

# Zásadní role vitaminu D v léčbě osteoporózy

Petr Hrdý, Pavel Novosad

Osteocentrum, MEDIEKOS Ambulance s. r. o., Zlín

Vitamin D je jedním z lipofilních vitaminů, který je nezbytný pro správnou stavbu a funkci skeletu. Z hlediska pohledu osteologa je snížená hladina vitaminu D významná zvýšeným rizikem pádu a fraktury u staršího pacienta. Na tomto riziku se podílí jednak osteoporóza, ale i úbytek funkce a množství svalové hmoty, tedy sarkopenie. Adekvátní suplementace vitaminem D je jedním z farmakologických cílů v péči o pacienta s frailty syndromem. Základním rozdílem mezi tímto syndromem a chronologickým věkem je potenciální reverzibilita frailty syndromu. Jedním z důležitých faktorů je vitamin D a jeho dlouhodobě nízká hladina ve vyšším věku. Terapie tohoto deficitu je dostupná a zároveň nezbytná.

**Klíčová slova:** vitamin D, frailty syndrom, osteoporóza, sarkopenie.

## Essential role of vitamin D in treating osteoporosis

Vitamin D is one of the lipophilic vitamins that is necessary for the correct structure and function of the skeleton. From the perspective of a specialist in clinical osteology, a reduced level of vitamin D is significant in terms of increased hazard of fall and fracture in an elderly patient. This hazard is due to both osteoporosis and decreased function and quantity of muscle mass, i.e. sarcopenia. Sufficient supplementation of vitamin D is one of the pharmacological goals in the care of patient with frailty syndrome. The basic discrepancy between this syndrome and the chronological age is potential reversibility of frailty syndrome. Vitamin D and its long-term low serum level in older age is one of the most important factors. Therapy of this deficiency is available as well as essential.

**Key words:** vitamin D, frailty syndrome, osteoporosis, sarcopenia.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 105–107

Vitamin D je jedním z lipofilních vitaminů. Ve střední Evropě je přirozeně přítomen v malém množství v běžně se vyskytujících potravinách. Hlavním zdrojem je sluneční záření (ultrafialová složka), které zahajuje syntézu vitaminu D v lidské kůži. Následně vzniklý meziprodukt cholekalciferol prochází dalšími procesy hydroxylace (25-hydroxylace v játrech na kalcidiol a 1,25-hydroxylace v ledvinách na kalcitriol), čímž se stane z biologicky inertního cholekalciferolu biologicky aktivní vitamin D (1). Jednou z hlavních funkcí vitaminu D je regulace kalcium-fosfátového metabolismu na podkladě podpory resorpce vápníku ze střeva. Tím je udržována adekvátní hladina sérového vápníku a fosforu, což je důležitou podmínkou růstu kosti a mineralizace kostní hmoty. Specificky se podílí i na regulaci aktivity osteoklastů a osteoblastů v procesu kostní remodelace. V konečném součtu tedy nedostatek vitaminu D společně s deficitním přísunem kalcia vede k signifikantnímu urychlení procesu rozvoje osteoporózy s významným vzestupem počtu osteoporotických fraktur (2), což je stav typický nejvíce pro seniorskou populaci.

Vitamin D se uplatňuje v prevenci osteoporózy a zlomenin nejen zvýšením střevní absorpce vápníku a přímým účinkem na kostní buňky, ale také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D. Randomizované klinické studie prokázaly, že suplementace vitaminem

D a vápníkem upravuje sekundární hyperparatyreózu a zpomaluje úbytek kostní denzity u starších žen s nedostatkem vitaminu D. Recentní metaanalýza klinických studií svědčí pro to, že suplementace vitaminem D v dávce nad 400 IU/den prokazatelně snižuje riziko jak všech neobratlových zlomenin, tak zlomenin proximálního femuru přibližně o 20%. Nižší dávkování vitaminu D riziko zlomenin významně neovlivnilo. Průměrné koncentrace kalcidiolu asociované se snížením rizika zlomenin krčku femuru byly 74 nmol/l. Vitamin D působí rovněž na receptory svalových buněk a při nízkých koncentracích kalcidiolu (pod 30 nmol/l) klesá významně svalová síla a zvyšuje se riziko pádů u starších žen i mužů. Suplementace vitaminem D v dávce 700–1 000 IU/den u starších osob zvyšuje svalovou sílu a snižuje riziko pádů. Suplementace v nižších dávkách vitaminu D nesnižovala riziko pádů. Metaanalýza provedených klinických studií zjistila, že pro prevenci rizika pádů je zapotřebí dosažení sérové koncentrace kalcidiolu alespoň 60 nmol/l.

Dlouhodobý deficit a z toho plynoucí nízká hladina vitaminu D v séru (většinou je myšlena hladina kalcidiolu) má nejen bezprostřední vliv na muskuloskeletální aparát ale i na kognitivní funkce (3), jejichž snížení vede také k recipročnímu zvýšení rizika pádů u starší populace. Neméně zajímavá souvislost byla pozorována u pacientů s Alzheimerovou demencí, kdy její

častější výskyt byl pozorován u pacientů s polymorfizmem neuronálního receptoru pro vitamin D, který vedl ke snížené afinitě k vitaminu D (4).

Stav kognitivních funkcí má zřejmou souvislost k riziku pádů u seniorů. Hlavní podíl snížené hladiny kalcidiolu na zvýšeném riziku fraktur vyplývá však z přímého ovlivnění kosterního svalu (sarkopenie) a skeletu (osteoporóza). Jedním z hlavních faktorů ovlivňujících soběstačnost staršího pacienta je úbytek svalové hmoty, zvláště svalových vláken 2. typu. Australská studie na populaci seniorů prokázala nižší svalovou sílu, svalovou hmotu a nižší úroveň fyzické aktivity právě u jedinců s nízkou hladinou vitaminu D v séru (5). Pokles svalové hmoty je většinou přímo úměrný malnutrici v populaci seniorů, která mnohdy vyústí až do stavu kachexie, kdy je nutriční intervence základním faktorem ovlivňující příznivý výsledek jakékoliv léčby. Je nutné nejen substituovat vitamin D a ovlivnit nutriční parametry, ale zároveň od určitého okamžiku využívat cílenou fyzickou zátěž k zachování a obnově svalové síly (6). Sarkopenie se dostává do popředí i v doporučeních lékařských společností. Preferuje se cvičení v kombinaci vytrvalostní a silové zátěže, adekvátní příjem proteinů a suplementace vitaminu D při snížené hladině kalcidiolu v séru (7).

Dalším významným faktorem souvisejícím přímo s rizikem fraktury je osteoporóza, která je určena v praxi hlavně sníženou hustotou kost-

**Tabulka 1.** Prevalence deficitu vitamínu D v běžných populacích pacientů (hladina kalcidiolu pod 25 nmol/l) (10)

|                                                  |         |
|--------------------------------------------------|---------|
| Obyvatelé domova seniorů, průměrný věk 81 let    | 25–50 % |
| Starší ambulantní pacientky, věk nad 80 let      | 44 %    |
| Ženy s osteoporózou, věk 70–79 let               | 30 %    |
| Pacienti s frakturou krčku femuru, průměr 77 let | 23 %    |
| Dospělí hospitalizovaní pacienti, průměr 62 let  | 57 %    |

**Tabulka 2.** Odhadovaná denní dávka vitamínu D3 k dosažení cílové hladiny 80 nmol/l 25-OH-vitamínu D (14)

| Hladina 25-OH-vitamínu D v séru (nmol/l) | Denní dávka vitamínu D3 |
|------------------------------------------|-------------------------|
| 20–40                                    | 2 200 IU                |
| 40–60                                    | 1 800 IU                |
| 60–80                                    | 1 160 IU                |
| > 80                                     | 0 IU                    |

ního minerálu. Mnoha studiemi byla prokázána korelace kostní denzity na sérové hladině vitamínu D, stejně jako reciproční souvislost hladiny kalcidiolu a hladiny parathormonu, četnosti pádů a četnosti fraktur.

Vzhledem k tomu, že demografický a civilizační vývoj zvyšuje šanci dožití jedince do stáří a tím i do kategorie gerontologické, vystupuje v současné medicíně do popředí geriatrické lékařství a s tím spojené geriatrické syndromy. Jedním z nich je i nově formulovaný koncept involucí podmíněného poklesu potenciálu zdraví, tzv. stařecké křehkosti – „frailty“. Křehký pacient (frail) je nestabilní a rizikový i za standardních podmínek a běžně potřebuje pomoc při běžných aktivitách denního života nebo je omezen v pohybu, příp. je dlouhodobě upoután na lůžko (8). Tento pohled na nejrizikovější kategorii seniorů vedl k definici syndromu frailty (9). Je definován více příznaky, jako jsou nemotivovaný váhový pokles (pokles svalové hmoty), zpomalená motorická aktivita, snížená výkonnost, svalová slabost a snížená fyzická aktivita. Základním rozdílem mezi frailty syndromem a chronologickým věkem je, že frailty syndrom je stadiem – stavem potenciálně reverzibilním. Obecně bývá spojen se zvýšeným rizikem pádů a s tím navazují vyšší potřebou hospitalizací, disabilitou a mortalitou. Podstatou je ztráta svalové hmoty neboli sarkopenie. V důsledku pádů u takto handicapovaných seniorů je vyšší výskyt fraktur skeletu v této věkové kategorii, především fraktur kosti stehenní. Příčiny jsou multifaktoriální, ale jednou z hlavních je osteoporóza. Společným pojítkem těchto dvou patologií, tedy sarkopenie a osteoporózy, je jistě i dlouhodobý nedostatek vitamínu D. Deficit vitamínu D je v populaci až nápadně častý, jak je patrné z tabulky 1.

Jak je zřejmé, cílová ohrožená populace jsou většinou pacienti nad 60 let věku. Je však třeba myslet i na mladší věkové kategorie, zvláště pokud jsou v anamnéze přítomny rizikové faktory pro deficit vitamínu D, jak je patrné z následujících příkladů: snížený příjem (malnutrice, omezená expozice slunečnímu záření), gastrointestinální příčina (malabsorpce), hepatální příčina (jaterní selhání), renální příčina (renální selhání, odhad glomerulární filtrace pod 60 %).

V současné době probíhá živá diskuze nad doporučeními denního přísunu vitamínu D a kalcia. Jedním z nich je dokumentovaný pokles četnosti pádů a osteoporotických fraktur při dlouhodobém podávání vitamínu D a vápníku v dávce nad 1 000 mg/den (11). Je však třeba vzít v úvahu aktuální doporučení limitující horní hranici množství přijatého kalcia v souvislosti se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Jedním z nejrecentnějších doporučení jsou výsledky 12letého sledování, ve kterém bylo dokumentováno 19 % zvýšení úmrtí z kardiovaskulární příčiny u jedinců s příjmem vápníku nad 1 000 mg/den. Je však velmi důležitá závěrečná poznámka autorů, kdy je toto riziko pozorováno pouze u mužů s příjmem farmakologického vápníku v dávce nad 1 000 mg/den, závěry tedy neplatí pro příjem vápníku formou stravy (12). V praxi je mnohem častější deficit jednak samotného vitamínu D v populaci, jednak je běžné i nedostatečné dávkování v dobře míněné terapii suplementací. Jedná se o zásadní přístup, protože intervencí vitamínem D můžeme účinně ovlivňovat stabilitu a riziko pádů. Doporučená denní dávka vitamínu D je 800 IU denně, objevují se však sdělení zaměřené na starší populaci, kde je doporučeno i podávání dávek vyšších, až kolem 2 000 IU/den (13).

Rozhodující je však dosažení cílové sérové hladiny 25OHvitamínu D (kalcidiolu), která se dle současných doporučení pohybuje v rozmezí 50–75 nmol/l. V praxi jako velmi užitečné se jeví dávkování vitamínu D3 dle sérové hladiny kalcidiolu (tabulka 2).

Podle moderních doporučení z roku 2010 lze podávat zahajovací dávku (tzv. loading dose) u pacientů s hladinou kalcidiolu pod 75 nmol/l podle schématu: dávka (IU) = 40 × (75 aktuální kalcidiol v nmol/l) × (tělesná hmotnost v kg). Vypočtenou hodnotu dávkujeme v intervalech 25 000 IU/týden, což v praxi u preparátu Vigantol znamená 50 kapek 1× týdně (1 kapka dle aktuálního dávkování představuje 500 IU). Častější dávkování nebo vyšší dávka 1× týdně nemají opodstatnění, navíc dle autorů mohou ovlivňovat farmakokinetiku. Je vhodné provést kontrolní stanovení hladiny kalcidiolu do 14 dnů po ukončení této zahajovací dávky (15).

Adekvátní suplementací vápníku a vitamínu D lze docílit významného snížení rizika především periferních zlomenin, včetně zlomenin krčku femuru a omezit riziko pádů (16). Důležitá je také otázka volby suplementace klasickým vitamínem D (cholecalciferol) versus aktivní analog vitamínu D. Metaanalýza z roku 2008 ukázala, že užívání aktivních analog vitamínu D vede k významnému snížení rizika pádů oproti klasickému vitamínu D (17). Podobný výsledek zaznamenala studie podávání 1 µg alfacalcidolu (dvojitě zaslepená studie 378 osob), kdy bylo také prokázáno snížení rizika pádů (18). Podávání alfacalcidolu má tedy největší efekt právě u starších jedinců s frailty syndromem, kteří jsou již saturováni vitamínem D, případně je u nich dokumentováno snížení renálních funkcí. Pro starší populaci je typické snížení clearance kreatininu spojené se zvýšeným rizikem pádů. Podávání 1 µg alfacalcidolu v populaci osob ve věku nad 70 let s clearancí pod 65 ml/min vedlo ke snížení počtu jak padajících jedinců, tak počtu pádů (19).

Terapie vitamínem D má tedy zásadní roli v koncepci léčby jak samotné osteoporózy, tak v širším náhledu i v péči o osoby ohrožené zvýšeným rizikem pádů, které jsou stále dominantním vyvolávacím faktorem zlomeniny skeletu jako nejzávažnějšího klinického projevu osteoporózy.

## Literatura

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vi-

tamin D: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.

**3.** Oudshoorn C, Matrace Raso FU, van der Velde N, et al. Higher vitamin D serum levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(6): 539–543.

**4.** Gezen-Ak D, Durzun E, Ertan T, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(3): 275–282.

**5.** Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol* 2010; 73(5): 581–587.

**6.** Bauer MJ, Kaiser JM, Sieber CC. Sarcopenia in nursing home residents. *J Am Med Dis Assoc* 2008; 9(8): 545–551.

**7.** Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(6): 391–396.

**8.** Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 864–871.

**9.** Rockwood K, Hubbard R. Frailty and the geriatrician. *Age Ageing* 2004; 33: 429–430.

**10.** Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 752–758.

**11.** Cranney A, Horsley T, O'Donnel S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158: 1–235.

**12.** Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med.* 2013 22; 173(8): 639–646.

**13.** Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, et al. Vitamin D status in a rural postmenopausal female populations. *J Am Coll Nutr*, 2006; 25: 393–402.

**14.** Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–19.

**15.** van Groningen L, Opendoort S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Europ J Endo* 2010; 162: 805–811.

**16.** Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older. *Lancet* 2007; 370: 657–666.

**17.** Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls, a comparative metaanalysis. *Calcif Tissue Int*, 2008; 82: 102–107.

**18.** Dukas I, Bischoff HA, Lindpainter L, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community dwelling elder-

ly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc*, 2004; 52: 230–236.

**19.** Dukas L, Schacht E, Mazor Z. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int*, 2005; 16: 198–203.

*Článek přijat redakcí: 17. 7. 2014*

*Článek přijat k publikaci: 3. 9. 2014*

---

**MUDr. Petr Hrdý**

*Osteocentrum, MEDIEKOS Ambulance s.r.o.*

*tř. T. Bati 3910, 760 01 Zlín*

*hrdy@mediekoslabor.cz*

---