

Vitamin D a „frailty syndrom“

MUDr. Petr Hrdý, MUDr. Pavel Novosad

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

Syndrom frailty v moderní gerontologii popisuje nejen „křehkost“ pohybového aparátu pacienta a jeho zvýšenou náchylnost k pádům a frakturám, ale i komplexní syndrom zahrnující sklon k častým orgánovým dekompenzacím, infekčním epizodám, k psychické labilitě a s tím související rychlejší úbytek kognitivních funkcí. Základním rozdílem mezi tímto syndromem a chronologickým věkem je potenciální reverzibilita frailty syndromu. Jedním z důležitých faktorů, které tuto reverzibilitu umožňují, je vitamin D a jeho dlouhodobě nízká hladina ve vyšším věku. Snížená saturace vitaminem D koreluje s úbytkem kognitivních funkcí ve vyšším věku, dále negativně ovlivňuje náladu až po vznik deprese, hraje důležitou roli v podpoře imunity. Z hlediska pohledu osteologa je snížená hladina vitaminu D významná zvýšeným rizikem pádu a fraktury u staršího pacienta. Na tomto riziku se podílí jednak osteoporóza, ale i úbytek funkce a množství svalové hmoty, tedy sarkopenie. Adekvátní suplementace vitaminem D je tedy jedním z farmakologických cílů v péči o pacienta s frailty syndromem.

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

Vitamin D and “frailty syndrome”

In modern gerontology the frailty syndrome describes not only “fragility” of locomotive apparatus and his increased susceptibility to falls and fractures. It describes complex syndrome, which implicates inclination to frequent organ decompensations, infectious episodes, to mental unstableness and related quicker decrease of cognitive functions too. The basic discrepancy between this syndrome and chronological age is potential reversibility of frailty syndrome. One of the most important factor makes possible this reversibility is the vitamin D and its long term low serum level in older age. The lowered saturation of vitamin D correlates with decrease of cognitive functions in older age and negatively influences moods up to origin of depression. The lowered saturation plays an important role in support immunity too. On the part of look osteologist is reduced level of vitamin D as increased hazard of fall and fracture at older patient. On this hazard takes part osteoporosis and decrease of function and quantity muscular masses, so called sarcopenia. Sufficient supplementaton of vitamin D is one of the pharmacological goals in care of patient with frailty syndrome.

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

Interní Med. 2013; 15(5): 157–159

Úvod

Vzhledem k tomu, že demografický a civilizační vývoj zvyšuje šanci dožití jedince do stáří a tím i do kategorie gerontologické, vystupuje v současné medicíně do popředí geriatrické lékařství a s tím spojené geriatrické syndromy. Střední délka života se prodlužuje a přibývá lidí velmi starých i dlouhověkých (1). Současná geriatrie podporuje úspěšné zdravé stárnutí, ale zároveň je nucena čelit problémům moderní medicíny obecně, jako jsou např. atomizace medicíny a multimorbidita. Proto gerontologie vyvíjí nástroje, které se snaží práci geriatra pojímat komplexně. V poslední době vystupují do popředí trendy komplexního geriatrického hodnocení a formulování konceptu geriatrických syndromů.

Frailty syndrom

Jedním z nich je i nově formulovaný koncept involucí podmíněného poklesu potenciálu zdraví, tzv. stařecké křehkosti – „frailty“. Pojem křehkosti se vyskytuje již ve funkční kategorizaci seniorů, kde představuje třetí, tedy nejpokročilejší stupeň. Křehký pacient (frail) je nestabilní

a rizikový i za standardních podmínek a běžně potřebuje pomoc při běžných aktivitách denního života nebo je omezen v pohybu, příp. je dlouhodobě upoután na lůžko (2). Mezi nemocné této skupiny patří osoby se zvýšeným rizikem pádů, demencí, velmi špatnou mobilitou, pokročilými somatickými chorobami (např. kardiaci s opakovaným srdečním selháním nebo elektrickou nestabilitou), dále senioři s poruchami orientace (závažné poruchy zraku a sluchu), s těžkou poruchou mentálních funkcí (demence, zejména Alzheimerova), senioři v sociálně komplikované situaci a ve věku nad 85 let, zejména pokud žijí osaměle (3).

Tento pohled na nejrizikovější kategorii seniorů vedl k definici syndromu frailty (4). Je definován více příznaky, jako jsou nemožnost udržet váhu (pokles svalové hmoty), zpomalená motorická aktivita, snížená výkonnost, svalová slabost a snížená fyzická aktivita. Základním rozdílem mezi frailty syndromem a chronologickým věkem je, že frailty syndrom je stadiem – stavem potenciálně reverzibilním. Výskyt tohoto syndromu je odhadem až u 7 % doma žijících osob ve věku

65 let a více a u 25 % ve věku 75 let a více. Frailty je stav poklesu až vyčerpání fyzických rezerv organismu a zvýšené vulnerability ke všem druhům stresu. Obecně bývá spojen se zvýšeným rizikem pádů a na to navazující vyšší potřebou hospitalizací, disabilitou a mortalitou. Podstatou je ztráta svalové hmoty neboli sarkopenie, která představuje 13–24 % u osob ve věku 65 až 70 let a 60 % u seniorů starších 80 let. V důsledku pádů u takto handicapovaných seniorů je vyšší výskyt fraktur skeletu v této věkové kategorii, především fraktur kosti stehenní. Příčiny jsou multifaktoriální, ale jednou z hlavních je osteoporóza. Společným pojítkem těchto dvou patologií, tedy sarkopenie a osteoporózy, je jistě i dlouhodobý nedostatek vitaminu D.

Vitamin D

Vitamin D jedním z lipofilních vitaminů a ve střední Evropě je přirozeně přítomen v malém množství přirozeně se vyskytujících potravin. Hlavním zdrojem je sluneční záření (ultrafialová složka), které zahajuje syntézu vitaminu D v lidské kůži. Následně vzniklý meziprodukt

cholekalCIFerol prochází dalšími procesy hydroxylace (25-hydroxylace v játrech na kalcidiol a 1,25-hydroxylace v ledvinách na kalcitriol), čímž se stane z biologicky inertního cholekalCIFerolu biologicky aktivní vitamin D (5). Jednou z hlavních funkcí vitaminu D je regulace kalcium-fosfátového metabolismu na podkladě podpory resorpce vápníku ze střeva. Tím je udržována adekvátní hladina sérového vápníku a fosforu, což je důležitou podmínkou růstu kosti a mineralizace kostní hmoty. Specificky se podílí i na regulaci aktivity osteoklastů a osteoblastů v procesu kostní remodelace. V konečném součtu tedy nedostatek vitaminu D společně s deficitním příjmem kalcia vede k signifikantnímu urychlení procesu rozvoje osteoporózy s významným vzestupem počtu osteoporotických fraktur (6), což je stav typický pro seniorskou populaci postiženou frailty syndromem.

Dlouhodobý deficit a z toho plynoucí nízká hladina vitaminu D v séru (většinou je myšlena hladina kalcidiolu) má nejen bezprostřední vliv na muskuloskeletální aparát, ale i na kognitivní funkce (7), jejichž snížení vede také k recipročnímu zvýšení rizika pádů u starší populace. Neméně zajímavá souvislost byla pozorována u pacientů s Alzheimerovou demencí, kdy její častější výskyt byl pozorován u pacientů s polymorfizmem neuronálního receptoru pro vitamin D, který vedl ke snížené afinitě k vitaminu D (8).

Sarkopenie a osteoporóza

Stav kognitivních funkcí má zřejmou souvislost s rizikem pádů u seniorů. Hlavní podíl snížené hladiny kalcidiolu na zvýšeném riziku fraktur vyplývá však z přímého ovlivnění kosterního svalu (sarkopenie) a skeletu (osteoporóza). Jedním z hlavních faktorů ovlivňujících soběstačnost staršího pacienta je úbytek svalové hmoty, zvláště svalových vláken 2. typu. Australská studie na populaci seniorů prokázala nižší svalovou sílu, svalovou hmotu a nižší úroveň fyzické aktivity právě u jedinců s nízkou hladinou vitaminu D v séru (9). Pokles svalové hmoty je většinou přímo úměrný malnutrici v populaci seniorů, která mnohdy vyústí až do stavu kachexie, kdy je nutriční intervence základním faktorem ovlivňující příznivý výsledek jakékoliv léčby. Je nutné nejen substituovat vitamin D a ovlivnit nutriční parametry, ale zároveň od určitého okamžiku využívat cílenou fyzickou zátěž k zachování a obnově svalové síly (10). Sarkopenie se dostává do popředí i v doporučeních lékařských společností. Preferuje se cvičení v kombinaci vytrvalostní a silové zátěže, adekvátní příjem

proteinů a suplementace vitaminu D při snížené hladině kalcidiolu v séru (11).

Dalším významným faktorem souvisejícím přímo s rizikem fraktury je osteoporóza, která je určena v praxi hlavně sníženou hustotou kostního minerálu. Mnoha studiemi byla prokázána korelace kostní denzity na sérové hladině vitaminu D, stejně jako reciproční souvislost hladiny kalcidiolu a hladiny parathormonu, četnosti pádů a četnosti fraktur.

Terapie

V současné době probíhá živá diskuse nad doporučeními denního příjmu vitaminu D a kalcia. Jedním z nich je dokumentovaný pokles četnosti pádů a osteoporotických fraktur při dlouhodobém podávání vitaminu D a vápníku v dávce nad 1 000 mg/den (12). Je však třeba vzít v úvahu aktuální doporučení limitující horní hranici množství přijatého kalcia v souvislosti se zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Jedním z nejrecentnějších doporučení jsou výsledky 12letého sledování, ve kterém bylo dokumentováno 19 % zvýšení smrti z kardiovaskulární příčiny u jedinců s příjmem vápníku nad 1 000 mg/den. Je však velmi důležitá závěrečná poznámka autorů, kdy je toto riziko pozorováno pouze u mužů s příjmem farmakologického vápníku v dávce nad 1 000 mg/den, závěry tedy neplatí pro příjem vápníku formou stravy. Cerebrovaskulární mortalita zvýšena nebyla (13). V praxi lze aplikovat preparáty obsahující 500 mg vápníku jednou denně, zbytek suplementace pacientovi doporučovat formou dietního režimu, např. formou tabulek s obsahy vápníku v definovaném množství potravin.

V praxi je mnohem častější deficit jednak samotného vitaminu D v populaci, jednak je běžné i nedostatečné dávkování v dobře míněné terapii suplementací. Jedná se o zásadní přístup, protože intervencí vitaminem D můžeme účinně ovlivňovat stabilitu a riziko pádů. Doporučená denní dávka vitaminu D je 800 IU denně, objevují se však sdělení zaměřená na starší populaci, kde je doporučeno i podávání dávek vyšších, až kolem 2 000 IU/den (14). Adekvátní suplementací vápníku a vitaminu D lze docílit významného snížení rizika především periferních zlomenin, včetně zlomenin krčku femuru a omezit riziko pádů (15). Podle moderních doporučení z roku 2010 lze podávat zahajovací dávku (tzv. loading dose) u pacientů s hladinou kalcidiolu pod 75 nmol/l podle schématu: dávka (IU) = 40x (75-aktuální kalcidiol v nmol/l) x tělesná hmotnost v kg (16). Vypočtenou hodnotu dávkuje v in-

tervalech 25 000 IU/týden, což v praxi u preparátu VIGANTOL® znamená 50 kapek 1x týdně (1 kapka dle aktuálního dávkování představuje 500 IU). Častější dávkování nebo vyšší dávka 1x týdně nemají opodstatnění, navíc dle autorů mohou ovlivňovat farmakokinetiku. Důležitá je také otázka volby suplementace klasickým vitaminem D (cholekalCIFerol) versus aktivní analog vitaminu D. Metaanalýza z roku 2008 ukázala, že užívání aktivních analog vitaminu D vede k významnému snížení rizika pádů oproti klasickému vitaminu D (17). Podobný výsledek zaznamenala studie podávání 1 µg alfakalcidolu (dvojitě zaslepená studie 378 osob), kdy bylo také prokázáno snížení rizika pádů (18). Podávání alfakalcidolu má tedy největší efekt právě u starších jedinců s frailty syndromem, kteří jsou již saturováni vitaminem D, případně je u nich dokumentováno snížení renálních funkcí. Pro starší populaci je typické snížení clearance kreatininu spojené se zvýšeným rizikem pádů. Podávání 1 µg alfakalcidolu v populaci osob ve věku nad 70 let s clearencí pod 65 ml/min vedlo ke snížení počtu jak padajících jedinců, tak počtu pádů (19).

Závěr

Stárnutí jedince je charakterizováno progresivním poklesem homeostatických rezerv všech orgánových systémů (20). Optimální léčba starších osob by měla odstranit symptomy nemoci s cílem dosáhnout únosně dostatečné kompenzace stavu. Moderní gerontologie v kooperaci s osteologií se snaží na podkladě moderních poznatků minimalizovat období života se syndromem frailty, stejně jako zachovat zdraví seniorů a umožnit jim žít kvalitní a nezávislý život co nejdéle.

Literatura

1. Blackburn JA, Dulmus CN (eds). Handbook of gerontology: evidence-based approaches to theory, practice, and policy. New York: Hoboken, N. J. Wiley 2007.
2. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 864–871.
3. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 758–762.
4. Rockwood K, Hubbard R. Frailty and the geriatrician. Age Ageing 2004; 33: 429–430.
5. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 339: b3692.
7. Oudshoorn C, Matrace Raso FU, van der Velde N, et al.

Higher vitamin D serum levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25 (6): 539–543.

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

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

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

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

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

13. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park

Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. 2013 Feb 4;1–8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3283. [Epub ahead of print]

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

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

16. van Groningen L, Opdenoort S, van Sorge A. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* April 1, 2010; 162: 805–811

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

18. Dukas I, Bischoff HA, Lindpainter L, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than

500 mg daily. *J Am Geriatr Soc*, 2004; 52: 230–236.

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

20. Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE (eds). Principles and practice of geriatric medicine. 4th ed. Chichester: Wiley 2004.

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2013

MUDr. Petr Hrdý

*Osteocentrum, MEDIEKOS Labor s.r.o.,
tř. T. Bati 3910, 760 01 Zlín
hrdy@mediekoslabor.cz*

