



LÉKOVÉ INFORMAČNÍ CENTRUM

FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Kontakt: Lékové informační centrum, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

lic@faf.cuni.cz | <https://www.faf.cuni.cz/LIC/>

Dotaz

Jaké jsou doklady pro preventivní užívání vitamínu D u onemocnění COVID-19?

Odpověď

Úvodem

Jako vitamin D je označována skupina látek, které patří mezi vitaminy rozpustné v tucích. Přestože je vitamin D řazen mezi vitaminy, jedná se o pleomorfní steroidní hormon. Přirozeně se vyskytuje jen v několika málo potravinách (např. tučné ryby, rybí tuk, vaječný žloutek). Endogenní produkce vlivem působení ultrafialového záření na kůži je nejdůležitějším zdrojem vitamínu D. V obou případech je následně nutná přeměna až na fyziologicky aktivní 1,25-dihydroxyvitamin D (kalcitriol). Zásadní role vitamínu D spočívá v udržování kostní integrity, nicméně uplatňuje se také při stimulaci vyžrávání buněk imunitního systému nebo se účastní zánětlivých procesů v organismu. (1, 2, 3)

Sérová koncentrace metabolitu 25-hydroxykalciferolu (kalcidiol) je nejpoužívanějším indikátorem expozice vitamínu D, avšak mezi odbornou veřejností dosud nebyl stanoven konsenzus ohledně referenčních mezí. Jako deficit vitamínu D jsou zpravidla označovány hladiny kalcidiolu nižší než 30 nmol/l. (2, 3) Česká společnost pro metabolická onemocnění skeletu definuje sérové koncentrace kalcidiolu v rozsahu 75–110 nmol/l jako optimální pro ovlivnění většiny muskuloskeletálních parametrů bez zvýšených rizik. (4)

Prevalence závažné hypovitaminózy u Evropanů je 13 %, mírné hypovitaminózy pak 40 %. Rizikovými faktory pro deficit vitamínu D jsou osteoporóza, obezita, tmavší pigment, některá léčiva (např. fenobarbital, fenytoin, glukokortikoidy, antiretrovirotika), hospitalizace a institucionalizace (spojené s imobilitou), nízká expozice slunečnímu záření, malabsorpce apod. (1, 5) Pokud je u pacientů s diagnostikovanou hypovitaminózou nebo u rizikových osob indikována suplementace vitamínu D (preferenčně vitamin D3 – cholekalciferol), dávky se pohybují obvykle od 400 do 2000 IU denně. Nastavení individuálního dávkování je nutné např. u renální insuficience, kde je doporučovaná redukce dávek, příp. podání aktivních forem vitamínu D. (1)

Vitamín D má mimo jiné významné modulační účinky na buňky imunitního systému. Ty mohou být vysvětleny přítomností receptorů pro vitamin D (VDR) v monocytech, dendritických buňkách, lymfocytech aj. Účinek vitamínu D je ve většině buněk imunitního systému komplexní. V imunitních dějích se uplatňuje na mnoha

úrovních, při likvidaci patogenů, ale i schopností regulovat reakci přirozené imunity tak, aby nedošlo k poškození organismu vlastní přehnanou reakcí, která je příčinou alergií a autoimunitních onemocnění. (6)

Vitamin D – prevence u virových respiračních onemocnění se zaměřením na COVID-19

Některé experimentální studie na zvířecích modelech naznačují možné vyšší riziko akutní virové infekce při depleci vitamínu D. (7) Na danou animální studii se odkazuje nedávno publikovaná rešerše čínských autorů, kteří se zabývali celým spektrem preventivních opatření u onemocnění COVID-19 včetně suplementace vitamínem D, (8) nicméně autoři nepřinesli jasné doklady o jejich účinnosti. Nelze ani deklarovat, že článek je systematickou rešerší, jak uvádí jeho název, neboť chybí jasný popis metodiky vlastní rešerše. Obecně lze konstatovat, že studie týkající se používání vitamínu D u lidí v prevenci u virových respiračních infekcí jsou dosud nekonzistentní a výsledky nelze plošně extrapolovat na všechny typy infekcí včetně koronaviru, ani na všechny populační skupiny. Článek čínských autorů je jedním z příkladů prací, které byly na dané téma publikovány v poslední době.

Databáze PubMed za využití klíčových slov „vitamin D“ a „respirační infekce“ nabízí řadu prací na dané téma, větší počet publikací se týká používání vitamínu D v dětské populaci. Jednou z nejnovějších prací je nesystematická rešerše, která se poměrně kriticky zamýšlí nad ovlivněním imunitního systému vitamínem D v kontextu virových infekcí (včetně např. HIV, hepatitid). Přes veškeré dosud provedené experimentální studie poukázala na různé proměnné, které je třeba dále zkoumat, a limity plynoucí z variability *in vitro* a *in vivo* studií a designu klinických studií. Co se týká respiračních virů, jako jsou virus chřipky a rhinoviry, tato práce uvádí několik experimentálních i klinických studií (včetně dále v textu zmiňované metaanalýzy), ve kterých byl deficit vitamínu D spojen se zvýšeným rizikem infekcí uvedenými respiračními viry. Převážně se jednalo o děti nebo také pacienty na jednotkách intenzivní péče či na mechanické plicní ventilaci. Na druhou stranu rešerše uvádí, že je také mnoho studií, které tuto skutečnost neprokázaly, a to ani u imunodeficientních pacientů. (9)

Za zmínku stojí novozélandská randomizovaná placebem kontrolovaná studie ViDA zahrnující 5110 osob (ve věku 50–84 let) v péči praktických lékařů. Uvedené osoby dostávaly po úvodní dvojnásobné dávce 100 000 IU perorálního cholekalciferolu (nebo placebo) měsíčně po dobu až 3,3 let. Jedním z hlavních výstupů bylo, že nebyl prokázán žádný efekt bolusového, tj. měsíčního podávání vitamínu D na incidenci akutních respiračních infekcí. (10, 11) To je v kontrastu s robustní metaanalýzou 25 randomizovaných kontrolovaných studií kolektivu Martineau et al., kdy analýzou individuálních dat od více než 10 000 osob bylo zjištěno, že denní či týdenní suplementace vitamínem D snižovala riziko akutních respiračních infekcí (adjustované (adj.) OR 0,88; 95% CI 0,81–0,95). Navíc se ukázal protektivní efekt u jedinců, kterým byl podáván vitamin D pravidelně v denních či týdenních intervalech bez přídatného bolusového podání (adj. OR 0,81; 95% CI 0,72–0,91) oproti těm, kteří dostávali jednu nebo více bolusových dávek (adj. OR 0,97; 95% CI

0,86–1,10). Efekt pravidelného podávání vitamínu D byl o to více výrazný u osob s deficitem vitamínu D definovaným jako kalcidiol nižší než 25 nmol/l (adj. OR 0,30; 95% CI 0,17–0,53). (12)

Jiná z recentně publikovaných systematických rešerší s metaanalýzou také hledala vztah mezi sérovou hladinou kalcidiolu a závažností a četností akutních infekcí horních cest dýchacích. Do kvantitativní analýzy bylo zařazeno 13 studií splňujících vstupní kritéria, z nichž však většina byla průřezového designu. Výsledky metaanalýzy poukázaly na důležitost vitamínu D v prevenci akutních infekcí horního respiračního traktu, především u jedinců s větším deficitem vitamínu D. Nicméně nebylo možné jednoznačně určit optimální hladinu kalcidiolu pro nekonzistenci dat, publikační bias a nejednotný způsob laboratorního stanovení hladiny vitamínu D. Podle autorů práce by největší profit ze suplementace vitamínem D měli získat jedinci se sérovou hladinou kalcidiolu nižší než 37,5 nmol/l. (13)

Měření koncentrací kalcidiolu v séru je jedním ze způsobů, jak poukázat na důležitost vitamínu D pro udržení dobrého zdraví a zajištění vhodného managementu při suplementaci vitamínem D nebo expozici slunečnímu ultrafialovému záření B. Standardizace postupů při stanovení koncentrací kalcidiolu by mohla být klíčová pro nastavení dalších možností, jak snížit výskyt různých onemocnění i náklady na jejich léčbu. (14)

V neposlední řadě je třeba zmínit, že frekvence výskytu nežádoucích účinků při užívání vitamínu D je vzácná. Stejně tak riziko předávkování vitamínem D je v literatuře popisováno jako poměrně vzácné, nicméně opatrnosti je třeba u rizikových populačních skupin (např. renální insuficience) nebo při kombinacích více léčivých přípravků (včetně volně prodejných), resp. doplňků stravy, které mohou vitamín D obsahovat. Manifestace toxicity vitamínem D nastupuje s latencí několika měsíců a může se projevit jako hyperkalciurie, hyperkalcémie apod. (15)

V současné době není dostupná žádná cílená terapie pro onemocnění COVID-19. Stran prevence je doporučeno dodržovat zdravý životní styl (vyvážená strava, dostatečný odpočinek, příjem tekutin). Užívání vitamínů či prostředků komplementární a alternativní medicíny by měl pacient konzultovat s lékařem či lékárníkem v kontextu svého zdravotního stavu. (16) Podle odborných on-line portálů shrnujících současné vědecké poznatky o postupech při terapii a prevenci onemocnění COVID-19 nejsou známy probíhající studie na využití vitamínu D u COVID-19. (17)

Závěr

Ukazuje se, že role vitamínu D je vedle uplatnění se v zachování kostní integrity poměrně široká a zahrnuje i ovlivnění imunitní odpovědi. Mechanismy působení na virové patogeny nejsou zatím v plné míře objasněny a nekonzistence dat jednotlivých studií zaměřených na suplementaci vitamínem D v prevenci akutních virových respiračních onemocnění neumožňuje vydat jasné doporučení do klinické praxe. Podle posledních metaanalýz se zdá vhodné pravidelné podávání vitamínu D; největší benefit byl patrný zejména u osob

s deficitem vitamínu D. V tomto kontextu je však nutné připomenout nejednotnost ve stanovení referenčních hladin vitamínu D (kalcidiolu) v séru.

Zdravý organismus je základním předpokladem pro dobrou imunitní odpověď při infekčních stavech, včetně COVID-19. Pro infekci COVID-19 prozatím neexistují žádná doporučení založená na důkazech k plošné suplementaci vitamínem D či dalších mikronutrientů a jejich efektu na průběh nemoci. Můžeme zatím jen aplikovat obecná doporučení o zdravém životním stylu včetně výživy, expozici slunečnímu záření (v našich zeměpisných šířkách asi hodinová expozice dosáhne syntézy 400 IU vitamínu D) a fyzickém a duševním zdraví. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat osobám s rizikovými faktory pro deficit vitamínu D (osteoporóza, obezita, tmavší pigment, užívání rizikových léčiv, hospitalizace a institucionalizace, nízká expozice slunečnímu záření, malabsorpce apod.), u kterých je vhodné suplementaci vitamínem D zvážit.

Citace

1. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate. Verze k 14. 10. 2019. Online. Citováno 3. 4. 2020. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-vitamin-d?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=5~145&usage_type=default&display_rank=4
2. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
3. Vitamin D – Fact Sheet for Health Professionals. National Institutes of Health. Verze k 24. 3. 2020. Online. Citováno 3. 4. 2020. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
4. Rosa J, Palička V, Býma S. Osteoporóza: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2018. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře.
5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020 Jan 20. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y. Epub ahead of print.
6. Šterzl I. Vliv vitamínu D na imunitní mechanizmy. Interní Med. 2014;16(3):110-112.
7. Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. J Dairy Sci. 2014 Sep;97(9):5566-79. doi: 10.3168/jds.2014-8293. Epub 2014 Jul 11.
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May;92(5):479-490. doi: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3.
9. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. Nutrients. 2020 Mar 30;12(4):E962. doi: 10.3390/nu12040962.
10. Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study - Design and main findings. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Apr;198:105562. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105562. Epub 2019 Dec 3.
11. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, Khaw KT, Lawes CMM, Toop L, Waayer D, Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2019 Aug 17:ciz801. doi: 10.1093/cid/ciz801.
12. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu. Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

13. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 21;16(17):3020. doi: 10.3390/ijerph16173020.
14. Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Mar;74(3):366-376. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0. Epub 2020 Jan 29.
15. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. *UpToDate*. Verze k 30. 9. 2019. Online. Citováno 3. 4. 2020. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
16. The British Columbia Centre for Disease Control. Interim Guidance: Public Health Management of cases and contacts associated with novel coronavirus (COVID-19) in the community. Verze k 1. 4. 2020. Online. Citováno 3. 4. 2020. Dostupné z: http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/2019-nCoV-Interim_Guidelines.pdf
17. Aronson JK, Ferner RE, DeVito N, Heneghan K. COVID-19 trials registered up to 8 March 2020—an analysis of 382 studies. *COVID-19 Registered Trials – and analysis*. Verze k 17. 3. 2020. Online. Citováno 3.4. 2020. Dostupné z: <https://www.cebm.net/covid-19/registered-trials-and-analysis/>

V Hradci Králové, dne: 3. 4. 2020

Dotaz zpracovali: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D., Mgr. Ondřej Tesař.

Revizi dotazu provedli: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D., doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D., PharmDr. Petra Rozsivalová, PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu. Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.