

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Význam nedostatku vitamínu D pro rozvoj kardiovaskulárních
onemocnění

Zuzana Forstová

Bakalářská práce

2013

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zuzana Forstová**
Osobní číslo: **C09338**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Význam nedostatku vitamínu D pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění**

Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Seznamte se s vlastnostmi, metabolismem a úlohou vitamínu D v lidském organismu, s důrazem na vliv jeho deficiencie na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.

Proveďte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Vladimíra Mužáková, Ph.D.
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **13. prosince 2012**

Termín odevzdání bakalářské práce: **19. července 2013**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.



doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2013

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Opočně dne 17.7.2013

.....
podpis

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala paní MUDr. Vladimíře Mužákové, Ph.D. za odborné vedení, rady a zapůjčenou literaturu. Mé díky patří i panu MUDr. Miloslavu Tauchmanovi a celé mé rodině.

Souhrn:

Bylo zjištěno, že vedle dlouho známé funkce na hospodaření s vápníkem a fosfáty má vitamín D ještě řadu důležitých funkcí v organismu. Receptory pro vitamín D jsou přítomny v jádře buněk většiny tkání, regulují expresi až 500 genů, které následně řídí proliferaci, diferenciaci nebo apoptózu buněk. Vitamín D má vliv na regulaci systému RAAS a tedy řízení krevního tlaku, regulaci hemokoagulace a hladin glukózy a omezení zánětlivých procesů. Nízké hladiny vitamínu D mají proto významný vztah k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, především jsou spojeny s výskytem hypertenze, aterosklerózy, hypertrofie myokardu, srdečního selhání, infarktu myokardu a diabetes mellitus.

Klíčová slova: vitamín D, kardiovaskulární onemocnění.

Summary:

It has been discovered that besides the long known function of absorption of calcium and phosphates, vitamin D has a number of other important functions in organism. Receptors from vitamin D are present in cell nuclei of most of tissues. They regulate the expression of almost 500 genes that then control proliferation, differentiation and apoptosis of cells. Vitamin D has an impact on the regulation of the RAS system and thus on controlling of blood pressure, regulating of hemocoagulation and the glucose levels and limiting of inflammatory processes. That is why low levels of vitamin D have an important impact on development of cardiovascular diseases; they are mainly linked with hypertension, atheroscleroris, myocardial hypertrophy, heart failure, myocardial infarction and diabetes mellitus.

Keywords: vitamin D, cardiovascular disease

OBSAH

1 ÚVOD	7
2 TEORETICKÁ ČÁST	8
2.1 Popis vitamínu D	8
2.1.1 Biochemická aktivita	8
2.1.2 Kalcidiol a kalcitriol - jejich funkce a význam	12
2.1.3 Zdroje vitamínu D	13
2.1.4 Denní potřebné množství vitamínu D	15
2.1.5 Nedostatek a nadbytek vitamínu D	16
2.2 Kardiovaskulární systém a vitamín D	18
2.2.1 Vitamín D a hypertrofie myokardu, srdeční selhání	20
2.2.2 Vliv vitamínu D a infarkt myokardu	21
2.2.3 Vitamín D a hypertenze	21
2.2.4 Vitamín D a rizikové faktory aterosklerózy	23
2.2.5 Vitamín D a hyperparathyroidismus	24
2.2.6 Diabetes mellitus a vitamín D	25
2.2.7 Vitamín D a imunitní systém	26
2.2.8 Studie kardiovaskulárních příhod	27
2.3 Principy laboratorního stanovení	31
2.3.1 Srovnání hladin kalcidiolu	31
2.3.2 Léčba nedostatku vitamínu D	32
2.3.3 Stanovení 25(OH)D ₃ – kalcidiolu	33
2.3.4 Stanovení 1,25(OH) ₂ D ₃ – kalcitriolu	34
3 ZÁVĚR	35
SEZNAM POUŽITÉ LITERAURY	37
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	43
SEZNAM OBRÁZKŮ	44
SEZNAM TABULEK	45

1 Úvod:

Vitamín D, neboli antirachitický vitamín, je souhrnným názvem pro steroidní hormonální prekurzory, které vznikají fotochemickými reakcemi z provitamínu D a jsou také souhrnně označovány jako kalciferoly. Kalciferoly jsou výchozí látkou pro syntézu kalcitriolu, který významně ovlivňuje metabolismus vápníku a fosforu v těle.

Funkce vitamínu D v organismu jsou mnohočetné. Vitamín D společně s kalcitoninem a s parathormonem, napomáhá regulovat hladiny vápníku a fosfátů v organismu. Pomáhá zlepšovat vstřebávání vápníku z trávicího traktu a především je důležitý pro pevnost zubů a kostí. Zjednodušeně lze tedy říci, že vlivem vitamínu D se zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě, klesá syntéza a produkce parathormonu a tím se zvyšuje mineralizace kostí (Palička, 2011).

V poslední době bylo zjištěno, že metabolity vitamínu D ale mají celou řadu dalších významných účinků a účastní se mnoha patogenetických procesů.

První studie o vztahu hladin vitamínu D a kardiovaskulárních onemocnění byly publikovány už před 30 lety. Výzkum se zabýval vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění v zimních měsících, což bylo dáno do souvislosti se sníženou tvorbou vitamínu D kvůli slabšímu působení slunečního záření.

2 Teoretická část:

2.1 Popis vitamínu D

2.1.1 Biochemická aktivita

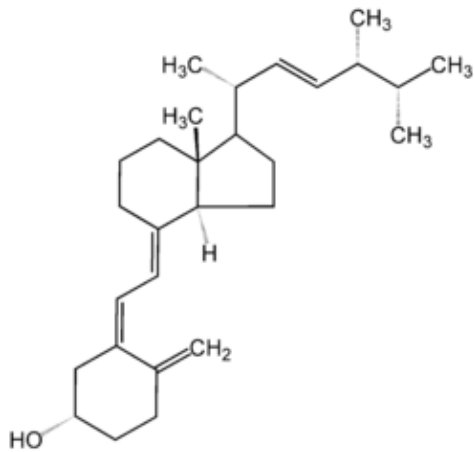
Vitamín D se řadí mezi lipofilní vitamíny, to jsou vitamíny rozpustné v tucích. Vzniká ze steroidních hormonálních prekurzorů, kalciferolů. Vitamín D je rozdělen do pěti různých tříd označených D1 až D5 (tabulka 1). Dvě hlavní formy vitamínu D jsou ergokalciferol (obr. 1) a cholekalciferol (obr. 2), které se liší pouze strukturálně v postranním řetězci a jsou pro lidský organismus nejdůležitější.

Formy vitamínu D	
Vitamín D1	směs ergokalciferolu a lumisterolu
Vitamín D2	ergokalciferol
Vitamín D3	cholekalciferol
Vitamín D4	22 - dihydroergokalciferol
Vitamín D5	sitokalciferol

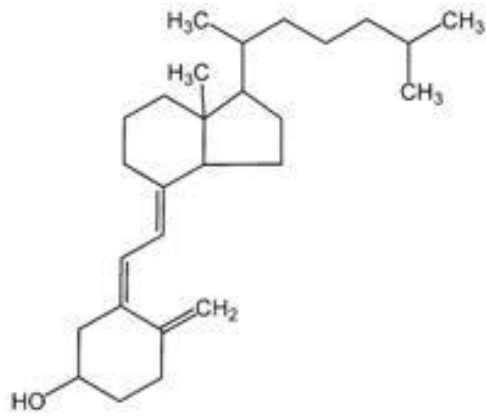
Tabulka 1 - Formy vitamínu D (Palička, 2011)

Ergokalciferol, který je označován také jako vitamín D2, je rostlinného původu a jeho prekurzorem je ergosterol (provitamín D2). Do těla ho dostáváme potravou, je obsažen například v houbách. Cholekalciferol, který je také označován jako vitamín D3, je živočišného původu a vzniká fotokonverzí ze 7 – dehydrocholesterolu (provitamín D3) v kůži (Palička, 2011).

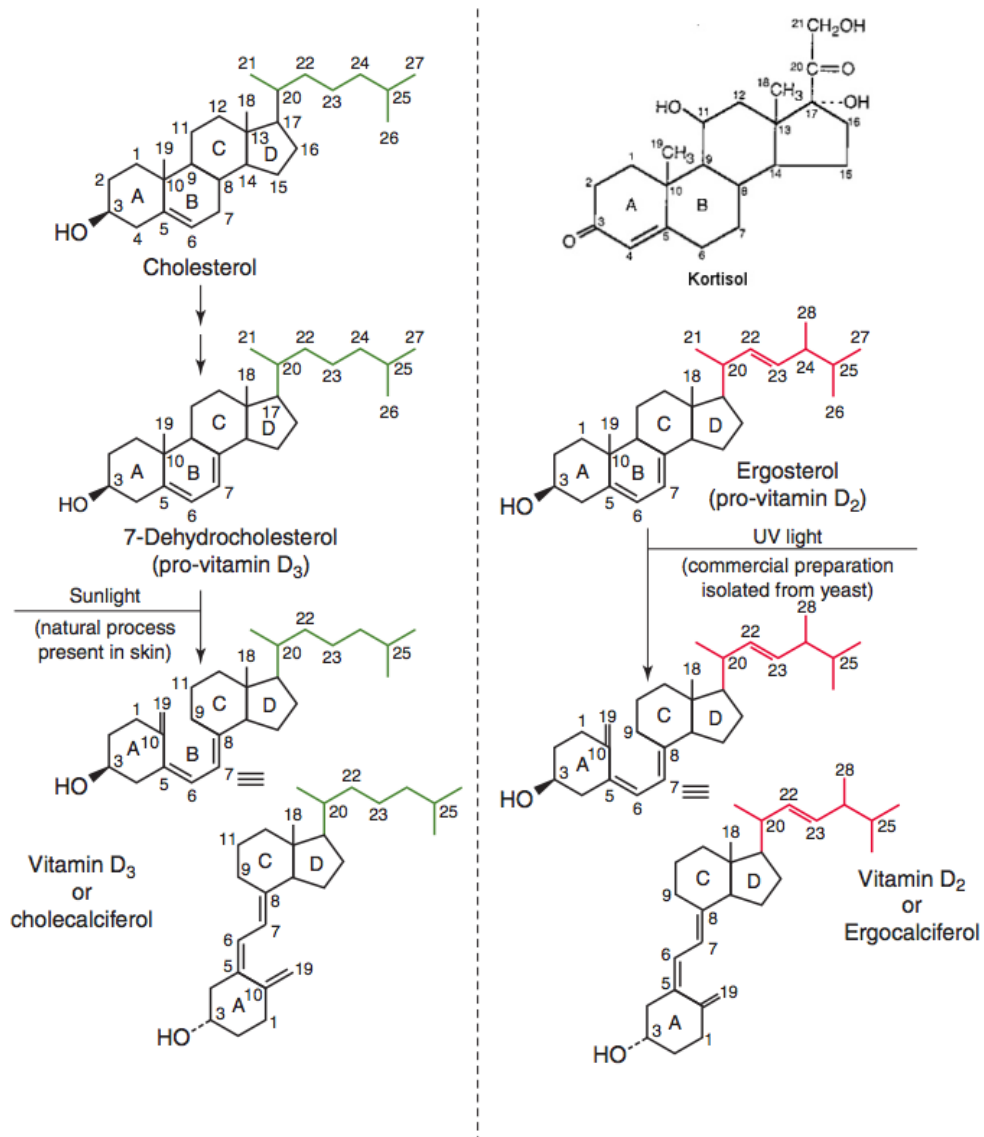
Avšak nativní forma těchto kalciferolů není dostatečně účinná a jejich aktivní forma vzniká až sekvenční hydroxylací v organismu.



Obrázek 1- Ergokalciferol



Obrázek 2 – Cholekalciferol



Obrázek 3 - Strukturální vztah vitamínu D₃ a vitamínu D₂ s jejich příslušnými provitamíny, cholesterolem a kortizolem (<http://vitamind.ucr.edu/about/>)

Syntéza biologicky aktivního metabolitu probíhá v lidském organismu dalšími dvěma procesy hydroxylace cholekalciferolu, aby se stal kalcidiolem a následně aktivním kalcitriolem.

V prvním kroku vzniká v kůži ze 7 – dehydrocholesterolu, který je štěpen ultrafialovým B (UVB) zářením (290 nm až 315 nm), previtamín D₃. Ten se dále v epidermis a dermis přemění na svůj izomer – cholekalciferol (vitamín D₃). Ale při dlouhodobé expozici UVB záření je previtamin D₃ převeden na neaktivní formy lumisterol a tachysterol a tím chrání organismus před toxicitou.

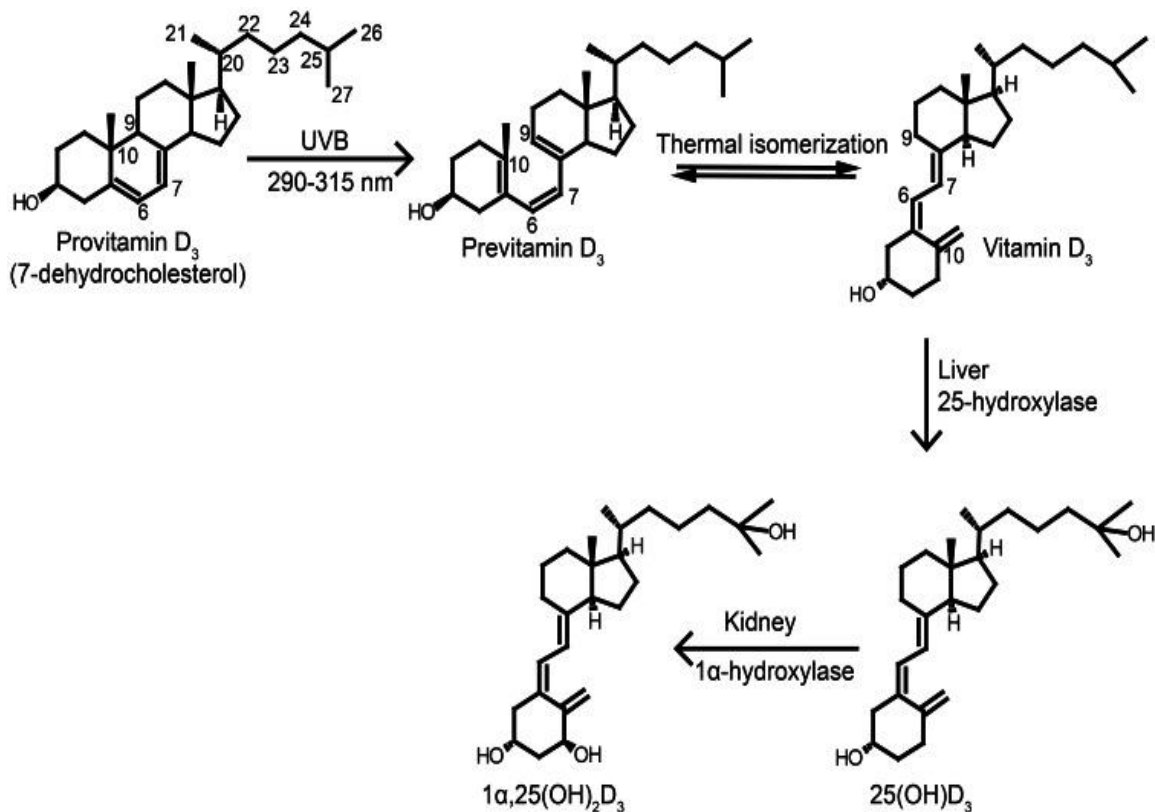
Cholekalciferol, který vznikl v kůži, je transportován krví díky vitamín D vázajícímu proteinu (DBP) do jater. Zatímco vitamín D, který přijmeme potravou, se absorbuje v tenkém střevě a je transportován do jater prostřednictvím chylomikronů a DBP. V jaterní tkáni dochází k jeho hydroxylaci na 25. uhlíku, která je katalyzovaná enzymem 25 – hydroxylázou. Touto reakcí dochází ke vzniku 25 - hydroxycholecalciferolu, neboli kalcidiolu. Regulace této jaterní hydroxylace je slabá, a čím více vitamínu D je přijímáno nebo syntetizováno, tím více kalcidiolu je vyráběno.

Kalcidiol je následně v ledvinách hydroxylován na 1. uhlíku, za katalýzy 1 α - hydroxylázou, na biologicky aktivní 1,25 - dihydroxycholecalciferol, neboli kalcitriol. Tato druhá hydroxylace probíhá jak v ledvinových proximálních tubulech, tak v mnoha dalších tkáních. 1 α – hydroxyláza se nachází například v kmenových buňkách, v placentě, v B a T lymfocytech, v makrofázích, v Langerhansových buňkách pankreatu, v kostní tkáni, v lymfatických uzlinách, nadledvinách, mozku, tlustém střevu, v epitelálních buňkách mléčné žlázy a prostaty a dalších buňkách a tkáních (Hewison et al., 2004). Tkáňová 1 α – hydroxyláza je nezávislá na sérové hladině vápníku a parathormonu. Na rozdíl od ledvin je její aktivita ovlivňována pouze nabídkou kalcidiolu.

Syntéza aktivního metabolitu je regulována hladinou parathormonu, vápníku a fosforu v krvi, proto přebytek kalcitriolu je oxidován a vyloučen z těla močí.

Kalcitriol vytvořený ledvinami je transportován krví k jeho cílové tkáni. Kalcitriol cirkulující v krvi proniká do buněk, prochází buněčnou membránou a cytoplasmou až do jádra, kde se váže na receptor vitamínu D (VDR), který je funkční v nejméně 38 tkání těla. VDR - vázaný kalcitriol se váže na receptory kyseliny retinové (RXR). RXR-VDR- kalcitriolový komplex se naváže na DNA v místech známých jako „vitamínem D regulované prvky“ (VDREs) a slouží jako nukleární transkripční faktor, indukující syntézu bílkovin a změnu genetické funkce. Ovlivňuje expresi až 500 genů z více než 20 tisíc genů lidského genomu. Geny, které kalcitriol ovlivňuje, následně regulují četné funkce buňky, jako je její proliferace, diferenciace, nebo apoptóza. VDR receptory se vyskytují například v enterocytech, osteoblastech, buňkách příštítných tělísek, buňkách imunitního systému a distálních renálních tubulárních buňkách. Jsou v podstatě přítomny ve většině tkání, včetně endotelu, cév hladkého svalstva a myokardu. V srdci jsou lokalizovány především v myocytech a fibroblastech (Haussler et al., 2011; Souberbielle, 2011; Palička, 2011).

Nejvíce prostudované metabolity vitamínu D jsou jaterní 25(OH)D₃ - kalcidiol a ledvinový 1,25(OH)₂D₃ - kalcitriol. Ke zjišťování krevních hodnot vitamínu D se standardně používá stanovení jaterního metabolitu 25(OH)D₃, přičemž ledvinový metabolit 1,25(OH)₂D₃, i při nízké hodnotě 25(OH)D₃, může zůstat v normálním rozmezí.



Obrázek 4 – Syntéza a aktivace vitamínu D (Jäpelt et al., 2013)

2.1.2 Kalcidiol a kalcitriol - jejich funkce a význam

Kalcidiol (25(OH)D₃ nebo 25D₃) je prehormon, který je v krvi vytvářen z cholekalciferolu. Jakmile je cholekalciferol vytvořen v kůži nebo přijat potravou, dochází k jeho transportu do jater, kde je metabolizován na kalcidiol.

Kalcidiol pomáhá udržovat hladinu vápníku v krvi a především slouží jako zásobní forma vitamínu D. Nízká koncentrace kalcidiolu v těhotenství má negativní vliv na mozek, nervy, imunitní systém a kostru plodu.

Jakmile je v játrech cholekalciferol přeměněn na kalcidiol, pokračuje jednou z dalších dvou cest. První cesta je tzv. prioritní. Dochází k ní v ledvinách, kde je z kalcidiolu tvořen kalcitriol. Touto cestou se ubírá většina vzniklého kalcidiolu pokud jsou zásoby vitamínu D nízké. Druhá cesta kalcidiolu vede do tkání. Všechny pozitivní účinky vitamínu D, které byly objeveny

a popsány v posledních deseti letech, jsou právě důsledkem této druhé cesty metabolismu vitamínu D.

Pokud je kalcidiolu nadbytek, zásoby vitamínu D jsou dostatečné a ledviny dostávají optimální množství kalcidiolu k udržení správné hladiny vápníku v krvi. Přebytké množství kalcidiolu se proto přesouvá přímo do buněk, které jsou schopny vytvořit svůj vlastní kalcitriol. Čím více kalcidiolu buňky dostanou, tím více kalcitriolu vyrobí (Cannell, 2006).

Kalcitriol (1,25(OH)₂D₃ nebo 1,25D₃) je tvořen z kalcidiolu v ledvinách a jiných tkáních. Je neaktivnějším steroidním hormonem odvozeným od cholekalciferolu a někdy je popisován jako aktivní forma vitamínu D.

Kalcitriol zvyšuje vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě a tím zajišťuje jejich zvýšený přísun z potravy. Proto prioritou kalcidiolu je putovat do ledvin, kde se vytvoří dostatečné množství kalcitriolu k regulaci hladiny vápníku v krvi.

Kalcitriol však také dokáže část vylučovaného vápníku a fosforu vrátit zpět do krve. Proto, je-li vitamínu D nadbytek, je obsah vápníku a fosforu v krvi vysoký a tento stav hypervitaminózy se může projevit selháním ledvin.

K poruchám v hospodaření s vápníkem nemusí dojít pouze při nedostatku vitamínu D, ale i poruchou v tvorbě kalcitriolu v ledvinách. K tomuto stavu může dojít například při chronickém selhání ledvin.

2.1.3 Zdroje vitamínu D

Za normálních okolností se cholekalciferol tvoří v kůži působením slunečního záření z provitamínu 7 - dehydrocholesterolu. Ultrafialové záření štěpí B jádro sloučeniny za vzniku cholekalciferolu. V potravinách se cholekalciferol nachází zejména v rybím tuku. Nejbohatším zdrojem je olej z tresčích jater, méně ho obsahuje tuk z lososa, makrely nebo sardinek. Mezi další známé zdroje patří játra, vaječný žloutek, mléko a mléčné produkty, obiloviny, margarín, mouka a pomerančová šťáva. Potravinové zdroje vitamínu D₂ jsou velmi omezené. Hřiby jsou jedním z mála významných zdrojů vitamínu

D2, nicméně mléko dojníc obsahuje významné, ačkoliv nízké množství vitamínu D2, které by mělo pocházet z trávy a sena. Obsah vitamínu D ve vybraných potravinách je uveden v tabulce 2 (Souberbielle, 2011; Ovesen et al., 2003; Jäpelt et al., 2013).

Nejpřirozenější cestou zvýšení hladiny vitamínu D v těle, je vystavení kůže působení UVB záření. Syntéza vitamínu D v kůži působením slunečního záření závisí na době expozice, ročním období, denní době, zeměpisné šířce, pigmentaci kůže a věku.

Nejvyšší množství cholekalciferolu v kůži se tvoří, pokud je slunce vysoko na obloze, kůže není chráněna oděvem a není za sklem. Sklo totiž blokuje všechny paprsky UVB záření a tím zabraňuje tvorbě vitamínu D v těle. Také ochranné prostředky, obsahující sluneční ochranný faktor (SPF), snižují průnik ultrafialového záření. Například ochranný faktor SPF 8 snižuje průnik ultrafialového záření o 95 %, SPF 15 dokonce až o 98 % (Haroon et al., 2010).

Studie ukazují, že v létě při opalování, když kůže pouze jemně zrudne, dochází k tvorbě 10 000 až 50 000 IU vitamínu D. Michael Holick, profesor z Bostonské university, uvádí v průměru 20 000 IU. To znamená, že několik minut na slunci vede k vzniku 100 násobně většího množství vitamínu D, než je oficiálně stanovená doporučená denní dávka (Cannell, 2006).

Pro účely získávání vitamínu D není rozhodně vhodná návštěva solária, a to vzhledem k jeho známým nežádoucím účinkům, jako je například zvyšující se riziko vzniku melanomu bez závislosti na dávce záření.

Na druhé straně má kůže také schopnost zabránit vzniku toxického předávkování. Jakmile se jednou vytvoří přibližně 20 000 IU vitamínu D, tak ultrafialové světlo, které stimulovalo jeho produkci, ji nyní tlumí. Díky tomu je tedy dosaženo rovnovážného stavu a zabráněno, aby se v kůži vytvořilo nadměrné množství vitamínu D. Proto nikdy nebylo popsáno předávkování vitamínem D, který byl vytvořen slunečním zářením, ale pouze při perorálním podávání (Cannell, 2006).

Obsah vitamínu D ve 100g potravin			
Potravina	(IU)	Potravina	(IU)
Úhoř uzený	3600	Olej z tresčích jater	20000
Sleď	1068	rybí tuk	12000
Losos	652	Hřib	124
Sardinka	430	Žloutek	80 - 120
Ústřice	400	Žampiony	78
Tuňák	240	Kuřecí játra	52
Pstruh	200	Gouda 45 %	50
Makrela	160	Máslo	50
Okoun	144	Hovězí játra	45
Kapr	108	Ementál 45%	44
Štika	80	Šlehačka	44
Lín	72	Telecí játra	20

Tabulka 2 – Obsah vitamínu D v potravinách (Souberbielle, 2011, Ovesen et al., 2003)

2.1.4 Denní potřebné množství vitamínu D

Průměrná denní potřebná dávka vitamínu D je 10 mikrogramů, což je v přepočtu na mezinárodní jednotky 400 IU vitamínu D. Toto množství se obvykle podává preventivně a u těhotných a kojících žen bývá tato dávka vyšší (Cannell, 2006). Doporučené denní dávky vitamínu D podle věku jsou uvedeny v tabulce 3.

Na základě současných výzkumů je doporučováno, především u starších lidí, denní doplňování vápníku přibližně o 1 200 mg/den a udržování stálé hladiny vitamínu D na úrovni alespoň 75 nmol/l. Ideální hladina je vyšší než 100 nmol/l (Haroon et al., 2010). Jako obecné pravidlo platí, že každých 100 IU vitamínu D zvyšuje hladinu kalcidiolu o 1 nmol/ml (Lee et al. 2008).

Doporučené dávky vitamínu D				
	Celková populace		Riziková populace	
Věk	DDD(IU/den)	Horní limit (IU/den)	DDD(IU/den)	Horní limit (IU/den)
<i>Děti</i>				
0-6 měsíců	400	1000	400-1000	2000
6-12 měsíců	400	1500	400-1000	2000
1-3 roky	600	2500	600-1000	4000
4-8 let	600	3000	600-1000	4000
9-18 let	600	4000	600-1000	4000
<i>Dospělí</i>				
19-70 let	600	4000	1500-2000	10000
>70 let	800	4000	1500-2000	10000
<i>Těhotné</i>				
14-18 let	600	4000	600-1000	4000
19-50 let	600	4000	1500-2000	10000
<i>Kojící</i>				
14-18 let	600	4000	600-1000	4000
19-50 let	600	4000	1500-2000	10000

Tabulka 3 – Doporučené denní dávky vitamínu D (Holick et al., 2011)

2.1.5 Nedostatek a nadbytek vitamínu D

V první řadě je vitamín D spojován především s kostním zdravím. Je dobře známo, že nedostatek vitamínu D se projeví změknutím kostí v důsledku ztráty a nedostatečného vstřebávání vápníku a fosfátu. Tento stav se u dětí projevuje jako křivice neboli rachitis. U dospělých se pak projevuje jako osteomalacie, která je klasickou nemocí nedostatku vitamínu D a je spojena s řadou komplikací pohybového aparátu. Jsou to například kostní deformity, bolesti kostí, zad a zlomeniny. Popsaná onemocnění nejsou důsledkem přímého nedostatku vitamínu D, ale poruch v hospodaření s vápníkem a fosforem. Nedostatek vitamínu D se také projevuje zvýšenou kazivostí zubů.

Hladina kalcidiolu se přímo vztahuje k hustotě kostních minerálů, proto při zvýšení jeho hladiny od průměru o 50 - 80 nmol/l se zvyšuje vstřebávání vápníku o 45 - 65 %. Většina odborníků se domnívá, že nedostatek vitamínu D by měl být definován jako hladina pod 75 nmol/l (Haroon et al., 2010).

Nedostatek vitamínu D byl také prokázán u dalších vážných onemocnění, protože odpovídající hladina vitamínu D je důležitá pro optimální funkci mnoha orgánů a tkání v celém těle, včetně kardiovaskulárního systému.

Dle nových výzkumů byl nedostatek vitamínu D prokázán například u pacientů se selháním ledvin a rovněž u pacientů s cukrovkou. I lidé trpící rakovinou a lidé s roztroušenou sklerózou a osteoporózou mají těžký nedostatek vitamínu D.

K nízké hladině vitamínu D přispívá řada rizikových faktorů, ke kterým patří především vyšší věk, nedostatečný pobyt na slunečním záření, tmavá pigmentace kůže, zimní období, zamořené ovzduší, nevhodná strava, kouření, obezita, fyzická nečinnost, genetické faktory, malabsorpce, renální a hepatální onemocnění a z léků pak antikonvulziva, antivirové látky, glukokortikoidy a některá antiepileptika.

Vysoké dávky vitamínu D jsou toxické, k předávkování vitamínem D může dojít pouze z orálního příjmu, nikdy ne z častého slunění. V akutní fázi předávkování byly u postižených pozorovány srdeční arytmie, křeče, zvracení, bolesti hlavy, polyurie a žíznivost. Ve vysokých dávkách vitamín D také narušuje metabolismus vápníku a fosforu. To vede k hyperkalcémii a může skončit i smrtí (Hlúbik et al., 2008).

2.2 Kardiovaskulární systém a vitamín D

První poznatky o vztahu vitamínu D a kardiovaskulárních onemocnění byly publikovány už před 30 lety. Scragg et al. (1990) se ve své studii zabýval vyšším sezonním výskytem kardiovaskulárních nemocí v zimních měsících. Tyto výsledky pak dali do souvislosti s nižším působením slunečního záření a tím způsobenou sníženou tvorbou vitamínu D.

Rostoucí množství důkazů ze studií naznačuje souvislost mezi nedostatkem vitamínu D a mnoha kardiovaskulárních chorob, jako jsou například hypertenze, periferní cévní onemocnění, diabetes mellitus, hypertrofie myokardu, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání a ateroskleróza.

Vitamín D se podílí na regulaci krevního tlaku, regulaci hladiny glukózy v krvi, regulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a regulaci hemokoagulace a omezení zánětlivých procesů (Guessous et al., 2011).

Anderson et al. (2010) ve studii popsal významný vztah mezi sérovou hladinou vitamínu D a srdečním selháním, infarktem myokardu, onemocněním koronárních arterií a cévní mozkovou příhodou. V letech 2000 - 2009 pozorovali 41 497 pacientů, kteří byli rozděleni podle pohlaví a věku do tří skupin podle sérové hladiny kalcidiolu: normální hladina > 30 ng/ml, nízká hladina od 16 do 30 ng/ml a velmi nízká hladina ≤ 15 ng/ml. Z celkového počtu pacientů mělo 36 % normální hladiny kalcidiolu, 47 % nízké hladiny a 17 % velmi nízké hladiny. U pacientů s nízkou hladinou kalcidiolu byl prokázán zvýšený výskyt hypertenze (30 % relativní a 12 % absolutní) a diabetes (90 % relativní a 14 % absolutní) ve srovnání se skupinou s hladinami normálními. Významné výsledky byly u skupiny pacientů ve věku ≥ 50 let a nízkou hladinou kalcidiolu, u nichž byl prokázán zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění (tabulka 4).

Kardiovaskulární onemocnění	Hladiny kalcidiolu (ng/ml)		
	≤15	16–30	>30
Ischemická choroba srdeční	25.1%	19.7%	17.5%
Selhání srdce	19.2%	12.3%	10.1%
Fibrilace síní	11.8%	9.6%	9.2%
Periferní cévní onemocnění	6.3%	4.2%	3.8%
Infarkt myokardu	5.8%	3.8%	3.2%
Mrtvice	5.9%	4.2%	3.9%

Tabulka 4 - Výskyt kardiovaskulárních onemocnění u pacientů ve věku ≥ 50 let (Anderson et al., 2010)

Patologie	Navrhovaný mechanismus účinku
<i>Hypertenzní choroba cév</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšení intracelulární vápníku vede ke snížení aktivity reninu • Kalcitriol - potlačení genu reninu v promotoru • Změna citlivosti cévních hladkých svalových buněk
<i>Periferní cévní onemocnění</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená kalcifikace
<i>Diabetes mellitus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • imunomodulační účinky snížením tumor nekrotizující faktor-α, parathormonu a interleukin-10 • Snížení exprese receptorů inzulínu, což vede k periferní rezistenci inzulínu • Účinek na intracelulární hladiny vápníku vede ke snížení sekrece inzulínu
<i>Ischemická choroba srdeční</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nepřímý vliv modifikací rizikových faktorů • Změna funkce endotelu • Zvýšení koronární kalcifikace
<i>Selhání srdce</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Přímý vliv na myokardiální kontraktilitu • Regulace mozkový natriuretických peptidů sekrece • Snížení hypertrofie levé komory s účinky na extracelulární remodelaci • Regulace zánětlivých cytokinů • Sekundární hyperparatyreóza, což vede k vazodilataci a pozitivní inotropní stimulaci

Tabulka 5 - Potenciální mechanismy, pomocí kterých nedostatek vitamínu D může mít vliv na kardiovaskulární onemocnění (Reddy Vanga et al., 2010)

V současnosti je nedostatek vitamínu D intenzivně diskutován ve vztahu ke kardiovaskulárním komplikacím při selhání ledvin. Chronické onemocnění

ledvin bývá někdy charakterizováno jako stav se sníženou aktivací VDR receptoru. Příčinou je nedostatek vitamínu D, ke kterému se ještě přidává neschopnost hydroxylace v selhaných ledvinách. Zde je aktivní vitamín D velmi častou součástí farmakoterapie, ale není pochyb, že při jeho užívání může nastat ukládání vápníku v cévách a i v jiných orgánech.

Wolf et al. (2007), provedl studii u 825 pacientů začínajících dialýzu v USA. Normální hladinu kalcidiolu (75 nmol/l) v krvi mělo 22 % z nich, 18 % mělo těžký nedostatek ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 25 \text{ nmol / l}$) a zbylých 60 % mělo hladiny v intervalu 25 - 75 nmol/l. Sto sedmdesát pět pacientů zemřelo během prvních 90 dnů po zahájení dialyzační léčby. Skupina pacientů s nejnižšími hodnotami kalcidiolu ($< 25 \text{ nmol/l}$) měla 1,6 krát vyšší riziko úmrtí než kontrolní skupina s normální hladinou kalcidiolu v krvi. Skupina pacientů, kteří měli hladiny kalcidiolu v intervalu 25 - 75 nmol/l, měla 1,3 krát vyšší riziko úmrtí než skupina s normální hodnotou vitamínu D.

2.2.1 Vitamín D a hypertrofie myokardu, srdeční selhání

VDR receptor je přítomen téměř ve všech tkáních, včetně kardiomyocytů a endoteliálních buněk. V experimentu na zvířatech bylo prokázáno, že zvířata s nedostatkem vitamínu D mají vyšší krevní tlak a při zablokování receptorů pro vitamín D dochází k rozvoji hypertrofie levé komory srdeční a později k srdečnímu selhání (Manson, 2010).

V klinické medicíně je známá podobná situace u pacientů s renálním selháním. Nemocní mají nízkou hladinu vitamínu D a často u nich také dochází k hypertrofii myokardu a diastolickému srdečnímu selhání. U těchto pacientů bývá také častější rozvoj aterosklerózy a vaskulární kalcifikace (Manson, 2010).

Liu et al. (2011) prezentoval výsledky studie u nemocných s mírným, až středně těžkým srdečním selháním ve vztahu k vitamínu D. Sledovali 548 pacientů, u kterých bylo prokázáno, že nízká koncentrace vitamínu D v séru je spojena s vyšší hladinou C- reaktivního proteinu v krvi a tím provázena horší

prognózou. Naopak vyšší hladiny vitamínu D v séru vedly k statisticky nižší mortalitě. Ve výsledku bylo uvedeno, že v praxi je třeba stanovit koncentraci vitamínu D u pacientů se srdečním selháním a při nízkých hladinách podávat nemocným vitamín D jak ve stravě, tak i jako medikaci.

2.2.2 Vitamín D a infarkt myokardu

Giovanucet et al. (2008) ve své studii prokázal, že pacienti s hladinou kalcidiolu nižší než 37,5 nmol / l mají více jak dvojnásobné riziko vzniku infarktu myokardu oproti nemocným s hladinami kalcidiolu vyššími než 75 nmol/l. V této studii výzkumníci sledovali 18 225 mužů ve věku 40 - 75 let, kteří na začátku neměli žádné známky kardiovaskulárního onemocnění. Během 10 let sledování 454 z nich prodělalo infarkt myokardu.

2.2.3 Vitamín D a hypertenze

Vliv vitamínu D byl prokázán také u rozvoje hypertenze, která je hlavním rizikový faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. Ve studii Forman et al. (2010) prokázal, že nedostatek vitamínu D v krvi představuje vysoké riziko vzniku hypertenze u obou pohlaví. Vitamín D snižuje expresi genu pro renin a výsledkem jeho působení je snížená syntéza reninu a snížená aktivita systému renin - angiotensin - aldosteron (RAAS). Při nedostatku vitamínu D tedy dochází ke zvýšení stimulace aktivity systému RAAS a tím k hypertrofii hladkého svalstva cévní stěny a zvýšení krevního tlaku. Ve studii, která se zabývala sledováním ovlivnění krevního tlaku vitamínem D u pacientů s diabetem II. typu, došlo ke snížení systolického tlaku o 14 mmHg a výrazné úpravě endoteliální funkce při podávání 100 000 IU vitamínu D. Současně s poklesem tlaku došlo také ke zlepšení perfúze předloktí (Lavie et al. 2011).

Krause et al., provedl studii 18 pacientů s mírnou hypertenzí, kteří byli vystaveni UVB nebo UVA záření 3 krát týdně po dobu 6 týdnů. V této studii zjistil, že ve skupině pacientů, kteří byli vystaveni UVB záření, došlo k 162 %

nárůstu hladiny kalcidiolu v plazmě a poklesu systolického i diastolického krevního tlaku o 6 mmHg. U skupiny vystavené UVA záření nebyla prokázána žádná změna krevního tlaku, protože expozice UVA záření neprodukuje vitamin D (Ullah et al., 2010).

V randomizované studii, ženy ve věku > 70 let s hladinami kalcidiolu < 20 ng / ml užívaly doplnění vápníku s 1 200 mg / den nebo doplnění vápníku 1 200 mg/den a navíc k tomu vitamin D (cholecalciferol) 800 IU/den. Během 8 týdnů léčby, bylo prokázáno snížení systolického krevního tlaku v průměru o 13 mmHg u skupiny žen, které užívali vitamín D v kombinaci s vápníkem (Reddy Vanga et al., 2010).

V další studii, která se zabývala hodnocením vlivu opalování na krevní tlak, bylo dokázáno, že při slunění 3 krát týdně po dobu 3 měsíců došlo ke zvýšení hladiny kalcidiolu téměř o 200 % a tím k snížení systolického i diastolického tlaku o 6 mmHg (Lavie et al. 2011).

Bylo prokázáno, že snížení systolického tlaku krve o 12 mmHg po dobu 10 let zabrání jednomu kardiovaskulárnímu úmrtí pro každých 11 léčených nemocných s hypertenzí (Perušičová, 2012).

Kota et al. (2011) se pokusil ověřit hypotézu, že nedostatek vitamínu D a obezita jsou spojeny se zvýšenou aktivitou RAAS systému. Ve své studii prokázal, že nedostatek vitamínu D a obezita jsou spojeny se zvýšenou stimulací aktivity RAAS a tím s výskytem hypertenze.

Studie se účastnilo celkem 50 obézních pacientů s hypertenzí (muži:ženy - 32:18). Průměrný věk pacientů byl $49,5 \pm 7,8$ let, průměrný BMI $28,3 \pm 3,4$ kg/m² a průměrná koncentrace kalcidiolu $18,5 \pm 6,4$ ng/ml. Průměrná hodnota systolického krevního tlaku byla $162,4 \pm 20,2$ mmHg a diastolický krevní tlak byl $100,2 \pm 11,2$ mmHg. Hodnoty systolického i diastolického tlaku byly významně vyšší u osob s nižšími hladinami kalcidiolu v krvi. Krevní tlak byl také vyšší u osob s vysokým BMI, ale tyto výsledky nebyly statisticky tolik významné. Konkrétní hodnoty krevních tlaků v závislosti na hladinách kalcidiolu a BMI jsou uvedeny v tabulce 6.

Krevní tlak	Hladiny kalcidiolu (ng/ml)		
	< 20	20 - 29	≥30
Systolický krevní tlak	173.7 ± 18.8	156.6 ± 18.5	149.2±18,1
Diastolický krevní tlak	108.1 ± 11.8	99.1 ± 11.6	93.3±11.1
Střední arteriální tlak	195 ± 22.2	175 ± 21.7	168±20.7
Krevní tlak	BMI (kg/m ²)		
	< 20	20 - 29	≥30
Systolický krevní tlak	163.4 ± 19.2	155.6 ± 18.8	151.3 ± 18.1
Diastolický krevní tlak	103.1 ± 11.7	99.8 ± 11.3	95.6 ± 11.2
Střední arteriální tlak	170 ± 20.8	174 ± 21.2	183 ± 21.9

Tabulka 6 – Hodnoty krevního tlaku v závislosti na hladinách kalcidiolu a BMI (Kota, 2011)

2.2.4 Vitamín D a rizikové faktory aterosklerózy

Z mnoha poznatků plyne, že vitamín D ovlivňuje výskyt aterosklerózy. Nízké hladiny vitamínu D jsou spojené s tradičními rizikovými faktory aterosklerózy, jako je hypertenze, obezita, dyslipidémie, diabetes mellitus atd.

Ateroskleróza je zánětlivé onemocnění a tento zánět hraje hlavní roli u kardiovaskulárních příhod. Nízká hladina kalcidiolu a zvýšená hladina parathormonu zvyšuje riziko tohoto zánětu, o čemž svědčí zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu. Vitamín D je spojován se sníženou produkcí prozánětlivých cytokinů (například tumor nekrotizujícího faktoru TNF- α a interleukinu IL-6, které urychlují proces aterosklerózy) a zvýšenou produkcí protizánětlivých cytokinů (interleukin IL-10). Studie ukázaly, že podání kalcitriolu při nedostatku vitamínu D vede k poklesu zánětlivých biomarkerů například C-reaktivního proteinu, TNF- α a IL-6 (Lavie et al., 2011; Goleniewska et al., 2013).

Aktivace VDR receptoru brání vzniku aterosklerózy. Pozitivně zasahuje do imunitních dějů, které jsou spojovány se vznikem aterosklerotické léze. Dostatečné hladiny vitamínu D v krvi chrání proti ateroskleróze a vaskulární

kalcifikaci svým inhibičním účinkem na cévní proliferaci buněk hladkého svalstva. Poškození cévní stěny je následováno imunitní odpovědí, při které T-lymfocyty a makrofágy způsobí tvorbu aterosklerotického plátu v tepnách. Průběh zánětu je určován poměrem mezi dvěma skupinami pomocných T-lymfocytů, tj. Th1 a Th2 lymfocyty. Převaha interferonu gamma (IFN- γ) a interleukinu IL-12 vede k aktivaci Th1 lymfocytů, které mají proaterogenní vlastnosti. Th2 lymfocyty mají opačné vlastnosti a jsou aktivovány interleukinem IL-4 a interleukinem IL-10. Th2 odpověď je vlivem vitamínu D podpořena, protože lymfocyty v prostředí kalcitriolu zvyšují produkci interleukinů IL-4, IL-5 a IL-10. Naopak Th1 odpověď je vitamínem D přímo oslabena, protože vlivem kalcitriolu lymfocyty nejsou schopny produkovat cytokiny – IL-2 a INF- γ (Goleniewska et al., 2013; Brewer et al., 2011; Sochorova et al., 2007).

Ze systémových rizikových faktorů aterosklerózy ovlivňuje vitamín D systém RAAS, který může vést k poškození endotelu. Aterosklerotický plát může prasknout a jeho obsah se dostává do kontaktu s krví. Vnitřek plátu je silně trombogenní a aktivuje zevní koagulační kaskádu. Vitamín D má příznivý efekt na rovnováhu přirozených koagulačních a antikoagulačních faktorů. Aktivace VDR má antitrombotický efekt, snižuje agregaci destiček a expresi tkáňového faktoru, zvyšuje koncentraci antitrombinu, čímž se zamezí trombóze (Goleniewska et al., 2013; Brewer et al., 2011).

2.2.5 Vitamín D a hyperparathyroidismus

Chronický nedostatek vitamínu D může způsobit i rozvoj sekundárního hyperparathyroidismu, což může přispívat k dalšímu zvýšení kardiovaskulárního rizika.

Práh pro zvýšení hladiny parathormonu (PTH) je hladina kalcidiolu, která je nižší než 30 ng/ml. Při dalším snížení hladiny kalcidiolu se úměrně k tomu zvýší hladina PTH tak, aby byla udržena celková hladina vápníku v krvi. Nedostatek vitamínu D tedy snižuje střevní vstřebávání vápníku o více než 50 %. V tomto případě pokles hladiny vápníku v séru spustí uvolnění PTH, který rychle upravuje hladinu vápníku jeho mobilizací z kostí (Lee et al., 2008).

Zvýšená hladina PTH je také spojena se zvýšením krevního tlaku a kontraktilitou myokardu, která nakonec může vést i k hypertrofii, apoptóze a fibróze levé komory srdeční. Dále nedostatek vitamínu D a s tím spojené zvýšení PTH hladiny zvyšují riziko kalcifikací srdečních chlopní, mitrálního anulu či myokardu, a to zvláště u pacientů se středně těžkým nebo závažným chronickým onemocněním ledvin.

2.2.6 Diabetes mellitus a vitamín D

Vitamín D má i své jisté místo v patogenezi diabetes mellitus I. i II. typu. Nedostatek vitamínu D je častý u pacientů s diabetem typu II, proto pacienti s diabetem mají zvýšenou míru kardiovaskulárních příhod. Z dosavadních studií se zdá, že nedostatek vitamínu D poškozuje sekreci inzulínu anebo citlivost tkání na inzulín. Vliv vitamínu D na sekreci inzulínu by mohl být způsoben změnou koncentrace vápníku v beta - buňkách pankreatu anebo cestou parathormonu (Palička, 2011).

Ve studii provedené na souboru více než 10 000 finských dětí po dobu 30 let, bylo prokázáno, že podávání vitamínu D v dávkách 2000 IU během prvního roku života dětí vedlo ke snížení rizika diabetes mellitus I. typu o 78 % (Hypponen et al. 2001). Toto pozorování bylo následně potvrzeno i dalšími studiiemi z Velké Británie.

Jedna z dalších studií provedená v Anglii uvádí, že denní příjem vitamínu D vyšší než 800 IU snižuje riziko diabetu II. typu téměř o jednu třetinu. Účelem této studie bylo zkoumat vztah mezi hladinami vitamínu D a vápníku v krvi a rizikem diabetu II. typu. Pittas et al. (2006) sledoval 83 779 žen, které neměly v anamnéze diabetes, kardiovaskulární choroby a rakovinu. Během 20 let sledování zaznamenali 4 843 případů výskytu diabetes mellitus II. typu. Kombinovaný denní příjem vyšší než 1200 mg vápníku a 800 IU vitamínu D byl spojen s 33 % nižším rizikem diabetu ve srovnání s příjmem nižším než 600 mg vápníku a 400 IU vitamínu D.

V 6 měsíční studii bylo 81 jihoasijským ženám s inzulínovou rezistencí podáváno 1000 IU vitamínu D denně, což vedlo k snížení inzulínové rezistence a zlepšila se také citlivost na inzulín (Lavie et al. 2011).

2.2.7 Vitamín D a imunitní systém

Nedostatek vitamínu D má také důležitý vliv na imunitní systém, kterým ovlivňuje rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Kalcitriol ovlivňuje především mechanismy vrozené imunitní reakce, ale i adaptivní imunitní systém. Produkovaný kalcitriol ovlivňuje zejména antigen prezentující buňky, tj. monocyty, makrofágy a dendritické buňky. Inhibuje diferenciaci, maturaci a imunostimulační kapacitu dendritických buněk snížením exprese molekul MHC třídy II, které jsou zodpovědné za prezentaci antigenu T lymfocytům. Účinky kalcitriolu na buňky imunitního systému jsou uvedeny v tabulce 7. Současně zvyšuje proliferaci monocytů, jejich fagocytární a chemotaktickou kapacitu a zvyšuje maturaci fagozomů (Lee, 2011; Sochorová et al., 2007; Palička, 2011).

Bylo prokázáno, že lidé s nedostatkem vitamínu D jsou více ohroženi autoimunitními onemocněními. Za autoimunitní onemocnění je dnes částečně považována i ateroskleróza, u níž vitamín D svým imunosupresivním účinkem tlumí zánětlivou reakci probíhající ve stádiu aterosklerózy. Dále například zvýšený příjem vitamínu D snižuje riziko výskytu roztroušené sklerózy o více než 40%. Další souvislost byla zjištěna u diabetes mellitus I. typu, kdy nedostatek vitamínu D zvyšuje riziko diabetu u dětí a jeho doplnění toto riziko snižuje. Pro léčbu těchto onemocnění se jeví jako vhodný lék kalcitriol, ale problémem při jeho podávání je současný výskyt hyperkalcemie (Sochorová et al., 2007).

Vitamín D působí i v regulaci protiinfekční a protinádorové imunity a je důležitý zejména u mykobakteriálních infekcí. Imunitní reakce je zahájena rozpoznáním mykobakterie pomocí makrofágů. Součástí reakce je zvýšená exprese 1 - hydroxylázy a jaderného VDR receptoru. Tím se zvýší produkce

kalcitriolu a citlivost makrofágů. Vazba kalcitriolu na VDR receptor indukuje expresi cathelicidinu, který se vyznačuje přímou mikrobicidní aktivitou a je schopen likvidovat mykobakteria. Přitom působí jako chemokin a ovlivňuje migraci lymfocytů do místa infekce.

Účinky kalcitriolu na buňky imunitního systému		
Efekt	Cílové buňky	Důsledek
snížená exprese MHC II. třídy	MA, MO, DC	nedostatečná stimulace T lym
snížená exprese kostimul. molekul	MA, MO, DC	nedostatečná stimulace T lym
snížená produkce IL-12	MA, MO, DC	inhibice Th1 odpovědi
zvýšená produkce IL-10	MA, MO, DC, T lym	podpora Th2 odpovědi
snížená produkce IL-2	T lym	snížená účinnost Th1 odpovědi
snížená produkce IFN- γ	Lymf	snížená účinnost Th1 odpovědi
zvýšená produkce IL-4 a IL-5	T lymf	podpora Th2 odpovědi
makrofág (MA); monocyty (MO); dendritické buňky (DC); T lymfocyty (T lym)		

Tabulka 7 – Účinky kalcitriolu na buňky imunitního systému (Sochorová et al., 2007)

2.2.8 Studie kardiovaskulárních příhod

Kim et al. (2008) provedli průřezovou studii prevalence hypovitaminózy D u kardiovaskulárních onemocnění s využitím dat z výzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2001-2004. Pro výzkum bylo vybráno 8 351 dospělých s kardiovaskulárním onemocněním. Jejichž průměrná hladina kalcidiolu byla 24,3 ng/ml a prevalence hypovitaminózy D byla celkově 74 %, z toho pro bílou rasu 68 % pro černochoy 97 % a 88 % pro Hispánce.

Výsledky sérové koncentrace kalcidiolu byly rozděleny do 3 skupin (≥ 30 ng/ml, 20 - 29 ng/ml a < 20 ng/ml). Hypovitaminóza D byla definována jako hladina kalcidiolu < 30 ng/ml.

Bylo prokázáno, že u pacientů s nižší hladinou kalcidiolu v krvi se zvyšuje zátěž na kardiovaskulární onemocnění (tabulka 8).

Kardiovaskulární onemocnění	Hladiny kalcidiolu (ng / ml)		
	≥ 30	20 - 29	< 20
Ischemická choroba srdeční	5.3%	6.7%	7.3%
Selhání srdce	1.5%	2.4%	3.2%
Mrtvice	2.5%	2.0%	7.7%
Onemocnění periferních tepen	3.6%	5.0%	7.7%

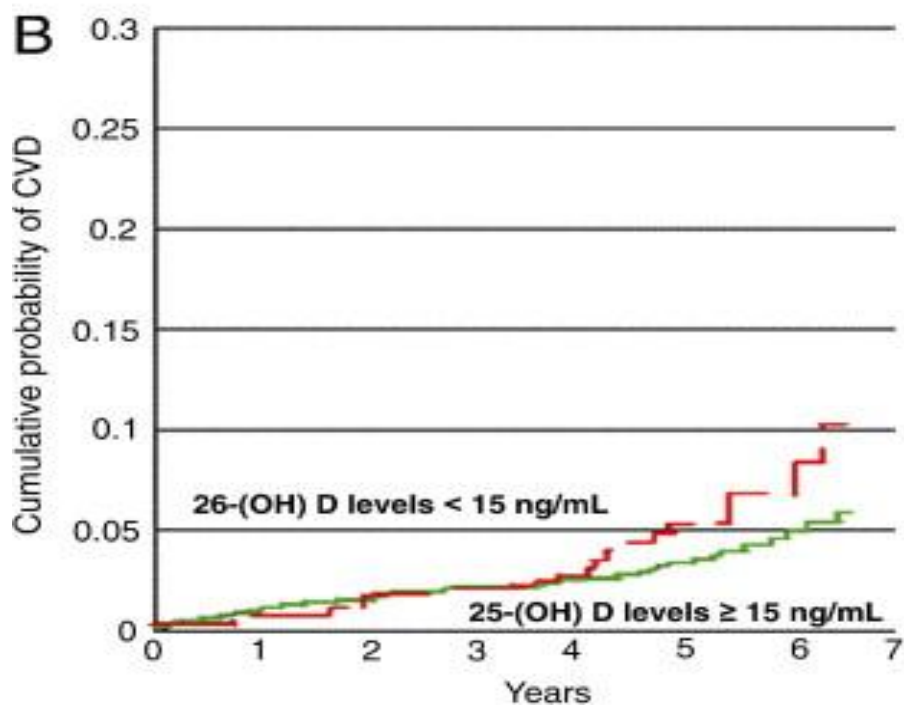
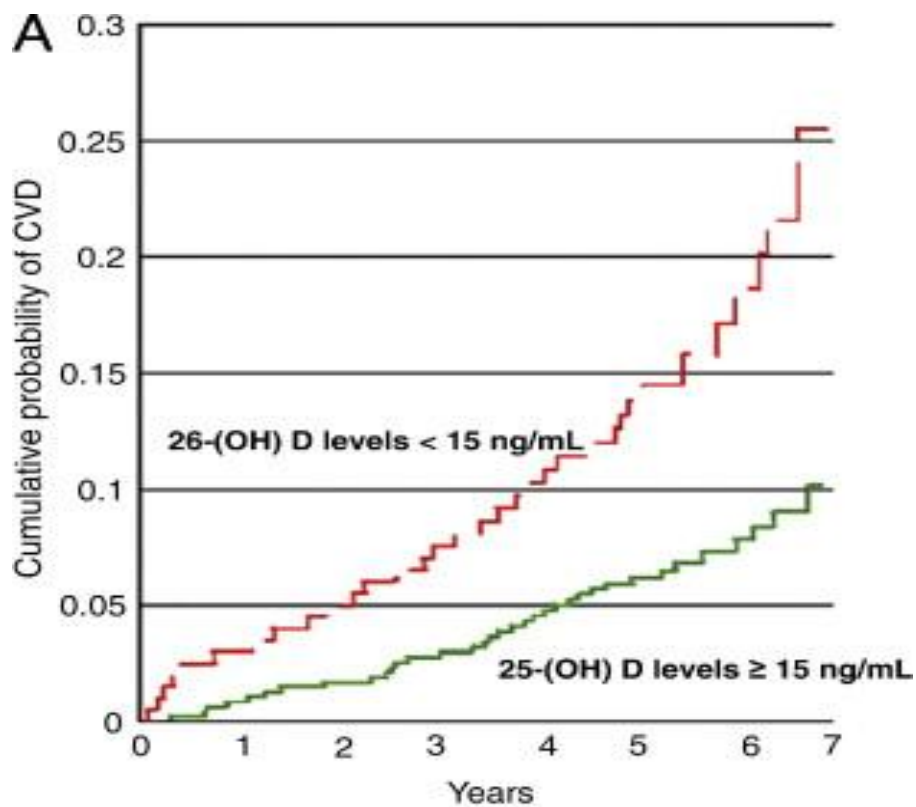
Tabulka 8 – Zatížení kardiovaskulárních onemocnění podle sérových hladin kalcidiolu (Kim et al., 2008)

Wang et al. (2008) ve své studii sledovali 1 739 účastníků Framinghamské studie bez předchozího kardiovaskulárního onemocnění. Výzkumníci pozorovali vztah mezi sérovými hladinami kalcidiolu a rizikem výskytu první kardiovaskulární příhody.

Sérové hladiny kalcidiolu rozdělili do dvou stupňů nedostatku: hladiny kalcidiolu < 15 ng/ml a hladiny kalcidiolu < 10 ng/ml. Celkově 28 % jedinců mělo sérové hladiny kalcidiolu < 15 ng/ml, a 9 % mělo hladiny <10 ng/ml.

Při průměrné době sledování 5,4 roků se u 120 pacientů vyvinuly první kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání, apod.). Výskyt kardiovaskulárních onemocnění byl přibližně dvakrát vyšší u pacientů s hladinami kalcidiolu < 15 ng/ml než u těch, kteří měli hladiny ≥ 15 ng / ml. Nejvyšší míra kardiovaskulárních onemocnění byla pozorována u pacientů s vysokým krevním tlakem a zároveň nedostatkem vitamínu D, což můžeme vidět v grafickém zpracování na obrázku 5.

Výsledky této studie naznačují, že středně těžký až těžký nedostatkem vitamínu D je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.



Kaplan - Meierovy křivky znázorňují pravděpodobnost prvních kardiovaskulárních příhod u účastníků s hypertenzí (A) a bez hypertenze (B). Skupina s hladinami kalcidiolu \geq 15 ng/ml je reprezentována zelenou čarou a skupina s hladinami kalcidiolu < 15 ng/ml je reprezentován červenou čarou. CVD = kardiovaskulární onemocnění.

Obrázek 5 – Pravděpodobnost prvních kardiovaskulárních příhod u pacientů s nedostatkem vitamínu D (Lee et al., 2008)

Kestenbaum et al. (2011) ve své studii hodnotili hladiny kalcidiolu a parathormonu v krvi a jejich vliv na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění u starších osob. Do studie bylo zařazeno 2312 účastníků bez kardiovaskulárních chorob po dobu 14 let.

Kardiovaskulární úmrtí bylo definováno jako akutní infarkt myokardu, aterosklerotická ischemická choroba srdeční, ischemická nebo hemoragická cévní mozková příhoda a jiné kardiovaskulární příčiny. Jako jsou například prasklé aneurysma aorty, periferní cévní onemocnění, onemocnění srdečních chlopní nebo plicní embolie.

U pacientů, jejichž sérová koncentrace kalcidiolu byla nižší než 15 ng/ml, bylo prokázáno 29 % navýšení rizika úmrtí. Pacienti s koncentrací parathormonu vyšší nebo rovnou 65 pg/ml měli 30 % navýšení rizika srdečního selhání. Z těchto výsledků plyne, že u starších lidí nedostatek kalcidiolu souvisí především s infarktem myokardu a přebytek parathormonu je spojován se srdečním selháním.

Z výsledků vyplývá, že nižší sérové koncentrace kalcidiolu byly prokázány především u ženského pohlaví, diabetiků, aktuálních kuřáků, lidí s vyšším indexem tělesné hmotnosti, lidí s menší fyzickou aktivitou, vyšším systolickým krevním tlakem, vyššími hladinami C- reaktivního proteinu a měření v období zimních měsíců. Také převaha nedostatku vitamínu D byla více než 3 krát vyšší u afroameričanů ve srovnání s bělochy. Vyšší hladina parathormonu byla prokázána u afroameričanů, ženského pohlaví a u lidí s vyšším systolickým krevním tlakem.

Během průměrného sledovacího období 14 roků bylo diagnostikováno 1226 úmrtí z celkového počtu pacientů. Z toho 389 případů bylo klasifikováno jako kardiovaskulární úmrtí, 504 případů srdečního selhání a 299 případů infarktu myokardu.

Ve výsledku kombinace nedostatku vitamínu D a vyšší hladiny parathormonu v krvi byla spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné.

2.3 Principy laboratorního stanovení

V séru lze stanovit hladinu kalcidiolu i kalcitriolu. Pro klinické účely se však stanovuje kalcidiol, protože jeho hladina v krvi méně kolísá než hladina kalcitriolu. Kalcidiol stanovujeme v ng/ml nebo v nmol/l, kde přepočítací kvocient je 2,5.

Stanovení vitamínu D lze provést metodami chemickými, chromatografickými a imunochemickými. Pro všechny platí, že stanovení vitamínu D předchází jeho deproteinace a extrakce. Nejdůležitější a v praxi nejvíce používané jsou metody imunochemické. Pro stanovení kalcitriolu existuje pouze komerční RIA metoda po imunoextrakci od firmy IDS. Pro stanovení kalcidiolu se používají metodiky založené na principech RIA od firem IDS a Diasorin, ale v současné době probíhá rozvoj chemiluminiscenčních technologií od firem Siemens Bayer, Diasorin a Abbott. Mezi další důležité patří také elektrochemiluminiscenční metodika od firmy Roche a metoda ELISA od firmy IDS (Vrazalová, 2011).

2.3.1 Srovnání hladin kalcidiolu

Národní institut zdraví v USA doporučuje jako dolní hranici hladiny kalcidiolu 1,4 ng/ml (tj. 3,5 nmol/l). Nižší hodnota je již považována za stav, kdy dochází k závažným poruchám metabolismu kostí. Hladiny kalcidiolu nad 200 ng/ml (tj. 500 nmol/l) jsou považovány za toxické (Matějovská Kubešová et al., 2011).

Optimální hladina kalcidiolu dle Feldmana byla stanovena jako koncentrace 20 - 60 ng/ml (tj. 150 - 225 nmol/l). Koncentrace kalcidiolu jsou uvedeny v tabulce 9 (Mareš, 2004).

Lee et al. (2008) uvádí, že většina odborníků definovala jako optimální hladinu kalcidiolu v séru 30 ng/ml (tj. 75 nmol/l), jako těžký nedostatek je považována hladina pod 10 ng/ml (25 nmol/l), nedostatek 10 - 20 ng/ml

(tj. 25 – 50 nmol/l), lehký nedostatek 21 - 29 ng/ml (tj. 52,5 - 72,5 nmol/l) a toxicita 150 ng/ml (375 nmol/l).

Hossein - Nezhad et al. (2013) uvádí, že nedostatek vitamínu D pro děti i dospělé je definován jako hladina kalcidiolu 20 ng/ml (tj. 50 nmol/l) nebo méně, nedostatečnost 21 - 29 ng/ml (tj. 52,5 - 72,5 nmol/l), a dostatečnou hladinu uvádí také jako 30 ng/ml (tj. 75 nmol/l). Avšak jako ideální se navrhuje udržení hladiny kalcidiolu mezi 40 - 60 ng/ml (100 - 150 nmol/l). A jako bezpečné hladiny kalcidiolu se ještě považují koncentrace až do 100 ng/ml (250 nmol/l).

Koncentrace kalcidiolu v séru		
kalcidiol	ng/ml	nmol/l
optimální hladina	20 - 60	50 - 150
vysoká hladina	60 - 90	150 - 225
toxická hladina	> 90	> 225
těžký nedostatek	< 8	< 20
lehký nedostatek	8 - 20	20 - 50

Tabulka 9 – Koncentrace kalcidiolu v séru dle Feldmana (Mareth, 2004)

2.3.2 Léčba nedostatku vitamínu D

K léčbě nedostatku vitamínu D je dostatečný výběr léků. V dnešní době jsou na trhu preparáty obsahující ergokalciferol (např. Ingadin gtt) nebo obsahující cholekalciferol (např. Vigantol gtt). Při nedostatku vitamínu D se užívají 2 - 3 kapky denně (2 000 IU/den). U seniorů je vhodné preventivní podávání vitamínu D v zimních měsících. Podávání vitamínu D bychom měli vždy doplnit i podáváním vápníku. Dnes však jsou k dispozici i kombinované preparáty, které už obsahují vápník. (Mareth, 2004).

U pacientů, kteří trpí onemocněním jater, ledvin nebo malabsorpcí, se doporučuje užívání kalcidiolu (AlphaD3) nebo kalcitriolu (Rocaltrol, OsteoD). Tyto preparáty jsou účinnější a rychleji upravují hladiny vitamínu D (Mareth, 2004).

Léčba osob s nedostatkem vitamínu D by měla být zahájena užíváním 50 000 IU vitamínu D2 nebo vitamínu D3 týdně po dobu 8 až 12 týdnů. Nadále udržovací terapie může být provedena jedním ze třech způsobů. 1) užívání 50 000 IU vitamínu D2 nebo vitamínu D3 jednou za 2 týdny, 2) užívání 1 000 až 2 000 IU vitamínu D3 denně, a 3) vystavení slunečnímu záření po dobu 5 až 10 minut pro bělochy (delší doba vystavení slunečnímu záření je potřebná pro osoby se zvýšenou pigmentací kůže) mezi 10 a 15 hodinou (Lee et al., 2008).

2.3.3 Stanovení 25(OH)D3 – kalcidiolu

Stanovení hladiny kalcidiolu se provádí přímou kompetitivní chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA).

Během 1. inkubace je vitamín D disociován ze své vazebné bílkoviny a váže se na specifickou protilátku na pevné fázi. Po provedené inkubaci je přidána značená látka, tj. vitamín D navázaný na isoluminolu. Po další inkubaci je nenavázaný materiál odstraněn pomocí promývacího cyklu.

Dále je zahájena chemiluminiscenční reakce přidáním startovacího činidla a tím vzniká luminiscenční záření, které je snímané detektorem. Vzniklé záření je nepřímo-úměrné koncentraci vitamínu D ve vzorku.

2.3.4 Stanovení 1,25(OH)₂D₃ – kalcitriolu

Toto stanovení se provádí testovacím systémem pro purifikaci kalcitriolu ve vzorcích pacientů pomocí imunoextrakce s následnou kvantifikací pomocí metody RIA.

Vzorky jsou delipidovány a kalcitriol je extrahován z potenciálních zkříženě reagujících složek pomocí inkubace po dobu 3 hodin s vysoce specifickou monoklonální protilátkou anti - 1,25(OH)₂D₃ na pevné fázi.

Imunoextrakční gel se promyje a purifikovaný kalcitriol je eluován přímo do skleněných testovacích zkumavek. Rekonstituované eluáty a kalibrátory se přes noc inkubují s vysoce specifickou reakcí anti-1,25(OH)₂D₃ protilátky. Poté se přidá kalcitriol a inkubace pokračuje po dobu 1 hodiny.

Dále dochází k separaci od volné formy, která je dosažena krátkou inkubací s následnou centrifugací, dekantací a měřením radioaktivity. Navázaná radioaktivita je nepřímo-úměrná koncentraci kalcitriolu.

Závěr

Hlavní formy vitamínu D pro lidský organismus jsou ergokalciferol (vitamin D₂) a cholekalciferol (vitamin D₃).

Výskyt nedostatku vitamínu D je poměrně častý, k jeho nízkým hladinám přispívá řada faktorů, jako je kouření, fyzická nečinnost a obezita, nedostatečný pobyt na slunci, zimní období, tmavší pigmentace kůže, vyšší věk apod. Jako nedostatečná hladina vitamínu D je považována hladina kalcidiolu v krvi pod 30 ng/ml, což se odhaduje, že je přibližně u 30 % až 50 % populace.

Vedle známých účinků na regulaci hospodaření s vápníkem a fosfáty má dostatečná hladina význam pro optimální funkci mnoha orgánů a tkání v těle. VDR receptory se vyskytují téměř ve většině tkání. Jsou přítomny v enterocytech, osteoblastech, v buňkách renálních tubulů, příštítných tělísek a imunitního systému, ale také v endotelu, cévách hladkého svalstva a myokardu. VDR receptory regulují expresi až 500 genů, které následně regulují proliferaci, diferenciaci nebo apoptózu buněk.

Vitamín D má vliv na regulaci systému RAAS a tedy řízení krevního tlaku, regulaci hemokoagulace a hladin glukózy a omezení zánětlivých procesů. Vitamin D je znám svou funkcí pro udržení homeostázy vápníku a fosforu v krvi, které jsou potřeba pro správnou stavbu kostí a zubů

V současných studiích je nedostatek vitamínu D spojován s vyšším výskytem onemocnění kardiovaskulárního systému. Jeho nízké sérové hladiny mají významný vztah k hypertenzi, hypertrofii myokardu, srdečnímu selhání, infarktu myokardu a ateroskleróze.

Vitamín D snižuje expresi genu pro renin, což při jeho nedostatku vede ke zvýšené stimulaci aktivity systému RAAS a dochází k zvýšení systolického i diastolického tlaku. Při nedostatku vitamínu D je zvýšena produkce prozánětlivých cytokinů a snížena produkce protizánětlivých cytokinů, což vede k urychlení procesu aterosklerózy a zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod.

Nedostatek vitamínu D vede také ke zvýšení inzulínové rezistence, poškozují sekreci inzulínu a citlivost tkání na inzulín. Chronický nedostatek může způsobit i rozvoj sekundárního hyperparathyroidismu, což může přispívat k dalšímu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Nedostatek vitamínu D působí zvýšení hladin PTH v krvi, což má za následek zvýšením krevního tlaku a kontraktility myokardu a zvyšující se riziko kalcifikace chlopní a myokardu.

Seznam použité literatury:

- ANDERSON, JL., MAY, HT., HORNE, BT., BAIR, TL., HALL, NL., CARLQUIST, JF., LAPPÉ JL., MUHLESTEIN, JB.: Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *The American Journal of Cardiology*, 2010, roč. 106, č. 7, s. 963-968
- BREWER, C. LaPrincess, MICHOS, ED., REIS, JP.: Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Current Drug Targets*. 2011, roč. 12, č. 1, s. 54-60
- FORMAN, JP., WILLIAMS, JS., FISHER, ND.: Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Regulation of the Renin-Angiotensin System in Humans. *Hypertension*, 2010, roč. 55, č. 5, s. 1283-1288
- GIOVANNUCCI, E., LIU, Y., HOLLIS, BW.: 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men: A Prospective Study. *Archives of Internal Medicine*. 2008, roč. 168, č. 11, s. 1174
- GOLENIEWSKA, BM., KACPRZAK, M., ZIELINSKA, M.: Vitamin D level and extent of coronary stenotic lesions in patients with first acute myocardial infarction. *Cardiology Journal*, 2013
- GUESSOUS, I., BOCHUD, M., BONNY, O., BURNIER, M.: Calcium, Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2011, roč. 34, č. 6, s. 404-417
- HAROON, M., REGAN, MJ.: Vitamin D deficiency: the time to ignore it has passed. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2010, roč. 13, č. 4, s. 318-323

- HAUSSLER, MR., JURUTKA,PW., MIZWICKI, M., NORMAN, AW.: Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice*, 2011, roč. 25, č. 4, s. 543-559
- HEWISON, M., ZEHNDER, D., CHAKRAVERTY, R., ADAMS, JS.:Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004, roč. 215, č. 1-2, s. 31-38
- HLÚBIK, P., FAJFROVÁ, J.:Vitamin D – aktuální situace. *Interní medicína pro praxi*, 2008, roč. 10, č. 6, s. 295–297
- HOSSEIN-NEZHAD, A., HOLICK, MF.: Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013, roč. 88, č. 7, s. 720-755
- HOLICK, MF., BINKLEY, NC., BISCHOFF-FERRARI, HA., GORDON, CM., HANLEY, DA., HEANEY, RP., MURAD, MH., WEAVER, CM.: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology*,2011, roč. 96, č. 7, s. 1911-1930
- HYPPÖNEN, E., LÄÄRÄ, E., REUNANEN,A., JÄRVELIN, MR., VIRTANEN, SM.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 2001, roč. 358, č. 9292, s. 1500-1503
- JÄPELT, RB., JAKOBSEN, J.: Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, 2013, roč. 4, č. 12

- KIM, DH., SABOUR,S., SAGAR, UN., ADAMS, S., WHELLAN, DJ.:Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *The American Journal of Cardiology*. 2008, roč. 102, č. 11, s. 1540-1544
- KESTENBAUM, B., KATZ, R., DE BOER, I., HOOFNAGLE, A., SARNAK, MJ., SHLIPAK, MG., JENNY, NS., SISCOVICK,DS.: Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, roč. 58, č. 14, s. 1433-1441
- KOTA, SK., JAMMULA,S., PANDA, S., MODI,KD., MEHER, LK., TRIPATHY, PR.: Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: An urban Indian study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011, roč. 15, č. 8, s. 395
- LAVIE, CJ., LEE, JH., MILANI, RV.: Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, roč. 58, č. 15, s. 1547-1556
- LEE, P.: Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Practice* , 2011, roč. 25, č. 5, s. 769-781
- LEE, JH., O'KEEFE, JH., BELL, D., HENSRUD, DD., HOLICK, MF.: Vitamin D Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, roč. 52, č. 24, s. 1949-1956
- LIU, LCY., VOORS, AA., VAN VELDHUISEN, DJ., VAN DER VEER, E., BELONJE, AM., SZYMANSKI, MK., SILLJE, HHW., VAN GILST, WH., JAARSMA, T., DE BOER, RA.: Vitamin D status and outcomes in heart failure patients.*European Journal of Heart Failure*, 2011, roč. 13, č. 6, s. 619-625

- MANSON, JE.: Vitamin D and the heart: Why we need large-scale clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2010, roč. 77, č. 12, s. 903-910
- MARETH, T.: Nedostatek vitamínu D ve stáří. *Interní medicína pro praxi*, 2004, roč. 2, s. 59-60
- MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H., TŮMOVÁ, J., POLCAROVÁ, V., MELUZÍNOVÁ, H.: Vitamin D a frailty. *Interní medicína pro praxi*, 2011, roč. 13, č. 9, s. 329-333
- OVESEN, L., BROTH, Ch., JAKOBSEN, J.: Food Contents and Biological Activity of 25-Hydroxyvitamin D: A Vitamin D Metabolite to Be Reckoned With?. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2003, roč. 47, č. 3-4, s. 107-113
- PALIČKA, V. : Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii. *Interní medicína pro praxi*, 2011, roč. 13, č. 10, s. 383-387
- PERUŠIČOVÁ, J.: *Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom*. Praha: Maxdorf, 2012, 315 s. ISBN 978-807-3452-728
- PITTAS, AG.: Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*. 2006, roč. 29, č. 3, s. 650-656
- REDDY VANGA, S., GOOD, M., HOWARD, PA., VACEK, JL.: Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. *The American Journal of Cardiology*. 2010, roč. 106, č. 6, s. 798-805

- SCRAGG, R., JACKSON, R., HOLDAWAY, IM., LIM, T., BEAGLEHOLE, R.: Myocardial Infarction is Inversely Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels: A Community-Based Study. *International Journal of Epidemiology*, 1990, roč. 19, č. 3, s. 559-563
- SHIN, JS., CHOI, MY., LONGTINE, MS., NELSON, DM.: Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*, 2010, roč. 31, č. 12, s. 1027-1034
- SOCHOROVÁ, K., BARTŮŇKOVÁ, J.: Vitamín D a Imunitní systém - teorie a vlastní zkušenosti. *Interní medicína pro praxi*, 2007, roč. 1, s. 28-30
- SOUBERBIELLE, JC.: *Vitamin D*. Torino, Italy: La Grafica Nuova, 2011
- ULLAH, MI., UWAIFO, GI., NICHOLAS, WC., KOCH, ChA.: Does Vitamin D Deficiency Cause Hypertension? Current Evidence from Clinical Studies and Potential Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, 2010, roč. 2010, s. 1-11.
- VRAZALOVÁ, J.: Metody stanovení hladin vitamínu D. CEVA [online] 17. 10. 2011 publikace, poslední aktualizace 17. 10. 2011 [19. 6. 2013]. Dostupný z: <http://www.ceva-edu.cz/mod/forum/discuss.php?d=509>. ISSN 1803-8999
- WANG, CH.: Role of Vitamin D in Cardiometabolic Diseases. *Journal of Diabetes Research*, 2013, roč. 2013, s. 1-10
- WANG, TJ., PENCINA, MJ., BOOTH, SL., JACQUES, PF., INGELSSON, E., LANIER, K., BENJAMIN, EJ., D'AGOSTINO, RB., WOLF, M., VASAN, RS.: Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008, roč. 117, č. 4, s. 503-511

- WOLF, M., SHAH, A., GUTIERREZ, O., ANKERS, E., MONROY, M., TAMEZ, H., STEELE, D., CHANG, Y., CAMARGO, A., TONELLI, M., THADHANI, R.: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International*. 2007, roč. 72, č. 8, s. 1004-1013
- Cannell, J.: Vitamin D Physiology: Different Forms of Vitamin D. 2006 [online]. Dostupné z: <http://www.vitamindlinks.co.uk/wp/?p=3>
- <http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Ergocalciferol.png>
- <http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Cholecalciferol.png>
- <http://vitamind.ucr.edu/about/>

Seznam zkratek

DBP	Vitamín D vázající protein
VDR	Vitamín D receptor
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteron systém
PTH	Parathormon
CLIA	Chemiluminiscenční imunoanalýza
IU	International Unit

Seznam obrázků

Obr. 1 - Ergokalciferol	9
Obr. 2 - Cholekalciferol	9
Obr. 3 - Strukturální vztah vitamínu D ₃ a vitamínu D ₂ s jejich příslušnými provitamíny, cholesterolem a kortizolem	9
Obr. 4 - Syntéza a aktivace vitamínu D	12
Obr. 5 - Pravděpodobnost prvních kardiovaskulárních příhod u pacientů s nedostatkem vitamínu D	29

Seznam tabulek

Tab. 1 - Formy vitamínu D	8
Tab. 2 - Obsah vitamínu D v potravinách	15
Tab. 3 - Doporučené denní dávky vitamínu D	16
Tab. 4 - Výskyt kardiovaskulárních onemocnění u pacientů ve věku ≥ 50 let ...	19
Tab. 5 - Potenciální mechanismy, pomocí kterých nedostatek vitamínu D může mít vliv na kardiovaskulární onemocnění	19
Tab. 6 - Hodnoty krevního tlaku v závislosti na hladinách kalcidiolu a BMI	23
Tab. 7 - Účinky kalcitriolu na buňky imunitního systému	27
Tab. 8 - Zatížení kardiovaskulárních onemocnění podle sérových hladin kalcidiolu	28
Tab. 9 - Koncentrace kalcidiolu v séru dle Feldmana	32