

## KRÁTKÉ SDĚLENÍ

# Vitamin/hormon D v dětské revmatologii – minireview a shrnutí pro praxi

## *Vitamin/hormone D in pediatric rheumatology – minireview and summary for clinical practice*

Kateřina Bouchalová<sup>1</sup>, Tereza Flögelová<sup>2</sup>, Zuzana Pytelová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika,  
Lékařská fakulta, Univerzita  
Palackého v Olomouci a FN  
Olomouc

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Univerzita  
Palackého v Olomouci

### SOUHRN

**Bouchalová K, Flögelová T, Pytelová Z. Vitamin/hormon D v dětské revmatologii – minireview a shrnutí pro praxi**

Vitamin/hormon D představuje látku s významnou rolí v dětské revmatologii. Mimo dlouho známé protiinfekční efekty je studována jeho protizánětlivá funkce. V randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u adolescentů se systémovým lupus erythematos (SLE) bylo zjištěno, že substituce vitamínu D vedla ke snížení aktivity nemoci a redukci únavy pacientů. V případě nesystémové juvenilní idiopatické artritidy (JIA) se jedná o biomarker, který společně s dalšími klinickými a laboratorními znaky hraje roli v predikci inaktivního onemocnění. Publikace studující periodickou horečku s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenitidou (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis, PFAPA) přinesla poznatek o asociaci nízkých hladin vitamínu D s delším trváním atak a kratšími intervaly mezi atakami. Toto minireview shrnuje poznatky o roli vitamínu D v dětské revmatologii a upozorňuje na možnosti substituce vitamínu D v rutinní klinické praxi.

**Klíčová slova:** vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D, cholecalciferol, systémový lupus erythematos, juvenilní idiopatická artritida, periodická horečka PFAPA, infekce, léčba, prevence

### SUMMARY

**Bouchalová K, Flögelová T, Pytelová Z. Vitamin/hormone D in pediatric rheumatology – minireview and summary for clinical practice**

Vitamin/hormone D plays an important role in pediatric rheumatology. Besides its anti-infectious effects, anti-inflammatory function is currently studied. Randomised double-blind placebo-controlled study in adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE) revealed, that vitamin D supplementation led to decrease in disease activity and to reduction of fatigue. In nonsystemic juvenile idiopathic arthritis (JIA), vitamin D is a biomarker, which in combination with other clinical and laboratory markers plays a role in prediction of outcome (inactive disease). Study on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA) detected association of low vitamin D levels with longer episode duration and shorter time between episodes. This paper review an information on vitamin D role in pediatric rheumatology and highlights possibilities of vitamin D supplementation in routine clinical practice.

**Key words:** vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D, cholecalciferol, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, periodic fever syndrome PFAPA, infection, therapy, prevention

Podpořeno grantem MZ  
ČR – RVO (FNOL, 00098892)  
a IGA\_LF\_2023\_037.

### Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D.  
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc  
Zdravotníků 248/7  
775 15 Olomouc  
katerina.bouchalova@upol.cz

## CHARAKTERISTIKA VITAMINU/HORMONU D

Vitamin D byl po jeho objevu před více než 100 lety zařazen mezi vitaminy. Nicméně  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (nyní známý také jako D hormon) představuje steroidní pleiotropní hormon s mnohočetnými biologickými efekty.<sup>(1,2)</sup> Jedná se o funkce v kalcium-fosfátovém metabolismu, dále antiproliferativní, pro-diferenciační, protiinfekční, imunomodulační a antiinflatorní. V tomto minireview se zaměřujeme především na jeho roli antiinflatorní. Výše uvedené efekty jsou realizovány, je-li  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nebo jeho agonista navázán na receptor pro vitamin D (VDR). Objev, že agonisté VDR mají imunomodulační a protinádorové vlastnosti, vedl k dalšímu studiu těchto látek a možnosti jejich uplatnění v léčbě různých autoimunitních a nádorových onemocnění.<sup>(1)</sup>

Vitamin D (cholecalciferol) je nutno považovat za nezbytný substrát pro syntézu velmi významného regulačního steroidního hormonu D, zvláště u dětí s revmatickým onemocněním.

## HLADINY VITAMINU D

Nejrozšířenější metodou k hodnocení statusu vitaminu D v organismu je měření sérových hladin jeho metabolitu 25-hydroxy-vitaminu D –  $25(\text{OH})\text{D}$ . Po dlouhou dobu nebyl konsenzus na optimální sérové hladině. Za normální hladinu byla považována hodnota  $25(\text{OH})\text{D}$  v rozmezí 20,0–75,0 ng/ml,<sup>(3)</sup> což odpovídalo hodnotám v SI jednotkách 50–187,5 nmol/l.<sup>(4)</sup> V roce 2010 Institute of Medicine (IOM) publikoval, že deficit (deficiency) vitaminu D u dětí i dospělých by měl být definován jako hladina  $25(\text{OH})\text{D} < 20,0$  ng/ml ( $< 50$  nmol/l, SI jednotky), insuficience (insufficiency) 21–29 ng/ml a dostatečná hladina (sufficiency)  $> 30,0$  ng/ml ( $> 75$  nmol/l, SI jednotky). Je doporučeno udržování hladiny mezi 40 a 60 ng/ml (100–150 nmol/l, SI jednotky) jako ideální a hladiny do 100 ng/ml (250 nmol/l, SI jednotky) jsou považovány za bezpečné.<sup>(1,5)</sup> Za těžký deficit (vysoké riziko osteomalacie) je považována hodnota  $< 5$  ng/ml (12,5 nmol/l, SI jednotky), některé prameny uvádějí již hodnotu  $< 10$  ng/ml (25 nmol/l, SI jednotky).<sup>(2,6)</sup>

Deficit vitaminu D je v naší geografické oblasti velmi častý, jak ukazuje publikace Pludowského et al.<sup>(7)</sup> V České republice je situace poměrně málo zmapovaná. Podle průřezové studie se novorozenci v ČR zejména v jarních měsících rodí s nedostatečnou hladinou vitaminu D.<sup>(8)</sup> Výzkum Státního zdravotního ústavu ČR u 419 dětí ve věku 5–9 let zjistil deficit vitaminu D ( $< 25$  nmol/l) u 3 % dětí, insuficenci (25–50 nmol/l) u 24 % a suboptimální hladiny (50–75 nmol/l) u 40 % dětí s významným vlivem roční doby měření s nejnižšími průměrnými hodnotami zjištěnými na jaře.<sup>(9)</sup> Z tohoto pohledu lze považovat až za alarmující zjištění, že dietní příjem vitaminu D nedosahuje doporučených dietních hodnot u více než 95 % české populace.<sup>(6,10)</sup>

## VITAMIN/HORMON D U REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ SE ZAMĚŘENÍM NA DĚTI

V posledním desetiletí byly publikovány práce zaměřené na vitamin D u dětských pacientů s revmatickými nemocemi, které posunují chápání role vitaminu D od potravního doplňku k léku.<sup>(11–13)</sup> V případě dospělých pacientů s revmatickými nemocemi byla nedávno publikována asociace nízké hladiny vitaminu D a úmrtí z jakékoli příčiny u pacientů s revmatoidní artritidou.<sup>(14)</sup> U revmatických nemocí často následují relapsy po prodělání infekcí. Tak by protiinfekční role vitaminu D mohla přispívat i k prevenci relapsů. Zatímco protiinfekční role vitaminu D v případě tuberkulózy je známa více než 30 let,<sup>(15)</sup> aktuálně byly publikovány studie ukazující ochrannou roli vitaminu D proti infekci covid-19.<sup>(15,16)</sup>

## Systémový lupus erythematoses (SLE)

Randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie brazilských autorů Lima et al. studovala efekt 24týdenní suplementace vitaminem D u adolescentů s SLE. Po uvedené době byla průměrná hladina  $25(\text{OH})\text{D}$  vyšší ve skupině pacientů se suplementací v porovnání s placebovou skupinou ( $p < 0,001$ ). Na konci této léčebné intervence bylo zjištěno signifikantní zlepšení indexu aktivity nemoci SLE (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) ( $p = 0,010$ ) a dalšího měřitelného parametru European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) ( $p = 0,006$ ) ve skupině se suplementací vitaminu D oproti placebové skupině. Navíc byla popsána signifikantní redukce únavy spojené se společenským životem ve skupině se suplementací vitaminu D ve srovnání s placebovou skupinou ( $p = 0,008$ ). Cholecalciferol byl dobře tolerován bez vážných vedlejších účinků.<sup>(11)</sup>

V publikované sérii dětských pacientů s SLE jsme našli v čase diagnózy deficit vitaminu D u dvou ze tří pacientek, kdy hladiny  $25(\text{OH})\text{D}$  byly 20,9 nmol/l a 30,4 nmol/l, a u jedné nebyla hladina v čase diagnózy stanovena.<sup>(17)</sup> Rovněž u dalších dvou nemocných dívek s SLE byla zjištěna snížená hladina vitaminu D.<sup>(18)</sup>

## Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Review zaměřené na JIA našlo u 32 ze zařazených 38 studií (84,2 %) průměrné hladiny  $25(\text{OH})\text{D}$  pod 75 nmol/l, což ukazuje, že pacienti s JIA nemají optimální stav vitaminu D.<sup>(19)</sup> V případě nesystémové juvenilní idiopatické artritidy (JIA) představuje vitamin D biomarker, který společně s dalšími klinickými a laboratorními znaky hraje roli v prognóze onemocnění. Rezaei et al. analyzovali klinická a laboratorní data v prospektivní longitudinální inceptní kohortě 82 dětí s nesystémovou JIA a jejich schopnost predikovat následující charakteristiky nemoci v době 18 měsíců od diagnózy: nulový počet aktivních kloubů, lékařské celkové hodnocení aktivity nemoci  $\leq 1$  cm (s použitím vizuální analogové škály 0 až 10 cm) a inaktivní nemoc dle kritérií Wallace 2004. Z původně zařazených 112 znaků bylo nalezeno 13, které efektivně predikovaly vývoj nemoci za 18 měsíců. Ty

Tab. 1: Doporučení pro dětské pacienty s rizikem deficitu vitamínu D, upraveno podle<sup>(1)</sup>

Věk	Doporučení IOM pro zdravé děti			Doporučení IOM pro zdravé děti s rizikem deficitu vit. D		Návrh doporučení pro děti s revmatickými nemocemi
	EAR IU (µg) / den	RDA IU (µg) / den	UL IU (µg) / den	Denní požadavek IU/den	UL IU/den	IU/den
<b>Kojenci</b>						
0–6 M	400 (10)		1000 (25)	400–1000	2000	1000
6–12 M	400 (10)		1500 (38)	400–1000	2000	1500–2000
<b>Děti</b>						
1–3 R	400 (10)	600 (15)	2500 (63)	600–1000	4000	2000
4–8 R	400 (10)	600 (15)	3000 (75)	600–1000	4000	2000
<b>Chlapci</b>						
9–13 R	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000	2000
14–18 R	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600–1000	4000	2000
<b>Dívky</b>						
9–13 R	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	400–2000	4000	2000–3000
14–18 R	400 (10)	600 (15)	4000 (100)	400–2000	4000	2000–3000

EAR – odhadovaný průměrný požadavek (estimated average requirement), IOM – Institute of Medicine, IU – mezinárodní jednotky (international units), M – měsíce, R – roky, RDA – doporučený denní příjem (recommended daily allowance), UL – horní tolerovaná hranice (tolerable upper intake level), vit – vitamín

zahrnovaly věk, počet aktivních/oteklých kloubů, postižení zápěstí, kotníků a/nebo kolen, sedimentaci, pozitivitu ANA a plazmatické hladiny pěti inflamatorních biomarkerů (IL-10, IL-17, IL-12p70, soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 a vitamín D) v čase zařazení do studie. Tato práce upozornila na to, že kombinace klinických a biomarkerových charakteristik JIA je vhodnějším prediktorem vývoje onemocnění než izolované klinické charakteristiky. Pro účely predikce je nutné hodnotit klinické údaje a biomarkery společně. Validace v jiné inceptní kohortě JIA je potřebná k potvrzení výsledků.<sup>(12)</sup> Naši publikovaní pacienti s juvenilní spondyloartritidou/sakroiliitidou měli nízké hladiny vitamínu D.<sup>(20)</sup>

### Periodická horečka PFAPA

Prospektivní studie 50 postupně zařazených pacientů s periodickou horečkou s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenitidou (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis, PFAPA) a věkově příravných pacientů přinesla poznatek o asociaci nízkých hladin vitamínu D s delším trváním atak a kratšími intervaly mezi atakami. Sérové hladiny 25(OH)D byly u nemocných měřeny 2× ročně. Hladiny vitamínu D byly 18 ± 10 ng/ml u patientské skupiny a 35 ± 13 ng/ml u kontrol, což představovalo statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami ( $p < 0,001$ ). Hladiny 25(OH)D byly definovány jako dostatečné (sufficient) při hodnotě aspoň 30 ng/ml, nedostatečné (insufficient) mezi 20 a 30 ng/ml a deficitní při < 20 ng/ml. Nízká hladina vitamínu D byla nalezena u 38 pacientů s PFAPA a 20 pacientů z kontrolní skupiny. Multivariantsí logistická regresní analýza popsala asociaci C-reaktivního proteinu (CRP) (odd ratio [OR] = 2,7, 95% confidence interval [CI] = 2,4–4,1)

a sérové hladiny 25(OH)D < 30 ng/ml (OR = 2,1, 95% CI = 1,8–2,5) s výskytem PFAPA. Autoři popsali silnou korelaci syndromu PFAPA a insuficience vitamínu D. Hypovitaminóza D může být silným rizikovým faktorem rekurence epizod PFAPA.<sup>(13)</sup>

### Substituce vitamínu D u dětí s revmatickými nemocemi

Review Vojinovic a Cimaze přineslo návrh doporučení pro substituci vitamínu D u dětí (tab. 1), který zohledňuje, zda se jedná o dítě zdravé, v riziku nedostatku vitamínu D, nebo s revmatickým onemocněním.<sup>(1)</sup> Jedná se o návrh doporučení snadno aplikovatelný v rutinní klinické praxi.

### KOMENTÁŘ A SHRUTÍ PRO PRAXI

Vitamín/hormon D hraje v lidském organismu významné pleiotropní role. Z praktického hlediska je důležité, že hladiny vitamínu D – 25(OH)D – jsou snadno měřitelné. Vitamín D tedy lze substituovat u dětských revmatických pacientů dle návrhu doporučení publikovaného v literatuře a s přihlédnutím k naměřeným hladinám. Recentně byly publikovány práce ukazující na roli vitamínu D v prognóze i léčbě některých dětských revmatických nemocí (SLE, JIA, PFAPA), nicméně zatím nejsou součástí evidence-based doporučení Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) pro diagnostiku a léčbu, neboť zmíněná doporučení vznikla před zveřejněním výše uvedených publikací. |

## LITERATURA

1. **Vojinovic J, Cimaz R.** Vitamin D—update for the pediatric rheumatologists. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13: 18. doi: 10.1186/s12969-015-0017-9
2. **Bikle DD, Adams JS, Christakos S.** Vitamin D: production, metabolism, action, and clinical requirements. In: Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, et al. (eds.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th ed. Wiley Blackwell 2019: 230–240.
3. **Bayer M.** Vitamin D. In: Bayer M, Kutilek S, Feber J, Gut J. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. 1st ed. Praha: Grada 2002: 70–77.
4. <https://unitslab.com/node/84>
5. **Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds.).** *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US) 2011. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
6. **Horak P.** Nedostatek vitaminu D a jeho zdravotní dopady. *Vnitř Lék* 2019; 65(11): 724–727.
7. **Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, et al.** Vitamin D status in central Europe. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:8 589587.
8. **Dort J, Bayer M, Dortova E, et al.** Vitamin D and other parameters of calcium and phosphate metabolism in healthy term newborns after birth. *Osteol Bull* 2007; 12(2): 70–73.
9. **Sochorova L, Hanzlikova L, Cerna M, et al.** Assessment of vitamin D status in Czech children. *Cent Eur J Public Health* 2018; 26(4): 260–264.
10. **Bischofova S, Dofkova M, Blahova J, et al.** Dietary intake of vitamin D in the Czech population: a comparison with dietary reference values, main food sources identified by a total diet study. *Nutrients* 2018; 10(10): pii: E1452.
11. **Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, et al.** Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(1): 91–8.
12. **Rezaei E, Hogan D, Trost B, et al.** Clinical and associated inflammatory biomarker features predictive of short-term outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(9): 2402–2411. doi: 10.1093/rheumatology/kez615
13. **Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B.** Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 121: 55–57. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.02.047
14. **Cai B, Zhou M, Xiao Q, et al.** L-shaped association between serum 25-hydroxy-vitamin D and all-cause mortality of individuals with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62(2): 575–582. doi: 10.1093/rheumatology/keac341
15. **Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al.** Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(5): R133–R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665
16. **Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, et al.** Consensus and controversial aspects of vitamin D and COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(5): 1034–1042. doi: 10.1210/clinem/dgac719
17. **Bouchalova K, Flögelova H, Horak P, et al.** Systémový lupus erythematosus s hematologickými projevy – nemoc mnoha tváří: kazuistiky a shrnutí pro praxi. *Čes-slov Pediat* 2021; 76 (6): 303–311.
18. **Bouchalova K, Flögelova H, Pytelova Z, et al.** Diferenciální diagnostika artralgií a artritid – diagnostické možnosti v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost – kazuistiky a shrnutí pro praxi. *Pediatr praxi* 2023; 24(3): 179–85.
19. **Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H.** Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16(1): 34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0
20. **Bouchalova K, Frydrychova L, Moskorova V, et al.** Juvenilní spondyloartritida/sakroiliitida (dříve nazývaná Bechtěrevova nemoc) se zaměřením na časnou diagnostiku a terapii – kazuistiky a shrnutí pro praxi. *Pediatr praxi* 2023; 24(6): 411–415.