

PREHLADNÝ REFERÁT

HYPERVITAMINÓZA VITAMÍNOM D

J. PAYER JR.

VITAMIN D HYPERVITAMINOSIS

I. interná klinika LFUK a FN, Bratislava
Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.

Súhrn

Vitamín D je steroidový hormón, ktorého aktívna forma udržiava kalciovú homeostázu zvýšením absorpcie kalcia v tenkom čreve a účinkom na osteoblasty reguluje aj osteoklastovú aktivitu.

Jeho význam pre imunitné deje nie je objasnený. Hypervitaminóza D môže vzniknúť pri jeho zvýšenom príjme alebo pri patologickom metabolizme. Najčastejšou príčinou poruchy metabolizmu sú granulomatózne ochorenia, najmä sarkoidóza. V klinickom obraze dominujú prejavy hyperkalcémie. V liečbe sa uplatňujú ukončenia podávania vitamínu D, hydratácia a glukokortikoidy.

Kľúčové slová: vitamín D, hyperkalcémia, sarkoidóza, granulomatózne ochorenia.

Summary

Vitamin D is a steroid hormone, the active form of which maintains calcium homeostasis via calcium absorption increase in small intestine. It regulates osteoclastic activity through its osteoblast effect.

The relevance of vitamin D for immune action is not clear. Hypervitaminosis can occur when its intake is increased or the metabolism is impaired. The most frequent cause of metabolic disturbance are, granulomatous disorders especially sarcoidosis. Clinical picture is dominated by hypercalcaemia. This condition is treated by termination of vitamin D administration, hydration and glucocorticoids.

Key words: vitamin D, hypercalcaemia, sarcoidosis, granulomatous diseases.

VITAMÍN D

Vitamín D nesprávne nazývaný vitamínom patrí medzi steroidové hormóny. Pri adekvátnej expozícii slnečnému žiareniu nie je potrebná jeho suplementácia potravou. Biologicky je inertný a musí byť hydroxylovaný v pečeni a obličkách na aktívny 1,25-dihydroxyvitamín D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Hlavným biologickým účinkom $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je udržanie hladín sérového kalcia v normálnom rozpätí. Zabezpečuje to zvýšením črevnej absorpcie kalcia a vplyvom na aktivitu kostných buniek. Renálna produkcia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je regulovaná sérovými koncentráciami kalcia prostredníctvom účinku parathormónu, fosforu, peptidov a steroidových hormónov (1).

FOTOBIOLOGIA VITAMÍNU D

Koža je orgánom zodpovedným za produkciu vitamínu D_3 . Počas expozície slnečnému žiareniu 7-dehydrocholesterol (7-DHC, provitamín D_3) absorbuje solárnu radiáciu

s energiou medzi 290–315 nm, ktorá spôsobí transformáciu 7-DHC na previtamín D_3 .

Previtamín D_3 sa pomocou termálne indukovanej izomerizácie v priebehu niekoľkých hodín transformuje na vitamín D_3 , ktorý sa dostáva do cirkulácie, kde je viazaný na vitamín D-viažuci proteín. Už vytvorený previtamín D_3 sa v prípade pretrvávania expozície solárnemu žiareniu pretransformuje na biologicky inertné fotoprodukty (lumistenol, tachystenol).

Vitamín D_3 sa ďalším pôsobením slnečného žiarenia fotoizomerizuje na suprasterol 1, suprasterol 2 a 5, 6 — transvitamín D_3 . Aj melanín, ktorý v pokožke súperí s 7-dehydrocholesterolom o slnečné žiarenie limituje množstvo vytvoreného vitamínu D_3 , a tak zabraňuje vzniku eventuálnej intoxikácie. Vek a krémy proti slnečnému žiareniu (s vyššími ochrannými faktormi) znižujú novotvorbu previtamínu D_3 . Osoby vo veku nad 70 rokov po expozícii žiareniu produkujú menej ako 30 % vitamínu D_3 v porovnaní s mladými osobami. Množstvo endogénne vytvoreného vitamínu D_3 pochopiteľne závisí od ročných období.

Diétna suplementácia je potrebná len v prípade nedostatočnej kožnej tvorby. Vitamín D_3 sa v potrave nachádza zriedkavo (ryby ako makrela, losos, rybí tuk). Pri absencii slnečného žiarenia sa odporúča suplementácia 400–800 I.U. denne.

METABOLIZMUS VITAMÍNU D

Vitamín D_2 , ktorý sa prijíma potravou, je biologicky rovnako potentný ako ľudský. Vitamín D_2 sa líši od vitamínu D_3 dvojitou väzbou medzi C_{22} a C_{23} a metylovou skupinou na 24. uhľiku. D_2 aj D_3 sú v cirkulácii viazané na vitamín D-viažucou bielkovinu a transportované do pečene, kde dochádza účinkom cytochróm P_{40} -vitamín D-25-hydroxylázy k tvorbe 25-hydroxyvitamínu D ($25(OH)D$).

$25(OH)D$ je hlavnou cirkulujúcou formou vitamínu D. Množstvo $25(OH)D$ zodpovedá celkovému množstvu vitamínu D a jeho vyšetrenie odpovie na otázku, či je v organizme dostatok, nedostatok alebo nadbytok vitamínu D. $25(OH)D$ je biologicky inaktívny a je transportovaný do obličiek, kde cytochróm P_{450} – monooxygenáza $25(OH)D$ – 1-hydroxyláza metabolizuje $25(OH)D$ na $1,25$ -dihydroxyvitamín D ($1,25(OH)_2D$).

Syntéza prebieha v proximálnych tubuloch. Okrem obličiek majú aj iné bunky, ako sú kostné a epidermálne, schopnosť tvoriť ($1,25(OH)_2D$). Aj placenta má túto schopnosť. Lokálna produkcia nemá vzťah ku kalciovej homeostáze a zrejme sa zúčastňuje na regulácii bunkového rastu. Pokles ionizovaného kalcia spôsobuje vzostup PTH, ktorý stimuluje aktivitu renálnej hydroxylázy. Hypofosfatémia a hyperfosfatémia sú spojené so vzostupom alebo poklesom koncentrácie cirkulujúceho ($1,25(OH)_2D$). Aj iné faktory, ako rastový hormón a prolaktín, nepriamo zvyšujú renálnu produkciu ($1,25(OH)_2D$).

($1,25(OH)_2D$) je metabolizovaný v cieľových tkanivách (črevo a kosť), ako aj v pečeni a v obličkách. ($1,25(OH)_2D$) ovplyvňuje spätnou väzbou PTH a aktivitu $25(OH)D$ -1-hydroxylázy.

$24,25(OH)_2D$ cirkulujúci metabolit $25(OH)D$ je substrátom renálnej $25(OH)D$ -1-hydroxylázy a je konvertovaný na $1,24,25$ -trihydroxyvitamín D ($1,24,25(OH)_3D$). Ten je metabolizovaný na biologicky inaktívny metabolit. Hydroxylácia na 24. uhľiku je prvým krokom v degradácii $25(OH)D$ a $1,25(OH)_2D$. Tieto metabolity, ktorých je spolu viac ako 40, sú metabolicky inaktívne (2).

ÚČINOK VITAMÍNU D

Dihydroxylovaný vitamín účinkuje ako steroidový hormón. Mechanizmus účinku je podobný ako pri estrogénoch a iných steroidoch. Všetky cieľové tkanivá pre vitamín D obsahujú jadrové receptory pre vitamín D (VDR). Majú 1000-

násobne vyššiu afinitu k $1,25(OH)_2D$ ako k $25(OH)D$. VDR patria do rodiny steroidových receptorov, ktoré sú determinované onkogénom v-erb A. Mutácie vedúce k polymorfizmu VDR sú príčinou rezistencie proti $1,25(OH)_2D$ zapríčínajúcej rachitídu II. typu a dávajú sa aj do vzťahu k osteoporóze. Dôsledkom vplyvu vitamínu D je syntéza črevnej kalcium-viažucej bielkoviny, kostného osteokalcínu, osteopontínu a alkalické fosfatázy. VDR sú prítomné aj v prištítnych žľazách. $1,25(OH)_2D_3$ znižuje expresiu PTH-génu a tým jeho produkciu. Pacienti so sekundárnou a terciárnou hyperparatyreózou majú bunky s minimom, alebo absenciou VDR, a tým aj nedostatočnou odpoveďou na $1,25(OH)_2D_3$. Okrem týchto jadrom sprostredkovaných efektov má $1,25(OH)_2D$ aj množstvo nonnukleárných účinkov, ako sú: vzostup transportu kalcia z extracelulárneho priestoru do intracelulárneho priestoru a mobilizácia kalcia z intracelulárneho zásobného priestoru (poolu). Hlavný biologický účinok vitamínu D je udržať kalciovú homeostázu zvýšením absorpcie kalcia v tenkom čreve. Najvyššia koncentrácia VDR je v oblasti duodéna. $1,25(OH)_2D$ priamo zvyšuje vstup kalcia cez plazmatickú membránu do črevných buniek, zvyšuje pohyb kalcia cez cytoplazmu a transfer kalcia cez bazolaterálnu membránu do cirkulácie. $1,25(OH)_2D$ zvyšuje produkciu a aktivitu viacerých proteínov tenkého čreva, napr. CaBP. CaBP je zodpovedný za prechod kalcia cez gastrointestinálnu sliznicu. Aj $1,25(OH)_2D_3$ zvyšuje absorpciu fosforu v jejúne a ileu.

$1,25(OH)_2D$ pôsobí aj na kostné bunky. Účinkom na osteoblasty reguluje nepriamo osteoklastovú aktivitu pomocou cytokínov.

$1,25(OH)_2D$ zrejme uľahčuje mineralizáciu osteoidu vedúcu k depozícii kalcium hydroxyapatitu do kostného matrixu. $1,25(OH)_2D$ má zrejme aj iné účinky, ako je regulácia kalciofosfátovej homeostázy. In vitro inhibuje proliferáciu keratocytov a fibroblastov, stimuluje terminálnu diferenciáciu keratocytov, indukuje monocyty k produkcii IL-1, inhibuje produkciu PTH a inhibuje tvorbu IL-2 a imunoglobulínov aktivovanými lymfocytmi T a B.

Význam $1,25(OH)_2D$ pre imunitné deje nie je dodnes definitívne objasnený. Liečebné použitie pri autoimúnných ochoreniach, ako je diabetes mellitus I. typu, je nádejné.

Potentný antiproliferatívny účinok $1,25(OH)_2D_3$ sa využíva v terapii psoriázy, liečba iných hyperproliferatívnych stavov, ako sú karcinóm prsníka a leukémia, nebola úspešná (4).

Nedostatok alebo nadbytok vitamínu D, resp. poruchy jeho hydroxylácie, a tým aj účinku, sa zúčastňujú na vzniku viacerých porúch kalciofosfátového metabolizmu.

HYPERKALCIÉMIA SPÔSOBENÁ VITAMÍNOM D

Dôvodom môže byť excesívny prísun, alebo abnormálny metabolizmus vitamínu D. Intoxikácia vitamínom D v

dávke 50 000—10 000 I.U. denne môže spôsobiť hyperkalciémiu (6).

ABNORMÁLNY METABOLIZMUS VITAMÍNU D BÝVA PRÍTOMNÝ PRI GRANULOMATÓZNYCH OCHORENIACH

Stredne ťažká a ťažká forma sarkoidózy býva asi v 10 % sprevádzaná hyperkalciémiou a až v 50 % hyperkalciúriou. Pacienti majú aj akcelerovanú stratu kostnej hmoty v oblasti trabekulárnej kosti. Viaceré štúdie potvrdili u týchto pacientov zvýšené hladiny $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ poukazujúce na jeho endogénnu nadprodukcii. Endogénna extrarenálna syntéza $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sa zistila aj pri iných granulomatóznych ochoreniach, ako sú sarkoidóza, tuberkulóza, Wegenerova granulomatóza, a malígnych lymfoproliferatívnych ochoreniach, ako sú B-bunkový lymfóm, lymfomatózna granulomatóza a Hodgkinova choroba.

Miestom syntézy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sú makrofágy, ktoré sú dôležitou súčasťou granulómov. Na rozdiel od obličkovej $1/\text{hydroxylázy}$ je makrofágová hydroláza citlivá na glukokortikoidy. Makrofágmi produkovaný $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je in vivo potentným parakrinným imunoinhibítorom. U pacientov so sarkoidózou je potrebné monitorovať kalciémiu a kalciúriu. V prípade suspektného nálezu sa doplní vyšetrenie koncentrácie $25(\text{OH})\text{D}$, resp. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v sére (5).

Klinickému obrazu dominuje hyperkalciémia. Diagnóza pozostáva okrem anamnézy z vyšetrenia hladín $25(\text{OH})\text{D}$. V liečbe býva dostatočné vysadenie vitamínu D a kalcia,

hydratácia a, ak si to stav vyžaduje, možno sa pokúsiť aj o podávanie glukokortikoidov.

U pacientov s granulomatóznymi ochoreniami vedú glukokortikoidy v dávke 40—60 mg prednizónu denne už do 3 dní k poklesu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a k normalizácii kalciémie do 10 dní. Aj chloroquine a ketokonazol sú schopné redukovať hydroxyláciu v makrofágoch a môžu sa použiť, ak sú glukokortikoidy bez účinku. Ďalšou z možností je použitie bifosfonátov.

LITERATÚRA

1. Broulík, P.: Parathormón, jeho fyziologický a klinický význam. Praha, Avicenum 1983, 167 s.
2. Favus, M.J.: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia, Lipincott-Raven 1996, 477 s.
3. Knecht, T.P., Behling, C.A., Burton, C.W., Glass, C.K., Deffos, L.J.: The humoral hypercalcaemia of benignancy. A newly appreciated syndrome. Amer J Clin Pathol, 105, 1996, č. 4, s. 487—492.
4. Serge, G.V.: Structure and function of calcitropic hormone receptor (PTH, PTHrP, CT, Vitamin D). Osteoporosis Jap, 5, 1997, č. 1, s. 3—24.
5. Schienman, S.J., Kelberman, M.W., Tatum, A.H., Zamkoff, K.W.: Hypercalcaemia with excess serum $1,25$ -dihydroxyvitamin D in lymphomatoid granulomatosis angiocentric lymphoma. Amer J Med Sci, 301, 1991, s. 178—181.
6. Zahrani, A.A., Levine, M.A.: Primary hyperparathyroidism. Lancet, 349, 1997, s. 1233—1238.

Do redakcie došlo 10.5.1999.

Adresa autora: Doc. MUDr. J. Payer, CSc., Obchodná 13, 811 06 Bratislava 1, Slovensko.

NOVÉ KNIHY

PAIN AND ITS RELIEF WITHOUT ADDICTION. CLINICAL ISSUES IN THE USE OF OPIOIDS AND OTHER ANALGETICS

B. STIMMEL

Birghamton—New York, The Haworth Press, Inc., 1997, 418 strán.

Dr. Barry Stimmel, profesor postgraduálneho lekárskeho štúdia na Mount Sinai (The City University of New York), pracuje ako internista a kardiológ. Je riaditeľom The Narcotics Rehabili-

tation Center, šéfredaktorom Journal of Addictive Diseases a autorom viac ako 100 publikácií z problematiky drogovej závislosti, analgetík, pôsobenia liekov na srdce a managementu bolesti.

Predstavovaná publikácia znamená prínos v komplexnom pohľade na závažnú a stále aktuálnejšiu problematiku bolesti a možnosti jej ovplyvnenia. Kniha prevedie čitateľa od anatomických a patofyziologických základov bolesti k najnovším názorom a poznatkom, ktoré mu dovoľia prakticky uplatniť získané poznatky pri liečbe a managemente rôznych typov bolesti.

Knihu tvoria 4 časti – fyziologická koncepcia bolesti, lieky používané pri liečbe bolesti, praktický management bolesti a management bolesti v špeciálnych prípadoch. Tieto časti sú konkrétne rozvedené v 18 kapitolách, z ktorých uvedieme len niektoré: anatómia bolesti, neuroregulátory a bolesť, koncepcia závislosti a tolerancie, anxieta a bolesť, psychogénna bolesť, neopiodové analgetiká, nesteroidné protizápalové analgetiká, opioidové analgetiká – agonisty

a antagonisty, hypnotiká a sedatíva, veľké trankvilizéry, antidepresíva, management akútnej a chronickej bolesti (všeobecné princípy, u detí, v geriatrickej, v onkológii).

Napriek veľkému množstvu rôznych publikácií je bolesť a jej zvládnutie – stále veľmi aktuálnym problémom. Predložená publikácia je veľmi cenná pre každého lekára nielen preto, že prináša ucelený a veľmi moderný pohľad na mechanizmy, fyziológiu, patofyziológiu a kliniku bolesti, ale aj preto, že dovoľuje nahliadnuť za hranice poznateľného, privedie čitateľa k najaktuálnejším poznatkom, ktoré sú navyše využiteľné v praktickej medicíne. V tom vidím najväčší prínos autora. A z toho istého dôvodu odporúčam knihu do pozornosti všetkým lekárom.

M. BERNADIČ

POHYBOVÝ SYSTÉM A ZÁTĚŽ

M. KUČERA, I. DYLEVSKÝ (EDS.)

Praha, Grada Publishing 1997, 47 obrázkov, 260 strán.

Správna funkcia pohybového systému je podmienkou plného pocitu zdravia človeka a jeho optimálneho zaraďenia v ľudskej spoločnosti. Už od čias Hippokrata je fyzická aktivita jedným zo 4 základných atribútov života. Súčasná dynamická doba je charakterizovaná rastúcimi fyzickými nárokmi na všetkých pracovníkov – teda nielen na pracovníkov v robotníckych povolaniach, ale na celú populáciu. Pohybová aktivita napr. v zamestnaní pritom môže byť dynamická (rýchlosť, sila, dynamika), ale aj statická (sedenie, státie). V oboch prípadoch je potrebné vytvoriť prítlačlivý a dostupný liečebno-rehabilitačný model, ktorým sa kompenzujú negatívne dôsledky jednostranného a opakovaného telesného a duševného preťažovania pracovníkov. V civilizovanej spoločnosti je úlohou správne „ordinovanej“ fyzickej aktivity vyrovnať negatívne dôsledky zmien životného štýlu doby. V tomto zornom uhle vidíme aj úlohy tzv. spontánne pohybových a športovo-rekreačných telovýchovných aktivít.

Poslanie knihy najlepšie charakterizujú zostavovatelia, ktorí upravujú známe „heslo“: Športom k trvalej invalidite! na heslo: Nesprávne vykonávaným športom alebo nedostatočným pohybom k trvalej invalidite! V tomto zmysle autori dôsledne analyzujú pohyb a jeho úlohy v ontogenéze člo-

veka, zaraďujú vybrané kapitoly z funkčnej anatómie pohybu, pričom sa zameriavajú na biomechaniku ľudského organizmu, pohybového systému a jeho súčastí, analyzujú typy pohybov a ich vplyv na pohybový systém. V logickej nadväznosti autori vysvetľujú mechanizmus pôsobenia rôznych typov športu (chôdza, atletika, plávanie, hry, tenis, vodné športy, cyklistika, gymnastika a zimné športy) na organizmus a kritériá výberu vhodnej pohybovej aktivity. V druhej časti knihy sa čitateľ oboznamuje s fyziológiou a patofyziológiou únavy a klinickým vyšetrením držania tela. V samostatných kapitolách sa autori venujú problematike prevencie a liečby osteoporózy, ortopedickým ochoreniam (ochorenia chrbtice a dolnej končatiny), predstavujú typické poranenia pri športových aktivitách, artrózu - príčiny a kliniku, vzťah k športu. Dôležitou časťou sú aj funkčné poruchy pohybového systému (centrálne, periférne, posturálne funkcie). Posledná kapitola je venovaná problematike amputácií, protetickej technike a športu telesne postihnutých. Významným doplnkom knihy je podrobný register, ktorý znásobuje prehľadnosť a informačnú hodnotu knihy.

M. BERNADIČ