

Léčba a prevence nedostatku vitamínu D v oboru gynekologie a porodnictví

Oponenti: výbor ČGPS ČLS JEP

Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 5. 11. 2019.

ÚVOD

Vitamin D je lipofilní vitamin, který se podílí na správném chodu fyziologických a hormonálních procesů v lidském těle.

Vzhledem k tomu, že v organismu dochází k jeho přestavbě (dvojitě hydroxylaci) na aktivní metabolit, lze ho nazvat hormonem. Vitamin D je tedy podle novějších poznatků pleiomorfní steroidní hormon, který hraje zásadní roli v rozvoji a údržbě kostní tkáně, svalů, imunitě, regulaci a ochraně před srdečními a onkologickými onemocněními, je nezastupitelný v kalciofosfátovém metabolismu, přispívá ke správnému vstřebávání a využití vápníku a fosforu v celém organismu.

Vitamin D₂ ergokalciferol je rostlinného a vitamin D₃ cholekalciferol živočišného původu. Hlavním zdrojem vitamínu D₃ je endogenní produkce v kůži, kde vzniká působením ultrafialového záření UVB z provitaminu 7-dehydrocholesterolu. Vitamin D₂ i D₃ jsou biologicky neaktivní a aktivizují se ve dvou krocích (dvoustupňovou hydroxylací). V **játrech** se mění (enzymem 25-hydroxylázou) na biologicky neaktivní 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD, kalcidiol, kalcifediol), který se dále mění převážně v ledvinách (enzymem 1 α -hydroxylázou) na aktivní formu vitamínu D_{1,25}-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D, kalcitriol).

Kalcitriol pak působí přes nitrobuněčný vitamin D receptor (VDR). Má krátký metabolický poločas (asi 4 hodiny). Vitamin D se přirozeně vyskytuje v mastných mořských rybách, jako je např. losos, makrela a sled, dále v oleji z tresčích jater a žloutku. Pouze stravou lze jen velmi obtížně dosáhnout optimální hladiny vitamínu D. Zásadním zdrojem vitamínu D v našich geografických podmínkách jsou potravinové a dietní doplňky.

Vzhledem k nedostatečnému příjmu vitamínu D přirozenou potravou mnohé země fortifikují vybrané potraviny (mléko, máslo, margaríny, jogurty, některé cereálie) přídatkem vitamínu D₂ nebo D₃.

Deficit vitamínu D postihuje až 70 % evropských obyvatel (včetně těch, kteří žijí ve slunných oblastech). Status vitamínu D v populaci výrazně ovlivňuje zeměpisná šířka, míra slunečního svitu, etnické složení populace, BMI, pigmentace kůže, znečištění ovzduší, stravovací návyky, zastoupení mořských ryb v jídelníčku apod.

Normálních sérových koncentrací vitamínu D mohou zdraví lidé dosáhnout buď vystavením kůže slunečnímu záření (15 minut denně, 3–4krát týdně, mezi 11.–15. hodinou bez použití ochranných opalovacích faktorů), nebo suplementací 800 až 1000 IU/den (5). Účinnost slunečního záření v naší zeměpisné šířce je však adekvátní pouze od května do září.

DIAGNOSTIKA

Nejlepším ukazatelem stavu zásobení vitamínem D v těle je měření hladiny 25-OH D kalcidiolu. Jedná se o nejhojnější metabolit vitamínu D v krevním séru, který navíc zohledňuje jak vitamin D vytvořený endogenně v kůži, tak i exogenní přívod vitamínu D potravou nebo suplementací.

Výsledky stanovení 25-OH D (dále v textu již uváděn jako vitamin D) jsou uváděny v nmol/l nebo v $\mu\text{g/l}$ (odpovídá ng/ml). Převodní koeficient pro 25-OH D je $\text{nmol/l} \times 0,40 = \mu\text{g/l}$.

Hladina vitamínu D nad 75 nmol/l je nezbytná pro zdraví kostí, zubů, funkci svalů, myokardu, cévního endotelu, zvládnutí zánětlivých procesů, stresu, deprese, únavy, pro správný metabolismus cukru a řadu dalších procesů. O adekvátním přívodu vitamínu D také svědčí normální plazmatické hodnoty Ca, P, alkalické fosfatázy (ALP) a parathormonu (ale normální hodnoty Ca-P metabolismu nevylučují hypovitaminózu D).

Tabulka 1 Sérové hladiny vitamínu D (25-OH)

Sérové hladiny vitamínu D	nmol/l	ng/ml
těžký deficit	< 25	< 10
deficit	25–50	10–20
nedostatek	50–75	20–30
optimální hladina	75–250	30–100
intoxikace	> 400	> 160

Na aktivaci imunitních procesů a k prevenci onkologických onemocnění v lidském těle je nezbytná vyšší hladina vitamínu D, nad 100–125 nmol/l.

RIZIKOVÉ POPULAČNÍ SKUPINY PRO NEDOSTATEK VITAMINU D

Ženy, kterým je doporučeno aktivně testovat hladinu vitamínu D, je vhodné vybírat z tzv. rizikových skupin pro deficit vitamínu D.

Rizikové stavy a faktory pro insuficienci/deficit vitamínu D

- Věk nad 65 let (u seniorů se vytváří o 75 % méně vitamínu D z důvodu atrofie kůže a nižšího počtu prekurzorů vitamínu D v kožní tkáni).
- Těhotné a kojící ženy.
- Vícerodíčky, gravidity v krátkých intervalech.
- Obezita dětí i dospělých nad 30 BMI.
- Nízká expozice slunečnímu záření (indoorové aktivity, roční období, nadmořská výška).
- Striktní užívání ochranných krémů proti slunečnímu záření (SPF vyšší než 15).
- Starší lidé žijící dlouhodobě uvnitř v domácnostech, v domovech pro seniory nebo lidé dlouhodobě upoutaní na lůžko.
- Lidé s pigmentovanou kůží (nekavkazská populace).
- Malabsorpce (např. střevní zánětlivá onemocnění, Crohnova choroba, radiační enteritida, stav po bariatrické operaci, celiakie atp.).
- Vegani a vegetariáni a lidé s vysokým podílem rostlinné stravy.
- Onemocnění jater a/nebo ledvin. (Například cystická fibróza, chronické renální selhání – riziko nedostatečné hydroxylace na 25. a 1. uhlíku vzhledem k nedostatku 25 a 1 hydroxylázy v játrech a ledvinách. Hladina vitamínu D v krvi může být normální, ale je nedostatečná tvorba účinného hormonu – kalcitriolu. V této souvislosti je vhodné uvědomit si základní rozdíl mezi suplementací hypovitaminózy D cholekalciferolem D₃ a aktivní terapií stavů s poruchou metabolismu vitamínu D, kdy dodáváme do organismu aktivní metabolity – kalcidiol, kalcitriol, parikalцитol).

VITAMIN D V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ

Ženy ve fertilním věku

Nízké hladiny vitamínu D mají prokázanou souvislost s výskytem endometriózy, pánevní bolesti a infertility. Deficit vitamínu D je častěji prokázán u žen se syndromem polycystických ovarií (PCOS). Jasně je prokázán vliv vitamínu D na metabolismus kalcia a fosforu ve spojitosti s diabetem, kardiovaskulárními onemocněními, Alzheimerovou demencí, karcinomy a s ostatními systémovými onemocněními.

Vitamin D zvyšuje sérovou hladinu antimülleriánského hormonu (AMH) u mladých žen a má pozitivní účinky na plodnost žen.

Vitamin D je důležitý jako esenciální prekurzor steroidních hormonů v regulaci antiproliferativních, proapoptotických, antiangiogenních procesů a tím také v prevenci nádorů. Deficit molekul vitamínu D a jeho metabolitů může zvyšovat počet intraepiteliálních cervikálních neoplazií.

Těhotné a kojící ženy

Podle současně platného doporučení WHO, které se opírá o Cochrane Database z roku 2016, se rutinní a plošné doplňování vitamínu D všem těhotným ženám bez stanovení jejich sérových hladin nedoporučuje. Autoři doporučeného postupu WHO z roku 2016 uvádí: Doplňování vitamínu D těhotným ženám zvyšuje hladinu 25-hydroxyvitamínu D v séru a může snížit riziko preeklampsie, nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu. Ovšem při kombinaci vitamínu D a vápníku se zvyšuje riziko předčasného porodu. Důkazy, zda by suplementace vitamínem D měla být součástí rutinní předporodní péče pro všechny ženy za účelem zlepšení výsledků perinatální mortality a morbidit matek a kojenců, zůstávají nejasné. I když existují náznaky, že

suplementace vitamínem D by mohla snížit riziko preeklampsie a zvýšit délku a obvod hlavy při narození, k potvrzení těchto účinků jsou zapotřebí další randomizované studie.

Některé starší studie uváděly následující důležitá fakta: V čase koncepcie je ideální mít optimální hladinu vitamínu D. Nedostatek vitamínu D má negativní vliv na fertilitu i průběh těhotenství. Těhotné ženy s hladinou vitamínu D < 75 nmol/l mají 2× častěji problémy se zuby. U žen s hladinou vitamínu D < 37,5 nmol/l dochází 4× častěji k porodu císařským řezem. Pravděpodobnost závažné preeklampsie je u těhotných žen s hladinou vitamínu D < 50 nmol/l čtyřnásobně vyšší. Existuje jen málo studií bezpečnosti na téma doplnění vitamínu D u těhotných žen, ale pokud byla podávána denní dávka 4000 IU vitamínu D těhotným ženám od dvanáctého do šestnáctého týdne těhotenství, byla shledána jako bezpečná. Hladina vitamínu D v séru matky koreluje s hladinou vitamínu D v mateřském mléce. Kojenci výhradně kojení mateřským mlékem jsou závislí na koncentraci vitamínu D v mateřském mléce. Matky s optimální sérovou hladinou vitamínu D mají dobrou hladinu vitamínu D i v mateřském mléce.

Perimenopauzální ženy a ženy s předčasnou menopauzou

Období perimenopauzy je obdobím přípravy na budoucí menopauzu. Kalciumfosfátový metabolismus tohoto období by měl ženě zajistit pevné kosti na období menopauzy, kdy fyziologický úbytek estrogenů vede k úbytku kostní hmoty. Nedostatek vitamínu D se projevuje nejen na úbytku kostní, ale i svalové hmoty. Zvýšený příjem vitamínu D snižuje riziko rakoviny prsu a tlustého střeva o 50 %, vaječnicků o 36 %. Dostatečný příjem vitamínu D dokáže snížit riziko předčasné menopauzy. Předčasná menopauza je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, s vyšším výskytem osteoporózy a dalšími změnami.

Postmenopauzální ženy

V menopauze dochází k poklesu estrogenů, což má za následek rychlejší kostní obrat, úbytek kostní hmoty a tím zvýšené riziko vzniku zlomenin. Každé 3. ženě ve věku nad 50 let hrozí riziko osteoporotické zlomeniny, až 20 % pacientů na jejich následky umírá a 30 % se stává nesoběstačnými. Kosterně-svalový diskomfort zhoršuje kvalitu života a způsobuje výkyvy nálad. Vitamin D přispívá ke správnému vstřebávání a využití vápníku a fosforu, hraje klíčovou roli v zabezpečení správné funkce a složení kostní a svalové hmoty.

U postmenopauzálních žen je pro snížení rizika vzniku fraktur a prevenci pádů doporučena suplementace vitamínem D v dávce víc než 800 IU denně v kombinaci s denním příjmem vápníku 1000–1200 mg. Suplementace vitamínem D při dostatečném příjmu vápníku snižuje relativní riziko zlomenin kyčle o 26 % a všech ostatních nevertebrálních zlomenin o 23 %.

Doporučenou cílovou hladinou vitamínu D je 75 nmol/l, které je spolehlivě dosaženo aplikací vitamínu D per os při denním dávkování 1800–4000 IU, aniž by se zvyšovala zdravotní rizika.

V případě prevence a léčby osteoporózy je vhodné k vitamínu D a vápníku doplnit i vitamin K₂, který podporuje ukládání vápníku do kostí a zubů.

Ženy nad 70 let

U seniorů se vytvoří o 75 % méně vitamínu D z důvodu atrofie kůže a nižšího počtu prekurzorů vitamínu D v kožní tkáni. Navíc až 40 % seniorů má steatózu jater, což negativně ovlivňuje metabolismus vitamínu D. Starší populace častěji trpí nemocemi, při kterých je vyšší potřeba vitamínu D (osteoporóza, kardiovaskulární a onkologické choroby, diabetes mellitus, porucha kognitivních funkcí, deprese, metabolický syndrom, roztroušená skleróza). Jedinci, kteří užívají 1000 IU vitamínu D denně, mají nižší kardiovaskulární riziko. Nízké hladiny vitamínu D korelují se zvýšeným rizikem náhlé cévní mozkové příhody. Riziko vzniku deprese je při deficitu vitamínu D 2–3× vyšší.

DOPORUČENÝ PŘÍJEM VITAMINU D, SUPLEMENTAČNÍ PRAVIDLA

Tabulka 2 Doporučené denní příjmy vitamínu D u populace bez deficitu a s deficitem vitamínu D

Věk	Populace s normální hladinou – doporučený příjem	Populace s normální hladinou – maximální příjem	Lidé v deficitu – doporučený příjem	Lidé s rizikem a/nebo v deficitu – maximální příjem
Dívky 15–18 let	800 IU	4 000 IU	600–1000 IU	10 000 IU
Fertilní ženy od 19 let	800 IU	4 000 IU	1500–2000 IU	10 000 IU
Postmenopauzální ženy	800 IU	4 000 IU	1500–2000 IU	10 000 IU
Ženy nad 70 let	800 IU	4 000 IU	1500–2000 IU	10 000 IU

Před zahájením suplementace vitamínem D je vhodné stanovení sérové hladiny vitamínu D.

Suplementace se pak nastavuje podle vypočítané loading dose, ze které se přechází na dávku udržovací.

Doporučený postup pro výpočet loading dose pro vitamín D je podle následujícího vzorce:

Dávka (IU) = 75 - aktuální hladina v nmol/l × 40 × tělesná hmotnost v kilogramech

Předpokládaná nasycovací dávka se pohybuje kolem 25 000–30 000 IU/týdně (jednorázově nebo rozděleně).

Stanovení hladiny vitamínu D je vhodné opakovat za 6 měsíců po zahájení substituce.

Rizika suplementace vitamínem D

Vitamín D může být u dospělých toxický, je-li podáván denně v dávce 20 000–40 000 IU po dobu několika týdnů, kdy dochází k jeho akumulaci v organismu. Nadbytek vitamínu D může vést k hyperkalcemii a hyperkalciurii, což je spojeno s potenciálním výskytem ledvinových kamenů. Dalšími příznaky předávkování jsou nechutenství, únava, bolesti hlavy, nauzea, polydipsie a polyurie, pocení, průjem a parestezie. Rizikem jsou kalcifikace měkkých tkání, ledvinových tubulů, nefrokalcinóza, změny v převodním systému srdečním.

DOSTUPNOST VITAMINU D

Vitamín D₃ je t. č. dostupný ve formě tablet a tobolek v různých dávkách, 400 IU, 800 IU, 1000 IU, 2000 IU, 5600 IU, na lékařský předpis pak v dávce 7000 IU a 30 000 IU. Dále je vitamín D₃ dostupný v kapkách s obsahem 500 IU v jedné kapce.

Vitamín D je součástí multivitaminových preparátů pro těhotné a kojící ženy obvykle v dávce 400 IU/tbl. Příjem vitamínu v multivitaminových preparátech se započítává do celkové doporučené denní dávky.