Endocrine Society vydala v roce 2024 nová doporučení, jak a kdy hodnotit stav a zásobení organismu vitamínem D a jak postupovat při jeho deficitu. Základní doporučení jsou následující:

V dostupných studiích klinických studiích u dětí a adolescentů ve věku 1–18 let byly podávány dávky 300–2 000 IU (7,5–50 μ g) s váženým denním průměrem přibližně 1 200 IU (30 μ g).

U dospělé populace do 75 let věku není doporučena empirická suplementace vitamínu D 25(OH)D.

Ve věkové skupině nad 75 let věku je doporučena suplementace vitamínem D z důvodu potenciálního snížení mortality. V klinických studiích byly podávány dávky 400–3 333 IU (10–83 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 900 IU (23 μ g) denně.

V graviditě se doporučuje empirická suplementace vitamínu D, jehož dávky se v relevantních klinických studiích pohybovaly v rozmezí 600–5 000 IU (15–125 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 2 500 IU (63 μ g) denně.

U dospělých jedinců s vysoce rizikovým prediabetem je kromě režimových opatření doporučena empirická suplementace vitamínem D se snahou snížit riziko progresu do diabetu. V relevantních klinických studiích se dávka pohybovala v rozmezí 842–7 543 IU (21–189 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 3 500 IU (88 μ g) denně.

U dospělých jedinců nad 50 let věku, u kterých je indikována suplementace vitamínem D je doporučeno upřednostnit denní podávání nižších dávek cholekalciferolu, před podáváním vyšších dávek v delších intervalech (14).

Pokud se týká zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, doporučeným parametrem je stanovení koncentrací 25(OH)D. Plošné rutinní stanovování hladin 25(OH)D v populaci není doporučováno. Je však vhodné u pacientů v riziku deficitu vitamínu D.

Doporučené dávky cholekalciferolu jsou uvedené v tabulce (Tab. 3). Doporučené dávky kalcifediolu jsou uvedené v tabulce 4 (5).

K uvedeným doporučeným denní dávkám je potřeba uvést, že denní dávka vitamínu D přijímaná běžnou stravou je variabilní a pohybuje se u dospělých lidí přibližně v rozmezí 100–1 000 IU denně.

K těmto doporučením, která vycházejí z předchozích studií je však nutno uvést, že se týkají pouze cholekalciferolu. Přičemž v současné

Tab. 3. Doporučené dávky vitamínu D

Věk	Doporučená denní dávka (IU/den)	Bezpečný horní limit (IU/den)
0–12 měsíců	400–1 000	2 000
1–18 let	300–2 000	5 000
19–75 let	400–3 000 (není však doporučena rutinní suplementace)	10 000
> 75 let	400–3 000	10 000
Těhotenství	600–5 000	5 000

Upraveno dle: a) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930. b) Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:1907–1947.

Tab. 4. Doporučené suplementační režimy kalcifediolu

Populace (požadovaná koncentrace 25(OH)D)	Tíže deficitu dle koncentrace 25(OH)D	Léčba kalcifedíolem
Obecná populace (> 62,5 nmol/l, tj. < 25 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10–25 ng/ml)	255 μ g 1x měsíčně
Pacienti s osteoporózou a další skupiny se zvýšeným rizikem nedostatku vitamínu D (> 75 nmol/l, tj. < 30 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10–25 ng/ml)	255 μ g 1x za 3–4 týdny

Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner.* 2021;13:84–89.

Tab. 5. Přehled klinicky používaných forem vitaminu D

Forma vitaminu D	Poločas v cirkulaci	Vlastnosti	Použití
Cholekalciferol (vitamin D ₃)	Přibližně 1 den (délka poločasu koreluje s uvolňováním z tukové tkáně)	Přirozená forma vitaminu D. Lipofilní, deponovaný v tukové tkáni a uvolňovaný v případě potřeby. Dobře využitelný v klinické praxi, umožňuje intermitentní režimy podávání.	U většiny klinických stavů, kdy je potřebné řešit deficit vitaminu D.
Ergokalciferol (vitamin D ₂)	Přibližně 2 dny	V porovnání s cholekalciferolem méně efektivní ve zvyšování sérových koncentrací 25(OH)D. Riziko špatného posouzení koncentrací 25(OH)D při přítomnosti významného množství 25(OH)D ₂ v cirkulaci s možným rizikem předávkování vitaminem D. Vysoké dávky ovlivňují metabolismus vitaminu D, zvyšují aktivitu 24 hydroxylázy.	Podávání by mělo být zvažováno ve zvláštních případech (vegetariánství, veganství). Nicméně jsou pro tyto případy k dispozici i formy vitaminu D ₃ připravené z lišejníku, které by v těchto případech byly vhodnější než přípravky D ₂ .
Kalcifediol (25(OH)D)	2–3 týdny	Je hydrofilní, a tedy více rozpustný v organických roztocích a je méně distribuován v tukové tkáni, má menší distribuční objem a kratší poločas v porovnání s cholekalciferolem. Rychleji vede ke zvýšení sérových koncentrací 25(OH)D a k potlačení sekrece parathormonu (PTH). Jednoduší řešení případného předávkování v porovnání s cholekalciferolem. Účinnější internalizace v buňkách exprimujících systém megalin-cubilin.	Malabsorpční syndrom, obezita, dysfunkce CYP2R1 a situace, kdy je potřebné rychlé nasycení/normalizace hladin vitaminu D.
Kalcitriol (1,25(OH) ₂ D)	5–8 hodin	Podporuje aktivní absorpci kalcia ve střevě a potlačuje sekreci PTH. Zvyšuje aktivitu CYP24A1, čímž stimuluje degradaci 25(OH)D. Riziko vzniku hyperkalcemie a hyperkalciurie. Podávání denně, případně v několika nižších denních dávkách.	Substituční léčba u pacientů s poruchou aktivity renální 1α-hydroxylázy, vitamin D rezistentní křivice, X-vázaná hypofosfatemická křivice, chronická hypoparathyreóza, středně těžká a těžká renální insuficience.

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, when, and hows. *Endocr Rev.* 2024;45(5):625–654.

době jsou i další možnosti, například kalcifediol, jehož specifika budou zmíněna v dalších oddílech.

Léčebné strategie deficitu vitaminu D

Obecně lze konstatovat, že neexistuje konsenzus ohledně režimů suplementace vitaminem D pokud se týká dávek, režimů podávání, délky léčby apod. Přibývá však dokladů o tom, že režimy podávání mohou ovlivňovat účinnost léčby (27, 28).

Denní podávání vs. intermitentní podávání

Z fyziologického pohledu se jeví jako nejpřirozenější denní režimy podávání cholekalciferolu a podle některých publikací se denní režimy jeví jako nejvíce účinné, a to jak z pohledu denní expozice 25(OH)D, tak i z hlediska některých extraskeletálních účinků (29, 30). Je však nutné provedení dalších studií, které by toto měly potvrdit, včetně studií za specifických podmínek a stavů, například u obezity. Při intermitentních režimech je obvykle nutné použití vyšších dávek vitaminu D než v režimech denního podávání. Intermitentní režimy však mají výhody u některých specifických skupin, jako například u dětí nebo u starších lidí žijících v azylových domech, léčebnách apod. Podle některých studií je u intermitentních režimů také lepší adherence k léčbě (31).

Kromě dosud uvedených perorálních režimů dávkování můžeme použít i režimy parenterální. Parenterální bolusové podávání vitaminu D může být indikované u pacientů s hypovitaminózou D, u kterých není vhodné

perorální podávání, u pacientů s malabsorpčními syndromy, idiopatickými střevními záněty, celiakií, insuficiencí zevně sekretorické části pankreatu, syndromu krátkého střeva a po bariatrických výkonech (32). Po podání vysokých dávek cholekalciferolu intramuskulárně je dosahováno vyšších koncentrací 25(OH)D a vzestup je rychlejší než po podání stejně vysokých dávek perorálně. Parenterální podávání je tedy vhodné zejména v těch situacích, kdy potřebujeme dosáhnout rychlé korekce hladin vitaminu D a také k jejich dlouhodobému udržení na dostatečných hodnotách. Dávka při bolusovém podávání by neměla přesahovat 100 000 IU.

Uvedené studie s porovnáváním denních a intermitentních režimů podávání se však opět týkají cholekalciferolu, nikoliv jiných perorálních forem vitaminu D. U již zmíněného kalcifediolu je základním režimem podávání režim měsíční.

Druhy vitaminu D užívané k léčbě

Hlavními formami vitaminu D užívanými k léčbě jsou cholekalciferol (D₃) a ergokalciferol (D₂). D₂ a D₃ nejsou ekvipotentní a dle současných doporučení je upřednostňováno podávání D₃ před podáváním D₂. Denní režimy podávání D₃ a D₂ jsou upřednostňovány před režimy intermitentními (33).

Kalcidiol (kalcifediol) je intermediárním metabolitem mezi cholekalciferolem a kalcitriolem. Jeho hydrofilní vlastnosti jsou důvodem k jeho vyšší rozpustnosti a menší sekvestraci v tukové tkáni, menšímu distribučnímu objemu a kratšímu poločasu ve srovnání s cholekalciferolem. Vzhledem k jeho hydrofilním vlastnostem je rychle absorbován

Inzerce

a transportován portálním žilním systémem a vede k rychlému vstupu koncentrací 25(OH)D₃ a je rovnoměrněji distribuován v různých tkáních organismu. Jeho podávání je proto vhodné zejména v určitých specifických situacích, ke kterým patří: obezita, jaterní selhání, malabsorpce, dysfunkce CYP2R1 a obecně situace, kdy je potřebné rychlé dosažení dostatečné saturace vitaminem D (34). Jeho další nezanedbatelnou výhodou je základní doporučený režim podávání jedenkrát měsíčně.

Kalcitriol je aktivní formou vitaminu D a přirozeným ligandem receptoru pro vitamin D, který zvyšuje střešní resorpci vitaminu D a potlačuje sekreci PTH. Kalcitriol má krátký poločas (5–8 hodin), a proto je vhodné ho podávat v denním režimu. Vzhledem k tomu, že není formou vyskytující se přirozeně v potravě, je nutné těsné monitorování jeho účinnosti. Jeho podávání je zejména indikované u chronické hypoparatyreózy a chronického selhání ledvin (35).

Srovnání jednotlivých forem vitaminu D je uvedeno v tabulce 5 (4).

Toxicita vitaminu D

Vitamin D má široké terapeutické rozmezí a je v tomto smyslu lékem bezpečným, bez nutnosti těsného monitorování (s výjimkou kalcitriolu). Podávání velmi vysokých dávek po dlouhou dobu však může vést k hypervitaminóze D, která se projevuje zejména hyperkalcemií, která přetrvává dlouhodobě, a dalšími komplikacemi kardiovaskulárními, renálními, neurologickými a muskuloskeletálními. K monitorování zásobení organismu vitaminem D používáme stanovení sérových

koncentrací 25(OH)D. Mezní dávky, jejichž dlouhodobé překračování může k hypervitaminóze D, jsou uvedeny v tabulce 3.

Při předávkování vitaminem D je nutné ihned přerušit užívání vitaminu D a preparátů kalcia a dostatečná hydratace. Při hyperkalcemii je nutné navíc řešit tuto podle příslušných pravidel, tedy i.v. podávání roztoků krystaloidů bez obsahu kalcia ve velkém objemu (dle situace přibližně 3–6 l) a podávání kličkových diuretik k forsírování diurézy. V případě nedostatečného účinku léčby a/nebo potřebě rychlejší úpravy kalcemie je indikované parenterální podávání bisfosfonátů. Při kritickém stavu s nutností rychlého snížení kalcemie je nutné provedení hemodialýzy.

Závěr

Vitamin D je vitaminem s řadou důležitých fyziologických funkcí a jeho dostatečný přísun a dostatečné zásobení organismu je důležité pro jeho normální fungování a zdravotní stav jednotlivců a celé populace. Prevalence deficitu vitaminu D je celosvětově vysoká. Je jí proto věnována velká pozornost a také v odborné literatuře existuje řada doporučení, která se od sebe mírně liší ve strategii podávání a podávaných dávkách. Z praktického hlediska je potřebné zdůraznit, že základem ve zlepšení stavu zásobení populace vitaminem D jsou režimová opatření včetně dostatečného přísunu vitaminu D přirozenou stravou. To spolu s doplněním podávání vitaminu D přípravky s jeho obsahem dle dostupných doporučených postupů by mělo přispět ke zlepšení zásobení populace vitaminem D a ke zlepšení jejího zdravotního stavu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Whistler D. De morbo puerli anglorum, quem patrio ideiomate indigenae vocant „the rickets“. *Journal of History of Medicine*. 1645;5:397-415.
2. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53:293-298.
3. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proceedings of the Royal Society*. 1931;B107:76-90.
4. Windaus A, Schenck F, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame bestrahlungsprodukt aus 7-deoxycholesterin. *Hoppe-Seyler's Z Physiological Chemistry*. 1936; 241:100-103.
5. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner*. 2021;13:84-89.
6. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF-23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
7. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021;11:255.
8. Christakos S, Dhawan A, Verstuyf L, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*. 2016;96:365-408.
9. Keum N, Chen Q-Y, Lee DH, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large bolus dosing strategies: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2022;127:872-878.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal affects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. 2012;33:456-492.
11. Athanassiou L, Mavragani CP, Koutsilieris M. The immunomodulatory properties of vitamin D. *Mediterr J Rheumatol*. 2022;33:7-13.
12. Menzes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology*. 2014;29:571-577.
13. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044.
14. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:1907-1947.
15. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocrine Reviews*. 2024;45:625-654.
16. Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets types and treatment with vitamin D and analogues. *Nutrients*. 2024;16:416.
17. Arbolea L, Brana I, Pardo E, et al. Osteomalacia in adults: a practical insight for clinicians. *J Clin Med*. 2023;12:2714.
18. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLOS One*. 2017;12:e0170791.
19. Aspelund T, Gröbler MR, Smith AV et al. Effect of genetically low 25-hydroxyvitamin D on mortality risk: mendelian randomization analysis in 3 large European cohorts. *Nutrients*. 2019;11:74.
20. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
21. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RI, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i:6583.
22. Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, et al. Low serum vitamin D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwait. *BMC Pediatr*. 2016;16:95-95.
23. Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-tect study. *J Devel Orig Health Dis*. 2016;7:114-119.
24. Dong J-Y, Zhang W, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5:3551-3562.
25. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33:1379-1381.
26. Kahawara T, Suzuki G, Inazu T, et al. Rationale and design of diabetes prevention with active vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open*. 2016;6:e011183.