

Suplementace vitaminu D a vápníku

Dana Michalská

Nedostatek vitaminu D byl původně objeven jako příčina křivice v důsledku nedostatečného vystavení slunečnímu záření nebo potravinám bohatým na vitamin D. Subklinický nedostatek vitaminu D se vyskytuje i ve vyspělých zemích a je spojen s osteoporózou a zlomeninami. Zásoby vitaminu D klesají s věkem, zejména v zimě, kdy se například v oblastech mírného pásma kožní produkce vitaminu D prakticky zastaví. Vitamin D zvyšuje střevní vstřebávání vápníku a fosforu. Nízké koncentrace vitaminu D jsou spojeny se zhoršenou absorpcí vápníku, negativní bilancí vápníku a kompenzačním zvýšením hodnoty parathormonu (PTH), což vede ke zvýšené kostní resorpci. Optimální suplementace vápníku a vitaminu D pro zdravý skelet není přesně stanovena. Dospělí jedinci, kteří získávají dostatečné množství vápníku a vitaminu D ze stravy a vystavení slunečnímu záření, nepotřebují užívat žádné doplňky stravy. Identifikace a léčba nedostatku vitaminu D a vápníku jsou důležité pro prevenci úbytku kostní hmoty a snížení rizika vzniku zlomenin. Suplementace vápníku a vitaminu D je doporučena při všech typech farmakoterapie osteoporózy a u všech pacientů léčených glukokortikoidy.

Stanovení optimálního příjmu

Optimální příjem vápníku a vitaminu D a optimální koncentrace 25-hydroxyvitaminu D – 25(OH)D – v séru pro udržení zdravého skeletu nejsou přesně stanoveny. Sérová hodnota 25(OH)D vyšší než 20 ng/ml (50 nmol/l) je podpořena observačními studiemi.^{1–3} Pro pacientky s postmenopauzální osteoporózou je doporučován příjem 1 200 mg vápníku (strava a doplňky) a 800 IU vitaminu D

denně. U premenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů se doporučuje 1 000 mg vápníku (strava a doplňky) a 600 IU vitaminu D denně.⁴ U starších dospělých osob (≥ 65 let) se preferuje mírně vyšší dávka suplementace vitaminu D (1 000–2 000 IU denně) a současná suplementace vápníku. Optimálního příjmu lze dosáhnout kombinací stravy a suplementačních doplňků. Všeobecně se doporučuje, aby co nejvíce (alespoň polovina) příjmu vápníku byla hrazena stravou.

Nutriční zdroje

Vápník

Hlavním zdrojem vápníku ve stravě jsou mléčné výrobky; pokud je pacient nechce nebo nemůže užívat (např. intolerance laktózy), přijímá ve stravě pouze 400–500 mg vápníku.

U každého pacienta je třeba zhodnotit příjem vápníku ve stravě s cílem doporučit zvýšené užívání vápníku ve stravě či suplementaci vápníku pacientům s nedostatečným příjmem vápníku stravou a zabránit nadbytečné

suplementaci vápníku u pacientů s dostatečným příjmem potravinou. Celkový příjem vápníku (strava a doplňky) by neměl překročit 2 000 mg/den vzhledem k možnosti nežádoucích účinků.⁵

Vitamin D

Možným zdrojem vitaminu D₃ ve stravě je rybí tuk a mořské plody, ale v běžné stravě je jen zlomek doporučené denní dávky vitaminu D. Nejlepším zdrojem vitaminu D je sluneční záření. Vystavením kůže slunečnímu záření (UVB složka) se vytváří v kůži z prekursoru 7-dehydrocholesterolu vitamin D₃ (cholecalciferol). V tvorbě vitaminu D touto cestou hraje roli velké množství faktorů. Jedním z nich je dostatečná expozice slunečnímu svitu, ale současně i úhel dopadu UV záření. V zeměpisné šířce naší země je možné získat dostatek vitaminu D touto cestou jen v letních měsících, v zimních měsících jsou intenzita slunečního svitu a úhel dopadu zcela nedostatečné a veškerá potřeba vitaminu D musí být kryta potravou, suplementací nebo potravinovými doplňky. Též používání opalovacích přípravků blokuje syntézu vitaminu D v kůži.

U osob starších 70 let nepřeměňuje kůže vitamin D tak účinně jako u mladších jedinců. Suplementace vitaminu D je tedy nezbytná u starších osob celoročně a u mladších osob, které se vyhýbají slunečnímu záření. Bezpečná horní hranice pro dávkování vitaminu D není přesně určena. V roce 2010 byla doporučena jako bezpečná horní hranice pro vitamin D hodnota 4 000 IU denně.

Suplementace vápníku

Při suplementaci vápníku je nejčastěji používán uhličitán vápenatý. Jeho absorpce je lepší, pokud se užívá současně s jídlem. Zvláště důležité je to u pacientů s achlorhydrií. Uhličitán vápenatý se též špatně vstřebává u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy nebo blokátory H₂. Aktivní transport vápníku přes střevní stěnu prostřednictvím proteinu vázajícího vápník zajišťuje, až do 500 mg jednorázově podaného vápníku, rychlou absorpci vápníku. Při podání většího množství vápníku se uplatňuje jen pasivní transport podle koncentračního

gradientu. Proto je vhodné vápník užívat v dávce 500 mg nejlépe večer před ulehnutím, protože se tak snižuje noční vrchol koncentrace parathormonu v krvi. Suplementace vápníku převyšující 500 mg/den by měla být podávána v rozdělených dávkách.

Nežádoucí účinky

Celkový příjem vápníku (ze stravy a doplňků) by neměl překročit 2 000 mg/den vzhledem k možným nežádoucím účinkům.

Nefrolitiáza

Vysoký příjem vápníku stravou nezvyšuje riziko nefrolitiázy u zdravých osob, naopak se ukazuje, že riziko tvorby kamenů je sníženo jak u žen, tak i u mužů. Oproti tomu může být suplementace vápníku spojena se zvýšeným rizikem tvorby ledvinových kamenů, jak se prokázalo v randomizovaných klinických studiích.⁶

Kardiovaskulární onemocnění

Vliv suplementace vápníku na riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění, zejména infarktu myokardu, je kontroverzní.⁷ Nebylo prokázáno, že by suplementace vápníku (do hodnoty 1 000 mg denně), zvýšený příjem vápníku ve stravě či suplementace vitaminu D zvyšovaly kardiovaskulární úmrtnost⁸ nebo úmrtnost ze všech ostatních příčin.^{9,10} V jedné metaanalýze studií porovnávajících vitamin D s vápníkem nebo bez vápníku či jiné léčby nebo placebo byla kombinovaná suplementace vápníku a vitaminu D u starších osob spojena se sníženou úmrtností ze všech příčin.¹¹

Suplementace vitaminu D

Cílem suplementace je zajistit sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v doporučeném rozmezí. Optimální koncentrace 25(OH)D v séru pro zdravý skelet je kontroverzní. Mezi kritéria pro definování optimální koncentrace 25(OH)D patří maximální potlačení produkce PTH, adekvátní renální tvorba 1,25 dihydrovitaminu D pro zajištění adekvátní absorpce vápníku ve střevě a optimální koncentrace pro prevenci

zlomenin. Na základě studií suplementace vitaminu D a systematického přehledu Národní akademie medicíny (NAM) se doporučuje udržování koncentrace 25(OH)D v séru mezi 20–40 ng/ml (50–100 nmol/l).^{12–15} Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF) a Společnost pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně doporučují u starších osob minimální koncentraci 30 ng/ml (75 nmol/l), aby se minimalizovalo riziko pádů a zlomenin.¹⁶ V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje pro stanovení bezpečné horní hranice sérového 25(OH)D. Optimální sérové koncentrace 25(OH)D pro extraskeletální zdraví nebyly stanoveny.

Ke kategorizaci stavu vitaminu D u dospělých se v současné době doporučují níže uvedené hodnoty 25(OH)D.¹⁷

- Dostatečnost vitaminu D je definována jako koncentrace 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (50 nmol/l).
- Nedostatečnost vitaminu D je definována jako koncentrace 25(OH)D 12 až < 20 ng/ml (30–50 nmol/l).
- Nedostatek vitaminu D je definován jako koncentrace 25(OH)D < 12 ng/ml (30 nmol/l).
- „Riziko“ toxicity vitaminu D je definováno jako koncentrace 25(OH)D > 100 ng/ml (> 250 nmol/l).

Při suplementaci se preferenčně doporučuje cholecalciferol (vitamin D₃) oproti ergokalciferolu (vitamin D₂) vzhledem k vyšší účinnosti na zvýšení sérové koncentrace 25(OH)D. Množství vitaminu D potřebné k účinné léčbě jeho nedostatku závisí částečně na počáteční koncentraci sérového 25(OH)D, ale také na schopnosti absorpce vitaminu D u daného jedince a schopnosti jej přeměnit na 25(OH)D v játrech a do určité míry na neznámých genetických determinantách. U pacientů s normální absorpční kapacitou se na každých 100 IU podaného vitaminu D₃ zvýší sérová koncentrace 25(OH)D přibližně o 0,7–1,0 ng/ml (1,75–2,5 nmol/l, přičemž větší změny byly pozorovány u pacientů s nižšími výchozími hodnotami 25(OH)D.

- U pacientů se sérovou koncentrací 25(OH)D < 12 ng/ml (30 nmol/l) se doporučuje 25 000–50 000 IU vitaminu D₃ nebo D₂ perorálně

jednou týdně po dobu 6–8 týdnů a poté 800 IU denně.

- U osob se sérovou koncentrací 25(OH)D **12 až < 20 ng/ml (30–50 nmol/l)** se doporučuje 800–1 000 IU denně. Opakované měření 25(OH)D se provádí přibližně tři až čtyři měsíce po zahájení substituční léčby. Pokud není dosaženo cílové úrovně, mohou být nutné vyšší suplementační dávky.
- U osob se sérovými koncentracemi 25(OH)D **≥ 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l)** může k udržení hodnot v cílovém rozmezí stačit 600–800 IU denně.
- U pacientů s malabsorpcí závisí perorální dávkování a doba léčby na schopnosti absorpce vitamínu D u daného pacienta. K léčbě pacientů po gastrektomii nebo u pacientů s malabsorpcí mohou být nezbytné vysoké dávky vitamínu D – 10 000–50 000 IU denně. Pacienti s přetrvávajícím nedostatkem vitamínu D budou muset být léčeni hydroxylovanými metabolity vitamínu D, protože se snadněji vstřebávají.

Kalcitriol nebo jiná analoga vitamínu D jsou důležitou součástí léčby sekundární hyperparatyreózy u chronického onemocnění ledvin (CKD), při léčbě těmito přípravky je však vyšší riziko hyperkalcemie a/nebo hyperkalciurie, což vyžaduje pečlivé sledování a úpravu příjmu vápníku a dávky kalcitriolu. U pacientů užívajících kalcitriol neindikují hodnoty 25(OH)D klinický stav vitamínu D. Monitorování koncentrací 1,25-dihydroxyvitamínu v séru není užitečné.

Nežádoucí účinky

Příjem, při kterém se dávka vitamínu D stává toxickou, není znám. V roce 2010 byla doporučena jako bezpečná horní hranice pro vitamin D hodnota 4 000 IU denně. Před zahájením suplementace vitamínu D je důležité odebrání farmakologické anamnézy včetně potravinových doplňků, které mohou též obsahovat vitamin D. Nadbytek vitamínu D, zejména v kombinaci se suplementací vápníku, může způsobit hyperkalcemii, hyperkalciurii a zvyšovat riziko nefrolitiázy. K definování bezpečné horní hranice sérového 25(OH)D bude třeba dalších klinických studií.

Rizikové skupiny osob

Mnoho pacientů s osteoporózou má primární onemocnění, které predisponuje k osteoporóze. Doporučení pro suplementaci vápníku a vitamínu D se mohou u těchto osob lišit v závislosti na základním onemocnění.

Nedostatek vitamínu D

Nedostatek vitamínu D může být důsledkem nedostatečného příjmu v kombinaci s nedostatečným slunečním zářením, malabsorpcí nebo genetickými abnormalitami v metabolismu vitamínu D. Za rizikové považujeme starší institucionalizované osoby nebo osoby dlouhodobě hospitalizované, osoby s obezitou či zvýšenou pigmentací kůže. Osoby s nízkou vstupní hodnotou 25(OH)D vyžadují zpočátku vyšší suplementační dávky vitamínu D, po kterých následují udržovací dávky. Antiresorpční léčba bisfosfonáty má být zahájena u pacientů s osteoporózou až po úpravě deficitu vitamínu D, aby byla zabezpečena maximální účinnost a bezpečnost léčby (snížení rizika hypokalcemie).

Gastrointestinální onemocnění

Pacienti s malabsorpcí nebo syndromem krátkého střeva mohou vyžadovat vyšší dávky vápníku a vitamínu D. K malabsorpci vápníku u těchto pacientů přispívá snížená kyselost v žaludku, mírná celková malabsorpce v důsledku zhoršeného míchání potravy s pankreatickými enzymy a zkrácení doby průchodu střevem. Dále je to vazba vápníku na mastné kyseliny u pacientů se steatoreou a současný nedostatek vitamínu D způsobený malabsorpcí. Optimální suplementace vápníku a vitamínu D musí být postupně nastavena tak, aby se normalizovala hodnota vápníku, fosfátů, alkalické fosfatázy, 25(OH)D a parathormonu.

Léčba inhibitory protonové pumpy

Uhličitán vápenatý vyžaduje pro optimální absorpci kyselou prostředí. Léky, které snižují sekreci žaludeční kyseliny (IPP a blokátory H₂), mohou tak negativně ovlivňovat vstřebávání vápníku. U těchto pacientů se doporučuje užívat vápník vždy s jídlem nebo k suplementaci využít citrát vápenatý.

Diuretická léčba

Současné užívání diuretik může ovlivňovat bilanci vápníku. Kličková diuretika zvyšují vylučování vápníku, zatímco thiazidová diuretika mají hypokalciurický účinek, který může snižovat riziko nefrolitiázy.

Chronické onemocnění ledvin

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ale s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 30 ml/min, kteří nemají žádné biochemické známky kostní metabolické poruchy (např. hyperparatyreóza, hyperfosfatemie), by měl být příjem vápníku a vitamínu D stejný jako u pacientů bez CKD. Účinek suplementace vápníku a vitamínu D na riziko zlomenin nebo pádů nebyl u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a eGFR < 30 ml/min dostatečně studován. Nadměrná suplementace vápníku (na rozdíl od vápníku získaného potravou) u pacientů s eGFR < 30 ml/min může být spojena se zvýšeným rizikem arteriální kalcifikace a kardiovaskulárních onemocnění.

Primární hyperparatyreóza

U pacientů s primární hyperparatyreózou se doporučuje příjem vápníku stravou 800–1 000 mg denně a vitamínu D 400–600 IU. Pacienti se zjevným nedostatkem vitamínu D mohou mít klinicky významnější hyperparatyreózu a mohou vyžadovat opatrnou suplementaci vyšších dávek vitamínu D.

Granulomatózní onemocnění

Pacienti s granulomatózními onemocněními, jako je sarkoidóza, jsou často léčeni glukokortikoidy, a proto jsou ohroženi zvýšeným rizikem osteoporózy. Mají však také sklon k hyperkalcemii a hyperkalciurii v důsledku extrarenální produkce kalcitriolu aktivovanými makrofágy a následné zvýšené střevní absorpce vápníku. U pacientů se sarkoidózou a osteoporózou musejí být pečlivě sledovány koncentrace vápníku v séru a moči, pokud je nutnost zahájení suplementace.¹⁸

Vliv suplementace vitamínu D a vápníku na zdraví skeletu

Vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku a fosfátů ve střevě. Nízké koncentrace

vitaminu D jsou spojeny se zhoršenou absorpcí vápníku, negativní bilancí vápníku a kompenzačním zvýšením hodnoty PTH, což vede ke zvýšené kostní resorpci.

V některých observačních studiích byla prokázána spojitost mezi nízkými sérovými koncentracemi 25(OH)D a zvýšeným rizikem zlomeniny kyčle, zejména u osob se sérovým 25(OH)D < 12 ng/ml ve srovnání s ≥ 30 ng/ml (< 30 nmol/l ve srovnání s ≥ 75 nmol/l).³ Prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie obecně neprokázaly přínos suplementace vápníku a/nebo vitaminu D pro prevenci zlomenin.¹⁹ Nejednalo se však o pacienty speciálně vybrané pro nedostatek vitaminu D nebo diagnózu osteoporózy. Metaanalýzy studií, které porovnávaly vápník, vitamin D nebo obojí s placebem nebo bez léčby u starších osob v pečovatelském domě nebo nemocničním lůžkovém zařízení, prokázaly příznivé snížení výskytu zlomenin při léčbě vápníkem a vápníkem plus vitaminem D,

ale ne samotným vitaminem D. Snížení relativního rizika (RR) zlomeniny kyčle se pohybovalo od 0,81 do 0,87 při kombinované suplementaci vápníku a vitaminu D.²⁰ Tato zjištění naznačují, že suplementace vitaminu D nesnižuje riziko zlomenin, pokud není současně zajištěn dostatečný příjem vápníku.

Extraskelální role vitaminu D

Kromě své role v homeostáze vápníku a kostí přispívá vitamin D k regulaci mnoha dalších buněčných funkcí. Ačkoli velké množství epidemiologických studií naznačuje, že riziko rakoviny a infekčních, autoimunitních a kardiovaskulárních onemocnění je vyšší, pokud jsou hodnoty 25-hydroxyvitaminu D < 20 ng/ml (50 nmol/l), a že rizika klesají s vyššími koncentracemi 25(OH)D, příčinná souvislost mezi sníženou koncentrací vitaminu D a téměř všemi závažnými onemocněními (rakovina, infekce, autoimunitní

onemocnění, kardiovaskulární onemocnění a metabolická onemocnění) nebyla prokázána.

Epidemiologické studie naznačují, že nízké koncentrace 25(OH)D, tedy nižší než 10–20 ng/ml (25–50 nmol/l), ve srovnání s normálními koncentracemi 25(OH)D jsou spojeny s vyšší mortalitou. V některých metaanalýzách suplementace vitaminu D₃ u starších pacientů s nedostatkem vitaminu D mírně snížila riziko celkové mortality.²¹ Neexistují žádné prospektivní studie, které by definovaly optimální hodnoty 25(OH)D pro extraskelální zdraví. Proto se nedoporučuje suplementace vitaminu D vyššími dávkami, než je nutné pro prevenci a léčbu osteoporózy. Pacienti s prokázaným nedostatkem vitaminu D, tj. se sérovou hodnotou 25(OH)D < 20 ng/ml (50 nmol/l), by měli dostávat suplementaci vitaminu D k léčbě tohoto nedostatku.

MUDr. Dana Michalská, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
E-mail: dana.michalska@vfn.cz

Literatura

- Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxyvitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporosis Int* 2005;16:1425–1431.
- Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2773–2780.
- Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2013;28:997–1006.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2022;33:2049–2102.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237–1244.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856–866.
- Langsetmo L, Berger C, Kreiger N, et al. Calcium and vitamin D intake and mortality: results from Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3010–3018.
- Thomson CA, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Long-Term Effect of Randomization to Calcium and Vitamin D Supplementation on Health in Older Women: Postintervention Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2024;177:428–438.
- Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2670–2681.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. 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;337:670–676.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporosis Int* 2002;13:257–264.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–1822.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendation for older adults. *Osteoporosis Int* 2010;21:1151–1154.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:234–240.
- Sweiss NJ, Lower EE, Korsten, et al. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:265–272.
- LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022;387:299–309.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane database Syst Rev* 2014; CD000227.
- Zittermann A, Iodice S, Pliz S, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:91–100.