

Jaké jsou cílové hodnoty 25-hydroxyvitaminu D u nefrologických pacientů? Jak jich bezpečně dosáhnout a proč se jim věnovat? Stanovisko evropských expertů 2025

Jørgensen HS, Vervloet M, Cavalier E, et al. The role of nutritional vitamin D in CKD-MBD in children and adults with CKD, on dialysis and after kidney transplantation – a European consensus statement.

Nephrol Dial Transplant 2025 Jan 28;gfae293. doi: 10.1093/ndt/gfae293.

KLÍČOVÁ SLOVA: cílová hodnota 25D - deficit vitaminu D - cholekalciferol - suplementace vitaminu D - vitamin D a parathormon - vitamin D v nefrologii

Komentovaný článek podává aktuální pohled na vitamin D v běžné populaci a u pacientů s onemocněním ledvin. Specificky se zaměřuje na cílovou hodnotu 25-dihydroxyvitaminu D (25D, kalcidiolu) a způsob jejího dosažení.

V několika oddílech shrnuje a komentuje výstupy z validních studií (tzv. key evidence points) a formuluje případná doporučení pro praxi (tzv. key clinical practice points) a jeho cílem je poskytnout text s aktuálními doporučeními pro úpravu a monitorování koncentrací 25D u dětí i dospělých osob s nemocemi ledvin. Na textu spolupracovali i pediatri, doporučení pro dětské pacienty zde však nezmiňujeme.

V úvodu autoři komentují tzv. negativní výstupy studie VITAL (studie nezjistila pozitivní dopad vitaminu D na předem definované cíle u zdravých osob, viz dále v komentáři) a vysvětlují, že téma vitaminu D naopak zůstává vysoce aktuální nejen pro běžnou (non-CKD) populaci, ale pro celou nefrologii.¹

Nízké koncentrace 25D jsou v nefrologii časté. Zatímco doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) již v roce 2017 vyhrazuje aktivní vitamin D (kalcitriol a parikalciol) až pro velmi pokročilá stadia chronického onemocnění ledvin (CKD),² pro nativní vitamin D pouze odkazují na postup u non-CKD populace. A právě tímto směrem je text autorů zaměřen.

Po připomenutí základní fyziologické posloupnosti, ve které vzniká po dvojí hydroxylaci aktivní dihydroxy-

lovaný vitamin D (kalcitriol), jsou uvedeny nové poznatky, k nimž patří mimo jiné: (i) hepatální hydroxyláza v poloze 25 (enzym CYP2R1) je metabolicky kontrolována, není tedy pouze konstituční. Ovlivňuje ji mimo jiné diabetes mellitus a glukokortikoidy, ale i zánět; (ii) renální 1-alfa-hydroxyláza (enzym CYP27B1) je vlivem fibroblastového růstového faktoru FGF-23 významně méně aktivní, než by odpovídalo stupni zániku renálního parenchymu; (iii) renální i non-renální 1-alfa-hydroxyláza jsou vysoce „substrát-dependentní“, tj. jsou silně závislé na hodnotě 25D; (iv) u selhání ledvin může non-renální 1-alfa-hydroxyláza přispívat k udržení koncentrací 1,25D v krvi; (v) zatímco do většiny cílových buněk se dostává jen volná, tj. na protein nenavázaná frakce 25D i 1,25D, u buněk příštítných tělísek a ledvin se k difuzi připojuje i endocytóza.

Všechna doporučení pro běžnou populaci se shodují, že hodnota 25D v běžné populaci nemá být nižší než 30 nmol/l (12 ng/ml; konverzní faktor je 2,5), nižší hodnoty jsou definitivně spojeny s křivicí a osteomalácií. Za adekvátní se považuje stav, kdy nejsou v důsledku chybění 25D aktivována příštítná tělíska, tomuto odpovídá 50 nmol/l. Protože nedávná velká studie (již výše zmíněná studie VITAL, viz blíže v komentáři) neprokázala v daném uspořádání benefit vyšších koncentrací, je v běžné populaci (na rozdíl od nefrologických pacientů) aktuálně doporučena cílová hodnota 25D vyšší než 50 (až 75) nmol/l.

Metabolismus vitamínu D má při nemocech ledvin některé odlišnosti. Chronické onemocnění ledvin je stavem s dysregulací metabolismu vitamínu D a současně se sníženou tkáňovou odpovědí na aktivaci receptoru vitamínu D, tj. na VDR.³ Nízké hodnoty 25D jsou u CKD časté a mají tyto příčiny: (i) nízká tvorba cholekalciferolu v kůži (nízký sluneční osvit a snížená kožní konverze), (ii) snížený přívod vitamínu D potravou, (iii) zvýšený katabolismus vitamínu D vlivem FGF-23, (iv) zvýšené ztráty vitamínu D navázaného na bílkoviny (zejména na vitamin D-binding protein) při proteinurii a při peritoneální dialýze (kdy obligatorní denní ztráty bílkoviny do dialyzátu jsou přibližně 8 gramů), (v) při CKD se velmi pravděpodobně snižuje aktivita hepatální 25-hydroxylázy.⁴

Aktivní vitamin D je významným regulátorem genové transkripce v mnoha tkáních. Tato signalizace je při pokročilých stádiích CKD narušena. Expresce receptoru pro vitamin D (VDR) i pevnost vazby na VDR je snížena a je alterována i celá kaskáda intracelulárních dějů. Stav lze označit jako rezistenci na aktivní vitamin D, samotná rezistence je individuálně velmi odlišná a důležitou roli má fosfor.

Časně po transplantaci ledviny (TxL) hodnota 25D obvykle klesá, byť přechodně. K příčinám mimo jiné patří kortikoterapie ve vyšších dávkách, ale i přetrvávající hodnota FGF-23 a nedostatečný přívod vitamínu D. Naopak hodnota kalcitriolu se začíná přibližně po třech měsících zvyšovat, neboť se navrácí renální produkce 1,25D.

Nepoznaný a neřešený deficit je příčinou pozdních těžkých důsledků. I proto se doporučuje stanovit hodnotu 25D při vstupním (nefrologickém) vyšetření pacienta a dále jednou za rok. Stanovení se doporučuje i za tři měsíce po změně dávkování, s individuálním možným časovým rozptylem.

Doporučená cílová hodnota 25D v nefrologii je vyšší než 75 nmol/l. Tyto sérové koncentrace chrání pacienty s CKD 2–3 před hyperparatyreózou (sekundární hyperparatyreózou, SHPT), resp. ji oddalují, a pokud je aktivita příštítných tělísek již zvýšena, významně ji snižují. Pro CKD 5 – CKD 5D samotná korekce hodnoty 25D obvykle nestačí a zde pak doplníme aktivní vitamin D.

Zatímco u CKD je vliv 25D na příštítná tělíska, a tedy nepřímo i na kost prokázán, pro přímý vliv 25D na kostní tkáň u CKD to neplatí. Biologická plauzibilita jistě existuje (vitamin D podporuje kostní mineralizaci), ale výsledky studií nejsou průkazné.

Na rozdíl od CKD je benefit potřebných hodnot 25D (vyšších než 75 nmol/l) pacienty pro TxL prokázán nejen pro kontrolu SHPT, ale i přímo pro kost (snížení výskytu fraktur a úbytku kostní hmoty). Oporu poskytlo celkem pět studií, z nichž dvě byly randomizované a kontrolované. Jedna srovnává pacienty, kteří od prvního dne po TxL dostávali 4 000 jednotek cholekalciferolu denně, se skupinou kontrolovanou placebem. Obě skupiny byly vstupně vitamin D deficitní, sledování trvalo 12 měsíců. Suplementace zvýšila hodnotu 25D až na 100 nmol/l

a významně upravila SPHT, k úpravě přispěla i výborná funkce štěpu (která odstranila další stimulující faktory, například deficit kalcitriolu a hyperfosfatemii).⁵ Druhá randomizovaná studie, nazvaná VITALE, srovnávala dvě dávky cholekalciferolu („nízkou“ a „vysokou“) u prevalentních pacientů po TxL se vstupní hodnotou 25D méně než 75 nmol/l po dobu dvou let. Symptomatické fraktury, které sice byly až sekundárním cílovým ukazatelem, se u pacientů ve skupině s vyššími dávkami cholekalciferolu vyskytly významně méně často.⁶ Navíc se důkaz přínosu suplementace vitamínu D po TxL opírá i o další kvalitní studie.

Několik studií se zaměřilo na možný kardiovaskulární benefit 25D v nefrologii. Zde existují data o inverzním vztahu mezi vitaminem D a kardiovaskulárními komplikacemi, avšak závěry systematických přehledů a metaanalýz nejsou přesvědčivé a nepotvrzují kauzální souvislost. Opět zmiňují i studii VITAL, kde kardiovaskulární komplikace byly zahrnuty mezi složené primární cílové ukazatele. Podrobný rozbor je však mimo možnosti komentáře k publikaci, jen připomeneme, že neprokázání benefitu neznamena, že celá oblast suplementace je zbytečná. Stanovených cílů nemuselo být dosaženo i vzhledem k výběru probandů (například prakticky chyběly osoby se sníženou funkcí ledvin, a dokonce i s deficitem vitamínu D). V současné době však nemáme jednoznačný průkaz benefitu 25D u pacientů s kardiovaskulárním rizikem.

Jak bylo uvedeno, expertní skupina pod hlavičkou Evropské nefrologické společnosti (ERA) doporučuje pro CKD, dialyzované i transplantované pacienty, hodnotu 25D vyšší než 75 nmol/l. Pro dosažení cílových hodnot je jednoznačně preferován cholekalciferol před ergokalciferolem (ergokalciferol je prokazatelně méně účinný). Preferovanou cestou je aplikace *per os*. Není však doporučeno podávání sondou. Problémem mohou být volně dostupné přípravky, dle autorů totiž obsah skutečně účinné látky může kolísat v rozmezí 10–200 % deklarovaného obsahu.

Navrhované intervaly podávání jsou různé, resp. není prokazatelný rozdíl mezi tím, zda jde o podání každodenní, či dvakrát nebo jednou týdně, či po dvou týdnech, eventuálně po měsíci. Intervalu se přizpůsobí i podávaná dávka. Nedoporučuje se však, aby jednotlivá dávka přesáhla 100 000 jednotek IU a není ani žádný důvod k příliš rychlé úpravě hodnoty.

U dospělých osob s aktuální koncentrací méně než 75 nmol/l, a to shodně pro CKD 2–5D i TxL, je v textu navrhována denní dávka cholekalciferolu 5 000–7 000 jednotek, resp. její ekvivalent, a to po dobu 12 týdnů, s následným ověřením dosažení cílové hodnoty. Poté se přechází na udržovací dávku, obvykle 2 000 IU denně. I když podávaná dávka má zásadní význam, výsledná koncentrace 25D je individuálně variabilní. Mimo jiné je závislá na metabolické situaci (viz metabolická dependence jaterní hydroxylázy), na případné obezitě a dalších faktorech, včetně zmiňovaných ztrát vitamínu D.

Novým postupem, u nás dosud nevyužívaným (chybí registrace), je pomalu se uvolňující (slow-release) kalcidiol neboli synteticky připravený 25D. Je doporučen pro CKD 3–4 pacienti s hepatální dysfunkcí a hyperparatyreózou.⁷

Vlastní suplementace 25D je bezpečná. Metaanalýza studií zaměřených na nutriční suplementaci u CKD pacientů neprokázala zvýšené riziko hyperkalcemie ani hyperfosfatemie.⁸ Přesto se u nefrologických pacientů doporučuje přerušit suplementaci při hodnotách 150–200 nmol/l bez ohledu na koncentraci vápníku. Při hyperkalcemii je kromě ověření hodnoty 25D vhodné pátrat i po dalších příčinách, včetně souběžného aktivního vitamínu D, terciární hyperparatyreózy a jiných diagnóz. Oba vitamíny, nativní

25D i aktivní 1,25D, lze kombinovat. Aktivní vitamin D má však být pro své riziko hyperkalcemie vyhrazen pro léčbu hyperparatyreózy až pro predialýzu, resp. pro dialyzované pacienty, neboť hyperkalcemie (a hyperfosfatemie) může funkci ledvin zhoršit.⁹ Samostatnou podkapitolou je mírná a obvykle dlouhodobá hyperkalcemie u TxL (10–20 % pacientů dle literatury), tito pacienti totiž byli z klinických studií vyloučeni.

Komentovaný článek předkládá první pevná doporučení pro cílové hodnoty 25D v nefrologii a způsob jejich dosažení, včetně odůvodnění opírajících se o studie u nefrologických pacientů. Na mnoha místech přináší další nové poznatky a ukazuje oblasti, kde v budoucnu budou nové poznatky velmi potřeba.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Vitamin D je tématem mnoha tisíců publikací. Databáze PubMed obsahuje více než 100 tisíc odpovědí po zadání termínu „vitamin D“ do vyhledávače, po zadání hesla „vitamin D v nefrologii“ se vrací pouhých 4 200 odkazů. Pokud výběr zúžíme na „vitamin D supplementation guidelines“, objeví se více než tisíc doporučených postupů. Doporučení pro suplementaci vitamínu D cíleně v nefrologii se objeví více než 60. Možná proto, že vitamin D je všude (v literatuře) kolem nás, se nám téma jeví vlastně jasné, ano, cholekalciferol je důležitý a nízká koncentrace 25D v krvi je nežádoucí. Jenže, jak nás učí realita, toto povědomí nestačí.

Nejčastější nutnou změnou naší letité praxe, vnesené do naší nefrologie před více než 20 lety, je podávání kalcitriolu již při iniciálním vzestupu hodnoty parathormonu (PTH) v časných stádiích CKD. Ano, tvorba kalcitriolu je snížena a tabletková náhrada sice chemicky vytvořené, avšak přesto přírodní molekuly se jeví jako naprosto logická. Až do té doby, kdy se zjistí, že je vlastně škodlivá. Ano, produkce kalcitriolu v ledvinách při CKD je opravdu snížena, avšak nikoliv proto, že by ledviny neměly dostatek alfa-hydroxylázy. Hydroxyláza by v ledvinách byla, ale není funkční. Vlastní produkce kalcitriolu je totiž potlačena pozitivní fosfátovou bilancí. Ta již mezitím potichu, nepozorovaně, zvýšila produkci a koncentraci FGF-23. Tento užitečný fosfatonin sice zachrání pacienta před hyperfosfatemií, ale renální alfa-hydroxylázu zastaví, inhibuje. Deficit kalcitriolu (spolu s pokračující fosfátovou zátěží) je pak příčinou rozvoje hyperparatyreózy, neboť je známo, že parathormon sice rovněž zvyšuje fosfaturii (synergický efekt s FGF-23), ale aktivitu hydroxylázy zvyšuje.

Co se stane, pokud naměříme vyšší koncentraci PTH v časných stádiích CKD a podáme kalcitriol? Zvýší se podstatně vstřebávání fosfátů v zažívacím traktu, tím i koncentrace FGF-23, která ještě více potlačí alfa-hydroxylázu, a tím se hyperparatyreóza ještě zhorší. Ano, kalcitriol již není postupem volby pro časná stadia sekundární hyperparatyreózy.

Jaký je tedy správný postup? Jak zabránit sekundární hyperparatyreóze, či ji alespoň co nejvíce oddálit? Před 20 lety

jsme toto nemohli vědět, ale dnes je správná praxe úplně jiná: již v časných fázích snížit přívod fosforu. Je snad zde nějaká souvislost s nativní hodnotou vitamínu D? Ano, je. Pokud omezíme přívod fosforu do organismu, zrušíme inhibiční vliv FGF-23 na alfa-hydroxylázu. Ano, již v časných stádiích CKD je nízkofosfátová dieta důležitá. Sama o sobě však nestačí. Jak ukázaly nové poznatky a jak je i v komentovaném článku mezi množstvím dalších a dalších informací uvedeno, pro renální i extrarenální tvorbu kalcitriolu je důležité, aby byla dostatečná zásoba jeho prekursoru, tj. dostatečná zásoba 25D. A komentovaný text jasně ukazuje, že cílová hodnota 25D v nefrologii činí z mnoha důvodů alespoň 75 nmol/l.

Druhou linií minulosti, snad již opuštěnou, je představa, že při selhání ledvin není třeba řešit nízkou hodnotu 25D v krvi, neboť dialyzovaní pacienti 25D nepotřebují, nemohou z něho vytvořit kalcitriol (1,25D) a samotný 25D je biologicky bezcenný. Dnes je doložena existence 1,25 non-renálně a renální i non-renální tvorba 1,25 je vysloveně závislá na dostatku 25D-vitamínu.

V naší praxi již většina pacientů suplementační cholekalciferol dostává. Otázkou je, zda cílíme skutečně na doporučenou hodnotu, a také, zda začínáme včas. Postup má být opačný. Hodnotu máme znát neprodleně a obratem ji (byť pozvolna) upravit do normy. Tím nejen prodloužíme období bez hyperparatyreózy, ale případnou existující hyperparatyreózu významně zmírníme. Pokud začínáme řešit hyperparatyreózu u pacienta s předchozím dlouhotrvajícím deficitem vitamínu D, je výsledek nejistý.

Velkým pozitivem komentovaného článku je, že se jasně vyjadřuje nejen k potřebě a způsobu úpravy hodnot 25D (viz mj. doporučené dávkovací schéma), ale konečně jasně i k cílové hodnotě. Všechny situace, které ukáží hodnotu nižší než 75 nmol/l, jsou výrazem potřeby zavést či navýšit suplementaci cholekalciferolu. Prezentovaná doporučená suplementační dávka je však podle zkušeností z praxe poměrně vysoká a sami volíme dávky rozhodně nižší. Čas ukáže, zda se doporučené

dávkování zmírní (pro zdravé osoby je doporučována udržovací dávka 200–2 000 jednotek, 1 µg = 40 IU), či zda sami náš opatrný postup opustíme.

Závažnější se však může jevit problematika cílové hodnoty 25D u pacientů po transplantaci. Je shodná jako pro pacienty s CKD a podstupující dialýzu, 75 nmol/l. Sami však opakovaně pozorujeme, že již při nižších hodnotách se silně zvyšuje hodnota kalcitriolu, která může podle našeho názoru být příčinou hyperkalcemie. Obáváme se, že až po doplnění informací o hodnotách 1,25D u pacientů po transplantaci a ověření jejich bezpečnosti bude možné cílovou koncentraci pro pacienty po transplantaci takto definovat. Bohužel komentovaná práce a vlastně i naprostá většina literatury o vitamínu D se hodnotou kalcitriolu v nefrologii nezabývají.

I když se komentovaný článek cíleně nevěnuje aktivnímu vitamínu D, na více místech uvádí možnost kombinované farmakoterapie aktivním plus nativním vitamínem D. První (pozitivní) zkušenosti s touto tzv. duální VDR aktivací u nás jsme publikovali již před více lety.¹⁰ Použili jsme však kontrolované a opatrné dávkování. Doložili jsme obnovu endogenní tvorby kalcitriolu poté, co se upravil původní těžký deficit 25D, tj.

výsledek podpořil teorii o významu extrarenální tvorby kalcitriolu, pokud je dostatek substrátu. Současně jsme zaznamenali i u dialyzovaných pacientů vliv přípravku Vigantol na pokles hodnoty PTH. Pacienti s výraznou hyperparatyreózou však potřebovali i souběžný aktivní vitamin D. Pro duální aktivaci VDR jsme zvolili parikalcitol (nikoliv kalcitriol), neboť při stejném inhibičním účinku na příštítná tělíska je vstřebávání fosforu v gastrointestinálním traktu při podávání parikalcitolu přibližně třetinové. Jak uvedeno, dávky jsme volili co nejnižší a za kontroly bezpečnosti jsme je případně zvyšovali. Domníváme se, že tento postup za dodržení minimalizace rizik je velmi slibný. Guidelines tento postup rovněž zmiňují, ale pouze doplňkově. Je to pochopitelné, nezaměřují se na prevenci a kontrolu hyperparatyreózy, ale soustředí se výhradně na význam nutriční suplementace vitamínu D.

Text vlastního článku je velmi rozsáhlý, neboť kromě konkrétních doporučení jsou prezentována široce zaměřená zdůvodnění i teoretický základ. Ve výběru pro Postgraduální nefrologii muselo být mnoho užitečných informací vynecháno a i zjednodušeno. Text však silně doporučuji přečíst celý a konkrétní návody a postupy porovnat s vlastní zavedenou praxí.

LITERATURA

1. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, et al. Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res* 2020;35:883–893.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26–36.
3. Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol* 2013;33:158–168.
4. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1488–1497.
5. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Pre-specified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2022;37:303–311.
6. Courbebaisse M, Bourmaud A, Souberbielle JC, et al. Nonskeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D(3) in renal transplant recipients: Results of the VITALE (VITamin D supplementation in renal transplant recipients) study, a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2023;23:366–376.
7. Merante D, Schou H, Morin I, et al. Extended-Release Calcifediol: A Data Journey from Phase 3 Studies to Real-World Evidence Highlights the Importance of Early Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron* 2024;148:657–666.
8. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543–558.
9. Cozzolino M, Bernard L, Csomor PA. Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2021;14:2437–2443.
10. Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, et al. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47:169–176.

Fulltext uvedených citací je dostupný na vyžádání u autorů.