

Vitamin D a jeho suplementace u dětských pacientů se zánětlivým střevním onemocněním

**Mgr. Klára Maratová, doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D., MUDr. Ondřej Souček, Ph.D.,
prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.**

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zánětlivá střevní onemocnění (IBD) jsou chronické choroby především střevní sliznice, s opakovanými relapsy aktivity, které mohou postupně vést k destrukci střeva. Součástí komplikací těchto onemocnění může být nedostatek vitaminu D a vápníku. Tento článek shrnuje současné názory o potřebě suplementace vitaminu D u dětí s IBD.

Klíčová slova: vitamin D, zánětlivá střevní onemocnění, suplementace.

Vitamin D and its supplementation in pediatric patients with inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease affecting primarily intestinal mucosa. Repeated flare-ups of disease activity can gradually lead to the destruction of intestinal mucosa. Vitamin D and calcium deficiency are one of the complications associated with the disease. This is a summary of the current views on vitamin D supplementation in children with IBD.

Key words: vitamin D, inflammatory bowel disease, supplementation.

Úvod

Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC) patří mezi zánětlivá střevní onemocnění (IBD – *inflammatory bowel disease*) postihující sliznici zažívacího traktu (1). Incidence těchto onemocnění stoupá, u nás zejména díky vzestupu incidence CD (2, 3). Patogeneze IBD není stále zcela objasněna, předpokládá se však, že na jejím vzniku se podílí celá řada dědičných faktorů a faktorů zevního prostředí (4). Díky technologickému pokroku se podařilo prostřednictvím GWAS (Genome-wide association studies) identifikovat 163 lokusů asociovaných s IBD (5). Mezi zvažované environmentální faktory, které mohou být asociovány s rozvojem IBD, patří kouření, strava nebo antibiotická léčba (4). Existují i hypotézy, že by se na etiopatogenezi IBD mohl podílet také nedostatek vitaminu D (6, 7). Relevantní důkazy potvrzující tyto hypotézy však nejsou doposud k dispozici.

Vitamin D hraje nezastupitelnou úlohu v kalciofosfátovém metabolismu, je nezby-

ný pro správnou mineralizaci kostí. Narušený kostní vývoj v dětství a adolescenci může představovat riziko pro zvýšenou prevalenci fraktur a rozvoj osteoporózy v pozdějším věku. Doposud největší provedená epidemiologická studie ukázala pouze nesignifikantně zvýšené riziko vzniku vertebrální fraktury u adolescentů s IBD, zejména pak u pacientů s CD (8), přestože snížená kostní denzita (BMD) je u těchto pacientů vysoce prevalentní již v dětském věku (9, 10). Poslední výzkumy naznačují, že sérová koncentrace vitaminu D u dětí (11, 12) není – na rozdíl od dospělých (13) – asociována s nízkou BMD.

Metabolismus vitaminu D a jeho účinky

Pod pojmem vitamin D je označována skupina v tucích rozpustných látek rostlinného nebo živočišného původu, konkrétně ergokalciferol (D_2) a cholekalciferol (D_3). Hlavním zdro-

jem vitaminu D_3 je endogenní produkce v kůži při expozici 7-dehydrocholesterolu ultrafialovému (UV) záření o vlnové délce 290–320 nm a následné tepelné izomerizaci (Obrázek 1). Množství v kůži syntetizovaného vitaminu D_3 je závislé na dostupnosti 7-dehydrocholesterolu a na expozici UV záření (14). Syntéza vitaminu D v těle je proto ovlivňována jednak environmentálními faktory, jako je roční období, zeměpisná šířka nebo znečištění vzduchu, ale také individuálními a kulturními zvyklostmi, např. používáním opalovacích krémů nebo mírou zahalování tělesného povrchu. V případě dlouhodobé sluneční expozice je provitamin D_3 fotolitycky konvertován na tachysterol a lumisterol, inaktivní metabolity, které nemají vliv na kalciofosfátový metabolismus. Tímto mechanismem dochází k prevenci intoxikace vitaminem D (15).

Po vstupu do krevního řečiště podléhá vitamin D dvoustupňové hydroxylaci. Vlivem



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Klára Maratová, klara.maratova@fnmotol.cz
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2018; 19(4): 190–194
Článek přijat redakcí: 27. 5. 2018
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2018

enzymu 25-hydroxylázy dochází v játrech k přeměně na biologicky neaktivní 25-hydroxyvitamin D (kalcidiol, 25-OHD), který je poté převážně v ledvinách dále metabolizován 25(OH) D-1 α -hydroxylázou na aktivní formu vitaminu D - kalcitriol (1,25-(OH) $_2$ D).

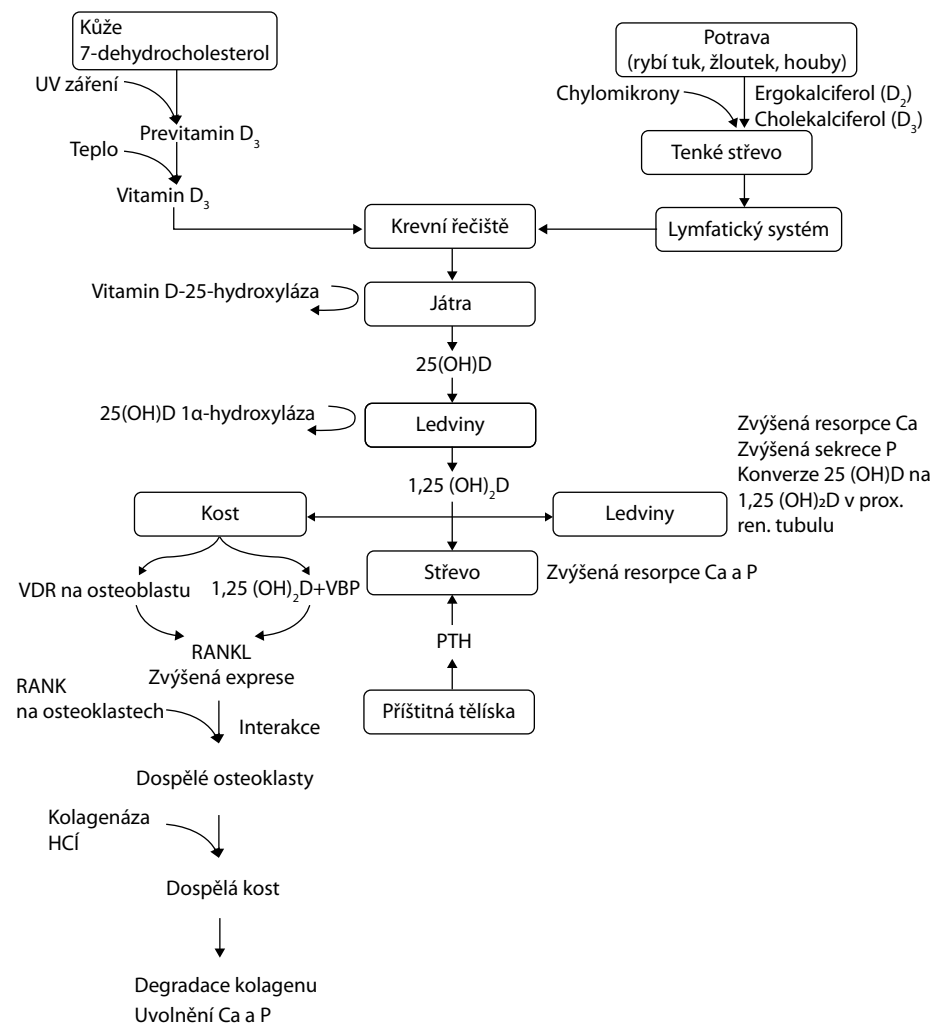
Hlavní funkcí kalcitriolu je udržování homeostázy Ca a P v krvi stimulací jejich absorpce v tenkém střevě. K reabsorpci Ca rovněž dochází v proximálních renálních tubulech, kde je stimulována především parathormonem (PTH), ale také kalcitriolem. V kostech spouští vazba vitaminu D na VDR osteoblastů kaskádu dějů, které vedou k osteoklastogenezi. Vitamin D se tedy podílí na obměně kostní tkáně a uvolňování Ca a P do krve.

Dlouhou dobu bylo na vitamin D nahlíženo především v souvislosti s jeho rolí v kalciofosfátovém metabolismu. VDR je však přítomen ve většině tkání lidského organismu. Jejich přítomnost v makrofázích, T a B lymfocytech podporuje předpoklad významu vitaminu D pro imunitní systém (14). Experimentální studie skutečně prokázaly, že úplný deficit vitaminu D vede k těžkým imunopatologiím. Úloha vitaminu D v etiopatogenezi, prevenci a terapii poruch imunity, ať už se jedná o autoimunitní choroby či imunodeficitní stavy, však nebyla dosud uspokojivě objasněna. Přestože jsou popisovány četné asociace mezi nízkou sérovou koncentrací vitaminu D a těmito chorobami, intervenční studie unisono neprokazují preventivní efekt (16). V této souvislosti zůstává klíčovou a dosud nezodpovězenou otázkou, jaká je optimální tkáňová koncentrace vitaminu D, která je nutná pro zajištění extraskeletálních účinků vitaminu D a jak ji testovat. Zde totiž nelze použít níže uvedené referenční rozmezí, protože ty byly vytvořeny na základě koncentrace PTH, vycházejí tedy pouze z vlivu vitaminu D na kostní metabolismus.

Stanovení vitaminu D

Nasycení organismu vitaminem D hodnotíme pomocí sérové koncentrace 25-OHD, který má v porovnání s 1,25-(OH) $_2$ D relativně dlouhý poločas rozpadu (2 – 3 týdny). Stanovování aktivní formy vitaminu D (1,25-(OH) $_2$ D), jakožto markeru jeho příjmu se s výjimkou nefropatií nedoporučuje nejen pro jeho krátký poločas rozpadu (4 – 7 hodin), ale také proto, že je jeho sérová koncentrace významně ovlivňována dalšími faktory, jako je PTH (17).

Obr. 1. Metabolismus vitaminu D



Obr. 2. Doporučení pro interpretaci sérových koncentrací 25-OHD (33)

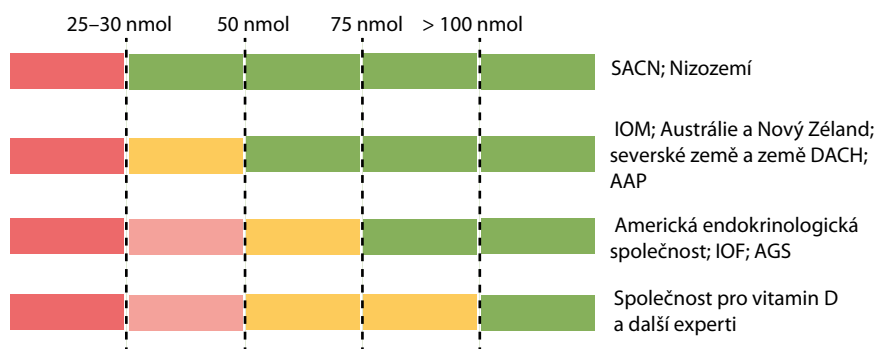


Schéma zobrazuje, jakým způsobem různé země a odborné společnosti interpretují sérové koncentrace vitaminu D. Červená představuje závažný deficit. Žlutá představuje stav mírného deficitu, zelená představuje skupinu s dostatečnou koncentrací vitaminu D, která by nebenefitovala z dodatečné suplementace. AAP=Amerikan Academy of Pediatrics; AGS= American Geriatrics Society; DACH= Deutschland, Austria nad Confoederatio Helvetica; IOF=International Osteoporosis Foundation; IOM= Institute of Medicine; SACN= Scientific Advisory Committee on Nutrition

Zlatým standardem pro stanovení 25-OHD je metoda LC-MS/MS (Liquid chromatography–mass spectrometry), ta je však pro ekonomickou, přístrojovou a personální náročnost v běžné laboratorní praxi nahrazována zejména imunochemickými

metodami. Široká nabídka různých výrobců a nedostatečná standardizace metod však může vést k výsledkům, které se značně liší mezi sebou i referenční MS metodou a mohou tak neadekvátně ovlivnit rozhodování v klinické praxi (18).

Deficit vitamínu D

Jako nedostatek vitamínu D je nejčastěji označována hodnota sérové koncentrace 25-OHD <50 nmol/l (17, 19, 20) (Obrázek 2). Americká endokrinologická společnost je však ve svých doporučeních přísnější a stanovila dolní hranici suficiency na 75 nmol/l (21). Zde je však nutno podotknout, že tato hodnota se stala předmětem kritiky ze strany amerického Institute of Medicine (IOM, dnes National Academy of Medicine), dle kterého neexistuje dostatek důkazů o přínosech dosažení sérové koncentrace 25-OHD >50 nmol/l pro zdraví jedince (22).

Obě výše uvedené hodnoty byly stanoveny na základě analýzy vlivu 25-OHD na markery kostního metabolismu, klíčový je vztah mezi 25-OHD a PTH. Klinicky významný deficit vitamínu D vede po nějaké době k elevaci PTH. V klinické praxi často vidíme zcela asymptomatické pacienty s nízkými koncentracemi 25-OHD bez zvýšení PTH. To může být dáno tím, že k poklesu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a tedy i malabsorpci vápníku dochází až při velmi závažném deficitu 25-OHD (<11 nmol/l) (23).

Suplementace vitamínem D u pacientů s IBD a její efekt

Problematickou prevalence nízkých koncentrací vitamínu D a jeho suplementace u pediatrických pacientů s IBD se zabývala řada studií, jejichž výsledky však nejsou konzistentní. Významný podíl na tom může mít použití rozdílné metodiky.

Snížené koncentrace vitamínu D (25-OHD <50 nmol/l) byly v průřezové studii na dětech a adolescentech s IBD v České republice zaznamenány u 36 % pacientů (24). To se shoduje i s výsledky studie, kterou provedla Wingate et al. (25) u dětí s CD, kde byla prevalence sérové koncentrace 25-OHD nižší než 50 nmol/l zaznamenána u 33 % pacientů,

což nicméně přibližně odpovídá zdravé populaci. Naproti tomu Pappa et al. (26) ve své studii zjistila sníženou koncentraci vitamínu D pouze u 14,3 % pacientů s IBD, významnou roli zde sehrálo roční období odběru (více deficitu v zimě). Odpověď na otázku, zda je prevalence snížené koncentrace 25-OHD u dětí s IBD vyšší oproti zdravé populaci, je sporná. Zatímco některé studie tento předpoklad potvrzují (6), jiným se jej prokázat nepodařilo (27). Předmětem diskuse je rovněž otázka, zda a jak pacienti s IBD profitují z vyšších sérových koncentrací 25-OHD. Zatímco dle IOM neexistuje dostatek důkazů pro tento předpoklad (22), Pappa et al. (28) navrhuje u těchto pacientů minimální sérovou koncentraci 25-OHD 80 nmol/l. Výsledky studií u dětí a adolescentů s IBD ukazují, že při substituci 400 IU/d vitamínu D_3 po dobu 6 měsíců, popřípadě při substituci 400 IU/d vitamínu D_2 po dobu 1 roku je dosaženo sérové koncentrace 25-OHD >50 nmol/l u 87 %, resp. 79 % pacientů (25, 29). Srovnatelných výsledků bylo dosaženo i při perorální substituci 2 000 IU/d vitamínu D_3 (12, 25). Pro dosažení sérové koncentrace 25-OHD > 75 nmol/l je však vhodnější substituce 2 000 IU/d vitamínu D_3 (25). Žádná z výše uvedených studií neprokázala zlepšení zánětlivých parametrů nebo snížení aktivity onemocnění hodnocené prostřednictvím PCDAI/PUCAI u substitovaných pacientů (12, 25). Zde je však nutno zdůraznit, že podporován by měl být zejména zdravý životní styl zahrnující pestrou stravu a venkovní aktivity zaručující dostatečnou sluneční expozici (17), nikoliv suplementace.

Jakým způsobem sérové koncentrace 25-OHD a perorální substituce 2 000 IU cholekalciferolu ovlivňuje muskuloskeletální systém bylo předmětem naší nedávno publikované observační studie (12). Prokázali jsme zlepšení trabekulární kostní denzity a svalového výkonu u dětí a adolescentů s IBD

na substituci, nezávisle na sérových koncentracích 25-OHD (12). Je tedy předmětem další diskuse, zda suplementovat všechny pacienty s IBD vitamínem D bez ohledu na jejich koncentraci 25-OHD. Naše výsledky to podporují, na druhou stranu popsané zlepšení BMD zásadním způsobem nezlepšuje kostní pevnost jako takovou a je otázkou, zda by tento přístup vedl k prevenci osteoporózy a fraktur u jedinců s IBD.

Doporučení pro klinickou praxi

Doporučení ohledně substituce vitamínem D u dětských pacientů s IBD, jak vyplývá z výše uvedeného, by se měla řídit jinými pravidly než u zdravé populace. Mezinárodní pracovní skupina pro IBD doporučuje, aby hladina vitamínu D byla v gastroenterologických ambulancích pravidelně monitorována. Jeho substituce je doporučena při hladinách pod 50 nmol/l (30). Jedná se o doporučení expertů, neboť jednoznačná data, že by nižší hodnoty než 50 nmol/l pacientům jednoznačně škodily, nejsou k dispozici, stejně jako data, že při intervenci substitucí, která povede k normalizaci hladiny vitamínu D, dojde také k zlepšení BMD. Navíc, jak vyplývá například z naší nedávné studie (12), suplementace může zlepšovat kostní hmotu bez ohledu na v séru měřenou hladinu vitamínu D. Dle našeho názoru, dokud nebudeme mít data, která by prokazovala efekt podávání vitamínu D dětem s IBD na pozdější počet fraktur, lze zatím jen rodičům (ev. pacientům) situaci vysvětlit a po porozumění nejistoty efektu jim substituci nabídnout. Vyšší prevalence nízké kostní hmoty lze přepokládat u dětí s malnutricí (10, 24) a nízké hladiny vitamínu D u dětí na začátku onemocnění, s tmavou pletí, v zimních měsících a u pacientů s vyššími dávkami kortikoidů (6, 31, 32). Z možných schémata podání nejčastěji u dětí nad 6 let volíme dlouhodobou terapii 2000 IU cholekalciferolu denně.

LITERATURA

- Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(6): 795–806.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Heuvel M Van Den, Limbergen J Van, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 423–439.
- Schwarz J, Sykora J, Cvalinová D, et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000–2015. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(22): 4090–4101.

- Zhang Y, Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1): 91–99.
- Jostin L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422): 119–124.
- El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(3): 825–829.
- Marco A, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 1–16.
- Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Risk of

- diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(5): 1125–1130.
- Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, Sundh SV, Saalman R. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A population-based study from western Sweden. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(12): 1844–1850.
- Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease: A prospective study. *J Pediatr.* 2014; 164(6): 1436–1443.
- Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D sta-

tus in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006; 118(5): 1950–1961.

12. Hradsky O, Soucek O, Maratova K, et al. Inflammatory Bowel Diseases Supplementation with 2000 IU of cholecalciferol is associated with improvement of trabecular bone mineral density and muscle power in pediatric patients with IBD. *Inflamm Bowel, Dis*. 2017; 23(4): 514–523.

13. Leslie WD, Miller N, Rogala L, et al. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(6): 1451–1459.

14. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 125–135.

15. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(7): 720–755.

16. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4): 1647–1655.

17. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy european paediatric population. *JPGN*. 2013; (56): 692–701.

18. Vanuga A, Huba P, Sagova I, et al. Úskalia stanovenia vitamínu D. *Vnitr Lek*. 2017; 63(6): 403–408.

19. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(2): 83–106.

20. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine : What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 53–58.

21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911–1930.

22. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1146–1152.

23. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BEC. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(11): 1859–1863.

24. Maratova K, Hradsky O, Matyskova J, et al. Musculoskeletal system in children and adolescents with inflammatory bowel disease : normal muscle force, decreased trabecular bone mineral density and low prevalence of vertebral fractures. *Eur J Pediatr*. 2017; (176): 1355–1363.

25. Wingate KE, Jacobson K, Issenman R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: A randomized controlled study. *J Pediatr*. 2014; 164(4): 860–865.

26. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients

with inflammatory bowel disease: A retrospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(4): 361–364.

27. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101583.

28. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(1): 11–25.

29. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. Maintenance of optimal vitamin D status in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A randomized clinical trial comparing two regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9): 3408–3417.

30. Miela E, Shamir R, Aloia M, et al. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease : A position paper on behalf of the Porto inflammatory bowel disease group of the European society of pediatric. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(4): 687–708.

31. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(3): 830–836.

32. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(4): 361–364.

33. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev*. 2017: 1–14.