

Vitamin D v praktické medicíně

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., MUDr. Karolína Broulíková

III. interní klinika 1. LF UK Praha a UVN Praha

V současnosti je deficitem vitaminu D v Evropě a v USA ohroženo 30–50 % populace. V poslední době zažívá vitamin D neobyčejnou citační explozi. Je to jednak tím, že si uvědomujeme jeho důležitost pro zdraví, a jednak proto, že věda objevuje další nové aktivity tohoto důležitého vitaminu a jeho metabolitů, jež mají již řadu vlastností hormonů. Dobrým ukazatelem stavu vitaminu D v organismu je koncentrace kalcidiolu v plazmě, jež reflektuje vitamin D z potravy z expozice kůže sluncem a konverzi vitaminu D z tukových zásob v játrech. Nízká hladina kalcidiolu je spojována s nízkou hladinou kalcitriolu a nižší absorpcí kalcia střevem působící hypokalcemii a sekundární zvýšení sekrece parathormonu. Pokles koncentrace vitaminu D pod 30 nmol/l (12 ng/ml) vede k poklesu svalové síly. Vitamin D snižuje u starých osob riziko pádu o více než 20 %. V naší starší populaci je kritický nedostatek vitaminu D hodnocen pomocí hladiny kalcidiolu a je to jedna z příčin senilní osteoporózy. Doporučená denní dávka vitaminu D 800 IU jednotek denně je již schopna zlepšit hladinu kalcidiolu a snížení hladiny sérového PTH a zvýšení svalové síly. Mnohé buňky vedle ledvinných buněk vlastní enzym 1 α hydroxylázu a tím dovolují lokální metabolismus cirkulujícího kalcidiolu. Mnohé z těchto buněk mají rovněž vitamin D receptor, který je zodpovědný za biologickou funkci aktivního hormonu – jde o parakrinní roli vitaminu D. Mimo ledviny slouží jako signální molekula mezi buňkami a tím kontroluje kolem 200 genů účastnících se buněčné diferenciace, replikace a imunity. Proto se setkáváme s vitaminem D u onemocnění způsobených poruchou imunity, glukózového metabolismu kardiovaskulárního aparátu a konečně i invazivity nádorových onemocnění.

Klíčová slova: cholecalciferol, ergocalciferol, kalcidiol, kalcitriol.

Vitamin D in practical medicine

Currently, 30% to 50% of the population are at risk of vitamin D deficiency in Europe and in the United States. Recently, vitamin D has been enormously cited. One the one hand, it is because we realize how important it is for health; on the other hand, it is due to the fact that researchers continue to discover new activities of this essential vitamin and its metabolites that have a number of properties of hormones. A good indicator of vitamin D status in the body is plasma calcidiol concentration that reflects vitamin D from food, sun exposure of the skin, and vitamin D conversion from fat deposits in the liver. Low calcidiol level is associated with a low calcitriol level and lower intestinal calcium absorption, resulting in hypocalcaemia and a secondary increase in the secretion of parathyroid hormone. Decreased vitamin D concentration below 30 nmol/l (12 ng/ml) leads to reduced muscle strength. Vitamin D reduces the risk of falls in old people by more than 20%. In our elderly population, there is a critical lack of vitamin D, as determined by calcidiol level, and it is one of the causes of senile osteoporosis. The recommended daily dose of vitamin D of 800 IU daily is capable of improving calcidiol level and reducing serum PTH level as well as increasing muscle strength. Many cells, in addition to renal ones, possess the enzyme 1- α -hydroxylase, thus allowing local metabolism of circulating calcidiol. Moreover, many of these cells have the vitamin D receptor that is responsible for the biological function of the active hormone, i.e. the paracrine role of vitamin D. Outside the kidneys, it acts as a signal molecule between cells, thus controlling approximately 200 genes involved in cell differentiation, replication, and immunity. Therefore, vitamin D is encountered in conditions caused by an immune disorder, glucose metabolism of the cardiovascular system as well as invasive tumour diseases.

Key words: cholecalciferol, ergocalciferol, calcidiol, calcitriol.

Interní Med. 2013; 15(8–9): 256–260

Metabolismus kalcia je velice přesně řízen třemi kalcitropními faktory, a to parathormonem, aktivním metabolitem vitaminu D a kalcitoninem. První kompletní klinický popis křivice publikoval ve své práci Daniel Whistler již v roce 1645. Teorie o předpokládané existenci nového vitaminu experimentálně doložil E. Mellanby v roce 1918 průkazem protikřivického účinku oleje z tresčích jater na lvíčatech a posléze na dětech. 90 % vitaminu D pochází v přírodě z ozáření kůže sluncem. Se stárnutím klesá postupně schopnost pokožky tvořit vitamin D až o $\frac{3}{4}$. Uvádí se, že v současnosti je deficitem vitaminu D v Evropě a v USA ohroženo 30–50 % populace. V poslední době zažívá vitamin D neobyčejnou citační explozi. Je to

jednak tím, že si uvědomujeme jeho důležitost pro zdraví, a jednak proto, že věda objevuje další nové aktivity tohoto důležitého vitaminu a jeho metabolitů, jež mají již řadu vlastností hormonů.

Vitamin D se dostává do našeho těla většinou jako prekurzor aktivních metabolitů, a to jednak jako cholecalciferol – vitamin D₃, nebo jako ergocalciferol D₂. Teprve metabolizací v játrech a ledvinách dochází k tvorbě aktivních metabolitů vitaminu D.

Vitamin D₃ cholecalciferol se tvoří v kůži ultrafialovým zářením (1). Jde vlastně o prekurzor aktivního metabolitu vitaminu D. Počátečním krokem k aktivaci vitaminu D je hydroxylace na 25. uhlíku. 25-hydroxycholecalciferol (**kalcidiol**) je mnohem aktivnější než vitamin D

v působení na střevo a kost. Kapacita jater tvořit kalcidiol je vysoká. Koncentrace kalcidiolu v plazmě je dobrým ukazatelem stavu vitaminu D v organismu. Kalcidiol – vitamin 25 (OH) D₃ má v cirkulaci poločas – 15 dní.

Další hydroxylace se odehrává převážně v ledvinách, v mitochondriích v proximálním ledvinném tubulu, kde je 25 (OH) D 1 α hydroxyláza, která mění kalcidiol na vysoce aktivní vitamin 1,25 (OH)₂D₃ (**kalcitriol**). Kalcitriol – vitamin 1,25 (OH)₂D₃ má poločas v cirkulaci – 6 hodin. 1 α hydroxyláza je přítomna také v placentě, v buňkách granulomatózní tkáně a kostech. Kapacita ledvinné tvorby kalcitriolu je omezená a je řízena hladinou sérového kalcia a fosforu, jakož i řadou hormonů. Cirkuluje

v nižší koncentraci než kalcidiol, ale má větší schopnost se vázat na receptory pro vitamin D. Nízká hladina kalcitriolu není výsledkem nízké hladiny kalcidiolu, ale je výsledkem ovlivnění dalšími faktory, jako je například chronická renální insuficience nebo méně často onkogenní osteomalacie. Normální koncentrace kalcitriolu v plazmě je 20 až 60 pg/ml. Jedním z klíčových regulátorů hladiny cirkulujícího kalcitriolu je parathormon. U starých lidí schopnost kůže tvořit cholekalciferol prudce klesá, a to je také jedna z příčin jeho nízké hladiny u starých lidí. Další cestou je pak zažívací trakt, ale potraviny obsahující tento vitamin jsou omezené. Z běžné potravy je možné získat jen 50–150 IU denně, zatímco potřebujeme 800 IU vitaminu D denně. Jde především o mořské ryby, které obsahují větší množství cholekalciferolu (2).

- Tresčí olej 500 ug (20 000 IU) v 100 ml
- Losos, hering nebo tuňák 15–25 ug (600–1 000 IU) per 100 g
- Sardinky v konzervě v oleji 7.5 ug (300 IU) na 100 g
- Ústřice 10 ug (400 IU) na 100 g
- Pstruh 5 ug (200 IU) na 100 g
- Štika 2 ug (80 IU) na 100 g
- Gouda sýr (5 IU) na 100 g
- Mléko plnotučné (50 IU) na 100 ml
- Vaječný žloutek 2–3 ug (80–120 IU) na 100 g

Kalcitriol se váže na vitamin D jaderný receptor (VDR). VDR je všech tkáních identický, neboli kalcitriol se může vázat na VDR kdekoliv, kde je receptor exprimován. Vitamin D receptory jsou přítomny v mnoha tkáních v těle a mají vliv na buněčnou diferenciaci a funkci řady buněk. Každá buňka v těle jež vlastní receptor pro vitamin D, může se stát cílem pro cirkulující kalcitriol v oběhu. Po navázání kalcitriolu na vitamin D receptor dochází k modulaci genové transkripce cílových oblastí genomu. Vitamin D receptor se účastní v expresi více než 500 z celkových 20 488 genů lidského genomu.

Množství vitaminu D v těle reflektuje hladina jeho aktivního metabolitu, který se tvoří v játrech kalcidiolu. **Sérová hladina kalcidiolu** je tedy nejlepším indikátorem stavu vitaminu D v organizmu. Měření hladiny kalcidiolu reflektuje vitamin D z potravy a z expozice kůže sluncem a konverzi vitaminu D z tukových zásob v játrech. Hladiny kalcidiolu pod **10 ng/ml** při nízkém příjmu kalcia vedou k osteomalacii, hladiny **mezi 20–35 ng/ml** k osteoporóze (3). Máme letní a zimní normu podle množství vytvořeného vitaminu D kůže. Hladiny kalcidiolu jsou ovlivněny zeměpisnou polohou, kulturou,

pigmentací, věkem a používáním ochranných prostředků proti UV záření. UV Index musí být větší než 3, aby se tvořil vitamin D. UV index je jednotka užívaná k měření UV záření = 25 mmWatt/m². UV index je závislý hlavně na zeměpisné šířce. Nejvyšší hodnoty bývají naměřeny kolem rovníku, nejnižší pak na pólech. Dále je UV index závislý na nadmořské výšce, čím výše, tím vyšší UV index naměříme. Obézní nemocní mají nižší hladinu kalcidiolu způsobenou nižší fyzickou aktivitou a tím nižší expozicí kůže k slunění a vazbou kalcidiolu na tukové buňky. Jedna dávka slunečního záření do zarudnutí se rovná 10 000 až 25 000 IU vitaminu D. 6 % těla ozářeného erytémovou dávkou slunečního záření se rovná 600 až 1000 IU vitaminu D per os (obličej). Faktor 8 redukuje produkci vitaminu D v kůži až o 97 % (4).

V naší starší populaci je kritický nedostatek vitaminu D hodnocen pomocí hladiny kalcidiolu a je to jedna z příčin senilní osteoporózy. Až 80 % nemocných 83 ± 8 roků má plazmatickou hladinu 25 (OH) D < 10 ng/ml. Vitamin D insuficience, která se často objevuje u starých osob s osteoporózou, může být hodnocena podle sérové hladiny kalcidiolu. Hodnota kalcidiolu menší než 25 nmol/l (10 ng/ml) je hodnocena jako závažný nedostatek vitaminu D. Mírný nedostatek je hodnocen od 10 ng/ml do 20 ng/ml (25–30 do 50 nmol/l). Insuficience je pak 20–30 ng/ml (50–70 nmol/l). I vyšší hodnoty kalcidiolu do 20 ng/ml jsou nedostatečné pro správnou mineralizaci kosti. Nízká hladina kalcidiolu je spojována s nízkou hladinou kalcitriolu a nižší absorpcí kalcia střevem působící hypokalcemii a sekundární zvýšení sekrece parathormonu. Hladina PTH v séru se začíná zvyšovat již při hodnotách kalcidiolu pod 30 ng/ml podle řady epidemiologických studií (5). Pokles koncentrace vitaminu D pod 12 ng/ml vede k poklesu svalové síly. Vitamin D snižuje u starých osob riziko pádu o více než 20%. O 35–65 % s vitaminem D 800 IU/den. Dávka vitaminu D nutná k prevenci pádů je přinejmenším 800 IU/den (6). Pro optimální svalovou sílu u aktivních, ale i inaktivních ambulantních pacientů je nutné dosáhnout hladiny kalcidiolu alespoň 50 nmol/l, tj. 20 ng/ml. Sérová hladina kalcidiolu vyšší než 75 nmol/l (30 ng/ml) koreluje s snížením výskytu osteoporotických zlomenin a pádů vyšší kostní denzity a lepšího stavu zubů. Perorální suplementace vitaminem D v dávce 700–800 IU/den snižuje riziko jak zlomeniny pánve, tak zlomenin jiných kostí jak u ambulantních, tak u dlouhodobě nemocných starších pacientů. Perorální dávka vitaminu D 400 IU/den je pro prevenci zlomenin nedostatečná (7).

Hlavní účinek vitaminu D je resorpce kalcia střevem – tvorbou aktivního kalcium vázajícího proteinu. Nedostatek vitaminu D vede poklesu hladiny kalcia v séru, a to je podnět pro zvýšenou sekreci parathormonu příštítnými tělísky. Kalcitriol má ale rovněž přímý účinek na kostní buňky, a to osteoblasty, kde podporuje tvorbu kolagenu typu I a tvorbu osteokalcinu osteoblasty. Subklinický nedostatek vitaminu D a tím snížená resorpce kalcia střevem je velice často zjišťována u starých lidí. U starých lidí klesá schopnost kůže tvořit vitamin D, v ledvině klesá schopnost 1 alfa hydroxylázy tvořit aktivní metabolit vitaminu D. To vše s poklesem receptoru pro vitamin D v tkáních vede k hypokalcemii a mírné stimulaci příštítných tělísek s vyplavením parathormonu, který aktivuje osteoklasty a dochází k ztrátě kosti (8). Doporučená denní dávka vitaminu D je 800 IU jednotek denně. Tato dávka je již schopna zlepšit hladinu kalcidiolu a zajistit snížení hladiny sérového PTH a zvýšení svalové síly. Randomizované studie s vitaminem D a kalcie ukazují snížení výskytu zlomenin. Jde především o podávání kalcia a vitaminu D starým osobám v domovech důchodců. Studie ukázaly celosvětově nízké hladiny kalcidiolu u staré populace. Důvody jsou nízký dietní příjem vitaminu D, zmenšená schopnost kůže tvořit vitamin D, nízká expozice slunci a také nízká compliance na podávání vitaminu D (9). To vše může být zlepšeno podáváním stravy fortifikované vitaminem D a podáváním 800 IU vitaminu D denně. Horní hranice příjmu vitaminu D ještě tolerovaná je 2000 IU/den podle Evropské Unie. Obecně platí, že dávka vitaminu D by měla být tak vysoká, aby hladina aktivního metabolitu v plazmě kalcidiolu potlačovala sekreci parathormonu příštítnými tělísky.

Nedostatek vitaminu D u starých lidí vede k ztrátě svalové síly, např. m. quadriceps femoris, a tím poruchám rovnováhy. Měli bychom stále více brát na vědomí důležitost vitaminu D pro udržování normálního metabolismu zdravé kosti (10).

Mnohé buňky vedle ledviných buněk vlastní enzym 1 α hydroxylázu a tím dovolují lokální metabolismus cirkulujícího kalcidiolu. Mnohé z těchto buněk mají rovněž vitamin D receptor, který je zodpovědný za biologickou funkci aktivního hormonu – jde o parakrinní roli vitaminu D. Mimo ledviny slouží jako signální molekula mezi buňkami a tím kontroluje kolem 200 genů účastnících se buněčné diferenciace, replikace a imunity.

V poslední době se ukazuje na další významné účinky vitaminu D (11). Zvýšení hladiny kalcidiolu o 25 nmol/l (10 ng/ml) snižuje o 29 % úmrtnost na karcinom. Kalcitriol inhibuje proli-

feraci buněk a indukuje diferenciaci a apoptózu normálních, ale i maligních buněk. Nejznámější práce jsou u kolorektálního karcinomu, karcinomu prostaty a karcinomu mléčné žlázy. Kalcitriol snižuje riziko nádorového bujení pravděpodobně přes snížení invazivity a angiogeneze a tím snižuje metastatický potenciál nádoru.

Několik epidemiologických studií ukázalo na vztah mezi onemocněním, ale i smrtí na kardiovaskulární nemoci a nízkou koncentrací vitamínu D (12, 13). Vyšší hladiny kalcidiolu a kalcitriolu velice příznivě zasahují do morbidity a mortality kardiovaskulárních onemocnění. Vitamin D receptory a 1 alfa hydroxyláza byly nalezeny rovněž v hladké svalovině cév, endothelu a kardiomyocytech. Kalcitriol kontroluje proliferaci těchto buněk přes genomické a nongenomické účinky (14). Přibývají články ukazující na možnost negativního vlivu nedostatku vitamínu D na kardiovaskulární systém. Nedostatek vitamínu D vede k srdeční hypertrofii, vaskulárním kalcifikacím, vede k progresi selhání srdce a fibrózy myokardu. Nízká hladina kalcidiolu je spojována s vyšší morbiditou a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění. Zvyšuje se proliferace buněk hladké svaloviny cév (15, 16).

Řada imunitních buněk vlastní vitamin D receptor a je schopna vitamin D dále metabolizovat. Kalcitriol účinkuje jako modulátor funkce makrofágů a beta a T lymfocytů. Tlumí proliferaci lymfocytů T a uvolnění cytokinu tumory nekrotisující faktor (TNF α), interferonu γ a interleukinu (IL 2). Vitamin D aktivuje CD4 a T helper lymfocyty a vede k jejich diferenciaci na T helper 1 zvyšující celulární imunitu a T helper 2 zvyšující humorální imunitu. Hydroxylace kalcidiolu na úrovni imunitních systémů (na rozdíl od ledvin) je minimálně závislá na parathormonu a kalcemii (17). Hypovitaminózu D nacházíme u nemocných s autoimunitními onemocněními. Jako literární zajímavost směrem od rovníků k pólům narůstá výskyt autoimunitních onemocnění.

Více než 60 % nemocných s revmatoidní artritidou má kalcidiol nižší než 50 nmol/l.

Lepší průběh roztroušené sklerózy lze pozorovat při normální hladině kalcidiolu. Aktivní metabolit vitamínu D potlačuje autoimunitní onemocnění střev. Při jeho nedostatku je vyšší incidence autoagresivních onemocnění typu Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy nebo roztroušené sklerózy. Jako stimulant proliferace epitelových buněk střevní a bronchiální sliznice posiluje obecnou bariérovou funkci epitelu (18).

Vitamin D vyvolává přirozenou imunitní odpověď proti tuberkulóze. Vitamin D je rozhodující pro T-lymfocyty, které jsou první záchrannou proti

útočící nemoci, protože produkují bílkovinu jménem interferon. A u interferonu se zjistilo, že přímo napadá bakterie tuberkulózy. Vitamin D je nezbytný pro imunitní systém k produkci cathelicidinu – antimikrobiálního peptidu. Existují rovněž práce ukazující příznivé ovlivnění průběhu tuberkulózy normální nebo zvýšenou hladinou kalcidiolu.

Vyšší hladina kalcidiolu zvyšuje účinnost inzulinu a nízká hladina kalcidiolu zvyšuje inzulinorezistenci. Nízká hladina kalcidiolu je spojována s vyšším rizikem a aktivitou roztroušené sklerózy. Kalcidiol je nezbytný pro správnou funkci beta buněk (přímo prostřednictvím vitamin D receptoru nebo nepřímo přes regulaci kalciové homeostázy (19).

Ukazuje se, že hladina kalcidiolu 75 nmol/l (30 ng/ml) je pro člověka vysoce přínosná a významným způsobem zasahuje do jeho života. Nízká hladina kalcidiolu v těhotenství ohrožuje u plodu funkci mozku, funkci nervů, imunitní systém a vývoj kostry.

Nízkou hladinu vitamínu D můžeme zjistit u žen s revmatoidní artritidou, u striktních vegetariánů (ani vajíčka ani mléko), u intolerance laktózy, u starých lidí, u Crohnovy nemoci, u celiakálního onemocnění, u lidí s tmavou kůží a lidí obézních.

Kalcium a vitamin D jsou základní léky pro léčbu senilní osteoporózy a při podávání teriparatidu, bisfosfonátů, SERMU, HRT, ERT, stroncium ranelátu, kalcitoninu a denasumabu. Předběžné výsledky ukazují, že léčba bisfosfonáty bez správné hladiny vitamínu D je podstatně méně účinná. Bisfosfonáty zásahem do aktivity osteoklastů resorbovat kost vedou k mírné hypokalcemii s stimulací sekrece PTH, která právě při současné terapii vitaminem D je korigována a umožňuje plnou aktivitu bisfosfonátů.

Optimální množství kalcia je 500 až 1000 mg denně. Optimální množství vitamínu D₃ je 800 jednotek denně.

Na trhu máme nyní především **Vigantol kapky** (Merck, což je vitamin D₃, který se podává jednou týdně, což je podstatně lepší než denně, dle stavu kalciového metabolismu (nejčastěji 20 gtt jednou týdně po jídle).

Klinické studie ukazují, že v séru se vitamin 25 (OH) D zvyšší 3 × méně po použití vitamínu D₂ (ergokalciferolu) než při použití vitamínu D₃ (cholecalciferolu). Vitamin D₂ je podstatně méně účinný než vitamin D₃. Po vitamínu D₃ se hladina kalcidiolu udrží po dobu 14 dnů, zatímco po vitamínu D₂ dochází po počátečním vzestupu k rychlému poklesu. Účinnost vitamínu D₂ je o 30 % menší než vitamínu D₃. Lékaři, kteří podávají vitamin D₂, by měli vědět o jeho podstatně menší účinnosti a kratším trvání tohoto účinku (na českém trhu máme vitamin D₂ ergokalcife-

rol – **calciferol biotika forte amp (300 tis IU Hoechst-Biotika**. Je možné rovněž podávat metabolity vitamínu D, kalcitriol – **Rocaltrol cps Hoffmann-La Roche, 0,25 ug, nebo 0,5 ug** nebo 1 alfa-hydroxyvitamin D **Alpha D3 Teva Pharmaceuticals po 0,25 a 1,0 ug**. Alfalcididiol v dávce 0,5 ug denně signifikantně zvýšil absorpci vápníku a snížil remodelaci skeletu. Alfalcididiol zastavuje úbytek kostní hmoty, a to jednak přímo, inhibicí osteoklastů, jednak nepřímo potlačením aktivity příštinných tělísek. Potencuje proliferaci osteoblastů a stimuluje syntézu kostní matrix. Kalcitriol nebo alpha D₃ má začátek účinku za 1–2 dny a biologický poločas je 4–8 hodin u zdravých osob. Účinek posuzovaný mírou potlačení aktivity příštinných tělísek trvá 3–4 dny. Je zde ale určité nebezpečí jejich podávání, protože dávka terapeutická je v úzkém rozmezí mezi dávkou aktivující osteoklasty v kosti. Aktivní metabolity vitamínu D a z nich zejména Alpha D₃ jsou toho času jedinými léky s prokázaným účinkem na snížení rizika pádů u starých osob se zhoršenými funkcemi ledvin. Zatímco osteoporóza odpovídá u těchto osob za 2–5násobné zvýšení rizika zlomenin kyčle, pády toto riziko zvyšují v průměru 25 ×. Riziko zlomeniny kyčle se v české populaci významně zvyšuje po 70. roce života (20).

Dávka vitamínu D, která by byla toxická pro pacienta, je **více než 10 000 IU** denně podávaná po delší časové období spojená s hladinou kalcidiolu, která by byla větší než 150 ng/ml. Toxicita vitamínu D je spojována s hyperkalcemií, hyperkalciurií a hyperfosfatemii (6).

Je nyní zcela jasné, že většina lidské populace nemá dostatek vitamínu D, který by byl dostatečný pro zdravý metabolismus kosti a tím minimalizoval možnost zlomenin. U české populace podle naší osteologicko-endokrinologické ambulance se nejméně polovina našich nemocných nachází pod hladinou 50 nmol/l (20 ng/ml). Je rovněž nesmírně nutné, aby nemocní léčení na osteoporózu bisfosfonáty byli rovněž léčení vitaminem D. S velkými nadějemi hledíme na další práce, které upřesní další možnosti tohoto dlouho opomíjeného vitamínu (21).

Literatura

1. Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin and skin physiology: a D lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 2: V28–V33.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
3. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J. Nutr. Health Aging* 2009; 13: 893–898.
4. Kleerekoper M, Schleicher RL, Bouillon R, et al. Clinical application for vitamin D assays: What is known and What is wished for. *Clinical Biochemistry* 2011; 57: 1227–1232.

5. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
6. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 752–757.
7. Nanesen H, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611–615.
8. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis International* 2009; 20: 315–322.
9. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, Barbour KE, Horwitz MJ, Bauer DC, Ensrud KE, Manson JE, Wactawski-Wende J, Shikany JM, Jackson RD: Serum 25-Hydroxyvitamin D and Clinical Fracture Risk in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner. Res.*, 2011; 26: 2378–2388.
10. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2011; 125: 159–168.
11. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381–400.
12. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
13. Pilz S, Dobing H, Nijpels G, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 666–672.
14. Geen JJ, Robinson DA, Wilson GE, et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 350–359.
15. Motiwala SR, Wang T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 345–353.
16. Tomson J, Embrson J, Hill J, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J* 2013; 34: 1365–1374.
17. Borges MC, Martinin LA, Rogero MM.: Current perspectives on vitamin D immune system and chronic diseases. *Nutrition* 2011; 27: 399–404.
18. Ferrari HAB, Willett WC, Oray EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirement for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–78.
19. Pittas AC, Lau J, Hu FB, et al. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 92: 2017–2029.
20. Engelman CD. Vitamin D Recommendations: The Saga Continues. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 3065–3066.
21. Zamrazil V. Význam vitamínu D – nové poznatky, které svědčí o jeho úloze v medicíně. *Vnitřní lékařství* 2012; 58: 379–381.

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 7. 2013

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
 III. interní klinika 1. LF UK Praha a ÚVN
 Praha
 U Nemocnice 1, 128 21 Praha 2
 pbrou@lf1.cuni.cz

