

PRÍRODOVEDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAHE

KATEDRA ANTROPOLÓGIE A GENTIKY ČLOVEKA



BAKALÁRSKA PRÁCA

Úloha vitamínu D vo vzťahu k ochoreniam kostí

Veronika Kováčová

Školiteľ: MUDr. Jakub Likovský, Ph.D.

2009/2010

Obsah

1. ÚVOD.....	4
2. VITAMÍN D A JEHO FYZIOLOGICKÝ VÝZNAM.....	6
2.1 Charakteristika vitamínu D	6
2.1.1 Zdroje vitamínu D.....	6
2.1.2 Záver.....	6
2.2 Metabolizmus Vitamínu D.....	7
2.2.1 Fotosyntéza previtamínu D ₃	7
2.2.2 25-hydroxylácia	7
2.2.3 1 α -hydroxylácia	8
2.2.4 24-hydroxylácia	8
2.2.5 Receptory pre vitamín D.....	8
2.2.6 Parathormón.....	9
2.2.7 Funkcia vitamínu D v obličke.....	9
2.2.8 Funkcia vitamínu D v črevnej resorpcii.....	9
2.2.9 Funkcia vitamínu D v kostiach	10
2.2.10 Súhrn.....	10
3. PORUCHY METABOLIZMU VITAMÍNU D	12
3.1 Príčiny	12
3.1.1 Hyperparatyreóza.....	12
3.1.1.1 Primárna hyperparatyreóza	12
3.1.1.2 Sekundárna hyperparatyreóza	13
3.1.2 Ochorenie pečene.....	13
3.1.2.1 Chronické ochorenie pečene	13
3.1.3 Ochorenie obličiek.....	14
3.1.3.1 Chronické ochorenie obličiek	14
3.1.3.2 Renálna tubulárna acidóza	15
3.1.4 Poruchy črevnej resorpcie.....	16
3.1.4.1 Maloabsorpčný syndróm.....	16
3.2 Ochorenia.....	17
3.2.1 Osteoporóza	17
3.2.1.1 Charakteristika a príčina vzniku osteoporózy	17
3.2.1.2 Primárna osteoporóza	18
3.2.1.2.1 Typ I – postmenopauzálna osteoporóza.....	18
3.2.1.2.2 Typ II – senilná osteoporóza.....	18
3.2.1.3 Sekundárna osteoporóza	18
3.2.1.4 Diagnóza a terapia	18
3.2.1.5 Záver	20
3.2.2 Krivica (Rachitis).....	20
3.2.2.1 Charakteristika ochorenia a príčina vzniku.....	20
3.2.2.2 Terapia	21
3.2.2.3 Záver	21

3.2.3 Osteomalácia	21
3.2.3.1 Charakteristika a príčina vzniku osteomalácie.....	21
3.2.3.2 Osteomalácia z nedostatočného príjmu vitamínu D.....	22
3.2.3.3 Osteomalácia z poškodenia hydroxylácie vitamínu D v pečeni a v obličkách.....	22
3.2.3.4 Iné príčiny osteomalácie	22
3.2.2 Terapia	23
3.2.3 Záver.....	23
4. DOKLADY OCHORENÍ SPÔSOBENÝCH PORUCHOU VITAMÍNU D U MINULEJ POPULÁCIE	24
4.1 Diagnostické možnosti v paleopatológii.....	24
4.2 Ochorenia v súvislosti s vitamínom D.....	25
4.2.1 Osteoporóza	25
4.2.1.1 Prejavy na kostre.....	25
4.2.1.2 Archeologické doklady	26
4.2.2 Krivica	26
4.2.2.1 Prejavy na kostre.....	26
4.2.2.2 Archeologické doklady	27
4.2.3 Osteomalácia	27
4.2.3.1 Prejavy na kostre.....	27
4.2.3.2 Archeologické doklady	28
5. ZÁVER.....	29
6. POUŽITÁ LITERATÚRA	30

1. Úvod

Vitamín D je v posledných rokoch v popredí vedeckého výskumu, nakoľko má rozsiahly dopad na ľudské zdravie. Významné úlohy hrá vitamín D v metabolizme kostí, kde reguluje ich správnu mineralizáciu a tvorbu. Narušenie funkcie vitamínu D, prípadne jeho nedostatok, tak môže viesť ku vzniku množstva ochorení, akými sú osteoporóza, krivica či osteomalácia. Ukázalo sa, že nedostatkom vitamínu D trpeli ľudia už v minulosti, čo dokladajú archeologické štúdie v mojej práci. U súčasnej populácie ľudí tomu nie je inak. V novej štúdií publikovanej v marci 2010 sa zistilo, že až 59 % ľudí trpí deficitom vitamínu D a navyše 25 % z nich, má akútny nedostatok vitamínu D (Gilsanz *et al.*, 2010). Pri nedostatku vitamínu, tzv. hypovitaminóze, sa môžu objavovať poruchy funkcie organizmu alebo i veľmi vážne ochorenia. Nedostatok vitamínu D sa prejavuje hlavne u osôb vyhýbajúcich sa slnku (napr. dlhodobo chorí ľudia pripútaní na lôžko, starí ľudia s poruchami pohybového aparátu) a súčasne konzumujúcich potravu chudobnú na vitamín D, u žien po menopauze a u ľudí trpiacich poruchami obličiek, pečene, črevnej resorpcie, či u ľudí trpiacich hyperparatyreózou. Najkritickejší je nedostatok vitamínu D v detstve, kedy môže dochádzať k poruche rastu chrupaviek, kostí a zubov. Kostí sú mäkké, lámavé a často sa nenapraviteľne deformujú vlastnou váhou tela. Toto ochorenie je známe ako krivica alebo rachitis. U dospelých sa prejavuje nedostatok vitamínu D poruchou ukladania sa vápnika do kostí, čím sú kosti demineralizované, riedkejšie a stávajú sa mäkšie, a tak ľahko deformovateľné. Toto ochorenie je známe ako osteomalácia. Nedostatok vitamínu D má aj za príčinu vznik osteoporózy, ktorá sa stáva významným celosvetovým problémom. Osteoporóza je ochorenie, charakterizované úbytkom kostnej hmoty pod bezpečnú hranicu, kosti sa tak stávajú krehkejšími a ľahšie sa lámu.

Cieľom mojej práce bolo podať prehľad o metabolizme vitamínu D, jeho funkciách a významu pri vzniku ochoreniach kostí. V prvej časti svojej práce popisujem hlavné kroky, ktoré musí vitamín D podstúpiť pre dosiahnutie svojej aktívnej formy. Orgány, v ktorých k jednotlivým krokom dochádza, sú kľúčové pre správne fungovanie vitamínu D. Preto sa v druhej časti svojej práce zameriavam na ich možné postihnutia, ktoré sú častou príčinou vzniku ochorení kostí. V poslednej časti svojej práce popisujem jednotlivé kostné ochorenia s ohľadom na ich možnú liečbu a výskyt u minulej populácie.

Kľúčové slová: vitamín D, osteoporóza, krivica, osteomalácia

Abstract

In recent years vitamin D is at the forefront of scientific research because of its huge impact on human health. Vitamin D plays pivotal roles in metabolism of bones by regulation of their mineralization and building. Dysfunction or deficiency of vitamin D can lead to occurrence of many diseases like osteoporosis, rickets and osteomalacia. In the archeological studies of my bachelor's essay I have mentioned that deficiency of vitamin D was also found in last human population. There is no difference in present. In March in 2010 was published 59 % of people are affected by deficiency of vitamin D and 25 % from them are affected by acute deficiency of vitamin D (Gilsanz *et al.*, 2010). Deficiency of vitamin D is typically for people who don't expose for the Sun and eat poor food for vitamin D, for women after menopause and for people afflicted with failure of kidney, liver, intestine absorption and hyperparathyroidism. Deficiency of vitamin D is the most critical for children because of disrupting their growing of cartilages, bones and teeth. Bones begin soft, fragile and usually are deformed by weight of body. Disease with these symptoms is known like rickets. In adults deficiency of vitamin D can cause bad accumulation of calcium in bones and so bones are demineralized, thin, soft and easy to deform. Disease with these symptoms is known like osteomalacia. What is the world health problem is osteoporosis also caused by vitamin D deficiency. Osteoporosis is disease characterized by losing of bone mass under safe level. Bones begin thinner and easier to break.

Goal of my bachelor's essay has been to create a review about metabolism of vitamin D, its functions and its importance during the beginning of bone diseases. In the first section of my essay I describe main steps which vitamin D must undergo for reaching its active form. These steps take place at organs which play key roles for right function of vitamin D. The dysfunctions of these organs can be reason for development of bone diseases how I describe in the second section of my essay. In the last section of my essay I describe several bone diseases in relation to their possible treatment and their occurrence in last human population.

Keywords: vitamin D, osteoporosis, rickets, osteomalacie

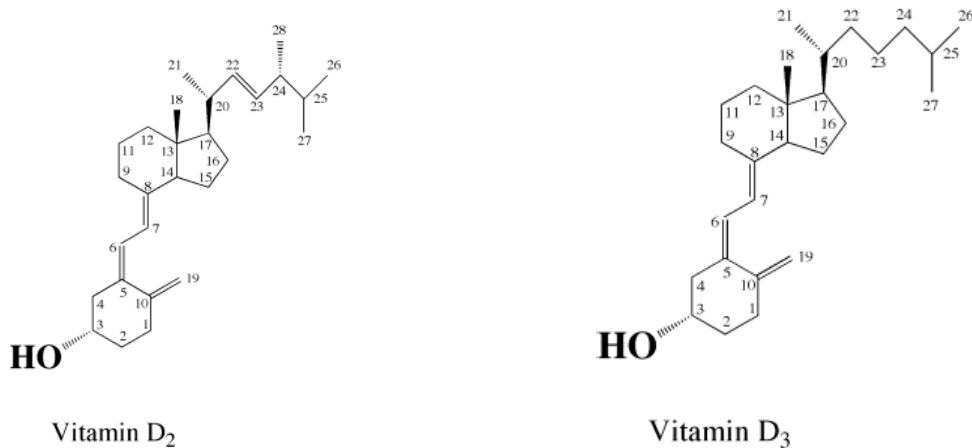
2. Vitamín D a jeho fyziologický význam

2.1 Charakteristika vitamínu D

Dôležitými fyziologickými formami vitamínu D je vitamín D₃, nazývaný kalcitriol a vitamín D₂, nazývaný ergokalciferol. Vitamíny D vznikajú z derivátov cholesterolu a patria do skupiny sekosteroidov, ktoré sú štruktúrne veľmi podobné steroidom. Pomenovanie vitamínu D sa preto riadi podľa pravidiel Medzinárodnej únie čistej a aplikovanej chémie (IUPAC) pre steroidnú nomenklatúru. Oficiálne meno pre vitamín D₃, je 9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19)cholestatriene-3β-ol, a oficiálne meno pre vitamín D₂ je 9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19),22-ergostatetraene-3β-ol (IUPAC, 1969).

2.1.1 Zdroje vitamínu D

Prirodzenými zdrojmi vitamínu D je jeho tvorba v koži a príjem v potrave. V koži vitamín D vzniká pri expozícii slnečného žiarenia, u ktorého bolo preukázané, že je najdôležitejším faktorom pre dostatočnú koncentráciu vitamínu D v organizme (Glerup *et al.*, 2000). V potrave je možné získať vitamín D iba z obmedzeného množstva produktov. Významným živočíšnym zdrojom vitamínu D je rybie mäso, rybí tuk, vajecný žltok, droby a mlieko. Mäso všeobecne obsahuje iba malé množstvo vitamínu D (Mattila *et al.*, 1995; Kinyamu *et al.*, 1998). Z rastlinnej stravy možno získať iba vitamín D₂. Vitamín D₂ sa tiež nachádza v niektorých hriboch (napr. v šampiňónoch), kde je konvertovaný z previtamínu, ergosterolu (Mawer *et al.*, 1998).



Obr. 1: Vitamín D₂, sa odlišuje od vitamínu D₃ len dvojitou väzbou a metylovanou skupinou (prevzaté z Voet, 2004).

2.1.2 Záver

Napriek tomu, že vitamíny D₂ a D₃ majú rovnaké biologické funkcie (Voet, 2004), vitamín D₃ je absorbovaný v čreve účinnejšie než vitamín D₂ (Trang *et al.*, 1998). Ako vitamínový doplnok je však bežnejšie používaný vitamín D₂ (Voet, 2004). Doplnky vitamínu D nie sú drahé, sú dobre tolerované, bezpečné a nie sú závislé od ročnej doby či veku. Expozícia žiarenia UVB, slnečného alebo umelého, nesú so sebou zvýšené riziko

starnutia a rakoviny kože. Najlepšou stratégiou sa zdá byť užívanie doplnkov vitamínu D po celý rok a používanie vhodnej ochrany proti slnku (Lim *et al.*, 2005). Taktiež zvýšený príjem rýb je považovaný za vhodnú ochranu zdravia (Nakamura *et al.*, 2002).

2.2 Metabolizmus Vitamínu D

Vitamín D₃ a vitamín D₂ majú v organizme podobné funkcie, ale vzhľadom k tomu, že je vitamín D₃ fyziologicky výrazne účinnejší než vitamín D₂, sú jednotlivé kroky vitamínu D spomenuté práve v súvislosti s vitamínom D₃ (Armas *et al.*, 2004).

2.2.1 Fotosyntéza previtamínu D₃

Prvým krokom, vedúcim k produkcii aktívnej formy vitamínu D₃, je premena 7-dehydrocholesterolu na previtamín D₃. Keď je ľudská koža vystavená slnečnému žiareniu, ultrafialové svetlo typu B (UV-B) s vlnovou dĺžkou 290 – 315 nm spôsobuje fotolýzu 7-dehydrocholesterolu (DeLuca, 1974). 7-dehydrocholesterol sa nachádza v membránach kožných buniek, kde je spojený svojím hydrofóbnym koncom k hydrofóbnemu koncu mastných kyselín a cholesterolu, ktoré ho tým stabilizujú pri fotolytickej konverzii (Tian *et al.*, 1993). Vzniknutý previtamín D₃ sa v závislosti na teplote a prijmu slnečného žiarenia v 80 % spontánne mení na cholekalciferol a v 20 % na inaktívne formy lumisterol a tachysterol. Cholekalciferol je transferovaný cez bunecnú membránu do mimobunecného priestoru, kde interaguje s vitamínom D viazajúcim proteínom (DBP – vitamin D binding protein), s ktorým sa dostáva do krvného riečišťa (Holick *et al.*, 1981).

Počas nadmernej expozície slnečného žiarenia na kožu sa kožné bunky chránia zvýšenou produkciou melanínu. V súvislosti s vitamínom D bolo zistené, že melanín je schopný až o 99 % znížiť produkciu vitamínu D₃ sprostredkovanú UV-B. Rovnaký efekt dosahujú tiež opaľovacie krémy s ochranným faktorom 15 (Matsuoka *et al.*, 1987).

2.2.2 25-hydroxylácia

Druhým krokom, vedúcim k produkcii aktívnej formy vitamínu D₃, je hydroxylácia cholekalciferolu na 25-hydroxyvitamín D₃ (25(OH)D₃) prebiehajúca v pečeni (Bouillon *et al.*, 1995). Dlhú dobu sa uvažovalo, že hlavným enzýmom zodpovedným za vznik 25(OH)D₃ je 25-hydroxyláza CYP27A1, avšak v roku 1998 Rosen *et al.* preukázali, že myši, ktorých gén pre CYP7A1 knokautovaný, nevykazovali žiadne významné zmeny v metabolizme vitamínu D. Podobne tiež Moghadasian v review z roku 2004 publikoval, že u pacientov trpiacich ochorením cerebrotendinous xanthomatosis, pri ktorých sa vyskytujú mutácie v géne pre CYP27A1, nedošlo ku zmenám sérovej koncentrácie 25(OH)D₃. Novým kandidátom, ktorý by mohol byť zodpovedný za vznik 25(OH)D₃ sa stal cytochróm CYP2R1, ktorý bol identifikovaný Chengem *et al.* (2003). V roku 2004 Cheng *et al.* zistili, že gén cytochrómu CYP2R1 sa taktiež vyskytuje u všetkých stavovcov a naďalej potvrdili, že pacienti s nízkou koncentráciou 25(OH)D₃ vykazujú mutácie v géne pre CYP2R1. Tieto zistenia viedli k ustanoveniu CYP2R1 základnou 25-hydroxylázou vitamínu D₃ u ľudí.

Vzniknutý 25(OH)D₃ je najrozšírenejší cirkulujúcou formou vitamínu D₃ a jeho množstvo reflektuje príjem vitamínu D₃ z kože a z potravy. Preto je koncentrácia 25(OH)D₃ štandardne meraná pri klinickom vyšetrení správneho zastúpenia vitamínu D v organizmu pacienta (Holick, 2004; Lips *et al.*, 2001).

2.2.3 1 α -hydroxylácia

Posledným krokom, vedúcim k aktívnej forme vitamínu D₃, je premena 25(OH)D₃ na 1,25-dihydroxyvitamín D₃ (1,25(OH)₂D₃), tzv. kalcitriol. Táto premena je katalyzovaná enzýmom 1 α -hydroxylázou (P450c1), ktorá je syntetizovaná predovšetkým v obličkách. Gén 1 α -hydroxylázy bol prvýkrát naklonovaný v roku 1997, pričom bolo zistené, že patrí tiež do rodiny mitochondriálnych cytochrómov P450, rovnako ako 25-hydroxyláza. Napriek tomu, že koncentrácia cirkulujúceho 1,25(OH)₂D₃ primárne zodpovedá jeho syntéze v obličkách, bola preukázaná prítomnosť 1 α -hydroxylácie tiež v placentе, mozgu, prostate, keratinocytoch, makrofágoch a osteoblastoch (Breslau, 1988; Fu *et al.*, 1997; Kumar, 1984).

2.2.4 24-hydroxylácia

24-hydroxyláza (CYP24) je kľúčový enzým v katabolizme vitamínu D₃. V obličkách katalyzuje konverziu 25(OH)D₃ na 24,25-dihydroxyvitamín D₃ (24,25(OH)₂D₃) a tiež je schopný znižovať množstvo kalcitriolu premenou na kalcitriovú kyselinu, ktorá je vylučovaná žľou (Makin *et al.*, 1989). Niekoľko rokov sa myslelo, že 24,25(OH)₂D₃ je iba inaktívnou formou vitamínu D a tým tak znižuje množstvo aktívneho kalcitriolu. Boyan *et al.* 2001 však potvrdili, že 24,25(OH)₂D₃ nie je iba pasívnym metabolitom, ale hrá kľúčovú úlohu v enchondrálnej osifikácii urýchlením zrenia chondrocytov. Expresia 24-hydroxylázy je regulovaná predovšetkým kalcitriolom a parathormónom. Zierold *et al.* v roku 1994 identifikovali prítomnosť VDRE (vitamín D response element) sekvencie v promotore génu pre 24-hydroxylázu a potvrdili tým spätnú väzbu kalcitriolu. V roku 2000 Zierold *et al.* tiež potvrdili dereguláciu expresie 24-hydroxylázy parathormónom, avšak presný mechanizmus nie je stále známy. Je zaujímavé, že keď Kasuga *et al.* v roku 2002 vytvorili transgénne myši, ktoré konštitutívne produkovali 24-hydroxylázu, bola napriek tomu u týchto myši nameraná nízka koncentrácia 24,25(OH)₂D₃. Na základe toho by sa mohlo usudzovať, že 24-hydroxyláza je zahrnutá iba vo funkcii metabolizmu vitamínu D, ale nie v jeho regulácii.

2.2.5 Receptory pre vitamín D

Aktivita kalcitriolu je sprostredkovaná cez receptory pre vitamín D (VDR – vitamin D receptor). VDR patrí do rodiny jadrových receptorov pre steroidné/thyroidné hormóny. Po aktivácii VDR kalcitriolom interagujú VDR s retinoidnými receptormi X (RXR-retinoid X receptors), ktoré sú bežnými partnermi pri aktivite jadrových receptorov. Následne dochádza k väzbe VDR-RXR so špecifickými sekvenciami DNA nazývanými VDRE, ktoré sa nachádzajú v oblasti promotora génu, ktorých expresie sú regulované kalcitriolom. Väzba kalcitriolu na VDR spôsobuje tiež konformačnú zmenu na karboxylovom konci VDR, ktorá umožňuje interakciu s niektorými transkripčnými faktormi vykazujúcimi predovšetkým schopnosť acetylovať históny (Barsony a Prufer, 2002; Carlberg *et al.*, 1993; Rachez *et al.*, 1999).

2.2.6 Parathormón

Parathormón (PTH) je produkovaný v prištítnych telieskach a je primárne zodpovedný za reguláciu hladiny vápnika v plazme organizmu. Ionizovaný vápnik v krvi pôsobí priamo na prištítnu teliesku a negatívnou spätnou väzbou reguluje sekréciu PTH. Základnou zložkou tejto regulácie je receptor pre vápnik v bunkovej membráne. Aktiváciou tohto receptora dochádza k inhibícii sekrécie PTH. Tak sa sekrécia PTH znižuje pri vysokej hladine vápnika v plazme a vápnik sa ukladá do kosti. Keď je hladina vápnika nízka, sekrécia PTH sa stimuluje a vápnik sa mobilizuje z kosti (Ganong, 2005). Henry a Luntao v roku 1989 publikovali, že PTH je kľúčovým aktivátorom 1α -hydroxylázy. Zvýšenie PTH teda vedie k zvýšenej expresii 1α -hydroxylázy, a tým tiež k zvýšenej produkcii kalcitriolu. V roku 1992 Demay *et al.* identifikovali VDRE sekvenciu v géne pre PTH a Silver *et al.* (1998) preukázali, že kalciferol spätnou väzbou pôsobí tiež v prištítnych telieskach, kde znižuje obsah mRNA PTH.

2.2.7 Funkcia vitamínu D v obličke

Oblička hrá zásadnú úlohu v zachovaní vápnikovej homeostázy. Reguluje vylučovanie vápnika z organizmu, prípadne jeho spätnú absorpciu v distálnom tubule sprostredkovanú transportom cez bunky. Na reabsorpcii vápnika sa podieľa na apikálnej strane bunky vápnikový kanál ECaC (epithelial Ca^{2+} channel), v cytoplazme kalbindin- D_{28k} a na bazolaterálnej strane sodíkovo-vápnikový výmenník alebo vápniková ATPáza (Hoenderop *et al.*, 2000). V roku 2001 Hoenderop *et al.* publikoval, že kalcitriol cez VDR receptory zvyšuje produkciu mediátorovej RNA u ECaC a kalbindinu- D_{28k} . Tým bolo preukázané, že kalcitriol sa podieľa na zvýšení koncentrácie vápnika v obličkách.

2.2.8 Funkcia vitamínu D v črevnej resorpcii

Všeobecne je známe, že vitamín D reguluje absorpciu vápnika v črevách, a je nevyhnutný pre mineralizáciu kostí a ochranu pred osteoporotickými zlomeninami (Walters, 2003). Na transporte vápnika cez črevné bunky sa podieľa vápnikový transportér TRPV6 (transient receptor potential vanilloid member 6), umiestnený na apikálnej strane buniek (Wood *et al.*, 2001), cytoplazmatické väzbové proteíny kalbindin- D_{9k} , kalbindin- D_{28k} (Ko *et al.*, 2009) a na bazolaterálnej strane – vápniková ATPáza PMCA1 (Cai, 1993). K určeniu, akú úlohu hrá kalcitriol a vápnik v regulácii expresie vápnikového transportéra TRPV6, Brown *et al.* (2005), kŕmili potkany rôznym množstvom vápnika a kalcitriolu a merali prítomnosť TRPV6. U potkanov, ktoré boli kŕmené vyššími dávkami kalcitriolu bolo namerané viac ako dvojnásobné množstvo mRNA TRPV6. Walters *et al.* (2007) skúmali, aký je vzťah kalcitriolu a TRPV6 u ľudí a to medzi pohlaviami. U mužov bola preukázaná významná asociácia medzi TRPV6 a kalcitriolom a to nezávisle na veku jedinca. U žien naopak nebola súvislosť preukázaná a zároveň u jedincov starších než 50 rokov bolo namerané až o 55 % menšie množstvo TRPV6 nezávisle na množstve kalcitriolu. Prečo tomu tak u žien je inak, nie je dosiaľ známe.

Dlho pretrvával názor, že kalcitriol priamo zvyšuje expresiu tiež kalbindinu- D_{9k} . Táto domnienka bola vyvrátená až v roku 2007 Akhter *et al.* keď vytvorili knockout (KO) v géne pre kalbindin- D_{9k} u myši. KO-myšiam a myšiam divokého typu boli podávané zvýšené dávky kalcitriolu a meraný nárast vápnika. Koncentrácie vápnika sa medzi oboma typmi myši nelišila a to nezávisle na pohlaví. Priamym meraním bolo tak preukázané, že absencia kalbindinu- D_{9k} nenarušuje črevnú absorpciu vápnika indukovanú kalcitriolom.

K spresneniu, aký je vzťah medzi kalcitriolom a kalbindinom- D_{9k} boli vytvorené myši knokautované v génoch pre kalbindin- D_{9k} i kalbindin- D_{28k} (DKO – double knockout). Pokiaľ boli tieto myši kŕmené vyváženou stravou, nijako sa nelíšili od myši divokého typu. Po znížení prísunu vápnika DKO myši vykazovali znížené množstvo vápnika a dĺžku kostí. Tieto výsledky indikujú, že samotný knockout v géne pre kalbindin- D_{9k} alebo v géne pre kalbindin- D_{28k} nemá vplyv na črevnú resorpciu vápnika, avšak až po DKO a zníženom prísune vápnika.

Kalcitriol má tiež pozitívny vplyv na expresiu PMCA1, pretože bolo preukázané, že zvyšuje produkciu mRNA PMCA1 (Cai, 1993).

2.2.9 Funkcia vitamínu D v kostiach

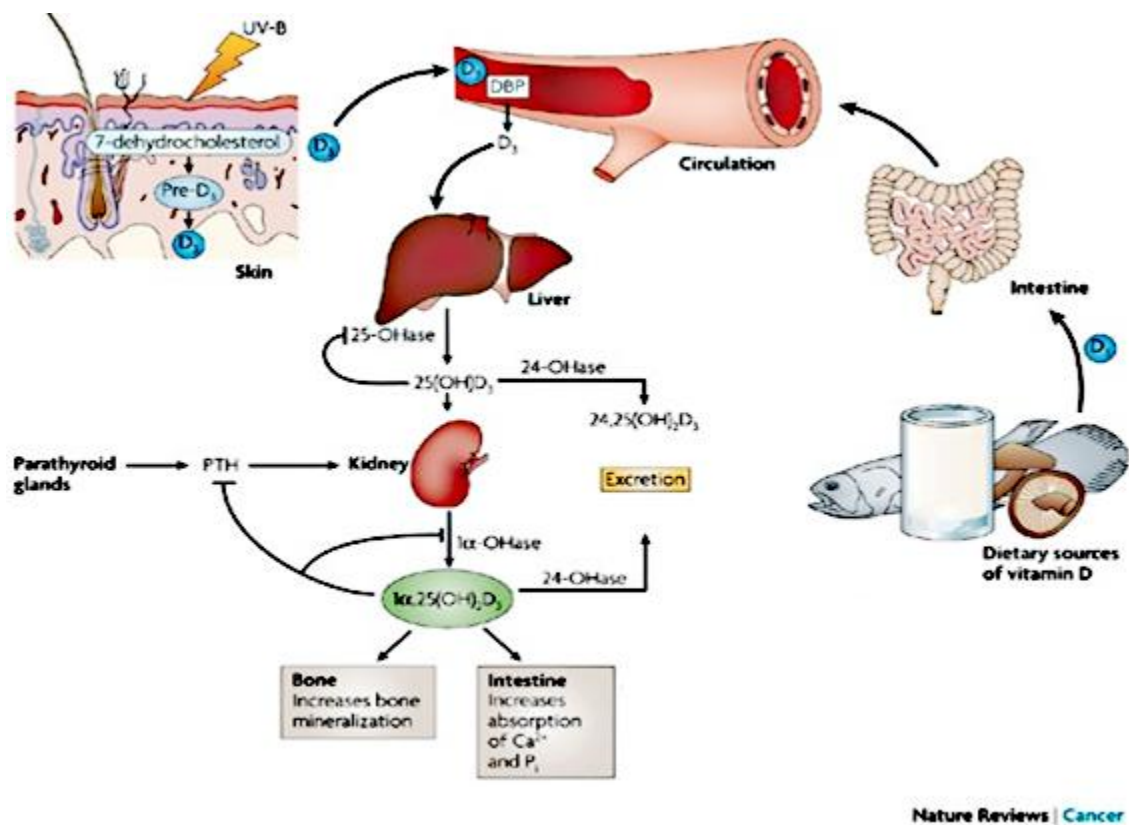
Mnohé štúdie *in vitro* preukázali, že kalcitriol je schopný regulovať aktivitu osteoblastov a osteoklastov, a tak sa zúčastňuje remodelácie kostí (Suda *et al.*, 2003; van Leewen *et al.*, 2001). Osteoblasty sú kostné bunky, pochádzajúce z primitívnych mezenchymálnych buniek, vyskytujúce sa predovšetkým na povrchu kostí (Aubin a Triffitt, 2002; Marks a Odgren, 2002). Hlavnou funkciou osteoblastov je tvorba kostnej architektúry. Sú zodpovedné za ukladanie kostného matrixu a tiež za reguláciu diferenciácie osteoklastov. Osteoklasty pochádzajú z hematopoetických progenitorových buniek a nachádzajú sa predovšetkým na povrchu endotelu Haverzových kanálikov. Hlavnou funkciou osteoklastov je kostná resorpcia (Ganong, 2005). K osteoklastogénzii, tzn. ku správnej maturácii osteoklastov je nevyhnutná interakcia s osteoblastami. Táto interakcia prebieha medzi receptormi RANK (receptor activator of nuclear factor kappa β), ktoré sa vyskytujú na povrchu osteoklastov a medzi ligandami pre RANK, tzv. RANKL (RANK-ligand), ktoré sú exprimované na povrchu membrány osteoblastov (Udagawa *et al.*, 1999; Yasuda *et al.*, 1998). Kalcitriol zvyšuje expresiu RANKL u osteoblastov a zároveň znižuje expresiu osteoprotegerínu (OPG) (Horwood *et al.*, 1998). OPG je prirodzeným antagonistom RANKL a je schopný inhibovať zrenie osteoklastov a kostnú resorpciu (Simonet *et al.*, 1997). V osteoblastoch bola tiež detegovaná prítomnosť 1α -hydroxylázy a potvrdená schopnosť osteoblastov pretvárať $25(OH)D_3$ na kalcitriol (Atkins *et al.*, 2007). Kalcitriol v osteoblastoch zvyšuje expresiu osteokalcínu, ktorý je hlavnou nekolagénou bielkovinou podieľajúcou sa na mineralizácii kostí (Beresford *et al.*, 1984). Expresia receptora pre vitamín D bola tiež detegovaná v osteocytoch a to už v roku 1987 Boivinem *et al.*, avšak akú úlohu tu kalcitriol hrá, nie je dosiaľ známe.

2.2.10 Súhrn

Základnými zdrojmi vitamínu D sú koža a prijatá potrava. V organizme musí vitamín D podstúpiť radu špecifických hydroxylácií, aby vznikla jeho aktívna forma – kalcitriol. Kalcitriol sa pohybuje krvným riečišťom, viazaný na DBP a v cieľových bunkách pôsobí ako hormón cez VDR receptory. Pomocou nich reguluje expresiu génu s VDRE sekvenciou. Produkty génu, ktorých expresia podlieha regulácii kalcitriolom sú často spojené s udržovaním vápnikovej homeostázy. V črevách napomáha kalcitriol transportu vápnika cez enterocyty aktiváciou vápnikových transportérov a púmp, v kostiach navodzuje osteoklastogéniu alebo stimuláciu osteoblastov vedúcich k remodelácii kostnej hmoty a v obličkách napomáha reabsorbácii vápnika v distálnom tubule.

Činnosť kalcitriolu úzko súvisí s činnosťou parathormónu a je riadená niekoľkými spätnými väzbami. Pri nízkej hladine vápnika v krvi je primárnou odpoveďou sekrécia parathormónu z prištítnych teliesok.

Parathormón je schopný vyvážovať vápnik z kostí a taktiež spúšťať expresiu 1α -hydroxylázy, ktorá je kľúčovým enzýmom meniaci $25(\text{OH})\text{D}_3$ na kalcitriol. Zvýšené množstvo kalcitriolu vedie ku zníženej produkcii PTH priamym pôsobením v prištítných telieskach, ďalej k potlačeniu expresie 1α -hydroxylázy a zvýšeniu expresie 24-hydroxylázy. 24-hydroxyláza spôsobí premenu kalcitriolu na kalcitriovú kyselinu a dôjde tak k utlmeniu pôsobnosti vitamínu D.



Nature Reviews | Cancer

Obr. 2: Reprézentácia metabolizmu vitamínu D (prevzaté z www.proteinpower.com).

3. Poruchy metabolizmu vitamínu D

3.1 Príčiny

Vitamín D pre dosiahnutie svojej aktívnej formy postupuje množstvo špecifických reakcií, predovšetkým hydroxylácií, ktoré sa odohrávajú v rôznych orgánoch organizmu. Pri ochoreniach či zlyhaní týchto orgánov tak môže dôjsť ku kritickému narušeniu metabolizmu vitamínu D.

3.1.1 Hyperparatyreóza

Hyperparatyreózu rozdeľujeme na primárnu a sekundárnu, podľa toho akú majú príčinu vzniku (Ganong, 2005).

3.1.1.1 Primárna hyperparatyreóza

Primárna hyperparatyreóza (PHPT) je časté endokrinné ochorenie (Silverberg a Bilezikian, 1997) a je definovaná ako ochorenie, pri ktorom vzniká nadprodukcia parathormónu a to priamym narušením prištítnych teliesok. Primárna hyperparatyreóza je zodpovedná predovšetkým za hyperkalcémiu a ďalšie metabolické poruchy, súvisiace s týmto metabolickým narušením (Al Zahrani a Levine, 1997). U 70 – 80 % pacientov trpiacich primárnou hyperparatyreózou však nedochádza k žiadnym zjavným príznakom alebo známkam choroby a ochorenie sa zistí až náhodne pri odhalení hyperkalcémie (Bilezikian a Potts, 2002). Ročná incidencia PHPT je 1/1000, a týka sa všetkých vekových kategórií, s maximálnou frekvenciou u osôb vo veku medzi 40. – 65. rokom. Pomer pohlavia pri PHPT sú tri ženy na jedného muža (Silverberg a Bilezikian, 1997).

Primárna hyperparatyreóza je spôsobená najčastejšie adenómom prištítnych teliesok, alebo ich hypertrofiou. Prvým príznakom hyperparatyreózy môže byť *osteitis fibrosa cystica* alebo tiež hnedý tumor. Tieto cystické nádory sú však vzácne a obvykle sa vyskytujú na dlhých kostiach (Shanmughan a Alhady, 1984). Typicky sa prejavuje ako „bone and stone disease“, choroba kostí a obličkových kameňov, čo súvisí práve s nadprodukciou PTH (Tomková a Telepková, 2005). U pacientov s PHPT tak dochádza ku zvýšenému riziku výskytu osteoporózy a s ňou i súvisiacich zlomenín (Mazzaglia *et al.*, 2008). Diagnostikovať PHPT môže byť ľahké pri rozvinutí všetkých príznakov a jasnom laboratórnom náleze, ale niekedy môže patriť k jednej z najobtiažnejších.

Dosiaľ je bežnou terapeutickou metódou pri primárnej hyperparatyreóze chirurgické riešenie (Libanský *et al.*, 2004). Avšak Silverberg a Bilezikian (1997) uviedli, že by sa PHPT mohla liečiť pomocou vitamínu D, nakoľko sa zistilo, že nedostatok vitamínu D je bežný u pacientov s miernou primárnou hyperparatyreózou (Silverberg *et al.*, 1999). Nastavenie liečby vitamínom D môže byť však obtiažne kvôli jeho potenciálnym hyperkalcemickým a hyperkalciurickým účinkom. Podľa Grubbsa *et al.* (2008) je však predoperačné podávanie vitamínu D u pacientov s PHPT bezpečné. Vitamín D ovplyvňuje predoperačný stav vápnika a PTH. Zdá sa tiež, že vitamín D znižuje veľkosť adenómu prištítnych teliesok. Sú však nutné doplnkové štúdie pre vyhodnotenie vplyvu vitamínu D na funkciu a veľkosť žliaz. Predoperačný efekt vitamínu D nie je trvalý, pacienti vyžadujú podávanie vitamínu D i po operácii a je nutné i dlhodobé sledovanie hladiny vitamínu D. Ďalej je potrebné brať

do úvahy dáta zo štúdie Untcha *et al.* (2008), ktoré ukazujú, že neexistuje žiadna jasná výhoda pre väčšinu pacientov, ktorým bol vitamín D podávaný pred operáciou. Najlepšie je teda podľa Untcha *et al.* (2008) vykonať chirurgický zákrok a podávanie vitamínu D ponechať na pooperačné obdobie.

3.1.1.2 Sekundárna hyperparatyreóza

Sekundárna hyperparatyreóza (SHPT) sa často rozvíja v priebehu chronického ochorenia obličiek (Kanis, 1995) ako adaptívna reakcia na ich zhoršujúcu sa funkciu.

Následkom CKD dochádza k úbytku kalcitriolu a vápnika, čo je hlavnou príčinou vzniku sekundárnej hyperparatyreózy (Kanis, 1995). To mimo iné potvrdzuje i štúdia Lomonta *et al.* (2005), kde bola nízka hladina 25(OH)D₃ nájdená ako hlavný faktor zodpovedný za vznik sekundárnej hyperparatyreózy. Odhaduje sa, že sa v súčasnosti až u 1 – 2 % ľudí vyskytuje doposiaľ neliečená SHPT (Saleh *et al.*, 2006).

So sekundárnou hyperparatyreózou môžu byť spojené metabolické kostné ochorenia, ktoré naznačujú, že počas rozpadu 25-hydroxyvitamínu D je značne skrátený v prítomnosti zvýšeného parathormónu alebo 1,25-dihydroxyvitamínu D (Davies *et al.*, 1997; Clemens *et al.*, 1992) Mierny nedostatok vitamínu D a SHPT sú časté u starších pacientov, a to nielen u tradičných rizikových skupinách, ako sú starší a upútaní na lôžko a pacienti so zlomeninami bedier, ale tiež u samostatných starších osobách alebo u žien po menopauze (Freaney *et al.*, 1993; Lips, 2001).

Prevenia a liečba sekundárnej hyperparatyreózy by sa mala začať čo najskôr. V súčasnej dobe existujú dve hlavné možnosti liečby – podávanie vápenatých solí alebo podávanie aktívneho vitamínu D alebo jeho derivátov (Kanis, 1995). Podľa Yamada *et al.* (2010) včasné podanie intravenózne alebo orálne podaného vitamínu D môže ovplyvniť hladinu fosforu, kalciumfosfátových produktov, hladinu PTH a celkovo spomaľovať progresiu ochorenia. Pri kombinovanej liečbe napríklad Block *et al.* (2008) zistili, že použitie cinacalcetu (kalcimimetikum) a nízke dávky vitamínu D u pacientov, zlepšujú kontrolu nad sekundárnou hyperparatyreózou.

3.1.2 Ochorenie pečene

Pečeň, najväčšia žľaza v tele, má mnoho zložitých funkcií zasahujúcich do metabolizmu rôznych živín a vitamínov, tvorba a sekrécia žlče či inaktivácia množstva toxínov a steroidných látok (Ganong, 2005). Pečeňové poškodenie z akejkoľvek príčiny vedú k rôznemu stupňu porúch pečeňových funkcií, a to hlavne metabolických. Po zlyhaní pečeňových funkcií, predovšetkým biotransformačných a detoxikačných, dôjde k ohrozeniu organizmu ako celku (Ehrmann a Schneiderka, 2006). Ochorenie pečene je i častou komplikáciou u pacientov po transplantácii obličiek (Venkateswara *et al.*, 1993).

3.1.2.1 Chronické ochorenie pečene

Chronické ochorenie pečene (CLD – chronic liver disease) je dlhotrvajúce narušenie metabolizmu pečene, ktoré môže mať mnoho príčin (McKiernan, 2006), ako sú infekcia, poranenie, pôsobenie drog alebo toxických látok, autoimunitné ochorenia či genetické poruchy. Tieto príčiny môžu viesť k hepatitíde, cirhóze alebo kameňom, ktoré sa vyvíjajú a tvoria prekážky. Následkom tiež môže v pečeni dochádzať k nebezpečnému ukladaniu tuku alebo prípadne ku vzniku vzácneho prípadu rakoviny pečene.

U pacientov s ochorením CLD dochádza k úbytku vitamínu D (Narshi *et al.*, 2008; Pappa *et al.*, 2008), ktorá vedie ku vzniku metabolických porúch kostí (Bengoam *et al.*, 1984). Tomu je možné zabrániť podávaním vysokých dávok vitamínu D (Compston *et al.*, 1980). Medzi najčastejšie metabolické ochorenia kostí u pacientov s CLD patrí osteoporóza a osteomalácia (Diamond *et al.*, 1990; Dibble *et al.*, 1981). Podľa Hunta *et al.* (1986) taktiež drogy, ako sú fenobarbitaly a fenytoiny, ktoré indukujú katabolické enzýmy v pečeni, môžu urýchliť katabolizmus vitamínu D a jeho metabolitov, a tak vyvolať osteomaláciu. Uretmen *et al.* (2005) naznačujú, že závažnosť a prevalencia postmenopauzálnej osteoporózy sa môže výrazne zvýšiť u pacientov s chronickým ochorením pečene. Hlavným dôvodom tohto nárastu je zvýšená kostná resorpcia, a to hlavne v bedrovej časti chrbtice. Je však nutné, aby boli vykonané ďalšie štúdie, ktoré povedú k odhaleniu presných mechanizmov v etiológii osteoporózy u postmenopauzálnych žien s CLD. U pacientov s CLD sa po transplantácii pečene odporúča včasná prevencia kostnej choroby, pretože často dochádza ku zrúteniu chrbtice, ktoré je však ťažko predvídateľné (Haagsma *et al.*, 1988). Pri CLD spôsobené vírusovou hepatítidou nenašli Duarte *et al.* (2001) žiadny dôkaz o nedostatku vitamínu D, napriek tomu k rýchlemu úbytku kostnej hmoty taktiež dochádza. Príčinou by mohla byť nadprodukcia PTH.

Terapia pacientov s CLD by mala zahrňovať pravidelné posúdenie stavu vitamínu D a v prípade potreby ho počas liečby doplniť (Fisher, L. a Fisher, A., 2007). Lekári by mali usilovať o úroveň séra 25-hydroxyvitamínu aspoň 32 ng/ml. Skutočný význam vitamínu D na kostné zdravie pacientov s ochorením pečene je však potrebné ešte objasniť (Pappa *et al.*, 2008).

3.1.3 Ochorenie obličiek

Obličky pôsobia ako filter pretekajúcej krvi. Odstraňujú splodiny metabolizmu, regulujú množstvo vody a solí v organizme, zúčastňujú sa regulácii krvného tlaku, krvotvorby a acidobázickej rovnováhy (Ganong, 2005). Za rozvoj niektorých symptómov ochorenia obličiek je zodpovedná predovšetkým porucha vylučovania vody a elektrolytov, čo vedie buď priamo alebo prostredníctvom aktivácie hormónov k edémom, hypertenzii, osteomalácii, acidóze, pruritu a k artritíde. Z uvedených príčin dochádza i k poškodeniu nervových buniek, gastrointestinálnych funkcií a krviniek (Silbergnal a Lang, 2001). Závažným rizikovým faktorom vzniku ochorenia obličiek sa v poslednom čase stáva i obezita (Teplan *et al.*, 2006).

3.1.3.1 Chronické ochorenie obličiek

Chronické ochorenie obličiek (CKD – chronic kidney disease) vzniká ich dlhodobým (> 3 mesiace) poškodením alebo narušením glomerulárnej filtrácie (NKF, 2002). U pacientov trpiacich CKD bola zistená anémia (Gerson *et al.*, 2004), zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení (Go *et al.*, 2004) a abnormality vo svalovej a kostrovej sústave (osteoporóza, osteoskleróza, osteomalácia, kalcifikácia mäkkých tkanív a ciev), ktoré patria medzi rádiologické prejavy CKD súhrne označované ako renálne osteodystrofie. Podobné prejavy je možné pozorovať u sekundárnej hyperparatyreózy, ktorá najčastejšie vzniká následkom CKD (Murphey, 1993). Zhoršenie chronického ochorenia obličiek v počiatočných fázach môže nastať u pacientov trpiacich obezitou (Seehernvong *et al.*, 2009).

González *et al.* (2004) a Blair *et al.* (2008) preukázali u pacientov s CKD nedostatok vitamínu D, čo môže byť problém u pacientov postupujúcich hemodialýzu, ktorá je nutnou terapiou pri CKD. Znížená hladina vitamínu D vedie ku zníženiu absorpcii kalcia v čreve, distálnom tubule obličky (a tým prispieva k hypokalcémii) a k poruche supresie génov v prištítnych telieskach, ktoré iniciujú syntézu PTH. Výsledkom je sekundárna hyperparatyreóza, ktorá je častou komplikáciou chronického ochorenia obličiek, čím sa zhoršuje následná liečba CKD (Eknoyan *et al.*, 2003).

Poruchy kalciofosfátového metabolizmu u pacientov so zníženou funkciou obličiek majú značný dopad na morbiditu i mortalitu chorých (Smržová, 2005). Taktiež poruchy kalciofosfátového metabolizmu hrajú kľúčovú úlohu v rozvoji sekundárnej hyperparatyreózy. A tá, nielenže spôsobuje ochorenie kostí, ale tiež významne prispieva k vysokej kardiovaskulárnej mortalite (Amann *et al.*, 1999; Braun *et al.*, 1996; Locatelli *et al.*, 2002). Tento závažný problém sa týka takmer 5 % populácie (Smržová, 2005).

Informácie o vplyve ochorenia obličiek na prognózu tehotenstva a vývoja renálnej funkcie u matiek nie sú dostatočné. Obvykle sa usudzuje, že u pacientok s normálnou alebo len mierne zníženou renálnou funkciou nemá ochorenie obličiek nepriaznivý vplyv na prognózu plodu a renálnu prognózu matky. U podstatnej časti (23 – 43 %) pacientok so stredne ťažkým až ťažkým chronickým ochorením obličiek dochádza v súvislosti s graviditou k rýchlemu vývoju terminálneho zlyhania obličiek (Jones a Hayslett, 1996). U detí, narodených pacientom na dialýze alebo príjemcom transplantátov, by mali byť dodržiavané prísne preventívne pravidlá. A to i napriek tomu, že sa deti narodili zdravé, pretože bez pozorného sledovania a prípadného doplnenia chýbajúcich látok, môže dochádzať k elektrolytickým abnormalitám, čo môže následne viesť k zlyhaniu obličiek (Blowey a Warady, 1998).

Súčasťou liečby CKD je nutné dodávanie kalcitriolu alebo ergokalciferolu, čo vedie ku zníženiu sekrécia PTH s výsledným zlepšením hyperparatyroidného ochorenia kostí a zlepšuje muskuloskeletálne symptómy, pokiaľ sú prítomné. Hlavným vedľajším účinkom liečby vitamínom D je zvýšená črevná absorpcia vápnika a fosforu, čo môže viesť k hyperkalcémii a zhoršeniu hyperfosfatémie. Liečba aktívnymi sterolmi vitamínu D môže tiež výrazne znížiť sérovú hladinu intaktného PTH a prekvapivo znížiť formovanie kostí. To môže viesť ku stavu s nízkou kostnou obratnosťou, nazývanou adynamické ochorenie kostí. Z týchto dôvodov musia byť pri liečbe vitamínom D sledované sérové hladiny vápnika, fosforu a PTH (Eknoyan *et al.*, 2003).

Napriek tomu, že podávanie vysokých dávok ergokalciferolu (20.000 jednotiek/týždeň x 9 mesiacov) je považovaný za bezpečný, dosahuje požadovanú úroveň len 57 % hemodialyzovaných pacientov (Tokmak *et al.*, 2008). Malá randomizovaná štúdia ďalej zistila, že podávanie 50.000 jednotiek cholekalciferolu týždenne po dobu 12 týždňov je bezpečné a účinné u pacientov v pokročilejších fázach CKD (Chandra *et al.*, 2008). Tento rozdiel by mohol byť spôsobený vzhľadom k závažnosti ochorenia CKD alebo rozdielnym dopadom ergokalciferolu a cholekalciferolu. Sú preto nutné ďalšie objasňujúce štúdie.

3.1.3.2 Renálna tubulárna acidóza

Renálna tubulárna acidóza (RTA) je charakterizovaná hyperchloremickou metabolickou acidózou a neprimerane vysokým pH moču. Klinický obraz RTA je často komplikovaný nefrokalcinózou, hyperkalcériou, a nefrolitiázou. Medzi menej časté prejavy RTA patrí hypokalcémia a osteomalácia. Ochorenie RTA sa rozdeľuje na niekoľko typov, ako sú poruchy reabsorpcie bikarbonátu (proximálna RTA), poruchy vylučovania čistej

kyseliny (distálna alebo klasická RTA), a poruchy produkcie amónneho iontu (Stinebaugh *et al.*, 1981). Schwarz *et al.* (2006) preukázali výskyt potransplantačnej RTA i u pacientov po transplantácii obličky.

Následkom zníženej reabsorpcie fosfátu v renálnom tubule dochádza u pacientov k hypofosfatémii. Reakcia na nízke množstvo fosforu je zvýšená produkcia kalcitriolu, ktorý je schopný vyvážovať fosfor z čriev. Avšak u pacientov s RTA tiež často dochádza k narušeniu sekrécie PTH, čím sa vysoká hladina kalcitriolu udržiava a môže viesť k deformácii kostí nadmerným odváňovaním (Krapf *et al.*, 1992).

Cieľom liečby renálnej tubulárnej acidózy nie je iba napraviť čo najviac biochemických porúch, ale a to predovšetkým u detí, zásadne zlepšiť rast a reguláciu progresie nefrokalcinózy a vývoja chronického zlyhania obličiek u všetkých vekových kategórií. Základom liečby RTA je kontinuálne podávanie vhodného množstva alkalických zlúčenín, vo forme bikarbonátu alebo citrátu. Podávanie uvedených alkalických zlúčenín by malo kompenzovať stratu močovínového HCO_3 plus množstvo kyseliny vytvorené katabolizmom bielkovín a rastom kostry (Soriano, 2002).

3.1.4 Poruchy črevnej resorpcie

Zažívaci trakt je hlavným miestom resorpcie kalcia a vitamínu D. U množstva ochorení zažívacieho systému tak dochádza k narušeniu resorpcie vitamínu D, jeho metabolitov a resorpcie kalcia. Ochorenia tenkého čreva alebo chirurgické zásahy v oblasti tenkého čreva a žalúdka preto vedú k hypokalcémii. A to napríklad pri chronickej steatorei, gluténovej enteropatii a pri veľkých operáciách na distálnom jejunu a ileu. Pri týchto stavoch nielenže sa neresorbuje exogénny vitamín D, ale znížia sa i telesné zásoby vitamínu D a jeho metabolitov, ktoré sa vytvárajú v koži (Broulík, 2007). Nedostatočné vstrebávanie vitamínu D môže nastať u pacientov s cholestázou, cystickou fibrózou, pri vilóznej atrofii tenkého čreva, pri resekcii tenkého čreva a pri bypassu jejunu (Lo *et al.*, 1985).

3.1.4.1 Maloabsorpčný syndróm

Črevná maloabsorpcia je súhrn patologických zmien, týkajúcich sa prepravy živín, trávenia alebo absorpcie cez stenu tenkého čreva (Bai, 1998; Bala *et al.*, 2006). Medzi ochorenia spôsobené maloabsorpciou tenkého čreva patria celiakia, Whippliho choroba, Peutz-Jeghers-Touraine syndróm, karcinóm tenkého čreva, Crohnova choroba, črevné prerastanie, črevná lymphangioektasia a enteropatická akrodermatitída (Abenovoli *et al.*, 2008).

Pri maloabsorpcii je z potravy zle resorbovaný vitamín D a jeho metabolity (Broulík, 2001). Príkladom môže byť ulcerózna kolitída alebo Crohnova choroba, čo sú zápalové ochorenia čriev (Jahnsen *et al.*, 2002). Tieto ochorenia boli testované na myšiach s knockoutovaným génom pre interleukin 10 (IL-10). U týchto zvierat sa pri nedostatku vitamínu D prejavovali príznaky podobné k tým, ktoré sa vyskytujú u človeka postihnutého zápalovým ochorením čriev. A to predovšetkým hnačka a kachexia. V kontraste, u knockoutovaných myší s dostatkom vitamínu D sa hnačka nevyvíjala, nenastávalo ani chradnutie či smrť (Cantorna *et al.*, 2000). Podľa Jergensena *et al.* (2008) môže vitamín D chrániť pacientov pred relapsom Crohnovej choroby, sú však nutné ďalšie štúdie.

S prítomnosťou a trvaním maloabsorbčného syndrómu v populácii súvisí i úbytok kostnej hmoty (Tkoub *et al.*, 1998). Výskyt a typ metabolického kostného ochorenia závisí na trvaní, obtiažnosti a typu maloabsorpcie (Broulík, 2001). Metabolickým kostným ochorením spôsobeným črevnou maloabsorpciou môže byť napríklad osteomalácia (Basha *et al.*, 2000).

Diagnóza maloabsorbčného syndrómu a predovšetkým objasnenie prvej príčiny je mnohokrát ťažká a zdĺhavá. Maloabsorbčný syndróm zahŕňa diferenciálnu diagnostiku chorôb čreva a všetkých možností sekundárnej maloabsorpcie. Rozhodujúce postavenie v diagnostike difúzných zmien sliznice tenkého čreva, a tým rozlíšenie primárneho a sekundárneho maloabsorbčného syndrómu, má bioptické vyšetrenie, a to s hodnotením histologického a histochemického nálezu (Lukáš a Žák, 2007).

Štúdia Hylander a Madsen (2009) naznačuje, že kalcitriol môže mať terapeutickú hodnotu pre pacientov s črevnou maloabsorpciou a hypoparatyreoidizmom. Bolo pozorované významné zlepšenie črevného vstrebávania vápnika a zlepšenie kostného minerálneho obsahu po troch mesiacoch liečby kalcitriolom. Novou metódou pri liečbe črevnej maloabsorpcie je opaľovacie prenosné zariadenie. Toto zariadenie by mohlo byť použité ku zlepšeniu statusu vitamínu D u vybraných jedincov s črevnou maloabsorpciou. Osem-týždňová expozícia „sunlampou“ zvýšila hodnotu cirkulujúceho 25(OH)D₃ o 25 % a znížila výskyt závažných nedostatkov vitamínu D. Ďalším výskumom je treba určiť optimálnu dobu trvania expozície UVB a určiť dlhodobý prínos k náprave statusu vitamínu D (Chandra *et al.*, 2007). Seki *et al.* (2010) ďalej uvádzajú, že podávaním intramuskulárnych injekcií s 300.000 IU vitamínu D₃ v intervale niekoľkých mesiacov, dokážu mierne zvýšiť sérovú hladinu 25(OH)D₃, a tak pomôcť pacientom s maloabsorbčným syndrómom.

3.2 Ochorenia

3.2.1 Osteoporóza

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definuje osteoporózu ako progresívne systémové ochorenie kostry, charakterizované redukciami kostnej hmoty, poškodením mikroarchitektoniky kostného tkaniva a zvýšenou náchylnosťou kostí ku zlomeninám (WHO, 1994).

3.2.1.1 Charakteristika a príčina vzniku osteoporózy

Osteoporóza vzniká následkom nerovnováhy v kostnej prestavbe, v zmysle prevažujúcej resorpcie nad novotvorbou. Dôsledkom je pokles obsahu kostného minerálu i narušenie organickej kostnej matrice. Dochádza k úbytku kostnej hmoty, k strate jej kvality a to predovšetkým v traberkulárnej kosti (Blahoš *et al.*, 2006). Tieto zmeny sú významne spojené so zmenami vo funkcii kosti, špeciálne so znížením mechanickej odolnosti, čo zvyšuje riziko zlomeniny, ktoré môže nastať i pri minimálnom strese. Osteoporóza je charakterizovaná pomalým a často bezpríznakovým vývojom, a práve zlomenina môže byť jej prvým symptómom (Broulík, 2001).

Patogenézia osteoporózy nie je jednotná a môže mať niekoľko príčin (Broulík, 2001). Klinicky preto rozoznávame osteoporózu primárnu a sekundárnu, i keď hranice sa niekedy prekrývajú (Navrátil, 2008).

3.2.1.2 Primárna osteoporóza

Primárna osteoporóza sa delí na idiopatickú a involučnú, ktorá sa ďalej delí na typ I – postmenopauzálna a typ II – senilná osteoporóza (Broulík, 2001).

3.2.1.2.1 Typ I – postmenopauzálna osteoporóza

Postmenopauzálna osteoporóza postihuje traberkulárne kosti a tento typ osteoporózy je najčastejšie spojený so zlomeninou zápästia alebo stavcov. Hlavným etiologickým faktorom postmenopauzálny osteoporózy je nedostatok estrogénov (Raisz, 2005). Estrogény pôsobia ako inhibítory interleukinu 6 (IL-6). IL-6 je cytokín, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri osteoklastogéneze, teda zrení osteoklastov. Nedostatok estrogénu tak vedie ku zvýšenej produkcii IL-6, následne k zvýšeniu počtu osteoklastov a úbytku kostnej hmoty (Jilka *et al.*, 1992). Postmenopauzálna osteoporóza je typická pre pacientov vo veku 55 – 65 rokov s prevahou žien 6:1 (Broulík, 2001). U žien sa potom vyskytuje častejšie u tých, ktoré mali už počiatočnú denzitu kostnej hmoty nižšiu. Príčina nižšej kostnej denzity môže byť daná geneticky, výživou a pod. Následkom toho sa u týchto žien rýchlejšie prekročí kritický bod, za ktorým nastáva osteoporóza (Navrátil, 2008).

3.2.1.2.2 Typ II – senilná osteoporóza

Senilná osteoporóza je charakteristická zvýšenou hladinou iPTH (intaktný parathormón) v séru, zníženou resorpciou kalcia črevom a zníženou hladinou aktívneho metabolitu vitamínu D v séru (Broulík, 2001). Tento druh osteoporózy sa prejavuje častejšie stratou kortikálnej kosti, čo býva preddispozíciou k bedrovým zlomeninám (Chan *et al.*, 2002), či k zlomeninám krčku stehennej kosti u starých ľudí (Hayes *et al.*, 1996). Výskyt senilnej osteoporózy je u pacientov vo veku nad 70 rokov a pomer zastúpenia postihnutých žien k postihnutým mužom je 2:1 (Broulík, 2001).

3.2.1.3 Sekundárna osteoporóza

Príčiny vzniku sekundárnej osteoporózy sú najčastejšie v základných chorobách, pod ktorými rozumieme predovšetkým endokrinné ochorenia, dedičné ochorenia, dlhodobú imobilizáciu, chronické ochorenia pečene, obličiek, diabetes mellitus, nádorové ochorenia a aj napríklad iatrogénne navodená osteoporóza (Broulík, 2001). Sekundárnu osteoporózu taktiež vidáme napr. u hypertyreózy, hypogonadizmu, hyperparatyreózy, maloabsorbcií (Navrátil, 2008). Jej príčinou môže byť i dlhodobá liečba, ktorá nepriaznivo ovplyvňuje kostný metabolizmus. Na zmeny kostného metabolizmu vplyvajú viaceré faktory, ako pohlavie, vek a environmentálne faktory (napr. alkohol alebo ionizačné žiarenie) (Tomková a Telepková, 2005).

Sekundárna osteoporóza je tak výsledkom troch súčasne pôsobiacich faktorov. Sú to genetické faktory, zmeny v kostnom metabolizme a patologické stavy (Tomková a Telepková, 2005).

3.2.1.4 Diagnóza a terapia

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) ustanovila diagnostické kritéria pre hodnotenie osteoporózy na základe kostnej minerálnej denzity (BMD) (WHO, 1994). T-skóre popisuje pacientovu BMD vyjadrenú v štandardnej odchýlke (SD), ktorým sa odlišujú od hodnoty hlavného vrcholu u mladých, zdravých osôb rovnakého pohlavia (Brunader a Shelton, 2002). Ako kritérium pre diagnózu osteoporózy používa WHO hranicu

nižšiu než 2,5 SD pod hlavným vrcholom u mladých, zdravých žien. Určuje sa taktiež Z-skóre, ktoré porovnáva výsledok BMD s priemernými hodnotami u osôb rovnakého pohlavia a veku (WHO, 1994).

Diagnóza osteoporózy je tiež založená na hodnotení BMD na proximálnom femure pomocou dvojenergieovej kostnej absorpciometrie (DXA – Dual energy X-ray absorptiometry) (Kanis, 2002). BMD je totiž najlepší prognostik rizika osteoporotických zlomenín a objasňuje okolo 80 % variability mechanickej kostnej odolnosti (Lauritzen, 1996). Mechanická odolnosť kostí však nezávisí len od BMD, ale tiež od kostnej mikroarchitektúry a kostnej geometrii – dĺžke a šírke stehenného krčku a sklonu krčku (Gnudi *et al.*, 2002).

Pre pacienta s osteoporózou je dôležitá hodnota momentálnej kostnej hmoty, ktorá určuje riziko fraktúry. Na jej základe je možné rozhodnúť o vhodnej terapeutickú intervencii (NIH, 2000). Základom terapeutických postupov osteoporózy je úprava životného štýlu s primeraným množstvom pohybu a primeraná životospráva. Pri medikamentóznej terapii osteoporózy bez dostatku vápnika a vitamínu D nie je možné sa spoliehať na jej liečebný efekt (Blahoš *et al.*, 2006), nakoľko vitamín D a jeho metabolity sa uplatňujú hlavne zvýšením črevnej resorpcie kalcia, a tým upravujú celkovú bilanciu kalcia v organizme. A práve u starších ľudí dochádza ku znižovaniu plazmatickej koncentrácie 25(OH)D₃ vplyvom porušenej resorpcie vitamínu D črevom a rovnako ako obmedzovaním plochy tela, na ktorú dopadajú ultrafialové lúče (Broulík, 2001). U starších pacientov je teda doplňovanie vitamínu D úplnou nevyhnutnosťou.

Cieľom liečby osteoporózy je útlm kostnej resorpcie a podpora kostnej tvorby, prevencia pádov, zmenšenie bolesti a zvýšenie pohyblivosti (Blahoš *et al.*, 2006). Štúdia Hoecka *et al.* (2009) podáva správu o perorálnej liečbe s rôznymi dávkami vitamínu D₃, a to obvykle v rozmedzí 25 až 200 µg u žien s 25-hydroxyvitamínom D₃ na úrovni < 60 nmol/L (sérum s 25-hydroxyvitamínom D₃ je akceptované ako funkčný ukazateľ statusu vitamínu D (Pfeifer, 2002). Záverom štúdie (Hoeck *et al.*, 2009) je, že ústne podávanie vitamínu D₃ bezpečne zvyšuje koncentráciu 25-hydroxyvitamínu D₃ u všetkých žien nad 60 nmol/L, a tak napomáha k liečbe osteoporózy.

Ďalším možným spôsobom liečby osteoporózy je liečba kalcitriolom. Výsledky Shiraki *et al.* (1993) naznačujú, že práve liečba osteoporózy kalcitriolom je účinná a nemá závažné nežiadúce účinky. I napriek tomu, že výsledky účinnosti boli získané z pozorovania iba na periférnej kortikálnej kosti, sa môže podľa Shiraki *et al.* (1993) kalcitriol považovať za potenciálny spôsob liečby osteoporózy. Počas liečby kalcitriolom sa vo výskume Sorensena *et al.* (2008) síce zvýšilo črevné vstrebávanie vápnika, avšak vstrebávanie bolo sprevádzané zvýšeným vylučovaním vápnika močom. Nakoľko liečba spôsobila časté epizódy hyperkalcémie, ďalšie štúdie sú nevyhnutné pre vyhodnotenie vhodnej dávky kalcitriolu pacientom s diagnostikovanou osteoporózou.

Pri postmenopauzálny osteoporóze Falcha *et al.* (1987) ukázali, že liečba metabolitmi vitamínu D kalcitriolom nie je účinná. K rovnakému výsledku dospeli i Jensena *et al.* (2008), kedy následkom podávania vitamínu D₃ pri terapii postmenopauzálny osteoporózy vyvolali iba vznik hyperkalcémie. Napriek tomu je pri postmenopauzálny osteoporóze suplementácia vitamínom D nutná, a preto sa súčasne dodáva s vápnikom (Boonen *et al.*, 2004).

3.2.1.5 Záver

Osteoporóza je choroba s hlbokým zdravotníckym i socioekonomickým dopadom, predovšetkým vo vyspelých priemyselných krajinách (Horák a Píka, 2006). Vo väčšine modernej populácie, osteoporóza, alebo presnejšie, jej následné zlomeniny sú hlavnou príčinou ochorení a úmrtnosti obyvateľov (Randell *et al.*, 1995). Častý výskyt, široké rozšírenie a vysoké náklady na liečbu osteoporózy predstavujú obrovský problém pre verejné zdravotníctvo. Navyiac, s pokračujúcim starnutím obyvateľstva v rozvinutých krajinách a s rapidným zvyšovaním počtu obyvateľov v zaostalých krajinách, môže výskyt zlomenín v dôsledku osteoporózy dosiahnuť epidemických rozmerov, a to v priebehu nasledujúcich 50 rokov (Riggs a Melton, 1995). Zvýšenie prevencie, všeobecná znalosť tohto ochorenia, jeho rizikových faktorov a v neposlednom rade tiež pokroky v diagnostike a farmakoterapii, môžu výrazným spôsobom pozitívne ovplyvniť priebeh osteoporózy v budúcnosti (Horák a Píka, 2006).

3.2.2 Krivica (Rachitis)

Krivica je metabolické ochorenie kostí vyvolané zlou mineralizáciou rastových chrupaviek počas rastu jedinca (Broulík, 2001).

3.2.2.1 Charakteristika ochorenia a príčina vzniku

Krivica je ochorenie vyskytujúca sa u rastúcich detí ešte pred uzavretím epifýz. Charakteristická je celkovou demineralizáciou dlhých kostí, čo následne vedie k akumulácii nemineralizovaného kostného matrixu (osteidu) (Baburaj a Reid, 2006). Dôsledkom toho sa u pacientov vyskytuje „zakrslý“ rast, dolné končatiny do X alebo do O, deformovane stavce, zdúrenie rebrových chrupaviek (ruženec) a zníženie lebečných kostí (kraniotabes) (Silbernagl a Lang, 2001). Ďalším znakom krivice je zvýšenie výskytu pneumónie, a to hlavne v rozvojových krajinách (Banajeh *et al.*, 1997).

Za hlavnú príčinu krivice považuje Moncrieff *et al.* (1972) extrémne nízky príjem vitamínu D v kombinácii so zvýšenými metabolickými nárokmi, zapríčinenými rýchlym rastom v období puberty. Ďalšími faktormi, ktoré môžu viesť ku vzniku krivice spôsobenej nedostatkom vitamínu D, sú nedostatočné kojenie, vitamínová suplementácia, veľmi tmavá pokožka a neadekvátne vystavovanie sa slnečnému žiareniu (Puqliese *et al.*, 1998). Napriek tomu je zaujímavé, že i v slnečnom podnebí, a to predovšetkým u dievčat, môže vzniknúť riziko krivice ako dôsledok potravinového deficitu a neprimeranej expozícií slnečného žiarenia (Narchi *et al.*, 2001).

Príčinou krivice u starších dojčiat a batoliat je takmer vo všetkých prípadoch nedostatok vitamínu D (Duplechin *et al.*, 1999). Krivica môže byť tiež detegovaná i u predčasne narodených detí matiek, s neliečeným chronickým ochorením obličiek (Wang *et al.*, 1997), alebo u detí, ktoré majú matky s nedostatkom vitamínu D (Nozza a Rodda, 2001). Bolo zistené, že celková koncentrácia vitamínu D u novorodencov, koreluje s celkovou koncentráciou metabolitov vitamínu D u ich matiek (Salle *et al.*, 2000).

Krivica sa vyskytuje v dvoch typoch – typ I a typ II. Krivica typu I má spomenutú nízku hladinu kalcitriolu v séru a vyskytuje sa u pacientov s hypoparatyreoidizmom a renálnou osteodystrofiou. Naopak,

krivica typu II, ktorá sa vyskytuje u pacientov pomerne vzácnne, má hladinu kalcitriolu vysokú a vzniká ako dôsledok genetickej poruchy receptora VDR v obličkách (Berry *et al.*, 2002).

3.2.2.2 Terapia

Už začiatkom 20. storočia sa k liečbe krivice používal rybí olej, ktorý je známy svojím vysokým obsahom vitamínu D (Voet, 2004). Preto ak chceme zabrániť vzniku krivice a nedostatku vitamínu D u zdravých dojčiat a detí (Gartner a Greer, 2003) alebo u tehotných a dojčiacich matiek, terapiou je správne určenie expozície slnečného žiarenia, alebo priame dodanie vitamínu D. Doporučenou dávkou vitamínu D pre tehotné a dojčiace matky je 500 – 1000 IU/deň a pre deti a dojčatá 400 IU/deň. Batofatá vyžadujú ako prevenciu vyššie dávky vitamínu D, až 500 – 1000 IU/deň (Karrar, 1998).

Shahom a Finbergom (1994) bola testovaná jednodňová terapia vitamínom D v dôsledku jeho nutričného nedostatku. Terapia preukázala bezpečnosť jednej veľkej dávky vitamínu D v liečbe nutričnej krivice a užitočnosť pri odlíšení krivice z nutričného nedostatku od nedostatku vitamínu D z geneticky podmieneného metabolického ochorenia kostí.

3.2.2.3 Záver

Rachitis je ochorenie spôsobené predovšetkým nedostatkom slnečného žiarenia. Práve neschopnosť oceniť jeho priaznivý vplyv na zdravie, mal zničujúce dôsledky pre deti i dospelých viac ako 300 rokov (Holick, 2006). I keď sa od čias priemyselnej revolúcie frekvencia prípadov krivice znížila, je dnes zrejmé, že populácia je stále v ohrození (Bellazzini a Howes, 2005). Krivica tak naďalej zostáva významným ochorením metabolizmu kostí. Je preto nevyhnutné rozoznávať rizikové faktory a rôzne klinické prejavy chorôb pohybovej sústavy, ktoré by viedli k lepšej identifikácii vzniku krivice (Reginato a Coquia, 2003).

3.2.3 Osteomalácia

Osteomalácia je forma metabolického kostného ochorenia, ktoré je spojené s klinickými príznakmi, rtg. nálezmi a biochemickými abnormalitami (Bingham a Fitzpatrick, 1993). Osteomalácia i krivica vychádzajú z rovnakého patologického procesu (Pitt, 1991), osteomalácia však vzniká až po uzavretí rastových chrupaviek (Baburaj a Reid, 2006).

3.2.3.1 Charakteristika a príčina vzniku osteomalácie

Osteomalácia je všeobecne definovaná akumuláciou organického matrixu (osteoidu) v dôsledku porušenej mineralizácie kostí (Bingham a Fitzpatrick, 1993). Charakteristická je i nízkou hladinou sérového vápnika a fosfátov, zvýšenou sérovou alkalickou fosfatázou, nízkou hodnotou sérového 25-hydroxyvitamínu D₃ a mierne zvýšeným parathormónom (sekundárna hyperparatyreóza) a aj znížením vápnika v moči (Chalmers *et al.*, 1967). Pri osteoporóze sú všetky tieto hodnoty obvykle normálne (Baburaj a Reid, 2006), čo je dôležité, pretože sa nezriedka osteomalácia zamieňa za osteoporózu (Navrátil, 2008). Prejavy osteomalácie v dospelosti sú menej nápadné. Všeobecné klinické prejavy osteomalácie zahŕňujú difúziu bolesť kostí (hlavne v bedrových)

a svalovú slabosť, symptomatickú hypokalcémiu a deformitu kostry (Francis a Selby, 1997; Navrátil, 2008). Práve tieto deformity kostry bez zlomenín naznačujú osteomaláciu (Chalmers *et al.*, 1967). Miesta najčastejšie postihnuté osteomaláciou sú dolná časť chrbtice, panva a dolné končatiny (Baburaj a Reid, 2006). Na rtg. snímkach postihnutých kostí sú typické tzv. pseudofrakúry (Looserové zóny prestavby). Kosti môžu byť citlivé i na dotyk (Navrátil, 2008), pretože osteomalatické kosti sú mäkšie než je obvyklé, a tak sa ľahko stávajú deformovateľnými. Medzistavcové platničky môžu vyskočiť, a tak deformovať susedné stavce do bikonkávneho tvaru. Bikonkavita stavcov je bežnejšia u osteomalácie než u osteoporózy, kde deformity stavcov sú variabilnejšie. U pacienta sa taktiež môže vyvinúť proximálna myopatia, spôsobujúca kolísavú chôdzu, problémy pri vstávaní z kresla alebo chodí do schodov (Francis a Selby, 1997).

Príčina vzniku osteomalácie je obvykle daná narušením metabolizmu vitamínu D, nedostatkom vitamínu D alebo poruchou renálnej tubulárnej resorpcie fosfátu. Nedostatok vitamínu D je hlavne v dôsledku jeho zníženej kožnej produkcie, čo je spôsobené neprimeranou expozíciou slnečného žiarenia alebo zvýšenou pigmentáciou kože. Tento nedostatok vitamínu D je predovšetkým vidieť u seniorov upútaných na lôžko a u ázijských imigrantoch v severnej Európe, a tiež sa môže objaviť u moslimských žien v slnečných krajinách, nakoľko dodržiavajú prísne náboženské zvyky (Baburaj a Reid, 2006; Francis a Selby, 1997). Taktiež sa zistilo, že matky s nediagnostikovanou osteomaláciou poskytujú svojim deťom malé dávky vitamínu D a to i pri ich následnom dojčení (Mughal *et al.*, 1999).

3.2.3.2 Osteomalácia z nedostatočného príjmu vitamínu D

Vitamín D môže chýbať z niekoľkých príčin, napr. pri nedostatočnej výžive, nedostatočnom slnení, nedostatočnom vstrebávaní (tráviace ochorenie) alebo pri nedostatočnej metabolickej aktivite (choroby pečene a obličiek). Skutočný nedostatok vitamínu D je však z potravy dnes vzácny a nachádza sa predovšetkým u ortodoxných vegetariánov a mikrobiotikov (Broulík, 2001; Navrátil, 2008).

3.2.3.3 Osteomalácia z poškodenia hydroxylácie vitamínu D v pečeni a v obličkách

Pečeň má dôležitú úlohu v konverzii vitamínu D na metabolit 25(OH)D₃. Nestretávame sa obvykle, vzhľadom k veľkej funkčnej rezerve pečene, s poruchami kostného metabolizmu (Broulík, 2001). Osteomalácia sa preto väčšinou vyskytuje až pri ťažkom ochorení pečene, ako je primárna biliárna cirhóza (Bando *et al.*, 2009).

Pri poškodení obličiek dochádza ku zníženiu cirkulujúcej hladiny kalcitriolu pre poruchu 1 α -hydroxylázy (Broulík, 2001). Osteomalácia sa tak môže napríklad vyskytnúť pri Fanconiho syndróme (Bando *et al.*, 2009), čo je vzácne recesívne ochorenie s veľmi zlou prognózou (Roth *et al.*, 1981).

3.2.3.4 Iné príčiny osteomalácie

Osteomalácia pri poruche metabolizmu fosforu – u značnej skupiny pacientov trpiacich osteomaláciou bola zistená nízka plazmatická koncentrácia fosfátu spolu s normálnymi koncentraciami vápnika. Nedostatok fosforu vedie k neschopnosti mineralizovať nový tvoriaci sa osteoid (Francis a Selby, 1997) a každé zníženie

koncentrácie fosforu v séru vedie k rachitíde alebo osteomalácii. Nedostatok fosforu môže nastať jednak poruchou jeho správnej resorbcie v čreve, alebo nadmernou stratou fosforu obličkami (Broulík, 2001).

Osteomalácia pri renálnej tubulárnej acidóze – dôvody, prečo systémové acidózy vedú ku vzniku osteomalácie, nie sú príliš známe. Pravdepodobne najlepším vysvetlením je priamy chemický zásah do procesu mineralizácie. Pri osteomalácii sú dobre známe vzťahy s renálnou tubulárnou acidózou, predovšetkým u typu spojeného s plytvaním bikarbonátu v II. proximálnom tubule (Francis a Selby, 1997). Osteomalácia pri renálnej tubulárnej acidóze sa môže vyvinúť na podklade rôznych renálnych ochorení, ako je napr. chronická tubulointerstiálna nefritída, hydronefróza, hubovité obličky a kaliopenická a hyperkalcemická nefropatia (Broulík, 2001).

Osteomalácie zvláštneho charakteru – ide o paraneoplastické osteomalácie (John *et al.*, 2001), osteomalácia ako nežiaduci prejav liečby bisfosfonátami (Mechl, 2008) alebo môže vzniknúť pri liečbe antiepileptikami (Pylypchuk *et al.*, 1978).

3.2.2 Terapia

McKenna *et al.* (1983) navrhli používanie osteomalatického indexu (OM indexu). OM index je koncipovaný ako prostriedok na porovnanie dostupných výsledkov, ktoré objasňujú význam jednotlivých vyšetrení v diagnostike osteomalácie a osteoporózy. OM index je možné zjednodušene použiť k rozlíšeniu medzi pacientom s osteomaláciou alebo osteoporózou a tiež indikuje, kedy je nutná biopsia kostí. Podľa McKenna *et al.* (1983) index skóre nad 35 % by diagnostikoval osteomaláciu, skóre nižšie než 15 % a tiež zrútenie stavcov by však naznačovalo osteoporózu. Pri skóre medzi 15 % a 35 % by bola nutná biopsia kostí na rozlíšenie, či sa jedná o osteomaláciu alebo osteoporózu. Medzi ďalšie diagnostické metódy osteomalácie zaraďujeme i minerálny index (MI). Parfitt *et al.* (2004) dospeli k záveru, že MI objasňuje začiatky účinku nedostatku vitamínu D na kosti a vzťahy medzi jednotlivými zložkami obličiek. MI zjednodušuje histologickú diagnózu osteomalácie a prispieva k jej liečbe i k vysvetleniu poškodenej kostnej mineralizácie.

Liečba osteoporózy by mala byť zameraná na základné poruchy a zlepšenie hypofosfatémie, hypokalcémie a nedostatku vitamínu D. Terapia obvykle vedie k zlepšeniu svalovej citlivosti a pevnosti kostí. Všetci pacienti by mali udržiavať príjem vápnika najmenej 1000 mg na deň. Obvyčajne býva predpísaná kombinácia vápnika a vitamínu D. Použitie kalcitriolu v dávke až 1 µg denne má tu výhodu, že má rýchly nástup účinku (obvykle behom 1 týždňa). Naopak, kalciferolu, ktorý sa podáva ako cholekalciferol alebo ergocalciferol, trvá 2-3 mesiace, aby vyprodukoval maximálny účinok (Baburaj a Selby, 1997).

3.2.3 Záver

Osteomalácia je v súčasnej dobe ochorenie pomerne vzácne, lebo jeho nutričná forma, v prvej polovici dvadsiateho storočia ešte veľmi rozšírená a dominujúca, vďaka dôslednej prevencii prakticky vymizla (Hrba *et al.*, 2000). Výnimkou sú komunity ľudí v trópech, kde je osteomalácia nezriedka prítomná z dôsledku zlej expozície slnečného žiarenia a nízkeho príjmu vápnika vďaka sociálnym pomerom (Rajeswari *et al.*, 2003). Osteomalácie, s ktorými sa dnes môžeme stretnúť, sú buď sekundárne spojené s maloabsorbciou vápnika a vitamínu D, alebo ide o vrodené či získané defekty metabolického pôsobenia a uplatnenia vitamínu D, či ide o

defekty fosfátového metabolizmu. Dôležité a zároveň nebezpečné je, že osteomalácia pre svoju nízku frekvenciu v populácii ľahko uniká rozpoznaniu (Hrba *et al.*, 2000).

4. Doklady ochorení spôsobených poruchou vitamínu D u minulej populácie

4.1 Diagnostické možnosti v paleopatológii

Prvotným diagnostickým postupom v paleopatológii je morfológické posúdenie posudzovaného materiálu. Predovšetkým na ňom totiž záleží, či sa materiál podrobí ďalšiemu diagnostickému skúmaniu. Ďalším základným diagnostickým postupom je radiodiagnostika, medzi ktorú patrí napríklad skiagrafia, digitálna skiagrafia, výpočtová tomografia (Vyhnánek, 1999). Ako diagnostická možnosť sa v paleopatológii ďalej uplatňuje jednoenergiová kostná absorpciometria, dvojenenergiová kostná absorpciometria. Využíva sa taktiež ultrazvuková technika, ktorá meria zoslabenie širokopásmového ultrazvukového lúča pri prechode trámčitou kosťou a zmenu jeho rýchlosti. Táto technika vypovedá o obsahu kostného minerálu a taktiež funkčných vlastnostiach kosti (Blahoš *et al.*, 2006).

V dnešnej dobe kostná denzitometria najčastejšie používa na archeologický materiál metódu dvojenenergiové kostné absorpciometrie (DXA) (Roberts a Manchester, 2007). Táto metóda je založená na využití dvoch lúčov s rozdielnymi energetickými hladinami (Rosa, 1999). Pomocou DXA sa paleopatológii obvykle stanovuje množstvo kostného minerálu. Z dôvodu zlej zachovalosti stavcov, ktoré sa hodnotia v klinickej praxi, sa v paleopatológii hodnotí proximálny koniec femura a krčku femura. Obmedzením hodnotenia femuru, býva možná jeho nekompletnosť či nezachovalosť. Nie je totiž možné merať BMD proximálneho femura, u ktorého chýba oblasť trochanteru (Aufderheide a Rodríguez-Martín, 1998; Baim *et al.*, 2008; Brickley, 2000).

DXA nie je invazívna metóda, čo je dobré pre archeologické štúdie kostí. Napriek tomu DXA má niekoľko obmedzení pri využívaní v paleopatológii, ako napríklad účinok na spôsob pochovania alebo posmrtný účinok na stratu kosti (Roberts a Manchester, 2007). Ďalším problémom metódy DXA môže byť norma, podľa ktorých sú jednotlivé DXA prístroje nastavené (obvykle sa používa populácia súčasných amerických zdravých žien) (WHO, 1994). V paleopatológii sa DXA využíva na kostiach s odstráneným mäkkým tkanivom, ktoré je nutné počas merania nasimulovať. Bežne sa tak kosti pokrývajú vrstvou suchej ryže, približne 15 cm vysokou, ktorá je svojou denzitou ekvivalentná ľudskému mäkkému tkanivu (uvedené v postupe Maysa *et al.*, 1998).

4.2 Ochorenia v súvislosti s vitamínom D

4.2.1 Osteoporóza

4.2.1.1 Prejavy na kostre

Diagnostika osteoporózy na kostrových pozostatkoch je veľmi obtiažna, nie je totiž možné sa oprieť o komplex diagnostických postupov bežne používaných v klinickej praxi (Vyhnánek, 1999). Medzi tieto postupy patria napríklad, základné hematologické vyšetrenie, stanovenie koncentrácie kreatínu, vápnika, fosforu, vylučovanie vápnika močom, prípadne stanovenie sérového albumínu, elektroforetického vyšetrenia bielkovín v séru a stanovenie vylučovania fosfátov močom (Rosa, 2007).

Pri osteoporóze dochádza často k zlomeninám a to predovšetkým u stavcov (kompresné zlomeniny stavcov), proximálneho femuru, distálneho predlaktia a proximálnej časti paže (Seeley *et al.*, 1991). V archeologických kostných vzorkách sa bežne vyskytujú zlomeniny stavcov, distálneho konca predlaktia a rebier (Aufderheide a Rodríguez-Martín, 1998).

Niekedy je možné detekovať na lebke nález, označovaný ako *osteoporosis parietalis circumscripta*. Ide o oblasť, ktorá býva silne odvápnená, a preto tenšia než býva u normálneho stavu (Leu a Kalemkerian, 2002). *Lamina externa* a *interna* sa v týchto častiach k sebe približujú, takže kosť je sploštená alebo vklesnutá, a stráca tak obvyklý konvexný charakter. Stenšenie môže viesť až ku vzniku perforácie viac-menej okrúhleho tvaru. Na periférii zmeneného okrsku nie je žiadna kostná reakcia a prítomnosť tejto lokalizovanej parietálnej osteoporózy je skoro vždy rysom vysokého veku (Vyhnánek, 1999).

Na chrbtici sa osteoporóza môže prejavovať dosť typickou defiguráciou stavcových tel, ktoré sú celkovo znížené (niekedy s prevahou ventrálnou) a majú konkávne prehĺbenú hornú a dolnú *facies terminalis* (Vyhnánek, 1999).



Obr. 3: Bočný röntgenový snímok osteoporotickej chrbtice, ktorý ukazuje kompresné zlomeniny v L1 a L3 stavcových tel (prevzaté z www.rad.washington.edu).

4.2.1.2 Archeologické doklady

Početné štúdie dokumentujú výskyt osteoporózy v starovekých ľudských pozostatkoch.

Gerszten *et al.* (2001) pozorovali 50-ročnú ženu z kultúry Maitas zo severnej Čile, ktorá žila okolo roku 700 nášho letopočtu. Žena bola poznamenaná ťažkou osteoporózou, s úplnou stratou výšky tela stavca T12. Výsledky štúdie ukazujú, že poruchy chrbtice sú podobné tým, ktoré je možno nájsť i dnes medzi obyvateľmi Južnej Ameriky.

Curate *et al.* (2009) dokumentujú v náleze kostry ženy – mníšky v rokoch (> 50 rokov) z kláštora Santa-Clara v Portugalsku (14. – 17. storočia) zlomeninu proximálneho femuru. Táto zlomenina je podľa výskumu následkom sekundárnej osteoporózy. Sekundárna osteoporóza vznikla pravdepodobne nedostatkom vitamínu D z nosenia tradičného mníšskeho odevu, ktorý bránil slnečnej expozícii.

Jiménez-Brobeil *et al.* (2010) v kolekcii 1825 stavcov z doby bronzovej, ktoré patrili 105 osobám zo šiestich archeologických miest lokalizovaných provinciách Granady, okrem iných ochorení (spondylolysis, Schmorlové uzly) analyzovali kompresné zlomeniny. Závety ich štúdie ukazujú, že kompresné zlomeniny pravdepodobne neslúžia ako markery fyzickej aktivity medzi pohlaviami, pretože žiadne rozdiely sa medzi ženami a mužmi nenašli. Podávajú tvrdenie, že závislosť kompresných zlomenín je na veku a spôsobujú ju akumulčné mikrotraumaty alebo osteoporóza.

4.2.2 Krivica

4.2.2.1 Prejavy na kostre

Krivica zanecháva významné stopy na lebke: predčasné uzatvorenie sagitálnych lebečných švov, ktoré môže vyústiť v kraniotabes (Francis a Selby, 1997). Kraniotabes je málokedy symetrické stenšenie plochých kostí u malých detí. V ťažších prípadoch sú popisované i deformity lebky s frontálnym a parietálnym vykľutím (*caput natiforme*) (Gaffney, 2001). Za následok tvaru „štvorhranej lebky“, na ktorej sú zdôraznené čelné a parietálne hrboly, má depozita osteoidu a novotvorené kosti vznikajúce takmer výlučne na vonkajšom povrchu plochých kostí (Vyhnánek, 1999). U batoliat býva neskorší i uzáver veľkej fontanely. Taktiež prerezanie zubov s často krát poškodenou sklovinou býva oneskorené (Gaffney, 2001).

Na rúrovitých kostiach v archeologickom materiáli je možné len ťažko preukázať zmeny na ich koncoch, ktoré sú veľmi dôležité pre klinickú diagnostiku. Na tento proces pri rtg. vyšetrení môže upozorniť zoštíhlenie ich diafýz a širší kortikalis. Omnoho nápadnejšie sú však zmeny ich osí, ktoré bývajú značne oblúkovo prehnuté, vzniká tak *coxa vara*. Pozorovať na kostre je možné i rozšírenie metafýz (Francis a Selby, 1997; Vyhnánek, 1999), spolu so zmenami chrupaviek rastových platničiek, čo vedie postupne k zakriveniu a deformáciám dlhých kostí (Gaffney, 2001).

Na chrbtici bežne vzniká kyfóza, skolióza a demineralizácia stavcov, ktoré majú za následok ich kompresie. Málokedy je však možno uvažovať o „rachitickom ruženci“ rebier, ktorého vznik je viazaný na prechod kostnej a chrupavkovitej časti (Vyhnánek, 1999). Deformity je možné nájsť i na hrudnom koši, ktorý sa často sploštuje s prominujúcim sternom (*pectus carinatum*), ťahom bránice dochádza k vpáčeniu dolných rebier a vzniká tzv. Harrisonova ryha (Gaffney, 2001).



Obr. 4: Dieťa s krivicou, ktorá preukazuje klasické metafyzárne štiepenie a fyzárne rozšírenie (prevzaté z www.rad.washington.edu).



Obr. 5: Snímok prejavu krivice na dolných končatinách (prevzaté z www.endocrine.com.sg/images/rickets%20legs.jpg).

4.2.2.2 Archeologické doklady

Archeologické doklady rachitídy v pozostatkoch nie sú stále dobre známe, čo však môže byť z dôvodu nedostatočného záujmu o danú problematiku (Ortner a Mays, 1998). Napriek tomu toto ochorenie nie je možné považovať za ochorenie výhradne novoveké (Vyhnánek, 1999). Dokladajú to práce Ortnera a Mayse (1998), ktorí identifikovali prejavy krivice v ľudských pozostatkoch z 10. – 16. storočia v Anglicku alebo Brickleyovej *et al.* (2010), ktorej štúdie ukazujú, že deformity u dospelých spôsobené z nedostatku vitamínu D v detstve, prejavované ako rachitis, boli pomerne časté a neboli pravdepodobne spôsobené sociálnymi pomermi.

4.2.3 Osteomalácia

3.2.3.1 Prejavy na kostre

V archeologickom kostrovom materiáli sa osteomalácii pripisujú predovšetkým rozsiahle defigurácie skeletu (Vyhnánek, 1999).

Osteomalácia spôsobuje mäknutie kostí, ktoré sa potom ľahko deformujú. To obvykle vedie k vpáčeniu postranných partií hrudníka. Hrudná kosť sa vytláča dopredu, vzniká hrudná kyfóza, skolióza a srdcovitá panva so zúženým panvovým východom. Dôsledkom osteomalácie nastáva skolióza, deformity hrudného koša, panvy a dlhých kostí. Následkom týchto zmien je zmenšenie výšky postihnutého (Broulík, 2001; Francis a Selby, 1997).

Častým a typickým nálezom u osteomalácie sú pseudofrakúry, tzv. Looserové zóny (Chalmers *et al.*, 1967), ktoré sú tvorené z veľkej plochy osteoidu. Tá sa javí ako dekalciifikované pásy obklopené hustejším kostným tkanivom, a to často v miestach prívodu živín z artérií do kostí. Na rgt. snímkach Looserove zóny tvoria

niekoľko milimetrov široké pruhy prejasnenia naprieč kosťou. Sú vidieť hlavne na proximálnej časti stehennej kosti, na paži, na záprstných a lýtkových kostiach a na vonkajšom okraji lopatky. Looserove zóny reprezentujú stresové fraktúry, kde normálny proces hojenia je poškodený defektom mineralizácie a môžu postupovať do úplných fraktúr so separáciou kostných fragmentov (Broulík, 2001; Francis a Selby, 1997).



Obr. 6: Looserová zóna (šípka) v krčku stehennej kosti dospelého človeka (prevzaté z www.rad.washington.edu).

4.2.3.2 Archeologické doklady

Nerlich *et al.* (2002) analyzovali štyri hrobky z Tébskej nekropole v Hornom Egypte z rôznych datovaných období. Z ich štúdie vyplýva, že metabolickými kostnými poruchami ako sú osteomalácia, skorbut trpeli i osoby žijúce v období 2050 – 500 p. n. l.

Osteomalácia býva často zamieňaná za osteoporózu (Navrátil, 2008). Čo môže byť jedným z dôvodov, prečo sa o nej nevyskytuje mnoho štúdií dokladajúce archeologické nálezy.

5. Záver

Koľko vitamínu D človek potrebuje denne? Vo svetle nových poznatkoch a pod vplyvom súčasnej situácie sa ukazuje, že je potrebné znova prehodnotiť potrebné denné dávky vitamínu D. Nakoľko na svete stále pretrvávajú ochorenia ako osteoporóza, krivica či osteomalácia.

Vlastný vitamín D vzniká priamym pôsobením slnečného žiarenia v koži. Vystavenie sa slnečnému žiareniu má dve strany: tá prospešná zahŕňa vznik vitamínu D a tá druhá nesie so sebou riziko spojené s tvorbou voľných radikálov a poškodenia DNA. Pri opaľovaní predávkovanie vitamínom D nehrozí, pretože čím dlhšie sme vystavený slnečnému žiareniu, tým viac tvorí naša pokožka pigment a tým menej UV žiarenia preniká do spodných vrstiev kože – čím dochádza k obmedzeniu fotolýzy a tvorby vitamínu D. Vedľajším nepriaznivým účinkom vystavovania sa slnečnému žiareniu je predčasné starnutie kože, možnosť vzniku rakoviny kože, melanómu a vývoj kataraktov. Zdá sa však, že celkové výhody prevažujú nad možnými rizikami, čo je dobrou prognózou i pre krajiny, kde je príjem vitamínu D v potrave zanedbateľný.

Keď je tvorba vitamínu D nedostatočná, doporučuje sa jeho príjem pomocou suplementov. Ukazuje sa, že suplementácia vitamínom D je bezpečná a dostupná. Avšak mnohé štúdie, v ktorých sa porovnávali výsledky dopĺňania vitamínu D umelo, neboli uspokojivé. Zostáva teda otázkou do budúcnosti, aký je najlepší prístup k dávkovaniu vitamínu D a i k prevencii ochorení spôsobených nedostatkom vitamínu D.

6. Použitá literatura

- Abenavoli, L., Proietti, I., Vonghia, L., Leggio, L., Ferrulli, A., Capizzi, R., Mirijello, A., Cardone, S., Malandrino, N., Leso, V., Rotoli, M., Amerio, L.P., Gasbarrini, G., Addolorato, G. (2008): Intestinal Malabsorption and Skin Diseases. *Digestive Diseases*, 26: 167-174.
- Akhter, S., Kutuzova, G.D., Christakos, S., DeLuca, H.F. (2007): Calbindin D_{9k} is not required for 1,25-dihydroxyvitamin D_3 -mediated Ca^{2+} absorption in small intestine. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 460(2): 227-232.
- Al Zahrani, A., Levine, M.A. (1997): Primary hyperparathyroidism. *Lancet*, 349: 1233-1238.
- Amann, K., Gross, M.L., London, G.M. (1999): Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14: 2085-2087.
- Armas, L.A., Hollis, B.W., Heaney, R.P. (2004): Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(11): 5387-5391.
- Atkins, G.J., Anderson, P.H., Findlay, D.M., Welldon, K.J., Vincent, C., Zannettino, A.C.W., O'Loughlin, P.D., Morris, H.A. (2007): Metabolism of vitamin D_3 in human osteoblasts: Evidence for autocrine and paracrine activities of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 . *Bone*, 40: 1517-1528.
- Aubin, J. E., Triffitt, J.T. (2002): Mesenchymal stem cells and osteoblast differentiation. In Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. (Eds.), Principles of bone biology. *Academic Press*, 1: 59-81.
- Aufderheide, A.C., Rodríguez-Martín, C. (1998): The Cambridge encyclopedia of human paleopathology. 2th. ed. *Cambridge University press*, 478.
- Baburaj, K., Reid, D.M. (2006): Osteomalacia. *Women's health medicine*, 3: 4.
- Bai, J.C. (1998): Malabsorption syndromes. *Digestion*, 59: 530-546.
- Baim, S., Leonard, M.B., Bianchi, M-L., Hans, D.B., Kalkwarf, H.J., Langman, C.B., Rauch, F. (2008): Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*, 11(1): 6-21.
- Bala, L., Ghoshal, U.C., Goshal, U., Tripathi, P., Misra, A., Gowda, G.A. (2006): Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: A study on upper-gut aspirate using 1H NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(4): 738-744.
- Banajeh, S.M., Al-Sunbali, N.N., Al-Sanahani, S.H. (1997): Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Annals Tropical Pediatrics*, 17(4): 321-326.
- Bando, H., Hashimoto, N., Hirota, Y., Sakaguchi, K., Hisa, I., Inoue, Y., Imanishi, Y., Seino, S., Kaji, H. (2009): Severe Hypophosphatemic Osteomalacia with Fanconi syndrome, Renal Tubular Acidosis, Vitamin D Deficiency and Primary Biliary Cirrhosis. *Internal Medicine*, 48: 353-358.
- Barsony, J., Prufer, K. (2002): Vitamin D receptor and retinoid X receptor interactions in motion. *Vitamins and Hormones*, 65: 345-376.
- Basha, B., Rao, S., Han, Z-H., Parfitt, M. (2000): Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *The American Journal of Medicine*, 108(4): 296-300.
- Bellazzini, M.A., Howes, D.S. (2005): Pediatric hypocalcemic seizures: A case of rickets. *The Journal of Emergency Medicine*, 28: 161-164.
- Bengoam, J., Sitrin, H., Eredith, S., Kelly, S.U., Shan, K.N., Baker, A.L., Rosenberg, I.H. (1984): Intestinal Calcium Absorption and Vitamin D Status in Chronic Cholestatic Liver Disease. *Hepatology*, 4(2): 261-265.
- Beresford, J.N., Gallagher, J.A., Poser, J.W., Russell, R.G.G. (1984): Production of osteocalcin by human bone cells in vitro. Effects of $1,25(OH)_2D_3$, $24,25(OH)_2D_3$, parathyroid hormone, and glucocorticoids. *Metabolic Bone Disease and Related Research*, 5(5): 229-234.

- Berry, J.L., Davies, M., Mee, A. (2002): Vitamin D metabolism, rickets, and osteomalacia. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 6: 173-181.
- Bilezikian, J.P., Potts, J.T. (2002): Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions-bridging the past with the future. *Journal of Bone Mineral Research*, 17: 57-67.
- Bingham, Ch.T., Fitzpatrick, L.A. (1993): Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *The American Journal of Medicine*, 95: 519-523.
- Blahoš, J., Palička, V., Býma, S. (2006): Osteoporóza. *Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*, 1-5.
- Blair, D., Byham-Gray, L., Lewis, E., McCaffrey, S. (2008): Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *Journal of Renal Nutrition*, 18(4): 375-382.
- Block, G.A., Zeig, S., Sugihara, J., Chertow, G.M., Chi, E.M., Turner, S.A., Bushinsky, D.A. (2008): Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23: 2311-2318.
- Blowey, D.L., Warady, B.A. (1998): Neonatal outcome in pregnancies associated with renal replacement therapy. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 5: 45-52.
- Boivin, G., Mesguich, P., Pike, J.W., Bouillon, R., Meunier, P.J., Haussler, M.R., Dubois P.M., Morel, G. (1987): Ultrastructural immunocytochemical localization of endogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptors in osteoblasts and osteocytes from neonatal mouse and rat calvaria. *Journal of Bone and Mineral Research*, 3(2): 125-136.
- Bonnie, R., Rehman Hu, R. (2008): Hyperammonaemia due to primary hyperparathyroidism-related renal tubular acidosis with incidental hypovitaminosis-D. *European Journal of Internal Medicine*, 19(8): 94-96.
- Boonen, S., Rizzoli, R., Meunier, P. (2004): The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporosis International*, 15: 511-519.
- Bouillon, B., Okamura, W.H., Norman, A.W. (1995): Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Reviews*, 16: 200-257.
- Boyan, B.D., Sylvia, V.L., Dean, D.D., Schwartz, Z. (2001): 24,25-(OH)₂D₃ regulates cartilage and bone via autocrine and endocrine mechanisms. *Steroids*, 66: 363-374.
- Braun, J., Oldendorf, M., Moshage, W., Heidler, R., Zeitler, E., Luft, F. (1996): Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Disease*, 27: 394-401.
- Breslau, N.A. (1988): Normal and abnormal regulation of 1,25(OH)₂D synthesis. *American Journal of Medicine Sciences*, 296: 417-425.
- Brickley, M. (2000): The diagnosis of metabolite disease in archeological bone. In: Mays, S., Cox., M. *Human Osteology: In Archeology and Forensic Science*, 183-197.
- Brickley, M., Mays, S., Ives, R. (2010): Evaluation and Interpretation of Residual Rickets Deformities in Adults. *International Journal of Osteoarchaeology*, 20: 54-66.
- Broulík, P. (2001): Metabolické kostní nemoci. In: Klener, P. *et al.*, Vnitřní lékařství. 2. vyd. *Galén*, 663-671.
- Broulík, P. (2007): Sekundární osteoporóza. *Lékařské listy*, 18: 8.
- Brown, A.J., Krits, I., Armbricht, H.J. (2005): Effect of age, vitamin D, and calcium on the regulation of rat intestinal epithelial calcium channels. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 437(1): 51-58.
- Brunader, R., Shelton, D.K. (2002): Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis. *American Family Physician*, 65: 1357-1364.

- Cai, Q., Chandler, J.S., Wasserman, R.H., Kumar, R., Penniston, J.T. (1993): Vitamin D and adaptation to dietary calcium and phosphate deficiencies increase intestinal plasma membrane calcium pump gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90: 1345-1349.
- Cantorna, M.T., Munsick, C., Bemiss, C., Mahon, B.D. (2000): 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *Journal of Nutrition*, 130: 2648-2652.
- Carlberg, C., Bendik, I., Wyss, A., Meier, E., Sturzenbecker, L.J., Grippo, J.F. (1993): Hunziker, W. Two nuclear signalling pathways for vitamin D. *Nature*, 361: 657-660.
- Clements, M.R., Davies, M.M., Hayes, E. (1992): The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clinical Endocrinology*, 37: 17-27.
- Compston, J.E., Crowe, J.P., Wells, I.P., Horton, L.W., Hirst, L.D., Merrett, A.L., Woodhead, J.S., Williams, R. (1980): Vitamin D prophylaxis and osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 25(1): 28-32.
- Curate, F., Lopes, C., Cunha, E. (2009): A 14th–17th Century Osteoporotic Hip Fracture from the Santa Clara-a-Velha Convent in Coimbra (Portugal). *International Journal of Osteoarchaeology*, DOI: 10.1002/oa.1076.
- Davies, M., Heys, S.E., Selby, P.L. (1997): Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82: 209-212.
- DeLuca, H.F. (1974): Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Fed Proc*, 33: 2211-2219.
- Demay, M.B., Kiernan, M.S., DeLuca, H.F., Kronenberg, H.M. (1992): Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89: 8097-8101.
- Diamond, T., Stiel, D., Lunzer, M., Wilkinson, M., Roche, J., Posen, S. (1990): Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut*, 31: 82-87.
- Dibble, J.B., Sheridan, P., Hamphshire, R., Hardy, G.J., Losowsky, M.S. (1981): Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clinical Endocrinology*, 15(4): 373-383.
- Duarte, M., Farias, M.C., Coelho, H.S., Mendonca, L., Stabnov, L., Carmo, M. (2001): Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16: 1022-1027.
- Duplechin, R.Y., Nadkarni, M., Schwartz, R.P. (1999): Hypocalcemic tetany in a toddler with undiagnosed rickets. *Annals of Emergency Medicine*, 34: 399-403.
- Ehrmann, J., Schneiderka, P., Ehrmann, J. (2006): Alkohol a játra. 1.vyd. *Grada*, 168.
- Eknoyan, G., Levin, A., Levin, N.W. (2003): Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42: 1-201.
- Falch, J.A., Deggard, O.R., Finnanger, A.M., Matheson, I. (1987): Postmenopausal Osteoporosis: No Effect of Three Years Treatment with 1,25-Dihydroxycholecalciferol. *Acta Medica Scandinavica*, 221(2): 199-204.
- Fisher, L., Fisher, A. (2007): Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(4): 513-520.
- Francis, R.M., Selby, P.L. (1997): Osteomalacia. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 11(1): 145-163.
- Freaney, R., McBrinn, Y., McKenna, M.J. (1993): Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58: 187-191.
- Fu, G.K., Portale, A.A., Miller, W.L. (1997): Complete structure of the human gene for the vitamin D 1 α -hydroxylase, P450c1 α . *DNA and Cell Biology*, 16: 1499-1507.

- Gaffney, P. (2001): Vitamin deficiency in a toddler reluctant to use her arm. *European Journal of emergency medicine*, 8: 159-160.
- Ganong, W. F. (2005): Přehled lékařské fyziologie. 20. vyd. *Galén*, 889.
- Gartner, L.M., Greer, F.R. (2003): Intake Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D. *Pediatrics*, 111: 908-910.
- Gerson, A., Hwang, W., Fiorenza, J., Barth, K., Kaskel, F., Weiss, L., Zelikovsky, N., Fivush, B., Furth, S. (2004): Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(6): 1017-1023.
- Gerszten, P.C., Gerszten, E., Allison, M.J. (2001): Diseases of the Spine in South American Mummies. *Neurosurgery*, 48(1): 208-213.
- Gilsanz, V., Kremer, A., Mo, A.O., Wren, T.L.A., Kremer, R. (2010): Vitamin D Status and Its Relation to Muscle Mass and Muscle Fat in Young Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4): 1595-1601.
- Glerup, H., Mikkelsen, K., Poulsen, L., Hass, E., Overbeck, S., Thomsen, J., Charles, P., Eriksen, E.F. (2000): Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of International Medicine*, 247(2): 260-268.
- Gnudi, S., Ripamonti, L., Lisi, M., Fini, R., Giardino, G., Giavaresi, D. (2002): Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 13: 69-73.
- Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, Ch.E., Hsu, Ch. (2004): Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, 351: 1296-1305.
- González, E.A., Sachdeva, A., Oliver, D.A., Martin, K.J. (2004): Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 24: 503-510.
- Grubbs, E.G., Rafeeq, S., Jimenez, C., Feng, L., Lee, J.E., Evans, D.B., Perrier, N.D. (2008): Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: Safe and beneficial? *Surgery*, 144(6): 852-859.
- Haagsma, E.B., Thijn, C.J.P., Post, J.G., Slooff, M.J.H., Gips, Ch.H. (1988): Bone disease after orthotopic liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 6(1): 94-100.
- Hayes, W.C., Myers, E.R., Robinovitch, S.N., Van den Kroonenberg, A., Courtney, A.C., McMahon, T.A. (1996): Etiology and Prevention of Age-Related Hip Fractures. *Bone*, 18(1): 77-86.
- Henry, H.L., Luntao, D.M. (1989): Interactions between Intracellular Signals Involved in the Regulation of 25-Hydroxyvitamin D3 Metabolism. *Endocrinology*, 124(5): 2228-2234.
- Hoek, H. C., Li, B., Qvist, P. (2009): Changes in 25-Hydroxyvitamin D3 to oral treatment with vitamin D3 in postmenopausal females with osteoporosis. *Osteoporosis International*, 20(8): 1329-1335.
- Hoenderop, J.G.J., Müller, D., Makoto, S., van Os, C.H., Bindels, R.J.M. (2000): Epithelial calcium channel: gate-keeper of active calcium reabsorption. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 9(4): 335-340.
- Hoenderop, J.G. J., Muller, D., Van der Kemp, A.W.C.M., Hartog, A., Suzuki, M., Ishibashi, K., Imai, M., Sweep, F., Willems, P.G.M., Van Os, C.L.H., Bindels, R.J.M. (2001): Calcitriol Controls the Epithelial Calcium Channel in Kidney. *Journal of American Social Nephrology*, 12: 1342-1349.
- Holick, M.F., MacLaughlin, J.A., Doppelt, S.H. (1981): Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D3. *Science*, 211: 590-3.
- Holick, M.H. (2004): Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6): 1678-1688.

- Holick, M.F. (2006): Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 116: 2062-2072.
- Horák, P., Píka, T. (2006): Současné možnosti diagnostiky a léčby osteoporózy. *Vnitřní Lékařství*, 52: 7-8.
- Horwood, N.J., Elliott, J., Martin, T.J., Gillespie, M.T. (1998): Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. *Endocrinology*, 139(11): 4743-4746.
- Hrba, J., Jarošová, K., Šedová, L. (2000): Osteomalacie v současné době. *Česká Revmatologická společnost*, 3: 100-104.
- Hunt, P.A., Wu-Chen, M.L., Handal, N.J. (1986): Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D₃). *American Journal of Diseases of Children*, 140: 715-718.
- Hylander, E., Madsen, S. (2009): 1 α -hydroxyvitamin D₃ Treatment of Therapy-Resistant Symptomatic Hypocalcemia in a Hypoparathyroid Patient with Intestinal Malabsorption. *Acta Medica Scandinavica*, 205: 603-605.
- Chalmers, J., Gardner, D.L., Scott, P.J. (1967): Osteomalacia-A Common disease in elderly women. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 49(3): 403-423.
- Chan, G.K., Duque, G. (2002): Age-related bone loss: Old bone, new facts. *Gerontology*, 48: 62-71.
- Chandra, P., Wolfenden, L.L., Ziegler, T.R., Tian, J., Luo, M., Stecenko, A.A., Chen, T.C., Holick, M.F., Tangpricha, V. (2007): Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatology Photoimmunology Photomedicine*, 23: 179-185.
- Chandra, P., Binongo, J.N., Ziegler, T.R., Schlanger, L.E., Wang, W., Someren, J.T., Tangpricha, V. (2008): Cholecalciferol (vitamin D₃) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocrinology Practice*, 14(1): 10-17.
- Cheng, J.B., Motola, D.L., Mangelsdorf, D.J., Russel, D.W. (2003): Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal Biological Chemistry*, 278: 38084-38093.
- Cheng, J.B., Levine, M.A., Bell, N.H., Mangelsdorf, D.J., Russell, D.W. (2004): Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(20): 7711-7715.
- IUPAC (1969): IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Revised tentative rules for nomenclature of steroids. *Biochemistry Journal*, 113: 5-28.
- Jahnsen, J., Falch, J.A., Mowinckel, P., Aadland, E. (2002): Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 37: 192-199.
- Jensen, G.F., Christiansen, C., Transbol, I. (2008): Treatment of post menopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing estrogen/gestagen, 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ and calcium. *Clinical Endocrinology*, 16: 515-524.
- Jergensen, S., Hvas, C., Agnholt, J., Christensen, L., Heickendorff, L., Dahlerup, J. (2008): Vitamin D Deficiency in Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 134(4): 668-668
- Jilka, R.L., Hangoc, G., Girasole, G., Passeri, G., Williams, D.C., Abrams, J.S., Boyce, B., Broxmeyer, H., Manolagas S.C. (1992): Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*, 257(5066): 88-91.
- Jiméz-Brobeil, S.A., Al Oumaoui, I., Du Soich, Ph. (2010): Some Types of Vertebral Pathologies in the Argar Culture (Bronze Age, SE Spain). *International Journal of Osteoarchaeology*, 20: 36-46.
- John, M. R., Wickert, H., Zaar, K., Jonsson, K.B., Grauer, A., Ruppertsberger, P., Schmidt-Gayk, H., Murer, H., Ziegler, R., Blind, E. (2001): A case of neuroendocrine oncogenic osteomalacia associated with a PHEX and fibroblast growth factor-23 expressing sinusoidal malignant schwannoma. *Bone*, 29: 393-402.
- Jones, D., Hayslett, J.P. (1996): Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *The New England Journal of Medicine*, 335: 2441-2553.
- Kanis, J.A. (1995): Vitamin D analogs: From renal bone disease to osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 60: 106-110.

- Kanis, J.A. (2002): Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359: 1929-36.
- Karrar, Z.A. (1998): Vitamin D deficiency rickets in developing countries. *Annals of Tropical Paediatric*, 18: 89-92.
- Kasuga, H., Hosogane, N., Matsuoka, K., Mori, I., Sakura, Y., Shimakawa, K., Shinki, T., Suda, T., Taketomi, S. (2002): Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 297: 1332-1338.
- Kinyamu, H.K., Gallagher, J.C., Raftery, K.A., Balhorn, K.E. (1998): Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67: 342-348.
- Ko, A-H., Choi, K-Ch., Oh, G.T., Jeung, E-B. (2009): Effect of dietary calcium and 1, 25-(OH)₂D₃ on the expression of calcium transport genes in calbindin-D_{9k} and -D double knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 379: 227-232.
- Krapf, R., Vetsch, R., Vetsch, W., Hulter, H.N. (1992): Chronic Metabolic Acidosis Increases the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Humans by Stimulating Its Production Rate. *Journal Clinical Investimen*, 90: 2456-2463.
- Kumar, R. (1984): Metabolism of 1,25-dihydroxy vitamin D₃. *Physiology Reviews*, 64: 478-504.
- Lauritzen, J.B. (1996): Hip fractures: incidence, risk factors, energy absorption, and prevention. *Bone*, 18: 65-75.
- Leu, K.M., Kalemkerian, G.P. (2002): Osteoporosis Circumscripita. *The New England Journal of Medicine*, 347(5): 2.
- Libansky, P., Adamek, S., Broulik, P., Pafko, P., Pozniak, J., Tvrdon, J. (2004): Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. *Prague Medicine Report*, 105(3): 270-278.
- Lim, H.W., Gilchrest, B.A., Cooper, K.D., Bischoff-Ferrari, H.A., Rigel, D.S. (2005): Sunlight, tanning booths, and vitamin D. *American Academic Dermatology*, 52(5): 868-876.
- Lips, P. (2001): Vitamin D Deficiency and Secondary hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*, 22(4): 477-501.
- Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D., Nickelsen, T. (2001): A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Baseline Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3): 1212-1221.
- Lo, C.W., Paris, P.W., Clemens, T.L. (1985): Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 42: 644-649.
- Locatelli, F., Cannata-Andía, J.B., Drüeke, D.B., Hörl, W.H., Fouqu, D.H., Heimburger, O., Ritz, E. (2002): Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17: 723-731.
- Lomonte, C., Antonelli, M., Vernaglione, L., Cazzato, F., Casucci, F., Chimienti, D., Bruno, A., Cocola, S., Verrelli, E.A., Basile, C. (2005): Are low plasma levels of 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *Journal of Nephrology*, 18(1): 96-101.
- Lukáš, K., Žák, A. (2007): Gastroenterologie a hepatologie. 1. vyd. *Grada*, 380.
- Makin, G., Lohnes, D., Byford, V., Ray, R., Jones, G. (1989): Target cell metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to calcitroic acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. *Biochemistry Journal*, 262(1): 173-180.
- Marks, S.C., Odgren, P. R. (2002): Structure and development of the skeleton. In Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan G.A. (Eds.), Principles of bone biology. *Academic Press*, 1: 3-15.
- Mattila, P. (1995): Analysis of cholecalciferol, ergocalciferol and their 25-hydroxylated metabolites in foods by HPLC. Dissertation, EKT Series 995. University of Helsinki.

- Matsuoka, L.Y., Ide, L., Wortsman, J., MacCloughlin, J.A., Holick, M.H. (1987) Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D₃ Synthesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(6): 1165-1168.
- Mawer, G., Jones, M., Davies, P.E., Still, V., Byford, N.J., Schroeder, H.L., Makin, C.W., Bishop (1998): Unique 24-hydroxylated metabolites represent a significant pathway of metabolism of vitamin D₂ in humans: 24-hydroxyvitamin D₂ and 1,24-dihydroxyvitamin D₂ detectable in human serum, *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 83(6): 2156-2166.
- Mays, S., Lees, B., Stevenson, J.C. (1998): Age-dependent Bone Loss in the Femur in a Medieval Population. *International Journal of Osteoarcheology*, 8: 97-106.
- Mazzaglia, P.J., Berber, E., Kovach, A., Milas M., Esselstyn, C., Siperstein, A.E. (2008): The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Archives of Surgery*, 143: 260-266.
- McKenna, M.J., Freaney, R., Casey, O.M. (1983): Osteomalacia and osteoporosis; evaluation of a diagnostic index. *Journal of Clinical Pathology*, 36: 245-252.
- McKiernan, P.J. (2006): Metabolic disease as a cause of chronic liver disease in children. *Current Paediatrics*, 156(1): 64-69.
- Mechl, Z. (2008): Bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz. Nové směrnice mezinárodního panelu expertů. *Onkologická péče*, 2: 16-18.
- Moghadasian, M.H. (2004): Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clinical Investment Medicine*, 27(1): 42-50.
- Moncrieff, M.W., Lunth, H.R.W., Arthur, L.J.H. (1972): Nutritional rickets at puberty. *Archives of Disease in Childhood*, 48: 221-224.
- Mughal, M.Z., Salama, H., Greenaway, T., Laing, I., Mawer, E.B. (1999): Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without. *British Medicine Journal*, 318: 39-40.
- Murphey, M.D., Sartoris, D., Quale, J.L., Patbria, M.N., Martin, N.L. (1993): Musculo skeletal Manifestations of Chronic Renal Insufficiency. *RadioGraphics*, 13(2): 357-379.
- Nakamura, K., Nashimoto, M., Okuda, Y., Ota, T., Yamamoto, M. (2002): Fish as a Major Source of Vitamin D in the Japanese Diet. *Nutrition*, 18: 415-416.
- Narchi, H., El Jamil, M., Kulaylat, N. (2001): Symptomatic rickets in adolescence. *Archives in Disease of Childhood*, 84: 501-503.
- Narshi, A., Beg, S.S., Blanshard, Ch., Ballinger, A. (2008): Vitamin D Deficiency in Consecutive Patients with Chronic Liver Disease *Gastroenterology*, 134(4): 410-411.
- National Institutes of Health. (2000): NIH consensus statement: osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*, 17: 1-45.
- National Kidney Foundation. (2002): K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2): 1-266.
- Navrátil, L. (2008): Vnitřní lékařství - Pro nelékařské zdravotnické obory. 1. vyd. *Grada*, 421.
- Nerlich, A.G., Rohrbach, H., Zink, A. (2002): Paleopathology of ancient Egyptian mummies and skeletons. Investigations on the occurrence and frequency of specific diseases during various time periods in the necropolis of Thebes-West. *Pathologie*, 23(5): 379-385.
- Nozza, J.M., Rodda, C.P. (2001): Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *Medical Journal of Australia*, 175: 253-255.
- Ortner, D.J., Mays, S. (1998): Dry-bone Manifestations of Rickets in Infancy and Early Childhood. *International Journal of Osteoarchaeology*, 8: 45-55.

- Pappa, H.M., Bern, E., Kamin, D., Grand, R.J. (2008): Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2): 176-183.
- Parfitt, A.M., Qiu, S., Rao, D.S. (2004): The mineralization index-A new approach to the histomorphometric appraisal of osteomalacia. *Bone*, 3: 320-325.
- Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H.W. (2002): Vitamin D and muscle function. *Osteoporos International*, 13: 187-94.
- Pitt, M.J. (1991): Rickets and osteomalacia are still around. *Radiology Clinics of North America*, 29: 97-118.
- Pugliese, M.T., Blumberg, D.L., Hludzinski, J., Kay, S. (1998): Nutritional rickets in suburbia. *Journal of American College Nutrition*, 17: 637-641.
- Pylypchuk, G., Oreopoulos, D.G., Wilson, D.R., Harrison, J.E., McNeil, Phil, D., Meema, H.E., Ogilvie, R. (1978): Calcium metabolism in adult outpatients with epilepsy receiving long anticonvulsant therapy. *Canadian Medical Association journal*, 118: 635-638.
- Rachez, C., Lemon, B.D., Suldan, Z., Bromleigh, V., Gamble, M., Naar, A.M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Freedman, L.P. (1999): Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. *Nature* 398: 824-828.
- Raisz, L.G. (2005): Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *Journal of Clinical Investigation*, 115: 3318-3325.
- Rajeswari, J., Balasubramanian, K., Bhatia, V., Sharma, V.P., Agarwal, A.K. (2003): Aetiology and clinical profile of osteomalacia in adolescent girls in northern India. *National Medical Journal of India*, 16: 139-142.
- Randell, A., Sambrook, P.M., Nguyen, T.V., Lapsley, H., Jones, G., Kelly, P.J., Eisman, J.A. (1995): Direct clinical and welfare cost of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos International*, 5: 427-432.
- Reginato, A.J., Coquia, J.A. (2003): Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Clinical Rheumatology*, 17: 1063-1080.
- Riggs, B.L., Melton, L.J. (1995): The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. *Bone*, 17: 505-511.
- Roth, K.S., Foreman, J.W., Segal, S. (1981): The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney International*, 705-716.
- Roberts, Ch., Manchester, K. (2007): The archeology of disease. 3rd ed. *Cornell University Press*, 231.
- Rosa, J. (1999): Dežitometrie proximálního konce kosti stehenní. *Osteologický Bulletin*, 4: 7-10.
- Rosa, J. (2007): Novinky v léčbě osteoporózy. *Osteologický Bulletin*, 1(12): 1-33.
- Rosen, H., Reshef, A., Maeda, N., Lippoldt, A., Shpizen, S., Triger, L., Eggertsen, G., Bjorkhem, I., Leitersdorf, E. (1998): Markedly Reduced Bile Acid Synthesis but Maintained Levels of Cholesterol and Vitamin D Metabolites in Mice with Disrupted Sterol 27-Hydroxylase Gene. *Journal of Biological Chemistry*, 273: 14805-14812.
- Salle, B.L., Devlin, E.E., Lapillonne, A., Bishop, N.J., Glorieux, F.H. (2000): Perinatal metabolism of vitamin D. *Am Journal of Clinical Nutrition*, 71: 1317-1324.
- Saleh, F., Jorde, R., Sundsfjord, J., Haug, E., Figenschau, Y. (2006): Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *Journal of Bone Mineral Metabolism*, 24: 58-64.
- Schwarz, Ch., Benesch, T., Kodras, K., Oberbauer, R., Haas, M. (2006): Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9): 2615-2620.
- Seeherunvong, W., Abitbol, C.L., Chandar, J., Zilleruelo, G., Freundlich, M. (2009): Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Children with Early Chronic Kidney Disease. *Journal of Pediatrics*, 154(6): 906-911.

- Seki, T., Yamamoto, M., Ohwada, R., Takano, R., Kure, M., Sekine, H., Katsura, Y., Sato, K. (2010): Successful treatment of postsurgical hypoparathyroidism by intramuscular injection of vitamin D3 in a patient associated with malabsorption syndrome due to multiple abdominal surgeries. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28: 227-232.
- Seeley, D.G., Browner, W.S., Nevitt, M.C., Genant, H.K., Scott, J.C., Cummings, S.R. (1991): Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Annals of Internal Medicine*, 115: 837-42.
- Shah, B.R., Finberg, L. (1994): Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: A preferred method. *The Journal of Pediatrics*, 125(3): 487-490.
- Shanmugham, M.S., Alhady, S.F. (1984): Hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica in the maxilla. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 98: 417-420.
- Shiraki, M., Ito, H., Orimo, H. (1993): The ultra long-term treatment of senile osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D3. *Bone and Mineral*, 20(3): 223-234.
- Silbergnal, S., Lang, F. (2001): Atlas patofyziologie člověka. 1. vyd. *Grada*, 404.
- Silver, J., Moallem, E., Kilav, R., Sela, A., Naveh-Man, T. (1998): Regulation of the parathyroid hormone gene by Ca²⁺, phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13: 40-44.
- Silverberg, S.J., Bilezikian, J.P. (1997): Clinical review: primary hyperparathyroidism: still evolving? *Journal of Bone Mineral Research*, 12: 856-862.
- Silverberg, S.J., Shane, E., Dempster, D.W., Bilezikian, J.P. (1999): The Effects of Vitamin D Insufficiency in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Excerpta Medica*, 107: 561-657.
- Simonet, W.S., Lacey, D.L., Dunstan, C.R., Kelley, M., Chang, M.S., Luthy, R., Nguyen, H.Q., Wooden, S., Bennett, L., Boone, T., Shimamoto, G., DeRose, M., Elliott, R., Colombero, A., Tan, H.L., Trail, G., Sullivan, J., Davy, E., Bucay, N., Renshaw-Gegg, L., Hughes, T.M., Hill, D., Pattison, W., Campbell P., Boyle, W.J. (1997): Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2): 309-319.
- Smržová, J. (2005): Hyperfosfatemie jako závažná komplikace chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin. *Vnitřní Lékarství*, 51(3): 327-335.
- Sorensen, O. H., Andersen, R.B., Christensen, M. S., Fris, T., Hjorth, L., Jorgensen, F.S., Lund, B., Melsen, F., Mosekilde, L. (2008): Treatment of senile osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃. *Clinical Endocrinology*, 7(1): 169-175.
- Soriano, J.R. (2002): Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *American Social Nephrology*, 13: 2160-2170.
- Stinebaugh, B.J., Schloeder, R.X., Tam, S.C., Goldstein, M.B., Halperin, M. (1981): Pathogenesis of distal renal tubular acidosis. *Kidney International*, 19: 1-7.
- Suda, T., Ueno, Y., Fujii, K., Shinki, T. (2003): Vitamin D and bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2): 259-266.
- Teplan, V., Schück, O., Hanzal, V., Hajný, J., Horáčková, M., Ryba, M., Staněk, I., Šurel, S., Bret, M., Štollová, M., Sasaková, M. (2006): Obezita a progresse chronické renální insuficience: česká dlouhodobá prospektivní randomizovaná dvojité slepá multicentrická studie. *Vnitřní Lékarství*, 52(6): 571-576.
- Tian, X.Q., Chen, T.C., Matsuoka, L.Y., Wortsman, J., Holick, M.F. (1993): Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *Journal of Biological Chemistry*, 268(20): 14888-14892.
- Tkoub, M., Crenn, P., Cohen-Solal, M., De Vernejoul, M.C. (1998): Role of parenteral nutrition in bone, lean and fat mass variations during intestinal malabsorption syndrome. *Gastroenterology*, 114(1): 424.
- Tokmak, F., Quack, I., Schieren, G., Sellin, L., Rattensperger, D., Holland-Letz, T., Weiner, S.M., Rump, L.C. (2008): High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12): 4016-4020.
- Tomková, S., Telepková, D. (2005): Sekundárna osteoporóza. *Via Practica*, 2(11): 446-449.

- Trang, H.M., Cole, D., Rubin, L.A., Pierratos, A., Siu, S., Vieth, R. (1998): Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68: 854-858.
- Udagawa, N., Takahashi, N., Jimi, E., Matsuzaki, K., Tsurukai, T., Itoh, K., Nakagawa, N., Yasuda, H., Goto, M., Tsuda, E., Higashio, K., Gillespie, M. T., Martin, T. J., Suda, T. (1999): Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating factor: Receptor activator of NF-kappa B ligand. *Bone*, 25: 517-523.
- Untch, B.R., Olson, J.A. (2008): Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism: An association of uncertain cause and consequences. *Surgery*, 144(6): 860-861.
- Uretmen, S., Gol, M., Cimrin, D., Irmak, E. (2005): Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women. *European Journal of obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 123(1): 67-71 .
- van Leeuwen, J.P., van Driel, M., van den Bemd, G.J., Pols, H.A. (2001): Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 11: 199-226.
- Venkateswara, K., Anderson, W.R., Kasiske, B.L., Dahl, D.C. (1993): Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *The American Journal of Medicine*, 94(3): 241-250.
- Voet, D., Voet, J.G. (2004): Biochemistry. 3rd. ed. *Wiley International*, 1591.
- Vyhnánek, L. (1999): Nárýs kosterní paleopatologie se zaměřením na radiodiagnostiku. In: Stloukal, M., *et al.*, Antropologie. Příručka pro studium kostry. *Národní Muzeum*, 386-432.
- Walters, J.R.F. (2003): The role of intestine in bone homeostatis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15: 845-849.
- Walters, J.R.F., Balesaria, S., Khair, U., Sangha, S., Banks, L., Berry, J.L. (2007): The effects of Vitamin D metabolites on expression of genes for calcium transporters in human duodenum. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 103: 509-512.
- Wang, L.Y., Hung, H.Y., Hsu, C.H., Shih, S.L., Lee, Y.J. (1997): Congenital rickets patient report. *Journal of Pediatrics Endocrinology Metabolism*, 10(4): 437-441.
- WHO Study Group. (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, *World Health Organization Technical Report Series*, 843: 1-129.
- Wood, R.J., Tchack, L., Taparia, S. (2001): 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases the expression of the CaT1 epithelial calcium channel in the Caco-2 human intestinal cell line. *BMC Physiology*, 1:11.
- Yamada, S., Taniguchi, M., Tokumoto, M., Tsuruya, K., Hirakata, H., Iida, M. (2010): Early Intervention With Intravenous or Pulse Oral Vitamin D Therapy is More Effective in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, v tlači.
- Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinosaki, M., Mochizuki, S., Tomoyasu, A., Yano, K., Goto, M., Murakami, A., Tsuda, E., Morinaga, T., Higashio, K., Udagawa, N., Takahashi, N., Suda, T. (1998): Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95: 3597-3602.
- Zierold, C., Darwish, H.M., DeLuca, H.F. (1994): Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(3): 900-902.
- Zierold, C., Reinholz, G.G., Mings, J.A., Pahl, J.M., DeLuca, H.F. (2000): Regulation of the Porcine 1,25-Dihydroxyvitamin D3-24-Hydroxylase (CYP24) by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Parathyroid Hormone in AOK-B50 Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 381(2): 323-327.

Obrázky

Obrázok 1: Voet, D., Voet, J.G. (2004): Biochemistry. 3rd. ed. *Wiley International*, 1591.

Obrázok 2: dostupné z <http://www.proteinpower.com/drmike/important-information/vitamin-d-and-influenza/>

Obrázok 3: dostupné z <http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/msk/teaching-materials/online-musculoskeletal-radiology-book/osteopenia?searchterm=osteo>

Obrázok 4: dostupné z <http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/msk/teaching-materials/online-musculoskeletal-radiology-book/osteopenia?searchterm=osteo>

Obrázok 5: dostupné z www.endocrine.com.sg/images/rickets%20legs.jpg

Obrázok 6: dostupné z <http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/msk/teaching-materials/online-musculoskeletal-radiology-book/osteopenia?searchterm=osteo>