

Vitamin D

Václav Vyskočil

Fakultní nemocnice Plzeň, II. interní klinika, Osteocentrum Plzeň

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí – Trauma centrum Plzeň

Autor článku popisuje metabolismus vitaminu D a mechanismus jeho účinku v organismu, přičemž si všímá nejen skeletálních, ale také neskeletálních účinků vitaminu D, tzn. vlivu na imunitní systém a ovlivnění autoimunních i nádorových chorob. Podobným způsobem rozebírá aktivní metabolit kalcitriol, který na rozdíl od klasického vitaminu D má efekt nejen při nedostatku této látky v organismu, ale i při jejích normálních hladinách, především z hlediska svalové síly, koordinace a ovlivnění rychlosti neurosvalového přenosu.

Klíčová slova: vitamin D, osteoporóza, deficience.

Vitamin D

The author describes the metabolism of vitamin D and the mechanism of its action in the body, while paying attention not only to skeletal but also to non-skeletal effects of vitamin D, ie. effect on the immune system and affecting of the autoimmune and cancer diseases. In a similar way, author examines the active metabolite, which, unlike the classical vitamin D has the effect not only in the absence of the substance in the body, but even at its normal levels, especially in terms of muscle strength, coordination and interference of the speed of neuromuscle transmission.

Key words: vitamin D, osteoporosis, deficiency.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 72–75

Léčba deficience vitaminu D je důležitým aspektem účinné léčby osteoporózy ve stáří. Deficience vitaminu D vede k sekundární **hyperparatyreóze**, zvýšenému kostnímu obrátu a kostní ztrátě, která může vést ke zvýšenému riziku zlomenin. Nedostatek vitaminu D je popisován u institucionalizovaných osob, tzn. osob v domovech dlouhodobé péče či léčebnách. U člověka je přirozenou formou vitaminu D₃ čili cholekalciferol. Tvoří se v kůži ze 7-dehydrocholesterolu vlivem ultrafialového záření obsaženého ve slunečním záření. To je nejvýznamnější zdroj tohoto vitaminu, část však pochází i z potravy jako vitamin D₃ živočišného původu, nebo jako vitamin D₂ čili ergokalciferol (rostlinného původu), který se přidává např. do margarínu nebo do některých obilovin. Vitamin D je metabolizován nejprve v játrech (cholekalciferol se zde mění na 25-hydroxycholekalciferol) a pak v ledvinách (zde je přidána druhá hydroxylová skupina, takže vzniká 1,25-dihydroxycholekalciferol čili kalcitriol). Protože je užíván obvykle jako medikace v malých denních dávkách a ukládání do tukové tkáně je pomalé, je potřeba dlouhodobé compliance. Vyhovující je suplementace cholekalciferolem, tzn. D₃, který je upřednostňován před D₂ ergokalciferolem (1). Účinnost vitaminu D₂ je o třetinu nižší než u vitaminu D₃. Vitamin D₃ zvyšuje a udržuje hladinu 25OHD v podstatně větší míře než vitamin D₂, s diferenciální potencí nejméně 3–10× (2).

Nejprve je třeba vysvětlit si pojmy insuficience, deficience a sufficience a vzájemný vztah

jednotek, ve kterých jsou udávány sérové hladiny 25 (OH) D vitaminu. Obvykle se uvádí hladiny v nmol/L nebo ng/ml, přičemž 2,5 nmol/L odpovídá 1 ng/ml. Dávka vitaminu D je obvykle udávána v mikrogramech nebo IU (International Unit), kde 1 µg vitaminu D₃ nebo D₂ odpovídá 40 IU. V praxi užívané označení 5 µg vitaminu D znamená 200 IU v tabletě a obvyklých 800 IU je dosaženo až při obsahu 20 µg v tabletě. Deficience je definována hladinou vitaminu D nižší než 20 ng/ml, tzn. pod 50 nmol/l. Insuficience 20–29 ng/ml, tzn. 50 až 72,5 nmol/l. Optimální hladina znamená rozpětí mezi 30–80 ng/ml, což odpovídá rozpětí 75 až 200 nmol/l. Za toxickou je považována hladina vyšší než > 80 ng/ml, odpovídající hladině vyšší než 200 nmol/l (3, 4). Většina popsanych hyperkalcemií z důvodu intoxikace vitaminu D byla spojena se sérovou koncentrací vyšší než 220 nmol/l (5, 6, 7).

Dnes již je prokázáno, že léčba insuficience vitaminu D je schopná snížit riziko nevertebrálních zlomenin (8, 9) a v metaanalýzách prokázal Boonen (10) i snížení rizika zlomenin kyčle o 18 %, pokud byl vitamin D užíván současně s vápníkem. Tyto nálezy korelují s předchozí studií, kterou publikoval Chapuy v roce 1993 (8), kdy užil v prevenci těchto zlomenin 1 200 mg vápníku denně a 800 IU vitaminu D. Skutečně také většina studií, která prokázala redukci zlomenin, použila dávku 800 IU vitaminu D₃ a vyšší. Minimální hladina 25 (OH) D, u které byl pozorován efekt snížení výskytu zlomenin, musela být vyšší než 30 ng/ml (74 nmol/l), což zároveň

určuje práh pro optimální úroveň 25 (OH) D pro prevenci zlomenin (11). V jiné metaanalýze hodnotila Heike Bischoff-Ferrari účinnost perorální suplementace vitaminu D v prevenci zlomenin kyčle a jiných na ostatních zlomenin (12). Práce hodnotila 12 studií s primárním cílem redukce nevertebrálních zlomenin (n = 42 279) a 8 studií s primárním cílem redukce zlomenin kyčle (n = 40 886). Porovnávala dosažené výsledky při použití perorálního vitaminu D (s nebo bez vápníku) se studiemi, kde byl použit samotný vápník nebo placebo. Výsledky ukázaly, že vitamin D poskytuje ochranu proti zlomeninám, která je závislá na dávce. V této studii bylo u dávky vyšší než 400 IU denně zjištěno snížení zlomenin minimálně o 20 % u osob ve věku 65 let a starších. Na rozdíl od studie provedené Boonenem, tato metaanalýza tvrdí, že preventivní, resp. protizlomeninové účinky byly nezávislé na vápníku. Jedním z mechanismů, kterým nedostatek vitaminu D přispívá k osteoporóze, je snížení střevní absorpce vápníku (13, 14). Léčba insuficience vitaminu D vede současně ke zvýšení kostní minerální hustoty. Průměrné změny v BMD vyjádřené standardní odchylkou (± SD) ve skupinách vápník-vitamin D a placebo byly následující: krček femuru +0,50 ± 4,80 a -0,70 ± 5,03 %, resp. (p = 0,02); páteř +2,12 ± 4,06 a +1,22 ± 4,25 % (p = 0,04) a celotělová +0,06 ± 1,83 a -1,09 ± 1,71 % (p < 0,001) (15, 16). Zvýšení, resp. normalizace hladin vitaminu D byla spojena se snížením pádů u starší populace, což je samostatný rizikový faktor, nezávislý na BMD (bone mineral density).

Metaanalýza prokázala, že suplementace vitamínem D vedla ke snížení pádů o 22 % u ambulantních a ústavně léčených starších pacientů, ve srovnání s kontrolami (12, 17).

Epidemiologická data naznačují, že nedostatek vitamínu D hraje roli ve zvýšení rizika rozvoje nádorů (18, 19, 20, 21, 22). Sem patří i nádory prsu, tlustého střeva, prostaty (23, 24). Poté co výsledky několika studií s kultivovanými nádorovými buňkami myších modelů rovněž podpořily myšlenku, že vitamin D zabraňuje růstu nádorových buněk (25), začaly probíhat randomizované klinické studie u lidí, s cílem identifikovat roli vitamínu D v prevenci rakoviny.

Nedostatek vitamínu D může zvýšit riziko pro typ I a typ II diabetes mellitus (26, 27), např. v NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey), byla nižší hladina sérového vitamínu D spojena s vyšší glykemií včetně patologie v orálním glukózovém tolerančním testu (28). Suplementace vitamínem D vedla ke zvýšené citlivosti k inzulinu v několika malých studiích (26). Velké epidemiologické studie podpořily existenci možného vztahu mezi sérovou koncentrací kalcidiolu a sekrecí inzulinu, případně senzitivitou k inzulinu (29).

Sérový poločas cirkulujícího 25 (OH) D je 2 týdny, jeho měření je nejlepší pro stanovení jeho stavu u daného jedince. Problémem zůstává použitá technika měření a její vzájemná srovnatelnost. Střevní absorpce vápníku je dostatečně podpořena, pokud je hladina vitamínu D nad 32 ng/ml (13, 14). Parathormon začíná stoupat, pokud 25 (OH) D poklesne pod 31 ng/ml (30). Zvýšená hladina PTH je jasným ukazatelem nedostatku vitamínu D a její měření, spolu s odpadem vápníku v moči je prvním krokem, který bychom měli udělat, nikoliv indikovat MIBI (methoxyizobutilizotrinil) vyšetření. Je naprosto nezbytné si uvědomit, že cílovými orgány pro vitamin D nejsou jen kosti, tenké střevo, ledviny a příštítná tělíska, ale i kůže, pankreas, žaludek, gonády, mozek a hematopoetický systém. Vzhledem k tomu, že ve vyšších dávkách má vitamin D stejný efekt jako parathormon, nikoho nepřekvapí vztah vitamínu D k PTH, svalové síle a nervosvalovému přenosu, ale méně známé už jsou vzájemné vztahy k inzulinu nebo FGF23, či autoimunitním chorobám.

Po 65 roce věku dramaticky klesá schopnost získat vitamin D ze slunečního svitu a zároveň se snižuje schopnost ledvin přeměnit normální vitamin D na jeho aktivní metabolit (31, 32). Na buněčné úrovni bylo prokázáno, že vitamin D zvyšuje přísun Ca, který může usnadnit svalovou kontrakci. Tato funkce je zprostředkována recep-

torem vitamínu D (VDR), který je nejen přítomný ve střevech a kostech, ještě také v mozku, míše a svalech (33). Kalcidiol podléhá v buňkách proximálního tubulu ledvin hydroxylaci na 1. uhlíku a vzniká kalcitriol, vlastní aktivní forma vitamínu D, někdy také označovaná jako D hormon. Vitamin D a jeho metabolity jsou v cirkulaci transportovány ve vazbě na plazmatický protein podobný albuminu, vitamin D binding protein (VDBP). Kalcidiol i kalcitriol je katabolizován hydroxylací na pozici 24. uhlíku. Tuto reakci, velmi důležitou pro udržení fyziologických hladin obou sloučenin, umožňuje enzym 24-hydroxyláza. Signifikantní asociace mezi polymorfizmy genu VDR byly zjištěny některými autory u karcinomu prsu, prostaty, kolorektálního karcinomu (*Fok1*, *Bsm1*), ovaria (*Fok1*, *Apa1*), močového měchýře (*Fok1*) a pro Grawitzův tumor (34).

Kalcitriol je mnohem účinnější: v dávce 0,5 µg může působit tak jako 2 mg cholekalciferolu (je tedy 4 000krát účinnější). Hydroxylací kalcidiolu ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin vzniká přibližně 1 mikrogram denně 1,25-(OH)₂ kalciferol – kalcitriol. Cílovým orgánem pro kalcitriol produkovaný v ledvinách je v tomto systému především VDR enterocyty (34).

Receptory pro 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25 (OH)₂D) se vyskytují nejen v tlustém střevě, kostech a kloubech, ale i v dalších tkáních, např. keratinocytech. Tato látka může tedy mít kromě vlivu na minerální metabolismus ještě další biologické účinky. Ty začínají vazbou 1,25 (OH)₂D na nukleární receptory v celém organizmu. Na svalových vláknech příčně pruhovaného svalu byly objeveny dva typy receptorů pro vitamin D. Jsou to nukleární VDR a membránové VDR. Po interakci mezi kalcitriolem a nukleárním receptorem dochází k ovlivnění genové exprese a stimulaci proteosyntézy ve svalové tkáni (34).

Aktivní forma vitamínu D, 1α, 25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)₂D] je hlavní hormon, který je nezbytný pro podporu vápníku a kostní homeostázy, a působí prostřednictvím vazby na receptor vitamínu D (VDR), který patří do rodiny nukleárních receptorů. Endo, et al předložil důkazy, že VDR hraje klíčovou roli v udržování homeostázy v plném rozsahu diferencovaných buněk kosterního svalstva, čímž podporuje hypotézu, že sval je přímým fyziologickým cílem účinku VDR (35).

Nejznámějším a nejdůležitějším účinkem vitamínu D je zvýšení absorpce vápníku (ale i fosfátů) ve střevě, zprostředkované 1,25 (OH)₂D. Tento metabolit indukuje v kartáčovém lemu epitelálních buněk tvorbu bílkovin transportního systému

nutného pro absorpci vápníku, tj. proteinu vázajícího Ca, který koncentruje vápník na povrchu membrány kartáčového lemu a jeho množství je rozhodujícím faktorem regulujícím jeho transport. ATPáza (adenosintrifosfát) převádí vápník do buňky. Přestup vápníku z buňky do extracelulární tekutiny již není vitamínem D ovlivněn. Doba potřebná pro indukovanou syntézu uvedených látek je jedním z důvodů opožděného nástupu účinku vitamínu D. Podobně jako absorpce Ca²⁺ je ovlivněna i absorpce jiných iontů (Mg, Sr). Zvýšení absorpce fosfátů je pravděpodobně sekundárním důsledkem zvýšení absorpce Ca²⁺.

Pacienti s nízkou hladinou kalcitriolu v situaci dostatečné saturace vitamínem D a pacienti s kvalitativní či kvantitativní poruchou VDR jsou k přirozenému vitamínu D rezistentní (36). Naproti tomu alfa-kalcidol je účinný u pacientů s normální i sníženou hladinou vitamínu D.

Vitamin D (přesněji jeho aktivní metabolity) působí zvýšenou mobilizací minerálních součástí kostí (resorpci Ca). Tento účinek je sice poměrně slabý po dávkách vitamínu D, které již maximálně stimulují absorpci vápníku ve střevě, je však velmi výrazný po dávkách mnohonásobně vyšších. Přispívá tak ke zvýšení hladiny vápníku v plazmě, a teoreticky může být proto použit místo PTH při hypoparatyreóze (není-li ovšem zapotřebí rychlého účinku).

Nízká hladina vitamínu D zvyšuje krevní tlak, protože kalcitriol přímo blokuje biosyntézu reninu a je tedy negativním regulátorem v systému renin – angiotenzin (Li) (37). Stejně tak nízká hladina kalcidiolu u pacientů se srdečním selháním vede ke zvýšení N – terminálního proatriálního natriuretického peptidu, který je nepříznivým predikčním faktorem. Efekt jeho působení na kardiovaskulární, renální, centrální nervový a další systémy je zprostředkován guanylylcyklázou. Plazmatické koncentrace BNP a jeho N-terminálního propeptidu B (NT-proBNP) korelují s ukazateli přítomnosti srdečního selhání a jeho závažností (38).

Po velmi vysokých dávkách vitamínu D (vyšších než 50 000 IU jednorázově) může však nastat až patologické ukládání vápníku do různých tkání, zejména do chrupavky, vaziva a ledvin, kterému lze zabránit u zvířat bisfosfonáty – ibandronát (32, 39).

Vylučování vápníku a fosfátů ledvinami je podáním vitamínu D ovlivněno přímo i nepřímo. Přímým účinkem 1,25 (OH)₂D je zvýšení reabsorpce vápníku a fosfátů. Tento účinek je však komplikován změněnou nabídkou těchto látek v důsledku změny jejich hladin v krvi (vzestup hladiny Ca²⁺). Výsledný efekt závisí na velikosti

dávky, hladině PTH ap. Kvantitativně je však účinek na ledviny méně významný než ve střevě. Vitamin D má řadu dalších metabolických účinků, jejichž význam není objasněn. Může se snad uplatnit i při vzniku toxického poškození ledvin při hypervitaminóze 25 (OH) D, za to však není odpovědný jeho metabolit 1,25 (OH)₂D (40).

Hladinu vápníku v plazmě (a extracelulární tekutině) reguluje vitamin D spolu s PTH a kalcitoninem (KT). Vitamin D v nízkých (fyziologických) koncentracích zvyšuje hladinu vápníku v plazmě především zvýšením jeho absorpce ze střeva (spolu s fosfáty), vysoké dávky vitaminu D působí i mobilizaci vápníku z kostí.

Obsah vitaminu D v organismu je relativně stálý (hypovitaminóza vzniká pomalu), rychlejší změny hladiny Ca²⁺ jsou umožněny regulací tvorby metabolitů vitaminu D změnami hladiny Ca²⁺ a pomocí PTH. Při poklesu hladiny Ca²⁺ v krvi se zvýší hladina PTH a rychle vznikají aktivní metabolity vitaminu D, čímž se zvyšuje absorpce Ca²⁺ ze střeva.

Aktivní metabolity vitaminu D

Aktivní analog vitaminu D – alfadiol a kalcitriol – jsou v některých zemích, např. v Japonsku, Austrálii, Novém Zélandu, Itálii a Velké Británii běžnou součástí antiosteoporotické léčby. Jejich pozitivní účinek na kostní metabolismus potvrdila řada klinických studií, nicméně existují i práce popírající tento příznivý účinek. V odpovědi kosti na analog vitaminu D mohou hrát roli i genetické faktory, neboť úspěšnost léčby se liší mezi různými etniky. V Japonsku patří alfadiol k populárním lékům u postmenopauzální osteoporózy, zatímco v kavkazské populaci se jako léčebný prostředek připouští pouze u osteoporózy senilní, kde se předpokládá snížená schopnost organismu vytvářet aktivní metabolity D vitaminu. U pacientů s poraněním míchy se projevuje nejsilnější efekt etnického původu, kde u bělošské rasy byly prokázány vyšší hladiny vitaminu D, než u Afroameričanů [F (1,87) = 16,51, P < 0,001] (41).

Některé klinické i laboratorní studie přitom zdůrazňují mnohostranně příznivé účinky analogu vitaminu D v organismu. Jeho nejvýznamnější funkcí je zřejmě ovlivnění svalového metabolismu a koordinace a rizika pádů. Kalcitriol zvyšuje absorpci vápníku v tenkém střevě, tlumí sekreci PTH a přispívá k mineralizaci skeletu. Vedle těchto systémových účinků ovlivňuje pravděpodobně kostní obrát také přímo. Suprese RANKL v osteoblastech inhibuje osteoklastogenezi a snižuje počet prekurzorů osteoklastů v kostní dřeni. Současně zvyšuje lokální produkci TGF-β

a IGF-1, které stimulují v osteoblastech tvorbu neminerálních komponent kostní matrix – ALP, OC, α-1 řetězec kolagenu typu I. Uvedené skutečnosti tedy naznačují možný osteoformační účinek aktivního vitaminu D.

Léčebnou odpověď na různá farmaka modifikují genetické faktory nejen mezi různými etniky, ale také interindividuálně. Sekvenční variability v genu receptoru pro vitamin D (VDR) jsou předmětem zájmu již delší dobu, a to ve vztahu ke kostní denzitě, riziku zlomenin, ale i k možnému ovlivnění odpovědi na antiosteoporotickou léčbu.

Enzymatická soustava v ledvinách, jež dodává tělu kalcitriol, je řízena mnoha činiteli: např. nízkým sérovým Ca²⁺ nebo hormonem příštítných tělísek zvyšujícím hydroxylaci na uhlíku C1 a tvorbu K-CT v ledvinách. Je-li naopak v těle dostatek vitaminu D, tvoří se jiné metabolity, např. 24,25-dihydroxycholecalciferol, jež mohou být biologicky neúčinné.

Kalcitriol byl syntetizován pro klinické použití a úspěšně zaveden do léčby. Jeho analogem je 1α-hydroxycholecalciferol, použitelný rovněž k léčbě nedostatku vitaminu D. Ovšem tato látka musí být ještě hydroxylována na uhlíku C25 v játrech, přičemž tento proces může být ovlivněn jinými léky, např. antikonvulzivy. Výhoda aktivních metabolitů (Rocaltrol, Alpha D₃) spočívá v tom, že v důsledku hydroxylace na C1 působí nejen mohutněji, nýbrž také rychleji než 25OH (D). Dojde-li k „otravě vitaminem D“ podáváním jednoho z těchto léků, jejich účinky odeznějí rychleji po jejich vynechání než při použití, popř. vynechání vitaminu D₂ nebo vitaminu D₃. Oba přípravky hydroxylované v poloze C1 jsou použitelné také při osteodystrofii podmíněné poruchou činnosti ledvin, při níž vážně právě hydroxylace na C1, což přispívá k rozvoji kostní choroby. Při používání všech těchto přípravků je třeba bedlivě sledovat sérové Ca²⁺ i P, jak je doporučováno při léčbě všemi formami vitaminu D.

Úspěšnost ochrany proti zlomeninám a terapií aktivními metabolity vitaminu D v léčbě osteoporózy je stále diskutabilní. Tilyard prokázal u 622 pacientů po dobu 3 let pokles zlomenin při dávce KCT 0,25 µg 2krát denně a při denním příjmu vápníku 1 g. Naopak Shiraki s dávkou 0,5 µg nezaznamenal signifikantní rozdíly u léčené a neléčené skupiny, ale v roce 2004 publikuje účinnost alfakalcidolu na snížení kostního obrátu u osteoporózy.

Dávkování: normální dávky v potravě mají být 400–800 IU/d; k léčbě se podává denně až 3 000 IU vitaminu D₃, některá doporučení tolerují až 4 000 IU denně. Odpověď na tuto vysokou dávku je lépe zpočátku monitorovat,

každopádně je nezbytná znalost výchozí hladiny vitaminu D (25 (OH) D) před nasazením těchto dávek. Obecně se preferuje vitamin D₃ oproti vitaminu D₂ (42, 43).

Pokud vynecháme kombinované preparáty, byl donedávna na trhu ještě jediný zástupce vitaminu D₂ (v současné době se již přestal vyrábět) a tím byly Infadin kapky, které obsahovaly v jedné kapce 400 IU vitaminu D₂. Vitamin D₃ je obsažen ve Vigantolu kapkách, kde jedna kapka obsahuje 666 IU vitaminu D₃. Krátkodobě byla díky kapátku snížena na 500 IU v kapce, nyní je již k dispozici původní dávkování 666, resp. 667 IU v jedné kapce.

Aktivní metabolity jsou k dispozici ve formě Rocaltrolu, který se obvykle podává 0,25 µg denně nebo ob den podle stavu pacienta. Dalším zástupcem aktivních metabolitů je AlphaD₃ o síle 0,25 µg nebo 1 µg v kapsli. Dávkování závisí na odezvě sérového vápníku a kalcie a pohybuje se od 0,25 µg ob den, přes denní dávkování až po 1 µg ob den či denně. U pacientů s hypofosfatemii lze užít až 2 µg denně (1).

Literatura

1. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén, 2009: 507.
2. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than Vitamin D₃ in Humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(11): 5387–5391.
3. Carlton S, Copton D, Cappuzzo KA. Vitamin D Deficiency: Appropriate Replenishment Therapies and the Effects of Vitamin D Toxicity. The Consultant Pharmacist 2010; 25(3): 171–177.
4. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842–856.
5. Gertner JM, Domenech M. 25-hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. Clin Pathol 1977; 30: 144–150.
6. Mawer EB, Hann JT, Berry JL, Davies M. Vitamin D metabolism in patients intoxicated with ergocalciferol. Clin Sci 1985; 68: 135–141.
7. Rizzoli R, Stoermann C, Ammann P, Bonjour JP. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. Bone 1994; 15: 193–198.
8. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327(23): 1637–1642.
9. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial BMJ. 2003; 326(7387): 469.
10. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(4): 1415–1423.
11. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T and Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18–28.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339: b3692.

13. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(2): 142–146.
14. Heaney RP. Vitamin D depletion and effective calcium absorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7): 1342; author reply 1343.
15. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 670–676.
16. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, et al. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33(1): 45–51.
17. Bischoff-Ferrari HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. Feb 2003; 18(2): 343–351.
18. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6): 1586–1591.
19. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(9): 423–430.
20. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2(8673): 1176–1178.
21. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 107–119.
22. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, et al. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19(6): 614–622.
23. Chen TC, Wang L, Whitlatch LW, et al. Prostatic 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and its implication in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 315–322.
24. Freedman DM, Rajaraman P, Fuhrman B, et al. Sunlight, hormone replacement status and colorectal cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer*. 2009; 126(8): 1997–2001.
25. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, et al. 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001; 357(9269): 1673–1674.
26. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1247–1257.
27. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. Mar 2004; 79(3): 362–371.
28. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20(7): 713–719.
29. Snijder M, van Dam R, Visser M, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 217–218.
30. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7(5): 439–443.
31. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; ii: 1104–1105.
32. Price PA, Buckley JR and Williamson KM. The Amino Bisphosphonate Ibandronate Prevents Vitamin D Toxicity and Inhibits Vitamin D-Induced Calcification of Arteries, Cartilage, Lungs and Kidneys in Rats. *J Nutr* 2001; 131: 2910–2915.
33. Rauch F and Rittweger J. What is new in neuro-musculoskeletal interactions? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5(1): 91–94.
34. Skácelová S. Význam vitaminu D pro lidské zdraví. *Čes Revmatol* 2010; 18(1): 26–40.
35. Endo I, Inoue D, Mitsumi I. Deletion of Vitamin D Receptor Gene in Mice Results in Abnormal Skeletal Muscle Development with Dereglated Expression of Myoregulatory Transcription Factors. *Endocrinology* 144(12): 5138–5144.
36. Ringe J, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189–197.
37. Li YC. Vitamin D regulation of the renin – angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327–331.
38. Zittermann A, et al. Low Vitamin D Status: a Contributing Factor in the Pathogenesis of Congestive Heart Failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1).
39. Haschek WM, Krook L, Kallfelz FA, Pond WG. Vitamin D toxicity. Initial site and mode of action. *Cornell Vet* 1978; 68(3): 324–364.
40. DeLuca FH, Prael JM, Plum LA. 1,25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2011; 505: 226–230.
41. Oleson CHV, Patel PH, Wuermser LA. Influence of Season, Ethnicity, and Chronicity on Vitamin D Deficiency in Traumatic Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2010; 33(3): 202–213.
42. Food and Nutrition. Vitamin D and Calcium: Updated Dietary Reference Intakes. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-eng.php>.
43. Matsuoka M, Otsuka H, Masuda S, et al. Changes in the concentrations of vitamin D and its metabolites in the plasma of healthy subjects orally given physiological doses of vitamin D2 by multivitamin or vitamin D preparations. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989; 35(4): 253–266.

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.

Fakultní nemocnice Plzeň,
Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí,
Trauma centrum, Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
vyskocil@fnplzen.cz
