

Česká zemědělská univerzita v Praze
Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních
zdrojů

Mikronutrienty ve výživě člověka

Učebnice pro studenty ČZU v Praze

Díl I.

Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.



**Česká zemědělská
univerzita v Praze**

Česká zemědělská univerzita v Praze
Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních
zdrojů

Mikronutrienty ve výživě člověka

Učebnice pro studenty ČZU v Praze

Díl I.

Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.



**Česká zemědělská
univerzita v Praze**

© Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

Lektoroval: Mgr. Zuzana Škopková, Ph.D.

Jazyková korektura: Ing. Barbora Lampová, Ph.D.; Ing. Petr Šmíd, Ph.D.

Vydala Česká zemědělská univerzita ve svém nakladatelství

ISBN 978-80-213-3591-2

Věnování

Tato skripta bych rád věnoval památce

doc. Ing. Jana Pánka, CSc.,

který se významným způsobem podílel na výuce tohoto předmětu
a svým odborným i lidským přístupem ovlivnil celé generace studentů a kolegů.

Jeho práce, erudice a hluboký vztah k výživě člověka
zůstávají trvalou inspirací pro tento obor i pro nás všechny.

Obsah

Obsah	4
Seznam obrázků	6
Seznam tabulek.....	8
1. Úvod.....	8
2. Personalizovaná výživa	10
2.1. Cesta k personalizované výživě	11
2.1.1. Metodický postup personalizace.....	12
2.1.2. Nástroje personalizace: potraviny pro specifické skupiny populace.....	12
3. Voda ve výživě člověka.....	14
4. Acidobazická rovnováha	16
5. Vitaminy.....	21
5.1. Lipofilní vitaminy a provitaminy ve výživě člověka	22
5.1.1. Vitamin A.....	23
5.1.2. Vitamin D.....	42
5.1.3. Vitamin E	51
5.1.4. Vitamin K	60
5.1.5. Ubichinony	67
5.2. Hydrofilní vitaminy	70
5.2.1. Vitamin C.....	72
5.2.2. Vitamin B ₁ – thiamin.....	81
5.2.3. Vitamin B ₂ – riboflavin.....	90
5.2.4. Vitamin B ₃ – niacin	97
5.2.5. Vitamin B ₅ – pantothenová kyselina	106
5.2.6. Vitamin B ₆	112
5.2.7. Vitamin B ₇ – biotin.....	120
5.2.8. Vitamin B ₉ – folát.....	126
5.2.9. Vitamin B ₁₂ – kobalaminy	136
6. Minerální látky	144
6.1. Makroprvky.....	144
6.1.1. Vápník.....	144

6.1.2.	Fosfor.....	160
6.1.3.	Hořčík	168
6.1.4.	Sodík, draslík, chlorid	177
6.2.	Mikroprvky.....	186
6.2.1.	Železo	188
6.2.2.	Zinek	205
6.2.3.	Jód	216
6.2.4.	Měď	227
6.2.5.	Selen	239
6.2.6.	Fluor	253
6.2.7.	Chrom.....	260
6.2.8.	Mangan	266
6.3.	Ultrastopové minerální látky.....	272
6.3.1.	Kobalt	272
6.3.2.	Bor	274
6.3.3.	Molybden	276
6.3.4.	Vanad	280
6.3.5.	Nikl	283
6.3.6.	Arsen	285
6.3.7.	Křemík	287
6.4.	Klinické souvislosti: nutriční rizika těhotenství po bariatrických výkonech	289
7.	<i>Literatura</i>	292

Seznam obrázků

Obrázek 4.1: Struktura dipeptidu karnosinu.....	19
Obrázek 4.2: Schéma osudu acetoctové kyseliny při ketogenezi	20
Obrázek 5.1: Chemická struktura retinolu.....	23
Obrázek 5.2: Chemická struktura α -karotenu.....	25
Obrázek 5.3: Chemická struktura luteinu	25
Obrázek 5.4: Trávení, vstřebávání a zpracování vitamínu A a karotenoidů v enterocyty	28
Obrázek 5.5: Chemická struktura lykopenu	38
Obrázek 5.6: Chemická struktura cholekalciferolu a ergokalciferolu	43
Obrázek 5.7: Úloha parathormonu a vitamínu D v regulaci kalciové homeostázy	46
Obrázek 5.8: Chemická struktura vitamínu E.....	52
Obrázek 5.9: Chemická struktura forem vitamínu K.....	61
Obrázek 5.10: Posttranslační karboxylace glutamové kyseliny na Glu a hydroxylace prolinu	63
Obrázek 5.11: Chemická struktura warfarinu.....	64
Obrázek 5.12: Chemická struktura ubichinonu	67
Obrázek 5.13: Redoxní systém vitamínu C	73
Obrázek 5.14: Biosyntéza katecholaminů z DOPA.....	77
Obrázek 5.15: Chemická struktura thiaminu	82
Obrázek 5.16: Chemická struktura bis(2-methyl-3-furyl)disulfidu	83
Obrázek 5.17: Mechanismus dekarboxylace α -ketokyseliny za účasti TDP/TPP.....	86
Obrázek 5.18: Transketolázová reakce v pentózofosfátové dráze katalyzovaná TDP/TPP	86
Obrázek 5.19: Chemická struktura riboflavinu	90
Obrázek 5.20: Chemická struktura FMN a FAD.....	93
Obrázek 5.21: Chemická struktura nikotinové kyseliny a nikotinamidu.....	98
Obrázek 5.22: Chemická struktura NAD^+ a jeho fosforylované formy NADP^+	98
Obrázek 5.23: Biosyntéza pyridinových nukleotidů z niacinu	101
Obrázek 5.24: Redukce NAD^+ (NADP^+) na NADH (NADPH)	102
Obrázek 5.25: Chemická struktura pantothenové kyseliny	106
Obrázek 5.26: Struktura koenzymu A (CoA).....	107
Obrázek 5.27: Struktura 4'-fosfopantetheinu kovalentně vázaného na ACP	110
Obrázek 5.28: Chemická struktura pyridoxinu.....	112
Obrázek 5.29: Transaminační reakce katalyzovaná AST za účasti PLP	116
Obrázek 5.30: PLP-dependentní dekarboxylace L-glutamové kyseliny.....	117
Obrázek 5.31: Chemická struktura biotinu.....	120
Obrázek 5.32: Biotin kovalentně vázaný na protein.....	123
Obrázek 5.33: Aktivace biotinu a přenos karboxylové skupiny (CO_2).....	123
Obrázek 5.34: Biotin-dependentní karboxylace pyruvátu na oxalacetát.....	124
Obrázek 5.35: Chemická struktura listové kyseliny	127
Obrázek 5.36: Chemická struktura THF.....	130
Obrázek 5.37: Jednouhlíkové (C_1) deriváty tetrahydrofolátu (FH_4/THF).....	131

Obrázek 5.38: Chemická struktura kyanokobalaminu (vitaminu B ₁₂).....	137
Obrázek 5.39: Absorpce vitaminu B ₁₂ v tenkém střevě.....	140
Obrázek 6.1: Absorpce vápníku enterocyty.....	149
Obrázek 6.2: Regulace rovnováhy vápníku PTH a vitaminem D.....	152
Obrázek 6.3: Vápníkové kanály a pumpy ve svalových buňkách, které řídí různé funkce	155
Obrázek 6.4: Role Ca ²⁺ při uvolňování neurotransmiteru a synaptickém přenosu	156
Obrázek 6.5: Absorpce hořčíku enterocyty	171
Obrázek 6.6: Vstřebávání hemového a nehemového železa v gastrointestinálním traktu	193
Obrázek 6.7: Regulace příjmu železa hepatocyty prostřednictvím transferinového receptoru.....	195
Obrázek 6.8: Mechanismy absorpce zinku v enterocytech.....	210
Obrázek 6.9: Schéma absorpce a vnitrobuněčného transportu mědi v enterocyty	231

Seznam tabulek

Tabulka 5.1: Rozdělení vitaminů.....	22
Tabulka 5.2: Potravinové zdroje vitaminu A.....	27
Tabulka 5.3: Přehled fyziologických a klinických souvislostí vitaminu A a karotenoidů.....	33
Tabulka 5.4: Potravinové zdroje vitaminu D.....	44
Tabulka 5.5: Potravinové zdroje vitaminu E.....	53
Tabulka 5.6: Vybrané hydrofilní vitaminy a jejich transportní systémy	71
Tabulka 5.7: Potravinové zdroje vitaminu C.....	74
Tabulka 5.8: Potravinové zdroje thiaminu.....	83
Tabulka 5.9: Potravinové zdroje riboflavinu	91
Tabulka 5.10: Potravinové zdroje niacinu	99
Tabulka 5.11: Potravinové zdroje pantothenové kyseliny.....	107
Tabulka 5.12: Potravinové zdroje vitaminu B ₆	113
Tabulka 5.13: Potravinové zdroje biotinu	121
Tabulka 5.14: Potravinové zdroje folátu	128
Tabulka 5.15: Potravinové zdroje kobalaminu.....	138
Tabulka 6.1: Minerální prvky obsažené v lidském těle	144
Tabulka 6.2: Potravinové zdroje vápníku	145
Tabulka 6.3: Orientační frakční absorpce vápníku z vybraných potravin	146
Tabulka 6.4: Faktory ovlivňující vstřebávání vápníku	148
Tabulka 6.5: Potravinové zdroje fosforu	162
Tabulka 6.6: Potravinové zdroje hořčíku	170
Tabulka 6.7: Potravinové zdroje sodíku	178
Tabulka 6.8: Potravinové zdroje draslíku.....	179
Tabulka 6.9: Potravinové zdroje železa.....	191
Tabulka 6.10: Faktory ovlivňující absorpci a potřebu železa	192
Tabulka 6.11: Potravinové zdroje zinku.....	206
Tabulka 6.12: Enzymy závislé na zinku a jejich funkce.....	212
Tabulka 6.13: Potravinové zdroje jodidu	219
Tabulka 6.14: Účinky hormonů štítné žlázy na specifické mechanismy	224
Tabulka 6.15: Potravinové zdroje mědi.....	229
Tabulka 6.16: Potravinové zdroje fluoridu.....	254
Tabulka 6.17: Potravinové zdroje chromu.....	262
Tabulka 6.18: Potravinové zdroje molybdenu.....	277

1. Úvod

Nutriční hodnota potravin, dříve označovaná také jako výživová jakost potravin, představuje komplexní charakteristiku, která vychází zejména z obsahu živin, jejich biologické dostupnosti a energetické hodnoty. Při širším hodnocení nutriční kvality potravin je však třeba zohlednit také další fyziologicky významné složky, například vlákninu, stejně jako přítomnost antinutričních nebo toxických látek. Antinutriční a toxické látky jsou podrobněji probírány v jiných předmětech, a proto jim v tomto studijním materiálu nebude věnována samostatná pozornost.

Živiny neboli nutrienty, jsou složky potravy, které organismus využívá pro energetický metabolismus, výstavbu a obnovu tkání nebo regulaci fyziologických procesů. Zvláštní skupinu představují esenciální živiny, které organismus nedokáže syntetizovat vůbec nebo v množství dostatečném k pokrytí svých potřeb, a musí je proto získávat ze stravy.

Nutrienty se dělí do tří hlavních podskupin:

- **Makronutrienty (hlavní živiny)** – proteiny, sacharidy a lipidy. Jejich příjem se obvykle pohybuje v řádu desítek až stovek gramů denně. Sacharidy a lipidy představují významné zdroje energie, zatímco proteiny mají především stavební, funkční a regulační význam a jako zdroj energie se uplatňují zejména v závislosti na aktuálním metabolickém stavu organismu.
- **Mikronutrienty** – vitaminy a minerální látky, které organismus potřebuje v podstatně menším množství a které primárně neslouží jako zdroj energie. Uplatňují se například jako koenzymy, kofaktory, regulační molekuly nebo strukturní složky. Jejich potřeba se podle konkrétní látky pohybuje od jednotek mikrogramů až po stovky miligramů denně.
- **Esencialita není samostatnou kategorií nutrientů, ale jejich vlastností.** Za esenciální jsou označovány látky, které organismus nedokáže syntetizovat vůbec nebo v množství postačujícím k pokrytí fyziologické potřeby, a musí je proto získávat z potravy. Patří sem například esenciální aminokyseliny jako součást proteinů, esenciální mastné kyseliny jako součást lipidů a řada vitaminů a minerálních látek.

Do kategorie nutrientů můžeme také zařadit látky ovlivňující střevní mikrobiotu, jako jsou probiotika a prebiotika. Probiotika jsou živé mikroorganismy, které při podání v dostatečném množství vykazují prokazatelně prospěšný vliv na zdraví hostitele. Přestože jsou často

izolovány z lidského trávicího traktu, mohou pocházet i z jiných zdrojů, například z fermentovaných potravin, za předpokladu, že jsou jejich bezpečnost a účinnost pro lidský organismus vědecky ověřeny. Prebiotika jsou nestravitelné složky potravy, nejčastěji sacharidové povahy, které nejsou enzymaticky štěpeny v tenkém střevě, ale jsou v tlustém střevě mikrobiálně rozkládány, kde slouží jako substrát pro střevní mikrobiotu. Příklady prebiotik zahrnují např.: β -glukany, arabinoxylany, laktulosu a mnoho dalších sacharidů.

Stanovení potřeby jednotlivých živin není jednoduché. Přestože existují publikované doporučené dávky, stanovení reálné individuální potřeby je úkolem zkušeného specialisty. Například minimální potřeba vitamínu C, pod kterou dochází k patologickým změnám, jako je skorbut (kurděje), související s nízkou syntézou kolagenu, je 10–20 mg denně. Další funkcí vitamínu C je antioxidační aktivita v organismu, pro kterou je vhodná (nebo doporučená) dávka kolem 70 mg denně. Nedostatek vitamínu C se může projevovat nespecifickými poruchami, jako je zvýšená náchylnost k infekcím a únava.

Existují také osoby s vyšším rizikem oxidačního stresu, například kuřáci, lidé žijící ve městech s výrazným dopravním zatížením, manažeři a sportovci. Zmínění jedinci potřebují 200 až 600 mg vitamínu C denně. Tento příklad ukazuje, že potřebu živin nelze stanovit plošně a je třeba zohlednit individuální potřeby každého člověka.

Pod pojmem biologicky aktivních látek se často rozumějí především sekundární metabolity rostlin, z nichž řada vykazuje antioxidační a další biologické účinky a kterým bude věnován prostor v navazujícím dílu. Biologickou aktivitu však vykazují také některé primární metabolity a jejich deriváty, například aminokyseliny, peptidy, sacharidy, lipidy a mastné kyseliny, stejně jako komplexní sloučeniny, mezi které patří například glykoproteiny a glykolipidy. Biologicky aktivní mohou být rovněž produkty glykace a řada dalších látek, včetně některých syntetických sloučenin, například léčiv nebo sladidel. Bioaktivní látky tak tvoří významnou část předmětu Mikronutrienty ve výživě člověka.

Tato publikace představuje první díl studijního materiálu zaměřeného na základní fyziologické a biochemické aspekty výživy, zejména na principy personalizované výživy, metabolismus vody, acidobazickou rovnováhu a přehled vitaminů a minerálních látek jako klíčových mikronutrientů lidského organismu.

Při finální redakci a jazykové úpravě textu byly využity nástroje generativní umělé inteligence. Jejich využití bylo omezeno na podporu stylistické úpravy a zlepšení srozumitelnosti a čtivosti textu. Výběr odborných informací a citovaných zdrojů, jejich interpretace i konečná podoba textu zůstaly plně v odpovědnosti autora.

2. Personalizovaná výživa

Při snaze o personalizovanou výživu je důležité sledovat aktuální trendy, které formují chování spotřebitelů i pacientů. Samotná snaha o individualizaci výživových doporučení je vnímána jako primární pozitivní trend. Současně mnoho lidí klade zvýšený důraz na rozumný příjem významných nutričních prvků, jako jsou vláknina, ω -3 mastné kyseliny, proteiny a antioxidanty. Roste také zájem o biopotraviny. Současné důkazy neumožňují jednoznačně uzavřít, že jejich konzumace sama o sobě vede k lepším zdravotním výsledkům než konzumace srovnatelných konvenčních potravin; jejich produkce se však v řadě aspektů liší z hlediska zemědělských postupů a environmentálních dopadů.

Dalším přínosným trendem je využívání netradičních potravin např. pseudoobiloviny, mořské řasy či hmyzí protein, což vede k obohacení jídelníčku a zavádění potravin nového typu. Zvyšuje se také zájem o podporu střevní mikrobioty prostřednictvím probiotik a prebiotik, které přispívají k její obnově.

Existují však i negativní trendy, které se šíří mnohem rychleji než ty pozitivní a jejichž počet je v porovnání s přínosnými směry výrazně vyšší. Nejznámějším negativním trendem je zbytečná restrikce určitých skupin potravin, ať už se jedná o vyřazení mléka a mléčných výrobků, masa, pšenice (respektive obilovin obecně) nebo sacharidů jako celku. Mezi další negativní jevy patří nutriční mýty a pověry, jako jsou například „překyselení organismu“ či jeho „detoxikace“ pomocí speciálních přípravků. Fyziologicky jsou acidobazická rovnováha i detoxikace zajišťovány kontinuálně plícemi, ledvinami a játry, nikoli nárazovými dietami.

Velmi rizikovým trendem je démonizace a tabuizace některých potravin, často i ze strany odborníků, například „červeného“ masa. Tento postoj je často založen na mylných předpokladech. Barva masa je dána obsahem hemových barviv, především myoglobinu, a nemá přímou souvislost s jeho výživovou hodnotou v negativním smyslu. V kontrastu k těmto restrikcím stojí naprostá adorace některých druhů potravin, zejména tzv. „superpotravin“, jedná se o termín, který postrádá legální definici a slouží spíše jako marketingový nástroj.

Patří sem i velmi vysoká spotřeba doplňků stravy, která je mnohdy naprosto neopodstatněná, přičemž Česká republika je v tomto ohledu na čelním místě v Evropě. S tím souvisí i aplikace léčebné výživy v případech, kdy to není nezbytné, což může vést k jednostranné dietě, často vedoucí k nebezpečnému jednostrannému stravování.

Typickým příkladem jsou:

- Bezlepková dieta u osob bez diagnózy celiakie nebo alergie na lepek.

- Low FODMAPs dieta (dieta s nízkým obsahem fermentovatelných oligosacharidů, disacharidů, monosacharidů a polyolů). Tyto sacharidy se v tenkém střevě špatně vstřebávají a mohou způsobovat potíže, nicméně slouží jako klíčový substrát pro střevní mikrobiotu. Neopodstatněné dlouhodobé dodržování této diety pak může vést k negativním změnám ve složení střevního ekosystému.

Závažným problémem je rozvoj alternativních výživových směrů, které postrádají vědecký základ. Radikální diety slibující zázračné výsledky mohou být nejen neúčinné, ale i škodlivé. Tento stav dále prohlubuje činnost samozvaných poradců a dietologů bez odpovídajícího odborného vzdělání. Ti často propagují trendy nepodložené vědeckými studiemi, což vede k nesprávným dietárním volbám a přímému ohrožení zdraví jednotlivců, například ke vzniku ortorexie – patologické závislosti na zdravé výživě.

2.1. Cesta k personalizované výživě

Základem logického přístupu k personalizované výživě musí být obecná výživová doporučení a referenční hodnoty příjmu živin. V evropském kontextu představují důležitý odborný základ referenční hodnoty příjmu živin (Dietary Reference Values, DRVs) stanovené Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA). Při jejich používání je nutné vycházet z aktuálně platných hodnot, protože některé referenční a zejména bezpečnostní hodnoty příjmu mohou být na základě nových vědeckých poznatků revidovány. Využít lze také referenční hodnoty D-A-CH pro německy mluvící země (Německo, Rakousko a Švýcarsko).

Od těchto výživových doporučení by měla vést cesta k **diferencované (komunitní) výživě**. Ta se zaměřuje na specifické skupiny obyvatelstva, jako jsou těhotné a kojící ženy, děti, senioři nebo sportovci. I v rámci těchto skupin však existují nepřekročitelné meze, které mohou mít negativní dopady na zdravotní stav jedince. Příkladem může být veganská strava u dětí a adolescentů, která při neodborném vedení představuje vysoké riziko deficitu kritických nutrientů pro růst, jako jsou vitamin B₁₂, vápník a železo, a celkově nedostatečný energetický příjem. Z komunitní výživy pak přirozeně vyplývá cesta k personalizované výživě, která se zaměřuje na konkrétního jednotlivce.

Personalizovaná výživa není omezena pouze na formální vzdělání, ale základem jsou všeobecné znalosti v oblasti potravin a výživy. Zároveň je důležité si uvědomit rozdíl mezi personalizovanou výživou pro zdravou populaci a personalizovanou léčebnou výživou, kterou by měl poskytovat specialista s příslušným vzděláním, například nutriční terapeut nebo nutriční specialista. V současné době však chybí dostatečný počet kvalifikovaných odborníků, kteří by mohli personalizovanou výživu odborně poskytovat. Na druhou stranu roste zájem

o personalizovanou léčebnou výživu, zejména ve zdravotnických zařízeních, kde hraje důležitou roli při léčbě pacientů s různými zdravotními problémy.

2.1.1. Metodický postup personalizace

Cesta k personalizované výživě by měla zahrnovat několik důležitých kroků:

- **Energetická bilance:** stanovení a následná korekce individuálních energetických nároků.
- **Nutriční potřeby:** personalizace stravy dle individuálních potřeb živin, přičemž je nezbytné brát v potaz zdravotní omezení, stravovací zvyklosti a osobní preference, včetně náboženských a kulturních zvyklostí.
- **Udržitelnost:** radikální změny stravovacích návyků nejsou dlouhodobě udržitelným řešením, a proto je důležité postupovat citlivě a postupně – například vegetariána nebudeme přesvědčovat o nevhodnosti jeho stravy.
- **Ekonomické a časové faktory:** je nutné zohlednit finanční možnosti jednotlivce a časovou náročnost, aby byla strava pestrá, realistická a dlouhodobě udržitelná.
- **Senzorická hodnota:** jídelníček by měl obsahovat chutné pokrmy, které zasytí, ale nepovedou k přejídání.

Nutriční hodnoty stanovené z potravin jsou užitečným vodítkem, nicméně řada poradců je chápe dogmaticky. Čerpají z tabulek a snaží se potřeby dopočítávat mechanicky, často bez ohledu na individuální biologickou dostupnost živin, počítají naprosto nesmyslně. Totéž platí i pro laboratorní hodnoty, které jsou užitečné, nikoliv však závazné, a je třeba ke každému člověku přistupovat individuálně. Některé firmy však dokážou na laboratorní hodnoty lákat nové klienty a tím je uvádět v omyl.

2.1.2. Nástroje personalizace: potraviny pro specifické skupiny populace

Specifické nutriční potřeby některých skupin populace jsou v Evropské unii upraveny samostatným legislativním rámcem. Základním předpisem je nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 609/2013, které upravuje potraviny určené pro kojence a malé děti, potraviny pro zvláštní lékařské účely a náhradu celodenní stravy pro regulaci hmotnosti.

Nařízení se vztahuje na následující kategorie potravin:

- **Počáteční a pokračovací kojenecká výživa:** potraviny určené pro výživu kojenců.
- **Obilné příkrmy a ostatní potraviny pro malé děti:** potraviny určené zejména pro období zavádění příkrmů a postupného přechodu na běžnou stravu.

- **Náhrada celodenní stravy pro regulaci hmotnosti:** potraviny speciálně formulované pro použití při nízkoenergetické dietě ke snižování tělesné hmotnosti, které při použití podle pokynů výrobce nahrazují celodenní stravu.
- **Potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ):** Jsou speciálně zpracované nebo formulované potraviny určené pro řízenou dietní výživu pacientů, včetně kojenců, a používají se pod lékařským dohledem. Jsou určeny jako úplná nebo částečná výživa pacientů s omezenou, sníženou nebo narušenou schopností přijímat, trávit, vstřebávat, metabolizovat nebo vylučovat běžné potraviny, některé živiny nebo jejich metabolity, případně pacientů s jinými medicínsky stanovenými nutričními požadavky, které nelze uspokojivě řešit pouze úpravou běžné stravy. Tyto potraviny dělíme na:
 - **Nutričně kompletní potraviny se standardním nutričním složením,** které mohou při použití podle pokynů výrobce představovat jediný zdroj výživy.
 - **Nutričně kompletní potraviny s upraveným nutričním složením určeným pro konkrétní chorobu, poruchu nebo zdravotní stav,** které mohou rovněž představovat jediný zdroj výživy.
 - **Nutričně nekompletní potraviny se standardním složením nebo se složením nutričně upraveným pro konkrétní chorobu, poruchu nebo zdravotní stav,** které nejsou vhodné jako jediný zdroj výživy.

3. Voda ve výživě člověka

Voda představuje nejobjemnější a současně funkčně jednu z nejvýznamnějších složek lidského organismu. Je nezbytná pro průběh základních biologických procesů, včetně metabolismu živin, trávení, transportu látek, exkrece a regulace tělesné teploty. Díky své polaritě představuje hlavní rozpouštědlo a disperzní prostředí pro řadu iontů, polárních látek, mikronutrientů a metabolitů a umožňuje jejich transport v organismu. Významnou úlohu má také při hydrataci makromolekul a udržování jejich struktury a funkce. Voda se přímo účastní hydrolytických reakcí, které mají zásadní význam mimo jiné při trávení živin. Její vysoké měrné teplo a latentní teplo vypařování zároveň umožňují účinnou termoregulaci.

Celkový obsah vody v lidském organismu je značně variabilní a závisí především na věku, pohlaví a tělesném složení. Vyšší podíl tělesné vody je charakteristický pro novorozence a kojence, zatímco s věkem se postupně snižuje. V dospělosti tvoří voda přibližně 50–60 % tělesné hmotnosti. Přičemž osoby s vyšším podílem svalové hmoty zpravidla mají vyšší podíl tělesné vody než osoby s vyšším podílem tukové tkáně. Svalová tkáň obsahuje přibližně 75–80 % vody, zatímco tuková tkáň je hydratována podstatně méně. U starších osob se celkový podíl tělesné vody obvykle snižuje v souvislosti se změnami tělesného složení, zejména úbytkem svalové hmoty a relativním nárůstem tukové tkáně.

Přibližně dvě třetiny celkové tělesné vody se nacházejí v intracelulárním prostoru a přibližně jedna třetina v extracelulárním prostoru. Hlavními složkami extracelulární tekutiny jsou intersticiální tekutina a krevní plazma. Menší část extracelulární vody tvoří specializované transcelulární tekutiny, například mozkomíšní mok, synoviální tekutina nebo tekutiny v gastrointestinálním traktu.

Bilance vody v organismu je dynamická a individuálně proměnlivá. Denní příjem vody je zajištěn kombinací nápojů, vody obsažené v potravinách a tzv. metabolická voda, která vzniká jako vedlejší produkt oxidace živin v průběhu energetického metabolismu. Přibližně 1 litr vody je přijímán potravou, 1–2 l ve formě nápojů a zhruba 0,3 litru vzniká metabolickými procesy. Množství metabolické vody závisí na složení stravy. Například oxidací 100 g tuku může vzniknout přibližně 107 ml vody, zatímco u sacharidů je tento objem nižší, zhruba 55–60 ml na 100 g. Výdej vody z organismu probíhá především močí, obvykle v objemu 1–2 l denně. Další ztráty nastávají při dýchání, kdy se uvolňuje vodní pára (přibližně 0,6 l denně v závislosti na fyzické aktivitě), dále při pocení, při němž se ztrácí minimálně 0,5 l vody (nicméně je toto velmi variabilní hodnota), a stolicí, kterou odchází přibližně 0,2 l vody denně. Adekvátní příjem vody je v evropském kontextu podle EFSA stanoven na 2,5 l/den.

u mužů a 2,0 l/den u žen, přičemž tyto hodnoty zahrnují veškeré zdroje tekutin, tedy nápoje i vodu obsaženou v potravinách. Naproti tomu v USA jsou doporučení pro příjem vody vyšší, konkrétně 3,7 l/den pro muže a 2,7 l/den pro ženy. Tyto hodnoty zahrnují vodu přijatou prostřednictvím nápojů i potravin a vztahují se na podmínky mírného prostředí a běžnou úroveň fyzické aktivity.

Nedostatek vody v organismu, označovaný jako dehydratace, vzniká buď v důsledku nedostatečného příjmu tekutin nebo v důsledku jejich nadměrných ztrát. Nedostatečný příjem je často spojen s nevhodnými návyky, zejména s opomíjením pravidelného pitného režimu. Nadměrné ztráty vody mohou být způsobeny zvýšeným pocením při vysokých teplotách, intenzivní nebo dlouhodobou fyzickou zátěží, ale také patologickými stavy, jako jsou akutní nebo chronické průjmy. K nadměrným renálním ztrátám vody dochází například při nedostatku vazopresinu (antidiuretického hormonu, ADH), který za normálních podmínek podporuje zpětnou resorpci vody v ledvinách. Jeho nedostatek vede ke snížené schopnosti ledvin koncentrovat moč a k tvorbě velkého množství zředěné moči.

Průjmy mohou být infekčního původu (například salmonelóza, kampylobakterióza) nebo související se zánětlivými onemocněními střev, potravinovými intolerancemi či poruchami trávení a vstřebávání. Ztráta již 1–2 % tělesné hmotnosti v důsledku ztráty tělesné vody se může projevit žízní, únavou a zhoršením kognitivních funkcí, zatímco závažná dehydratace může vést k poruchám oběhu, poškození ledvin a v krajním případě k život ohrožujícímu stavu.

Rozsah ztrát elektrolytů závisí na příčině dehydratace. Při intenzivním pocení, průjmech nebo zvracení se spolu s vodou ztrácejí také elektrolyty, zejména sodík a chloridy. Naproti tomu při nedostatku vazopresinu nebo poruše jeho účinku může převažovat ztráta vody nad ztrátou elektrolytů.

Při významných ztrátách vody a elektrolytů je proto nutné doplňovat nejen tekutiny, ale podle charakteru a rozsahu ztrát také elektrolyty. Při dlouhodobé fyzické zátěži mohou být vhodné iontové nápoje obsahující elektrolyty a sacharidy. Glukóza obsažená v těchto nápojích může podporovat absorpci sodíku a vody ve střevě prostřednictvím sodíkovo-glukózového kotransportéru SGLT1 (Sodium-Glucose Cotransporter 1). Při dehydrataci způsobené zejména průjmem nebo zvracením se využívají orální rehydratační roztoky, které jsou formulovány tak, aby ve vhodném poměru doplnily tekutiny, elektrolyty a glukózu a podpořily obnovu vodní a elektrolytové rovnováhy. Jejich účinek je založen na využití tohoto kotransportního mechanismu, který současně podporuje vstřebávání vody. Při těžké dehydrataci může být nezbytná intravenózní náhrada tekutin a elektrolytů.

4. Acidobazická rovnováha

Acidobazická rovnováha představuje klíčový regulační mechanismus, jehož prostřednictvím organismus udržuje stabilní vnitřní prostředí (homeostázu) navzdory neustálé produkci kyselin a zásad vznikajících při metabolismu. Stabilní hodnota pH je nezbytná nejen pro optimální průběh enzymových a biochemických reakcí, ale také pro správnou funkci nervového a svalového systému, stabilitu buněčných struktur a konformaci proteinů. Již malé odchylky pH mohou významně narušit metabolické procesy a vést k závažným klinickým stavům, jako jsou metabolická acidóza nebo alkalóza. Z tohoto důvodu je nezbytné porozumět principům regulace pH tělesných tekutin, pufovacím systémům, které se na této regulaci podílejí, a mechanismům, jimiž organismus reaguje na vzniklé odchylky, aby byla zachována životně důležitá rovnováha.

Při hodnocení acidobazické rovnováhy je nutné rozlišovat mezi pH krve a tělních tekutin na jedné straně a pH moči na druhé straně. Fyziologické pH moči se obvykle pohybuje kolem hodnoty 6,0–6,2, přičemž nejsou výjimečné ani širší výkyvy v rozsahu přibližně 4,5–8,0. Tyto změny však přímo neodrážejí acidobazický stav organismu, ale představují adaptační odpověď ledvin na aktuální metabolickou zátěž. Zatímco pH moči může být ovlivněno stravou, samotná acidobazická rovnováha těla je udržována především pomocí komplexních pufovacích systémů, které okamžitě neutralizují přebytečné kyseliny nebo zásady, čímž zabraňují výraznějším výkyvům pH. Klíčovou roli v těchto procesech hrají také respirační regulace prostřednictvím plic a činnost ledvin, které se starají o dlouhodobou stabilitu vnitřního prostředí.

Naproti tomu pH krve a většiny tělních tekutin je udržováno v mimořádně úzkém rozmezí kolem hodnoty 7,4 (fyziologicky přibližně 7,35–7,45). Odchylky mimo toto rozmezí jsou spojeny s akutními poruchami buněčných funkcí a mohou mít život ohrožující následky. Výraznější odchylky pH krve od fyziologického rozmezí mohou závažně narušit buněčné a enzymové funkce a při extrémních hodnotách představují bezprostředně život ohrožující stav.

Pufovací systémy a respirační regulace

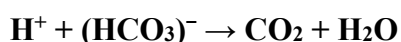
Základním mechanismem udržování pH jsou pufovací systémy, které udržují rovnováhu mezi oxidem uhličitým (CO_2) a hydrogenuhličitanovými ionty (HCO_3^-). Na udržování této rovnováhy se podílí enzym karbonátdehydratáza (karboanhydráza). Hlavním cílem pufovacích systémů je snížení změn pH v tělních tekutinách, které by mohly mít závažné dopady na funkci buněk a tkání.

Nejvýznamnějším pufrovacím systémem extracelulárních tekutin je hydrogenuhličitanový (bikarbonátový) pufr. Tento pufr využívá rovnováhu mezi $(\text{HCO}_3)^-$ a CO_2 :

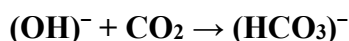


Hydrogenuhličitanový pufr je tzv. otevřený pufrovací systém, protože jeho kyselá složka (CO_2) může být kontinuálně odstraňována plicemi. Díky této "otevřenosti" je systém schopen regulovat pH mnohem efektivněji než uzavřené pufrovací systémy.

Bikarbonátový pufr je dominantním pufrmem extracelulárních tekutin. Při poklesu pH a zvýšení koncentrace vodíkových iontů H^+ dochází k jejich reakci s $(\text{HCO}_3)^-$ za vzniku CO_2 a vody. Vzniklý oxid uhličitý je následně transportován do plic a vydechován:

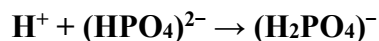


Naopak, když pH začne stoupat, lze chemicky uvažovat reakci OH^- s CO_2 za vzniku $(\text{HCO}_3)^-$. Z fyziologického hlediska je však podstatnější, že při tendenci ke vzestupu pH se snižuje renální reabsorpce hydrogenuhličitanu a jeho zvýšené vylučování močí přispívá k obnově acidobazické rovnováhy:



Ledviny tak hrají klíčovou roli při dlouhodobém udržování acidobazické rovnováhy tím, že regulují sekreci H^+ , reabsorpci filtrovaného $(\text{HCO}_3)^-$ a tvorbu nového hydrogenuhličitanu podle aktuální acidobazické situace organismu. Zatímco respirační regulace probíhá v řádu minut, renální regulace probíhá v řádu hodin až dnů.

Dalším významným pufrovacím systémem je fosfátový pufr, který působí zejména intracelulárně a v ledvinách. Je založen na rovnováze, při níž H^+ reagují s hydrogenfosfátovými ionty $(\text{HPO}_4)^{2-}$ za vzniku dihydrogenfosfátového iontu $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$:

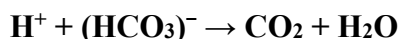


Tento systém je zvláště důležitý v renálních tubulech, kde se podílí na vylučování vodíkových iontů do moči.

Proteinové pufry a úloha hemoglobinu

Při tvorbě $(\text{HCO}_3)^-$ současně vzniká H^+ , který může být vázán na hemoglobin. Zde se uplatňují proteinové pufry, při nichž proteiny a další sloučeniny obsahující ionizovatelné skupiny mohou podle aktuálního pH přijímat nebo uvolňovat protony. Významnou pufrovací kapacitu proteinů zajišťují zejména ionizovatelné postranní řetězce aminokyselin.

Významným proteinovým pufrům krve je hemoglobin. Deoxygenovaný hemoglobin má vyšší afinitu k H^+ a podílí se tak na jejich transportu z periferních tkání do plic. V plicích vazba kyslíku na hemoglobin podporuje uvolnění H^+ , které reaguje s $(HCO_3)^-$ za vzniku CO_2 a vody, přičemž CO_2 je následně vyloučen plícemi.



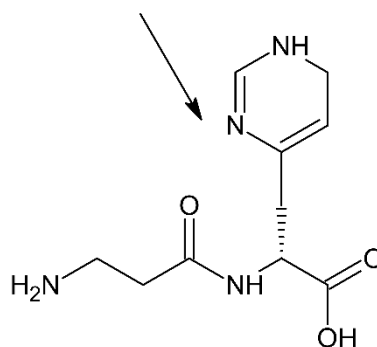
Renální regulace a svalový systém

Nejúčinnějším orgánem podílejícím se na dlouhodobém udržování acidobazické rovnováhy jsou ledviny. Ty prostřednictvím tubulární reabsorpce a sekrece aktivně regulují koncentraci H^+ a $(HCO_3)^-$. Kromě toho mohou ledviny regulovat rovnováhu fosfátů a dalších iontů, které se podílejí na acidobazické regulaci.

Vedle tubulární reabsorpce hydrogenuhličitanu $(HCO_3)^-$ se na renální regulaci acidobazické rovnováhy významně podílí také tubulární sekrece vodíkových iontů. Vodíkové ionty (H^+) jsou secernovány tubulárními buňkami do lumenu nefronu, kde mohou být vylučovány ve vazbě na pufrovací systémy. Významnou úlohu zde má amoniak (NH_3), který váže H^+ za vzniku amonného iontu $(NH_4)^+$, jenž je následně vyloučen močí. Tento mechanismus umožňuje účinnou eliminaci neprchavé kyselé zátěže a jeho význam se zvyšuje zejména při chronické acidóze, kdy dochází ke zvýšení renální amoniogeneze a exkrece $(NH_4)^+$. Ledviny tak mohou zvýšit vylučování kyselin, aniž by bylo nutné snižovat pH moči pod jeho fyziologické minimum, které se pohybuje přibližně kolem 4,5

Ve svazech se nachází další pufrovací mechanismus, jehož významnou složkou je peptid karnosin (Obr. 4.1). Tento peptid má specifickou strukturu, u živočichů je syntetizován z histidinu a β -alaninu. Na vzorci karnosinu je možné vidět peptidovou vazbu mezi histidinem a β -alaninem. Důležitou roli zde hraje imidazolový kruh histidinu, jehož dusíkové atomy jsou schopny reverzibilně vázat protony, čímž se uplatňuje jeho pufrovací schopnost. Karnosin ve svazech částečně tlumí nárůst koncentrace H^+ vznikající při intenzivní glykolýze a tvorbě laktátu, čímž přispívá ke stabilizaci svalového pH.

Nejvyšší koncentrace karnosinu se nachází v mase, zejména v hovězím, kde dosahuje hodnot přibližně 1–5 g/kg masa. Karnosin je ve vyšších koncentracích přítomen ve svalové tkáni živočichů, a proto také v mase. Jeho intracelulární pufrovací funkci ve svalu však nelze přímo vztahovat k vlivu konzumace masa na acidobazickou rovnováhu organismu.



Karnosin

Obrázek 4.1: Struktura dipeptidu karnosinu

Vliv výživy a patologické stavy

Jak již bylo uvedeno na začátku této kapitoly, pH moči se pohybuje v rozmezí od 4,5 do 8. Vzhledem k tomu, že moč je odpadní produkt, může se její pH výrazně měnit v závislosti na renálním vylučování kyselin a zásad. Vylučování H^+ iontů je propojeno s vylučováním sodných a draselných iontů a s regulací vodní bilance. Změna pH moči však neznamená změnu pH krve ani „překyselení organismu“, ale odráží především renální odpověď na rozdílnou dietární kyselinovou a zásaditou zátěž. Kyselinotvorné potraviny zahrnují zejména maso, mléčné výrobky, luštěniny a obilniny, zatímco zásadotvorné jsou především zelenina a ovoce (díky obsahu solí slabých kyselin). Například organická část citronové kyseliny se metabolizuje, čímž dochází k mírnému zvýšení pH moči. Alkalizační účinek ovoce je dán oxidací organických aniontů na CO_2 a vodu, přičemž dochází ke spotřebě protonů.

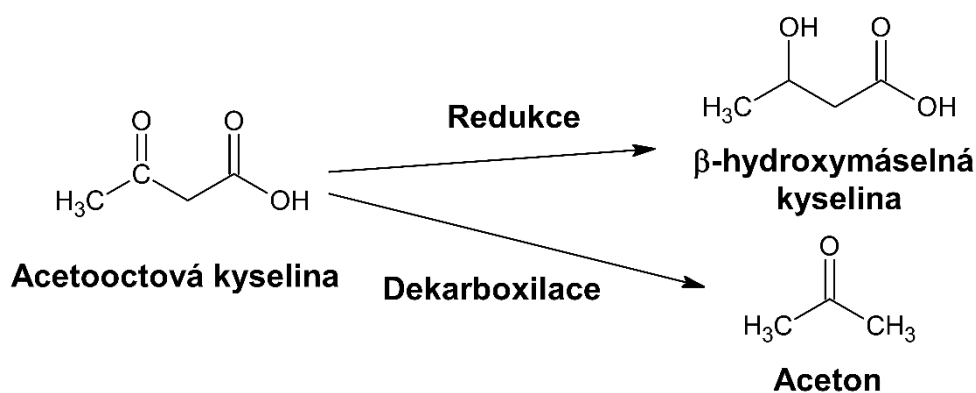
Dříve se předpokládalo, že úprava pH moči střídáním kyselinotvorných a zásadotvorných potravin může pomoci při léčbě rezistentních infekcí močových cest. Mikroorganismy způsobující tyto záněty byly považovány za citlivé na změny pH prostředí, což mělo vést k jejich oslabení a následnému zvýšení účinnosti antibiotik.

V neposlední řadě je třeba zmínit metabolickou acidózu, která představuje poruchu acidobazické rovnováhy charakterizovanou primárním poklesem koncentrace hydrogenuhličitanu a snížením pH krve. Může vznikat různými mechanismy, například zvýšenou tvorbou organických kyselin, sníženým vylučováním kyselin ledvinami nebo ztrátami hydrogenuhličitanu. Z hlediska metabolismu živin lze uvést zejména následující situace:

- **Dlouhodobé hladovění:** Dochází ke zvýšené ketogenezi a rozvoji ketózy; při dlouhodobém nebo závažném hladovění může za určitých podmínek vzniknout i ketoacidóza. Mobilizují se tuky, vznikají mastné kyseliny, které jsou v játrech

β -oxidovány na acetylkoenzym A, z něž se následně tvoří ketolátky včetně acetoacetátu. Při výrazné akumulaci ketolátek může vzniknout ketoacidóza (Obr. 4.2).

- **Nekompenzovaný diabetes mellitus:** Při výrazném nedostatku inzulínu dochází ke zvýšené lipolýze a ketogenezi. Nadprodukce ketolátek může vést k diabetické ketoacidóze, která představuje závažnou akutní metabolickou komplikaci.
- **Intenzivní fyzická zátěž:** Při velmi intenzivní svalové práci může přechodně vzrůstat koncentrace laktátu a současně docházet k hromadění H^+ , což může vést k přechodnému poklesu pH. Tento stav je však za fyziologických podmínek rychle kompenzován a nelze jej stavět na roven patologické metabolické acidóze.



Obrázek 4.2: Schéma osudu acetoacetic kyseliny při ketogenezi

Acetoacetát může být reverzibilně redukován na β -hydroxymáselnou kyselinu, která představuje hlavní cirkulující ketolátku, nebo může podléhat neenzymatické dekarboxylaci za vzniku acetonu. Akumulace acetoacetátu a β -hydroxymáselné kyseliny při hladovění nebo nekompenzovaném diabetu přispívá k rozvoji ketoacidózy.

Při ketoacidóze může dojít k dekarboxylaci acetoacetic kyseliny na aceton, přičemž zvýšená tvorba acetonu se může vyskytovat při výrazné ketóze, například u diabetické ketoacidózy, a může být rozpoznatelná podle charakteristického zápachu acetonu v dechu. Při nadměrné tvorbě acetoacetátu a β -hydroxybutyrátu vzniká zvýšená kyselinová zátěž, která může překročit kapacitu pufrovacích a kompenzačních mechanismů organismu. Při nadměrné tvorbě ketolátek může jejich produkce převýšit schopnost organismu je využít a vyloučit, což vede k jejich akumulaci a přispívá k rozvoji metabolické acidózy.

5. Vitaminy

Vitaminy jsou organické mikronutrienty nezbytné pro normální průběh metabolismu, růstu, obnovu tkání a další fyziologické funkce. Na rozdíl od sacharidů, tuků a bílkovin neslouží jako zdroj využitelné energie, ale uplatňují se především jako koenzymy a jejich součásti, regulační molekuly, antioxidanty nebo látky s hormonálně podobným účinkem. Denní potřeba vitaminů je nízká, zpravidla v řádu mikrogramů až miligramů, přesto může jejich nedostatek vést ke specifickým klinickým projevům.

Za vitaminy se obecně označují organické látky potřebné v malém množství pro normální fyziologické funkce, jejichž potřebu organismus nedokáže za běžných podmínek plně pokrýt vlastní syntézou, a proto je musí zcela nebo částečně získávat z potravy. Toto vymezení však není absolutní a existuje několik výjimek a hraničních případů. Niacin může vznikat z tryptofanu, přičemž přibližně 60 mg tryptofanu odpovídá 1 mg niacinového ekvivalentu. Vitamin D může být syntetizován v kůži z 7-dehydrocholesterolu působením UVB záření, avšak tato tvorba závisí na zeměpisné šířce, ročním období, věku, pigmentaci kůže, expozici slunečnímu záření a dalších faktorech. U vitaminu K a biotinu se na celkové bilanci může podílet střevní mikrobiota, přičemž její příspěvek je obtížné kvantifikovat a nelze jej automaticky považovat za dostatečný.

Z chemického hlediska tvoří vitaminy jednotnou skupinu. Pod jeden název vitaminu často spadá několik příbuzných sloučenin s obdobnou biologickou aktivitou, označovaných jako vitamery. Typickým příkladem je vitamin E, který zahrnuje tokoferoly a tokotrienoly, přičemž z hlediska výživové potřeby člověka má hlavní význam α -tokoferol. U vitaminu A se ve výživě rozlišují preformovaný vitamin A, tedy retinoidy, a provitaminové karotenoidy, které mohou být v organismu přeměněny na vitaminově aktivní formy. Historický název vitamin pochází z původního termínu vitamine, který na počátku 20. století použil Kazimierz Funk pro životně důležité látky aminové povahy. Později se ukázalo, že řada vitaminů dusík neobsahuje, proto bylo označení zkráceno na dnešní podobu „vitamin“.

Z nutričního hlediska se vitaminy tradičně dělí podle rozpustnosti na hydrofilní a lipofilní (Tab. 5.1). Toto členění má praktický význam, protože ovlivňuje jejich vstřebávání, transport, ukládání v organismu, vylučování i riziko deficitu a toxicity. Hydrofilní vitaminy se obvykle vstřebávají do portální krve. Jejich zásoby v organismu jsou zpravidla omezené a jejich nadbytek bývá ve větší míře vylučován močí. Lipofilní vitaminy jsou naproti tomu úzce spojeny s trávením a vstřebáváním lipidů. Jejich absorpce je podporována přítomností lipidů ve stravě a závisí na přítomnosti žlučových kyselin v lumen tenkého střeva a na tvorbě smíšených micel.

Po vstupu do enterocytů jsou lipofilní vitaminy dále transportovány v závislosti na konkrétním vitaminu, zpravidla ve spojení s lipoproteinovými částicemi; v systémové cirkulaci mohou být některé vitaminy nebo jejich metabolity následně vázány na specifické transportní proteiny.

Tabulka 5.1: Rozdělení vitaminů

Vitaminy rozpustné ve vodě		Vitaminy rozpustné v tucích
Vitamin C	Folát (B ₉)	Vitamin A
Thiamin (B ₁)	Biotin (B ₇)	Vitamin D
Riboflavin (B ₂)	Niacin (B ₃)	Vitamin E
Pyridoxin (B ₆)	Pantothenová kyselina (B ₅)	Vitamin K
Kobalamin (B ₁₂)	Cholin a další	

Cholin bývá uváděn společně s vitaminy skupiny B, nicméně v současné klasifikaci není považován za vitamin v užším slova smyslu.

5.1. Lipofilní vitaminy a provitaminy ve výživě člověka

Mezi lipofilní vitaminy patří vitaminy A, D, E a K. Jejich společným znakem není společná biologická funkce, ale především jejich lipofilní charakter, který ovlivňuje způsob trávení, vstřebávání, transportu a ukládání v organismu. Pro jejich využití jsou zásadní normální trávení lipidů, přítomnost žlučových kyselin, pankreatických enzymů a tvorba směsných micel v lumen tenkého střeva. Micely umožňují transport lipofilních vitaminů a dalších hydrofobních složek k povrchu enterocytů, kde může dojít k jejich následnému vstřebání.

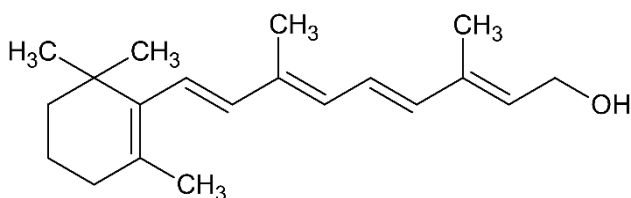
Po vstupu do enterocytů jsou lipofilní vitaminy ve významné míře začleňovány do chylomikronů a transportovány lymfatickou cestou do krevního oběhu. Tím se liší od většiny hydrofilních vitaminů, které po absorpci vstupují přímo do portální cirkulace. Další transport závisí na konkrétním vitaminu. Retinol je v plazmě přenášen převážně ve vazbě na protein vázající retinol (RBP), metabolity vitaminu D na protein vázající vitamin D (DBP), zatímco vitamin E, vitamin K a karotenoidy jsou významně transportovány v lipoproteinových částicích.

Klinicky významné jsou zejména stavy narušující trávení lipidů nebo enterohepatální oběh žlučových kyselin. Deficit lipofilních vitaminů se proto může objevit při cholestáze, pankreatické insuficienci, malabsorpčních syndromech nebo po rozsáhlejší resekci tenkého střeva. Postižení terminálního ilea, například při Crohnově chorobě, může navíc narušit enterohepatální oběh žlučových kyselin a sekundárně zhoršit absorpci lipidů a lipofilních vitaminů. V těchto situacích nemusí dostatečný příjem ve stravě znamenat dostatečnou biologickou dostupnost.

Vzhledem k tomu, že řada lipofilních vitaminů vytváří v organismu významnější zásoby, zejména v játrech a tukové tkáni, jejich deficit se obvykle rozvíjí pomaleji než u vitaminů rozpustných ve vodě. Výjimkou je vitamin K, jehož zásoby jsou omezenější a jehož nedostatek se může relativně rychle projevit poruchou srážení krve. Na druhé straně právě schopnost akumulace zvyšuje riziko toxicity při dlouhodobém nadměrném příjmu některých lipofilních vitaminů, zejména preformovaného vitaminu A a vitaminu D.

5.1.1. Vitamin A

Vitamin A je souhrnné označení pro skupinu lipofilních látek s aktivitou vitaminu A. Z chemického hlediska zahrnuje vitamin A především retinoidy, zatímco z nutričního hlediska jsou významné také vybrané provitaminové karotenoidy, z nichž může organismus vytvářet biologicky aktivní formy vitaminu A. V potravinách živočišného původu se vitamin A vyskytuje především jako preformovaný vitamin A, tedy zejména ve formě retinolu (Obr. 5.1) a retinylesterů. Preformovaný vitamin A se obecně vstřebává účinněji než provitaminové karotenoidy. Využitelnost karotenoidů je výrazně proměnlivá a závisí mimo jiné na potravinové matrici, tepelné úpravě, přítomnosti tuku a celkovém stavu trávení lipidů. Rostlinné potraviny naproti tomu mohou obsahovat provitaminové karotenoidy, zejména pak β -karoten, α -karoten a β -kryptoxanthin. Objev vitaminu A spadá do počátku 20. století a jeho chemická struktura byla objasněna v první třetině 20. století.



Retinol

Obrázek 5.1: Chemická struktura retinolu

Základní stavební motiv retinoidů tvoří β -iononový kruh a nenasycený uhlovodíkový postranní řetězec s konjugovanými dvojnými vazbami. Jednotlivé formy vitaminu A se liší především koncovou funkční skupinou, kdy retinol obsahuje alkoholovou skupinu, retinal aldehydovou skupinu a retinová kyselina karboxylovou skupinu.

Z metabolického hlediska je klíčovou výchozí formou retinol. Ten může být oxidován na retinal a dále na retinovou kyselinu, která se významně podílí na regulaci genové exprese. Přeměna mezi retinolem a retinalem je reverzibilní, přičemž se uplatňují zejména retinoldehydrogenázy (RDH) a alkoholdehydrogenázy (ADH). Oxidace retinalu na retinovou kyselinu, katalyzovaná retinaldehyd-dehydrogenázami, představuje prakticky nevratný krok.

Protože retinová kyselina ovlivňuje expresi genů prostřednictvím jaderných receptorů, musí být její tvorba i odbourávání v buňkách přesně regulovány. Pro ukládání vitamínu A jsou důležité retinylestery, zejména retinyl-palmitát, vznikající esterifikací retinolu mastnou kyselinou.

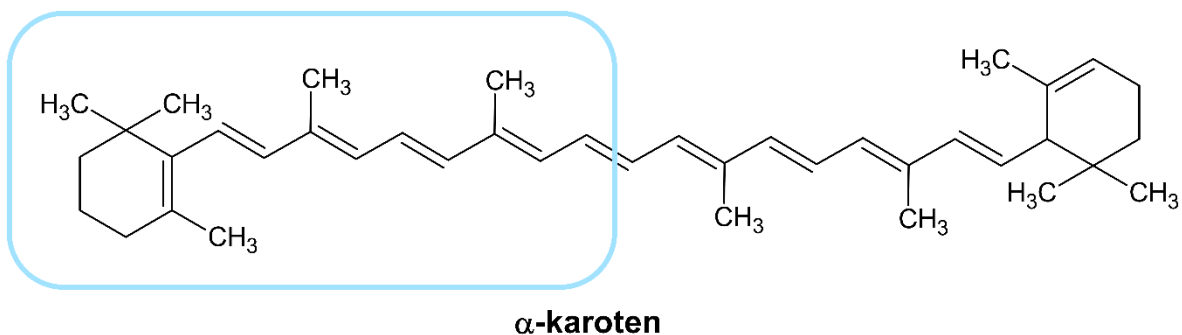
Postranní řetězec retinoidů obsahuje konjugované dvojné vazby, a proto mohou tyto látky existovat v různých prostorových izomerech. Z nutričního hlediska má hlavní význam *all-trans*-retinol. Ve zrakovém cyklu je však nezbytný *11-cis*-retinal, který se v sítnici váže na opsin a umožňuje vznik zrakového pigmentu rodopsinu. Po dopadu světla se *11-cis*-retinal mění na *all-trans*-retinal. Tato fotoizomerizace vede ke konformační změně opsinu a následně spouští fototransdukční kaskádu, jejímž počátkem je aktivace G-proteinu transducinu.

Farmakologicky významnou formou je také *13-cis*-retinová kyselina, známá jako isotretinoin, která se používá v dermatologii zejména při těžkých formách akné. Její podávání vyžaduje přísná bezpečnostní opatření, protože při expozici v těhotenství představuje vysoké teratogenní riziko. Teratogenní účinek retinoidů souvisí s tím, že retinová kyselina se během embryonálního vývoje uplatňuje jako signální molekula ovlivňující prostorovou organizaci tkání a expresi genů Hox. Nadměrná nebo nevhodně načasovaná expozice retinoidům může tento regulační systém narušit a zvýšit riziko závažných vývojových vad, zejména v oblasti centrální nervové soustavy, kraniofaciálních struktur a srdce.

Provitaminové karotenoidy a jejich význam pro vitamin A

Kromě preformovaného vitamínu A přijímá člověk ve stravě také provitaminové karotenoidy. Jde o lipofilní pigmenty, jejichž hlavním zdrojem ve výživě člověka jsou rostlinné potraviny, ale také mořské organismy a řasy. Karotenoidy samy nejsou retinoidy, avšak některé z nich mohou být v organismu enzymaticky přeměněny na retinal a následně na další formy vitamínu A.

Karotenoidy tvoří rozsáhlou skupinu přírodních pigmentů. V přírodě bylo popsáno několik stovek těchto sloučenin, avšak v běžné lidské stravě se ve významnějším množství vyskytuje jen omezený počet z nich. Z hlediska tvorby vitamínu A jsou nejdůležitější **β -karoten**, **α -karoten** (Obr. 5.2) a **β -kryptoxanthin**.

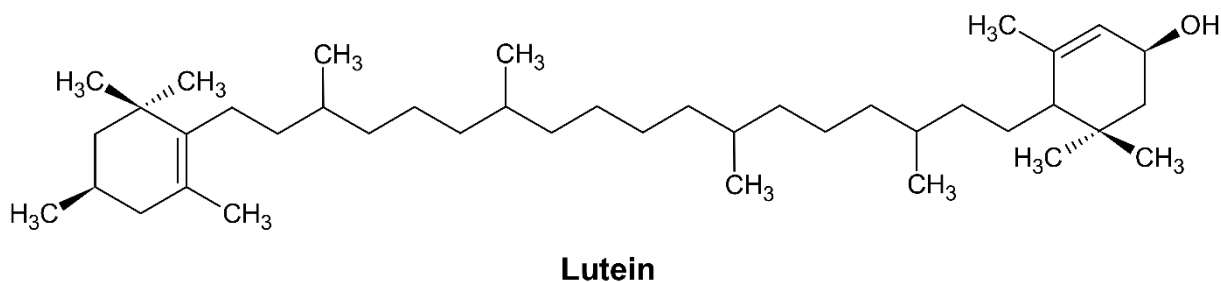


Obrázek 5.2: Chemická struktura α -karotenu

Chemicky se karotenoidy obvykle dělí na karoteny a xantofyly. Karoteny jsou uhlovodíkové sloučeniny bez kyslíku, mezi které patří například β -karoten, α -karoten, γ -karoten a lykopen. Xantofyly obsahují kyslík ve funkčních skupinách, nejčastěji ve formě hydroxylových, karbonylových nebo epoxidových skupin. Do této skupiny patří například β -kryptoxanthin, lutein, zeaxanthin a astaxanthin. Toto chemické členění je nutričně významné, protože polarita molekuly ovlivňuje její chování při vstřebávání, transportu, distribuci i akumulaci v tkáních.

Provitaminovou aktivitu nemají všechny karotenoidy. Rozhodující je přítomnost alespoň jednoho neporušeného β -iononového kruhu a vhodná struktura polyenového řetězce, která umožňuje enzymové štěpení za vzniku retinalu. Nejvyšší provitaminovou aktivitu má β -karoten, protože jeho symetrická molekula obsahuje dva β -iononové kruhy a při centrálním štěpení může teoreticky poskytnout dvě molekuly retinalu. Retinal může být následně redukován na retinol nebo dále oxidován na retinovou kyselinu.

α -karoten a β -kryptoxanthin obsahují pouze jednu strukturně vhodnou část molekuly, a proto mají nižší vitaminovou aktivitu než β -karoten. V tradičním systému retinolových ekvivalentů se jejich účinnost obvykle udává jako přibližně poloviční ve srovnání s β -karotenem. Naproti tomu lutein (Obr. 5.3), zeaxanthin, lykopen a většina dalších neprovitaminových karotenoidů se na vitamin A v nutričně významné míře nepřeměňují. Přesto mohou mít biologický význam, například jako součást antioxidační ochrany nebo jako pigmenty selektivně se hromadící v oční tkáni.



Obrázek 5.3: Chemická struktura luteinu

Přeměna části provitaminových karotenoidů na retinal začíná již v enterocytech tenkého střeva, zatímco část karotenoidů se vstřebává v nezměněné podobě. Podrobněji jsou tyto metabolické dráhy popsány níže.

Účinnost přeměny karotenoidů na vitamin A není konstantní. Ovlivňuje ji chemická forma karotenoidu, potravinová matrice, tepelná úprava, přítomnost tuku ve stravě, stav zásob vitaminu A, genetická variabilita enzymů zapojených do metabolismu karotenoidů i celková schopnost trávení a vstřebávání lipidů. Proto nelze obsah β -karotenu v potravíně přímo ztotožňovat s množstvím biologicky využitelného vitaminu A.

Při hodnocení příjmu vitaminu A je nutné vždy uvést použité jednotky. V systému **retinolových ekvivalentů** platí, že **1 μg RE odpovídá 1 μg retinolu, 6 μg β -karotenu nebo 12 μg ostatních provitaminových karotenoidů**. V systému **retinol activity equivalents (RAE)** je převod přísnější, a to: **1 μg RAE odpovídá 1 μg retinolu, 12 μg dietárního β -karotenu nebo 24 μg dietárního α -karotenu či β -kryptoxanthinu**. Starší jednotky IU se dnes používají zejména u doplňků stravy. U preformovaného vitaminu A odpovídá 1 IU přibližně 0,3 μg retinolu, respektive 0,3 μg RAE. U retinylacetátu odpovídá 1 IU přibližně 0,344 μg této esterové formy.

Potravinové zdroje vitaminu A a provitaminových karotenoidů

Vitamin A se v potravinách vyskytuje ve dvou základních formách. V živočišných potravinách je přítomen převážně jako preformovaný vitamin A, tedy jako retinol a jeho estery s mastnými kyselinami. Významnou zásobní formou je retinyl-palmitát. Mezi nejbohatší přirozené zdroje patří játra a výrobky z jater, dále rybí tuk, vaječný žloutek, mléčný tuk, máslo, smetana a některé sýry. V zemích, kde se provádí fortifikace potravin, mohou k celkovému příjmu vitaminu A přispívat také obohacené mléčné výrobky, tuky nebo cereální výrobky, a to v závislosti na národní legislativě a potravinářské praxi.

Rostlinné potraviny zpravidla neobsahují preformovaný vitamin A, ale mohou být významným zdrojem provitaminových karotenoidů. Typickými zdroji jsou oranžově, červeně a tmavě zeleně zbarvené druhy zeleniny a ovoce. Patří mezi ně například mrkev, dýně, sladké brambory, špenát, brokolice, červená paprika, meruňky, papája nebo meloun kantalupe. U tmavě zelené zeleniny může být žlutooranžové zbarvení karotenoidů překryto chlorofylem. Z nutričního hlediska jsou nejvýznamnější β -karoten, α -karoten a β -kryptoxanthin, zatímco například lutein, zeaxanthin a lykopen vitaminovou aktivitu A nevykazují.

Přehled vybraných potravinových zdrojů vitaminu A uvádí tabulka 5.2. Hodnoty jsou vztaženy na 100 g jedlé části potraviny a jsou vyjádřeny ve dvou systémech: jako **retinolové**

ekvivalenty (RE), tedy $\mu\text{g RE}/100 \text{ g}$, a jako **retinol activity equivalents (RAE)**, tedy $\mu\text{g RAE}/100 \text{ g}$. U živočišných potravin jsou hodnoty RE a RAE podobné, protože obsahují převážně retinol a retinylestery. U rostlinných potravin bohatých na karotenoidy jsou rozdíly výraznější, protože systém RAE počítá s nižší biologickou dostupností a nižší účinností přeměny karotenoidů na retinol. Podle NIH odpovídá $1 \mu\text{g RAE}$ jednomu mikrogramu retinolu, $12 \mu\text{g}$ dietárního β -karotenu nebo $24 \mu\text{g}$ dietárního α -karotenu či β -kryptoxanthinu.

Tabulka 5.2: Potravinové zdroje vitaminu A

Potravina	Vitamin A $\mu\text{g RE}/100 \text{ g}$	Vitamin A $\mu\text{g RAE}/100 \text{ g}$	% PRI (z RE) – muži	% PRI (z RE) – ženy
Játra telecí	23500	23500	3 133	3 615
Játra hovězí	19775	19702	2 637	3 042
Játra vepřová	14700	14700	1 960	2 262
Játra kuřecí	7002	7002	934	1 077
Játrová paštika	7334	7306	978	1 128
Vaječný žloutek	685	682	91	105
Máslo	862	831	115	133
Smetana 36 %	400	390	53	62
Plnotučné mléko	25	24	3	4
Ementál 45 %	237	227	32	36
Červená paprika	466	233	62	72
Mrkev syrová	1890	945	252	291
Mrkev vařená	1905	953	254	293
Rajčata	103	51	14	16
Špenát	741	370	99	114
Kapusta	8	4	1	1
Brokolice	114	57	15	18
Dýně	98	48	13	15

Tabulka uvádí obsah vitaminu A ve vybraných potravinách na 100 g jedlé části, vyjádřený jako $\mu\text{g RE}/100 \text{ g}$ a $\mu\text{g RAE}/100 \text{ g}$. Hodnoty byly převzaty z databáze BLS (Bundeslebensmittelschlüssel). RE odpovídají systému používanému EFSA pro referenční hodnoty příjmu, zatímco RAE více zohledňují nižší biologickou využitelnost provitaminových karotenoidů z rostlinných zdrojů. Procentuální pokrytí PRI je proto vypočteno z hodnot RE, při PRI $750 \mu\text{g RE}/\text{den}$ pro muže a $650 \mu\text{g RE}/\text{den}$ pro ženy. Uvedená procenta jsou orientační a nepředstavují skutečně vstřebané množství vitaminu A. U jater je vzhledem k vysokému obsahu preformovaného vitaminu A nutná opatrnost při pravidelné konzumaci větších porcí.

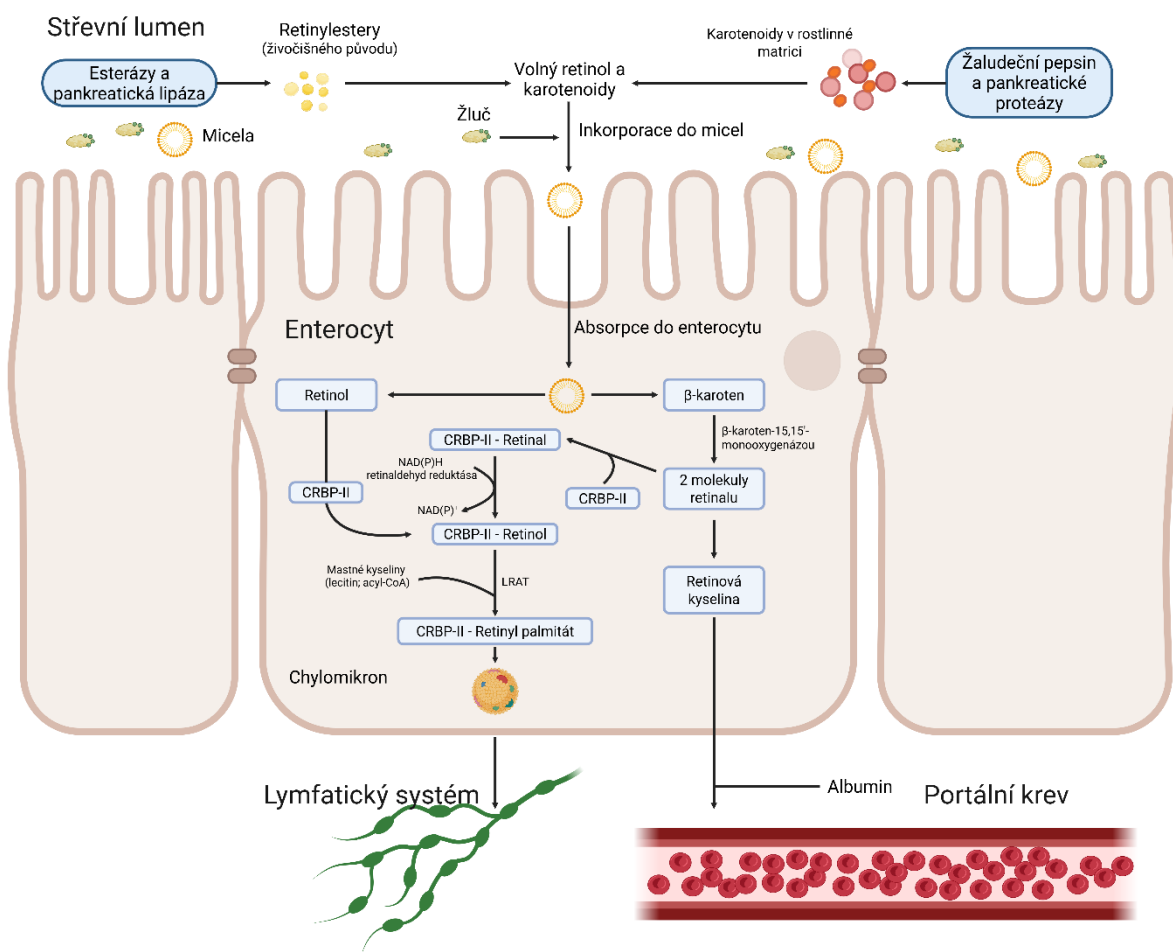
Trávení a vstřebávání vitaminu A a karotenoidů

Vitamin A a karotenoidy patří mezi lipofilní látky, a proto je jejich využitelnost úzce spojena s trávením tuků. Před vlastním vstřebáním musí být nejprve uvolněny z potravinové matrice. U živočišných potravin se preformovaný vitamin A nachází převážně ve formě retinylesterů, tedy esterů retinolu s mastnými kyselinami. Tyto estery jsou během trávení hydrolyzovány na volný retinol. Na jejich štěpení se podílejí pankreatické a střevní hydrolázy, které jsou schopny štěpit estery lipidů. Nejde tedy o jeden enzym určený výhradně pro retinylestery.

U karotenoidů je klíčovým krokem jejich uvolnění z rostlinné matrice. Tento proces závisí na struktuře potraviny, mechanickém narušení buněčných stěn, tepelné úpravě, přítomnosti tuku a celkovém průběhu trávení v žaludku a tenkém střevě. Tepelná úprava může u některých

potravin zvýšit dostupnost karotenoidů tím, že naruší rostlinné struktury a usnadní jejich začlenění do lipidové fáze tráveniny.

Volný retinol i karotenoidy se následně za přítomnosti žlučových kyselin začleňují do směsných micel. Ty umožňují přenos retinolu a karotenoidů přes vrstvu přiléhající k povrchu enterocytů. Vstup do enterocytů může probíhat difuzí, u karotenoidů se však významně uplatňuje také proteinově zprostředkovaný transport, zejména prostřednictvím transportních proteinů SR-BI a CD36. Vstřebávání karotenoidů tak zahrnuje jak pasivní difuzi, tak proteinově zprostředkovaný transport (Obr. 5.4).



Obrázek 5.4: Trávení, vstřebávání a zpracování vitaminu A a karotenoidů v enterocytu

Preformovaný vitamin A z živočišných potravin je z potravinové matrice uvolňován z retinylesterů hydrolýzou na retinol. Retinol se za přítomnosti žlučových kyselin začleňuje do směsných micel a vstupuje do enterocytů s relativně vysokou účinností. Karotenoidy se po uvolnění z rostlinné matrice rovněž začleňují do micel, jejich vstřebávání je však výrazně variabilní. Uvnitř enterocytu může být část β-karotenu štěpena enzymem β-karoten-15,15'-oxygenáza 1, označovaná také jako BCO1 nebo BCMO1, za vzniku retinalu. Retinal se dále redukuje na retinol. Retinol je vázán na buněčný protein vázající retinol typu II, tedy CRBP-II, esterifikován převážně pomocí lecitin:retinol acyltransferázy, tedy LRAT, a jako retinylester je zabudován do chylomikronů. Neštěpené karotenoidy mohou být do chylomikronů začleněny v nezměněné podobě.

Zkratky: CRBP-II – buněčný protein vázající retinol typu II; LRAT – lecitin:retinol acyltransferáza; BCO1/BCMO1 – β-karoten-15,15'-oxygenáza 1.

Účinnost vstřebávání preformovaného vitamínu A je ve srovnání s karotenoidy vysoká. U retinolu a retinylesterů se obvykle uvádí přibližně 70–90% vstřebatelnost, pokud není narušeno trávení tuků. Naproti tomu absorpce β -karotenu a dalších karotenoidů je podstatně proměnlivější. V literatuře se pro β -karoten uvádí široké rozmezí přibližně 5–65 %, protože výsledná využitelnost závisí na potravinové matici, tepelné úpravě, množství tuku v pokrmu, žlučové a pankreatické sekreci, dávce karotenoidu, genetických faktorech i aktuálním stavu zásob vitamínu A. Proto nelze obsah karotenoidů v potravíně přímo považovat za množství vitamínu A, které organismus skutečně využije.

Dietární tuk podporuje vstřebávání preformovaného vitamínu A i provitaminových karotenoidů, protože usnadňuje tvorbu lipidové fáze tráveniny a následné začlenění těchto látek do micel. Zásadní význam mají také žlučové kyseliny, bez nichž je tvorba směsných micel a přenos lipofilních látek k enterocytům výrazně omezen. Poruchy trávení tuků, cholestáza, pankreatická insuficience nebo malabsorpční syndromy proto mohou vést ke sníženému vstřebávání vitamínu A i karotenoidů.

Uvnitř enterocytu je metabolismus retinoidů řízen vazebnými proteiny a enzymy. Retinol navázaný na CRBP-II je esterifikován mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem, především na retinylestery. Hlavním enzymem této esterifikace je LRAT. Při vyšších koncentracích retinolu se mohou uplatnit i další acyltransferázové aktivity. Vzniklé retinylestery jsou spolu s triacylglyceroly, cholesterolem a dalšími lipofilními složkami zabudovány do chylomikronů.

Retinylestery a neštěpené karotenoidy jsou z enterocytů odváděny převážně v chylomikronech lymfatickou cestou. Tím se jejich transport liší od většiny hydrofilních vitaminů, které po vstřebání vstupují přímo do portální krve. Detailní zastoupení jednotlivých retinylesterů v chylomikronech se může lišit podle metabolického stavu a podmínek jejich příjmu.

Po vstupu chylomikronů do krevního oběhu dochází v periferních tkáních k postupnému odbourávání jejich triacylglycerolů. Zbytky chylomikronů, které obsahují retinylestery a část neštěpených karotenoidů, jsou následně vychytávány především játry. Játra proto představují hlavní místo dalšího zpracování a ukládání vitamínu A. Retinová kyselina se chová odlišně, neslouží jako zásobní forma vitamínu A a v krvi je transportována převážně ve vazbě na albumin.

Metabolické dráhy přeměny karotenoidů

Po vstupu do enterocytu mohou být karotenoidy metabolizovány několika způsoby. Z hlediska tvorby vitamínu A je nejdůležitější centrální štěpení polyenového řetězce.

U β -karotenu tuto reakci katalyzuje enzym β -karoten-15,15'-oxygenáza 1, označovaný také jako BCO1 nebo BCMO1. Při centrálním štěpení β -karotenu vznikají dvě molekuly retinalu, které mohou být dále redukovány na retinol, esterifikovány a začleněny do chylomikronů. Menší část retinalu může být oxidována na retinovou kyselinu. Centrální štěpení BCO1 je hlavní enzymová cesta, která propojuje provitaminové karotenoidy s metabolismem vitamínu A.

Druhou metabolickou cestou je excentrické štěpení karotenoidů. Při tomto typu reakce nedochází k rozštěpení molekuly uprostřed polyenového řetězce, ale na jiných pozicích. Vznikají tak apokarotenoidy, například β -ionon nebo různé apokarotenaly. Tuto reakci katalyzuje především enzym β -karoten-9',10'-oxygenáza 2, označovaný jako BCO2. Na rozdíl od BCO1, který je úzce spojen s tvorbou retinalu a vitaminovou aktivitou A, má BCO2 širší substrátovou specifitu a podílí se také na metabolismu neprovitaminových karotenoidů, včetně některých xantofylů.

BCO1 a BCO2 se liší nejen typem katalyzované reakce, ale také buněčnou lokalizací a biologickou funkcí. BCO1 je převážně cytosolový enzym a jeho aktivita významně ovlivňuje účinnost přeměny provitaminových karotenoidů na vitamin A. BCO2 je lokalizován zejména v mitochondriích, kde se pravděpodobně podílí na kontrole intracelulární akumulace karotenoidů a na ochraně mitochondriálních struktur před jejich nadměrným ukládáním.

Význam těchto enzymů dokládají také genetické rozdíly mezi jednotlivci. Varianty v genu BCO1 mohou přispívat k rozdílné schopnosti přeměňovat β -karoten na retinol, což částečně vysvětluje, proč stejný příjem karotenoidů nemusí u různých osob vést ke stejnému nutričnímu účinku. U části populace může být konverze β -karotenu na vitamin A méně účinná.

Gen BCO2 je spojen především s regulací tkáňové akumulace karotenoidů. U některých hospodářských zvířat vede porucha funkce tohoto enzymu k ukládání karotenoidů v tukové tkáni, kůži nebo mléce, což se může projevit žlutým zbarvením těchto tkání nebo produktů.

Z nutričního hlediska je proto důležité, že metabolismus karotenoidů není dán pouze jejich obsahem v potravíně. Výsledná vitaminová aktivita závisí na kombinaci absorpce, začlenění do micel, vstupu do enterocytů, aktivity enzymů BCO1 a BCO2, genetické variability a aktuálního stavu zásob vitamínu A. Karotenoidy tak nelze hodnotit jen jako pasivní prekurzory retinolu, ale jako skupinu látek s rozdílným metabolismem, biologickou dostupností a tkáňovou distribucí.

Transport vitamínu A a karotenoidů v plazmě

Po vstřebání a prvním zpracování ve střevě je vitamin A ve formě retinylesterů transportován v chylomikronech a jejich zbytcích především do jater. Odtud je do krevní plazmy uvolňován hlavně jako *all-trans*-retinol navázaný na protein vázající retinol, označovaný jako RBP4 (Retinol-binding protein 4). Komplex retinolu s RBP se označuje jako holo-RBP. V plazmě se holo-RBP váže na transthyretin (TTR). Tato vazba zvětšuje výsledný komplex a omezuje ztráty RBP při filtraci v ledvinách.

Tvorba a sekrece RBP v játrech souvisí s dostupností retinolu, sérovou koncentrací retinolu však nelze jednoduše chápat jako přímý ukazatel dlouhodobých zásob vitamínu A. Plazmatický retinol je udržován v poměrně úzkém rozmezí a k jeho poklesu obvykle dochází až při výraznějším vyčerpání jaterních zásob. Interpretaci navíc ovlivňují zánět, infekce, stav proteinové výživy a stav zinku. Sérový retinol je proto užitečný zejména při zjevném deficitu nebo v populačních studiích, zatímco pro přesné posouzení individuálních jaterních zásob má omezenou vypovídací hodnotu.

U dospělých osob se běžně uvádějí koncentrace sérového retinolu přibližně v rozmezí 1,7–2,2 $\mu\text{mol/l}$, tedy asi 48–63 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Hodnoty pod 0,70 $\mu\text{mol/l}$ se používají zejména při populačním hodnocení deficitu vitamínu A. Individuální hodnocení však musí vždy zohlednit klinický stav, přítomnost zánětu a další faktory ovlivňující transportní proteiny.

Vedle retinolu se v krvi mohou v nižších koncentracích vyskytovat i další retinoidy, například retinová kyselina nebo retinylestery. Retinylestery jsou za fyziologických podmínek významné zejména po jídle jako součást chylomikronů a jejich zbytků. Nalačno bývají jejich koncentrace nízké. Zvýšený podíl cirkulujících retinylesterů nalačno může naopak ukazovat na nadměrný příjem preformovaného vitamínu A nebo na poruchu jeho metabolismu.

Karotenoidy se v plazmě nepřenášejí pomocí RBP. Vzhledem ke své lipofilní povaze jsou transportovány převážně v lipoproteinových částicích, po vstřebání ze střeva nejprve v chylomikronech a později ve VLDL, lipoproteinu o nízké hustotě (LDL, low-density lipoprotein) a lipoproteinu o vysoké hustotě (HDL, high-density lipoprotein). Mezi hlavní karotenoidy detekované v lidské plazmě patří α -karoten, β -karoten, β -kryptoxanthin, lykopen, lutein a zeaxanthin.

Rozdělení karotenoidů mezi jednotlivé lipoproteinové frakce závisí mimo jiné na jejich polaritě. Nepolární uhlovodíkové karoteny, například β -karoten a lykopen, jsou převážně transportovány v LDL a VLDL. Polárnější xantofyly, zejména lutein a zeaxanthin, se nacházejí jak v LDL, tak ve významnější míře i v HDL. Zastoupení jednotlivých karotenoidů v plazmě

se mění podle složení stravy, účinnosti absorpce, metabolismu lipoproteinů a tkáňového vychytávání.

Ukládání vitamínu A a jeho intracelulární regulace

Vitamin A se od většiny hydrofilních vitaminů zásadně liší schopností dlouhodobého ukládání v organismu. Hlavním zásobním orgánem jsou játra, kde se nachází většina tělesných zásob vitamínu A. Retinoidy jsou zde rozděleny mezi hepatocyty a jaterní hvězdíkové buňky, označované také jako Itovy buňky. Hepatocyty se podílejí především na příjmu retinylesterů ze zbytků chylomikronů, jejich prvním zpracování a syntéze proteinu vázajícího retinol, tedy RBP4 (retinol-binding protein 4), který je klíčový pro uvolňování retinolu zpět do krevní plazmy.

Většina jaterních zásob vitamínu A je lokalizována v jaterních hvězdíkových buňkách. Ty se nacházejí v Disseho prostoru mezi hepatocyty a sinusoidami a za fyziologických podmínek obsahují lipidové kapénky bohaté na retinylestery, zejména retinyl-palmitát. U dobře saturovaného dospělého člověka je v těchto buňkách uložena podstatná část celkových zásob vitamínu A. Tato zásoba umožňuje udržovat relativně stabilní koncentraci retinolu v plazmě i při krátkodobě kolísajícím příjmu ve stravě.

Význam hvězdíkových buněk však není pouze nutriční. Při poškození jater se tyto buňky mohou aktivovat, ztrácet zásobní lipidové kapénky a měnit se na buňky podobné myofibroblastům, které se podílejí na tvorbě extracelulární matrix a rozvoji jaterní fibrózy. Metabolismus vitamínu A je proto úzce propojen nejen s výživovým stavem, ale také s funkčním stavem jater.

Retinoidy v organismu tvoří jedinou statickou skupinu látek. Jednotlivé formy mají odlišné biologické funkce a jejich vzájemné přeměny jsou přísně regulovány. Retinylestery představují zásobní formu vitamínu A.

Retinová kyselina se nevyužívá jako zásobní forma vitamínu A a její koncentrace je v buňkách přesně regulována. Nadbytek je metabolizován zejména hydroxylací, oxidací a konjugací na polárnější metabolity, které mohou být následně vyloučeny. Důležitou součástí intracelulární regulace jsou specifické vazebné proteiny. Retinol a retinal se v buňkách vážou na buněčné proteiny vázající retinol, označované jako CRBP (cellular retinol-binding protein). V enterocytech má zvláštní význam CRBP-II (cellular retinol-binding protein II), který usměrňuje zpracování nově vstřebaného retinolu a jeho následnou esterifikaci. Retinová kyselina se váže na buněčné proteiny vázající retinovou kyselinu, tedy CRABP (cellular retinoic acid-binding protein), které ovlivňují její dostupnost pro jaderné receptory i její

metabolickou degradaci. V oku se navíc uplatňují specializované vazebné proteiny, například IRBP (interphotoreceptor retinoid-binding protein) v interfotoreceptorovém prostoru a CRALBP (cellular retinaldehyde-binding protein) v buňkách sítnice.

Tento systém vazebných proteinů, enzymů a zásobních esterů zajišťuje, že retinoidy nejsou v buňce přítomny ve významnější míře ve volné formě a jejich intracelulární dostupnost zůstává regulována. Jejich distribuce mezi zásobní, transportní, zrakové a signální formy je řízena typem tkáně, aktuální potřebou organismu a dostupností vitamínu A. Právě tato regulace vysvětluje, proč může být vitamin A současně nezbytnou živinou, významným regulátorem diferenciací buněk a při nadměrném příjmu také toxickou látkou.

Funkce vitamínu A a karotenoidů

Biologické účinky vitamínu A (Tab. 5.3) závisí na konkrétní chemické formě retinoidu. Retinol představuje především transportní formu, retinylestery zásobní formu, retinal je nezbytný pro zrakový cyklus a retinová kyselina působí jako signální molekula regulující genovou expresi. Karotenoidy mají dvojí význam, část z nich slouží jako provitaminy A, zatímco jiné, například lutein, zeaxanthin nebo lykopen, nevykazují vitaminovou aktivitu A. Tyto neprovitaminové karotenoidy však mohou vykazovat jiné biologické účinky.

Tabulka 5.3: Přehled fyziologických a klinických souvislostí vitamínu A a karotenoidů

Fyziologická nebo klinická oblast	Úloha vitamínu A a karotenoidů
Zrakový cyklus	11- <i>cis</i> -retinal umožňuje vznik rodopsinu a je nezbytný pro funkci tyčinek a adaptaci na šero.
Epitelové tkáně	Retinoidy podporují diferenciaci epitelů a udržování slizniční bariéry
Imunitní systém	Vitamin A se podílí na regulaci vrozené i adaptivní imunitní odpovědi
Reprodukce a vývoj	Retinoidy jsou nezbytné pro embryogenezi, placentární vývoj a spermatogenezi
Genová exprese	Retinová kyselina působí přes jaderné receptory RAR a RXR
Karotenoidy bez provitaminové aktivity	Lutein, zeaxanthin a lykopen se nepřeměňují na retinol, ale mohou mít jiné biologické účinky
Farmakologické využití retinoidů	Vybrané retinoidy se používají v dermatologii a přesně definovaných onkologických indikacích
Chronická onemocnění	Vztah k prevenci zůstává předmětem výzkumu a nelze jej zobecňovat na všechny formy a dávky

Z fyziologického hlediska patří mezi nejlépe doložené funkce vitamínu A účast ve zrakovém procesu, regulace diferenciací a proliferace buněk, udržování integrity epitelových tkání, podpora imunitních funkcí, reprodukce a embryonálního vývoje. Vybrané retinoidy a jejich deriváty se rovněž uplatňují ve farmakologii, zejména v dermatologii a onkologii, kde jsou některé syntetické nebo přirozené deriváty vitamínu A používány v přesně definovaných

indikacích. Tyto terapeutické účinky však nelze automaticky zaměňovat s účinky běžného dietárního příjmu vitamínu A.

Karotenoidy jsou často zmiňovány v souvislosti s antioxidačním působením, ovlivněním oxidačních procesů v membránách a možnou rolí při chronických onemocněních. Epidemiologické studie opakovaně ukazují souvislost mezi vyšší konzumací zeleniny a ovoce bohatých na karotenoidy a nižším rizikem některých chronických onemocnění. Interpretace těchto vztahů však vyžaduje opatrnost, protože karotenoidy jsou pouze jednou ze složek těchto potravin a pozorované asociace mohou souviset také s celkovým stravovacím vzorem, příjmem vlákniny, dalšími fytochemikáliemi nebo životním stylem. Výsledky intervenčních studií se suplementací β -karotenu navíc ukázaly, že izolované podávání vysokých dávek nemusí napodobovat účinky přirozené stravy a u některých rizikových skupin, zejména u kuřáků a osob exponovaných azbestu, může být dokonce nepříznivé.

Nejznámější funkcí vitamínu A je jeho účast v procesu vidění. Klíčovou molekulou zde není retinol jako takový, ale 11-*cis*-retinal, který vzniká v pigmentovém epitelu sítnice a následně se váže na opsin ve fotoreceptorových buňkách. Spojením 11-*cis*-retinalu s opsinem vzniká rodopsin, zrakový pigment tyčinek nezbytný pro vidění při nízké intenzitě osvětlení.

Po dopadu světla dochází k izomerizaci 11-*cis*-retinalu na all-*trans*-retinal. Tato změna prostorového uspořádání vyvolá konformační změnu rodopsinu a vznik aktivní formy označované jako metarodopsin II. Aktivovaný rodopsin spouští signální kaskádu prostřednictvím G-proteinu transducinu. Transducin následně aktivuje fosfodiesterázu, která štěpí cyklický guanosinmonofosfát, tedy cGMP (cyclic guanosine monophosphate). Pokles koncentrace cGMP vede k uzavření cGMP-dependentních kationtových kanálů v membráně fotoreceptoru, k snížení vstupu sodíkových a vápenatých iontů a k hyperpolarizaci buňky. Tato změna membránového potenciálu fotoreceptoru je následně přenesena do změny synaptického přenosu, který je dále zpracován v sítnici a zrakových centrech mozku.

Aby mohl zrakový cyklus pokračovat, musí být all-*trans*-retinal znovu převeden na 11-*cis*-retinal. Tento proces probíhá za účasti buněk pigmentového epitelu sítnice a zahrnuje redukci, transport a izomerizační reakce retinoidů. Dostatečný přísun vitamínu A je proto nezbytný pro regeneraci zrakového pigmentu. Při deficitu vitamínu A se jako jeden z prvních příznaků objevuje porucha adaptace na šero, protože tyčinky jsou na dostupnosti 11-*cis*-retinalu zvláště závislé.

Buněčná diferenciac

Další klíčovou funkcí vitaminu A je jeho účast na regulaci buněčné diferenciac, proliferace a v určitých buněčných kontextech také apoptózy. Tyto účinky jsou zprostředkovány především retinovou kyselinou, která nepůsobí jako zásobní forma vitaminu A, ale jako signální molekula ovlivňující expresi řady genů. Z tohoto důvodu má vitamin A zásadní význam pro udržování epitelových tkání, vývoj orgánů, imunitní funkce i reprodukci.

Retinová kyselina působí prostřednictvím jaderných receptorů RAR a RXR, které existují v několika izoformách s rozdílnou tkáňovou distribucí a regulační funkcí.

Receptory RAR jsou aktivovány hlavně *all-trans*-retinovou kyselinou, *9-cis*-retinová kyselina se může vázat na RAR i RXR. Receptory RXR jsou tradičně spojovány s vazbou *9-cis*-retinové kyseliny, avšak význam jednotlivých endogenních ligandů RXR je stále předmětem výzkumu. Po navázání ligandu vytvářejí tyto receptory dimerické komplexy, které se vážou na specifické sekvence DNA a regulují transkripci cílových genů.

Nejtypičtější funkční jednotkou retinoidní signalizace je heterodimer RAR/RXR. Tento komplex se váže na RARE (retinoic acid response elements) a podle typu buňky, dostupnosti ligandu a přítomnosti koregulačních proteinů může aktivovat nebo tlumit expresi konkrétních genů. V nepřítomnosti ligandu bývají tyto receptory často spjaty s korepresorovými komplexy, které udržují cílové geny v méně aktivním stavu. Po navázání retinové kyseliny dochází ke změně konformace receptoru, uvolnění korepresorů a náboru koaktivátorů, což umožňuje transkripční aktivaci.

RXR má v buněčné signalizaci širší význam, protože může vytvářet heterodimery také s dalšími jadernými receptory. Patří mezi ně receptor pro vitamin D VDR (vitamin D receptor), receptor pro hormony štítné žlázy TR (thyroid hormone receptor), receptory aktivované peroxizomovými proliferátory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) a další členové rodiny jaderných receptorů. Tím se metabolismus retinoidů propojuje s regulací metabolismu lipidů, energetické homeostázy, kostní tkáně, imunitních funkcí i hormonální signalizace.

Retinová kyselina zároveň ovlivňuje signální dráhy související s buněčným růstem. Jedním z důležitých mechanismů je její schopnost tlumit aktivitu transkripčního komplexu AP-1 (activator protein 1), tvořeného zejména proteiny z rodin Fos a Jun. Komplex AP-1 se podílí na regulaci proliferace, diferenciac a zánětlivé odpovědi. Interference retinoidní signalizace s AP-1 proto představuje jeden z mechanismů, jímž retinoidy mohou omezovat nadměrnou proliferaci buněk a podporovat jejich diferenciaci.

Význam retinové kyseliny je zvláště zřejmý během embryonálního vývoje. Retinová kyselina se podílí na prostorové a časové regulaci exprese Hox genů, které určují uspořádání vyvíjejících se tkání podél tělní osy a jsou nezbytné pro správnou organogenezi. Nedostatek i nadbytek retinoidů proto mohou narušit embryonální vývoj a organogenezi.

Terapeutický význam a specifické funkce vitaminu A a karotenoidů

Nejlépe doložené klinické uplatnění mají vybrané retinoidy u přesně definovaných diagnóz, zejména u akutní promyelocytární leukémie, kde podávání *all-trans*-retinové kyseliny zásadně změnilo léčebný přístup. Tento příklad je však nutné chápat jako farmakologické využití retinoidní signalizace, nikoli jako účinek zvýšeného dietárního příjmu vitaminu A.

Retinoidy byly zkoumány také u některých nádorů hlavy a krku, zejména v souvislosti s ovlivněním epiteliální diferenciace, premaligních změn a sekundární prevence. Výsledky však nejsou jednoznačné a jejich klinický význam nelze zobecňovat na všechny typy nádorových onemocnění ani na běžnou preventivní suplementaci vitaminem A. Rozdíl mezi fyziologickým působením vitaminu A jako esenciální živiny a farmakologickým působením retinoidů ve vysokých dávkách je proto nutné vždy jasně rozlišovat.

Vztah mezi příjmem vitaminu A a karotenoidů a rizikem nádorových onemocnění není jednoznačný. Observační studie často ukazují, že vyšší konzumace ovoce a zeleniny nebo vyšší koncentrace některých karotenoidů v krvi bývají spojeny s nižším rizikem vybraných chronických onemocnění. Tyto vztahy však nelze automaticky interpretovat jako přímý ochranný účinek samotného vitaminu A nebo izolovaného β -karotenu. Vyšší příjem karotenoidů ze stravy obvykle odráží celkově příznivější stravovací vzorec, vyšší příjem vlákniny, dalších fytochemikálií a často i odlišný životní styl. Karotenoidy jsou navíc v potravinách součástí komplexní potravinové matrice, jejíž účinky se mohou zásadně lišit od účinků izolované látky podávané ve formě doplňku stravy.

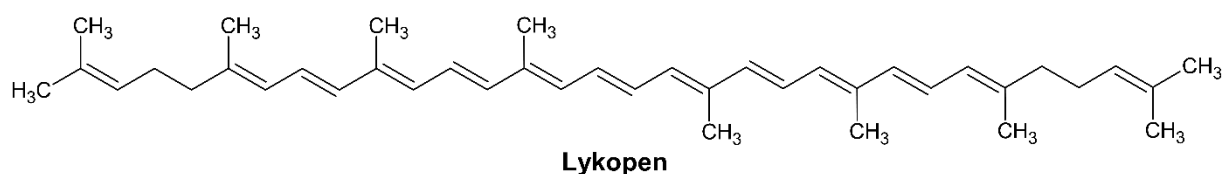
Významným příkladem tohoto rozdílu je karcinom plic. Vzhledem k epiteliálnímu charakteru plicní tkáně a antioxidačním vlastnostem některých karotenoidů se původně předpokládalo, že suplementace β -karotenem nebo vitaminem A by mohla mít preventivní účinek. Výsledky velkých intervenčních studií však tuto hypotézu nepotvrdily. Studie **CARET**, která zahrnovala více než 18000 osob s anamnézou kouření nebo expozice azbestu, byla předčasně ukončena, protože suplementace β -karotenem v kombinaci s retinolem byla spojena se zvýšeným rizikem karcinomu plic i celkové mortality. Podobně finská intervenční studie **ATBC**, zahrnující přibližně 29000 mužů-kuřáků, neprokázala ochranný účinek β -karotenu, právě naopak, u suplementované skupiny byl zaznamenán zvýšený výskyt karcinomu plic.

Tyto výsledky zásadně upozornily na skutečnost, že příznivé asociace pozorované u potravin bohatých na karotenoidy nelze mechanicky převádět na účinky izolovaných vysokých dávek. Souhrn dostupných poznatků proto nepodporuje používání β -karotenu ani preformovaného vitamínu A k prevenci karcinomu plic, zejména u kuřáků a dalších rizikových skupin. Tento závěr však nelze vztahovat na běžný příjem zeleniny a ovoce, který zůstává součástí racionální výživy. U potravinových zdrojů je rozhodující celkový charakter stravy, zatímco u suplementace je nutné hodnotit formu látky, dávku, délku podávání a rizikový profil konkrétní populace.

Význam vitamínu A je dobře doložen také v reprodukčních procesech a embryonálním vývoji. Retinoidní signalizace je nezbytná pro diferenciaci buněk, vývoj reprodukčních tkání a správný průběh gametogeneze. U mužů se vitamin A podílí na normální spermatogenezi. Při jeho deficitu byly v experimentálních modelech popsány poruchy diferenciacie zárodečných buněk, změny epitelu pohlavních cest a narušení funkce struktur, jako jsou nadvarle, semenné vaky a prostata. Klíčovou roli zde hrají zejména signální dráhy retinové kyseliny zprostředkované receptory skupiny RAR.

U žen závisí důsledek nedostatku vitamínu A na fázi reprodukčního cyklu a na těhotenství. Těžký deficit před oplodněním může negativně ovlivnit implantaci embrya. Nedostatek vznikající během těhotenství může zasahovat do vývoje placenty, embryogeneze a organogeneze. Retinová kyselina zde působí jako významná signální molekula, která se podílí na prostorové a časové regulaci genové exprese. Proto je rizikový nejen deficit, ale i nadměrná expozice retinoidům, zejména v citlivých obdobích embryonálního vývoje. Správný vývoj tkání vyžaduje úzké rozmezí koncentrací retinoidů, což vysvětluje teratogenní riziko farmakologických retinoidů i opatrnost při vysokém příjmu preformovaného vitamínu A v těhotenství.

Antioxidační působení je spojeno především s karotenoidy, nikoli s preformovaným vitamínem A jako takovým. Karotenoidy obsahují systém konjugovaných dvojných vazeb, díky kterému mohou zhaset singletový kyslík a reagovat s některými volnými radikály. Patří sem například β -karoten a lykopen (Obr. 5.5). Je však nutné zdůraznit, že antioxidační účinek prokázaný v chemických nebo buněčných modelech nemusí automaticky znamenat klinický přínos při suplementaci. Biologický účinek závisí na dávce, prostředí, oxidační zátěži, přítomnosti dalších antioxidantů, typu tkáně a celkovém metabolickém stavu organismu. Za určitých podmínek, zejména při vysokých dávkách a výrazném oxidačním stresu, mohou některé karotenoidy vykazovat i prooxidační chování.



Obrázek 5.5: Chemická struktura lykopenu

Neprovitaminové karotenoidy mají význam i mimo metabolismus vitamínu A. Lutein a zeaxanthin se selektivně akumulují v makule sítnice, kde se podílejí na filtraci krátkovlnného světla a na ochraně očních tkání před oxidačním poškozením. Tyto karotenoidy nevykazují vitaminovou aktivitu A, ale mohou být významné pro funkci sítnice a dlouhodobé udržování zrakových funkcí. Lykopen je hlavním karotenoidem rajčat a rajčatových výrobků a je studován zejména ve vztahu ke kardiometabolickému zdraví a některým nádorovým onemocněním. Výsledky studií však nejsou jednotné, a proto je vhodnější hovořit o možných souvislostech než o jednoznačně prokázaném preventivním účinku.

Vitamin A se dále podílí na regulaci metabolismu kostní tkáně a imunitních funkcí. Retinová kyselina ovlivňuje diferenciaci imunitních buněk, integritu slizničních bariér a rovnováhu mezi prozánětlivými a regulačními mechanismy. Dostatečný stav vitamínu A je proto důležitý pro normální funkci epiteliálních povrchů, slizniční imunitu a odolnost vůči infekcím. Současně však platí, že nadměrný příjem preformovaného vitamínu A může být toxický. Fyziologický význam vitamínu A tedy podporuje potřebu adekvátního příjmu, nikoli rutinní vysokodávkové suplementace.

Vztah mezi příjmem vitamínu A a karotenoidů a kardiovaskulárními onemocněními zůstává nejasný. Některé observační studie popisují příznivé asociace mezi vyššími hladinami karotenoidů a nižším kardiometabolickým rizikem, zatímco intervenční studie s izolovanými doplňky takový efekt často nepotvrzují. Lykopen bývá v této souvislosti zmiňován jako karotenoid s možným vlivem na metabolismus cholesterolu, oxidaci LDL částic a zánětlivé procesy. Tyto mechanismy jsou biologicky zajímavé, ale výsledky experimentálních studií nelze přímo převádět na jednoznačná výživová doporučení. Současná evidence podporuje příjem karotenoidů především z pestré stravy bohaté na zeleninu a ovoce. Izolovaná suplementace jednotlivými karotenoidy bez jasné indikace nepřináší srovnatelně doložený přínos.

Vztahy vitamínu A k ostatním živinám

Vitamin A vykazuje významné vzájemné vztahy s některými dalšími lipofilními vitamíny, se stavem proteinové výživy a s některými minerálními látkami, zejména se zinkem a železem.

Tyto interakce jsou nutričně významné především proto, že stav vitamínu A nezávisí pouze na jeho příjmu, ale také na účinnosti vstřebávání, transportu, ukládání v játrech a následné mobilizaci do periferních tkání.

Vztah mezi vitamínem A a vitamínem E je komplexní. Vitamin E jako lipofilní antioxidant chrání lipidové složky potravy, lipoproteinů i biologických membrán před oxidací a může tak nepřímo ovlivňovat stabilitu karotenoidů i jejich metabolické využití. Některé experimentální práce naznačují, že velmi vysoký příjem vitamínu E může ovlivňovat absorpci β -karotenu nebo jeho přeměnu na retinol v enterocytech. Tento účinek však závisí na dávce, formě vitamínu E, složení stravy a celkovém nutričním stavu. Nadměrný příjem preformovaného vitamínu A může naopak nepříznivě ovlivňovat stav vitamínu K a procesy na něm závislé, pravděpodobně v důsledku interference mezi lipofilními vitamíny při jejich vstřebávání, transportu nebo využití v tkáních.

Stav proteinové výživy je pro metabolismus vitamínu A zásadní, protože transport retinolu v plazmě závisí na syntéze proteinu vázajícího retinol, tedy RBP. Při nedostatečném příjmu proteinů může být tvorba RBP snížena, což omezuje mobilizaci retinolu z jaterních zásob a transport do periferních tkání. Podobný význam má také zinek. Deficit zinku může snižovat syntézu RBP, zhoršovat uvolňování retinolu ze zásobních forem v játrech a současně ovlivňovat některé enzymové reakce metabolismu retinoidů. Nedostatek zinku tak může vést k funkčnímu zhoršení stavu vitamínu A i tehdy, když jeho jaterní zásoby nejsou zcela vyčerpány.

Vitamin A je dále úzce propojen s metabolismem železa a krvetvorbou. Jeho nedostatek může přispívat k rozvoji anémie spojené s poruchou metabolismu železa nebo zhoršovat hematologickou odpověď organismu na příjem železa. Předpokládá se, že vitamin A ovlivňuje mobilizaci železa ze zásob, jeho dostupnost pro erytropoézu a diferenciaci buněk červené krevní řady. Přesný podíl jednotlivých mechanismů však není zcela jednoznačný a může se lišit podle celkového nutričního stavu, přítomnosti zánětu, infekce a současného deficitu železa. Současný deficit vitamínu A a železa se může klinicky vzájemně překrývat, a proto je u rizikových skupin vhodné posuzovat oba nutriční stavy v souvislostech.

Vylučování vitamínu A a karotenoidů

Retinoidy jsou v organismu postupně oxidovány a konjugovány na polárnější metabolity, které mohou být vylučovány žlučí i močí. Relativní podíl jednotlivých cest exkrece není konstantní a závisí na chemické formě retinoidu, velikosti tělesných zásob, funkčním stavu jater a rychlosti obratu vitamínu A. Metabolity karotenoidů jsou rovněž eliminovány různými cestami, přičemž významnou úlohu má biliární exkrece.

Vylučování metabolitů je proto pouze jednou ze složek regulace stavu vitamínu A. Jeho celková homeostáza je určována především rovnováhou mezi příjmem, vstřebáváním, transportem, ukládáním v játrech, mobilizací ze zásob a využitím v cílových tkáních.

Doporučený denní příjem vitamínu A

Podle EFSA jsou referenční hodnoty příjmu vitamínu A vyjádřeny jako populační referenční příjem (PRI) v ekvivalentech retinolu (RE). V systému EFSA odpovídá 1 µg RE 1 µg retinolu, 6 µg β-karotenu nebo 12 µg ostatních provitaminových karotenoidů.

Pro dospělé muže činí PRI 750 µg RE/den a pro dospělé ženy 650 µg RE/den. U těhotných žen je PRI mírně navýšen na 700 µg RE/den, aby pokryl potřeby spojené s vývojem plodu a růstem mateřských tkání. U kojících žen je doporučený příjem výrazně navýšen na 1 300 µg RE/den, aby byl kompenzován přenos vitamínu A do mateřského mléka.

U kojenců ve věku 7 až 11 měsíců a dětí ve věku 1 až 3 roky je PRI shodně 250 µg RE/den. Pro věk 4 až 6 let činí 300 µg RE/den, pro 7 až 10 let 400 µg RE/den a pro 11 až 14 let 600 µg RE/den. U dospívajících ve věku 15 až 17 let se hodnoty PRI liší podle pohlaví: u chlapců 750 µg RE/den a u dívek 650 µg RE/den. Tento rozdíl odráží odlišnosti v průměrné tělesné hmotnosti, podílu svalové hmoty a rychlosti růstu během dospívání. Od tohoto věku hodnoty PRI odpovídají doporučením pro dospělé populaci.

Deficit vitamínu A

Deficit vitamínu A zůstává významnou příčinou preventabilního poškození zraku a slepoty u dětí v některých nízko- a středně příjmových zemích. Mezi typické projevy deficitu patří šeroslepost a xeroftalmie.

Při xeroftalmii dochází k vysychání spojivky, snižuje se schopnost tvorby slz, spojivka se ztlušťuje a vrásní a rohovka může ulcerovat (vředovat), což může vést až ke slepotě. Tyto změny souvisejí s keratinizací buněk, která je typická pro deficit vitamínu A. Diagnostickým znakem u malých dětí jsou tzv. Bitotovy skvrny, které se projevují jako pěnovité, bělavé nánosy na spojivce oka. Při pokračujícím deficitu může dojít ke keratomalacii, tedy měknutí a poškození rohovky, které představuje závažné riziko nevratné ztráty zraku.

Xeroftalmie v důsledku deficitu vitamínu A patří mezi hlavní preventabilní příčiny slepoty u dětí v postižených populacích. Nejvíce ohroženou skupinou jsou děti do pěti let věku a také těhotné a kojící ženy v populacích s nízkým příjmem vitamínu A. Úmrtnost i výskyt xeroftalmie v posledních desetiletích klesají v důsledku fortifikace potravin, lepší dostupnosti zdrojů bohatých na vitamin A a širší distribuce cílené suplementace u rizikových populací. U těžších forem deficitu je nicméně významné nejen riziko slepoty, ale také vyšší náchylnost k infekcím

a s tím spojená zvýšená dětská mortalita. V minulosti byla v chudých oblastech světa úmrtnost dětí s těžkým deficitem extrémní, zejména u jedinců, kteří v důsledku nedostatku vitamínu A oslepli. Uvádí se, že úmrtí nastává v přibližně polovině případů do jednoho roku od ztráty zraku.

Toxicita vitamínu A

Chronická hypervitaminóza A vzniká při dlouhodobém nadměrném příjmu preformovaného vitamínu A. Riziko závisí na dávce, délce expozice, chemické formě a individuální citlivosti. EFSA stanovuje pro dospělé tolerovatelný horní příjem preformovaného vitamínu A na 3000 µg RE/den. Tento limit se nevztahuje na provitaminové karotenoidy. Typickými příznaky jsou snížená chuť k jídlu, suchá, svědivá a šupinatá kůže, bolesti hlavy, vypadávání vlasů, bolesti kostí a svalů, ataxie, nauzea, zvracení, sucho v ústech a podráždění očí, které může přejít až v zánět spojivek. Nejzávažnější následky toxicity vitamínu A se týkají těhotenství a zahrnují spontánní potrat, intrauterinní úmrtí plodu a závažné teratogenní účinky, tedy vrozené vývojové vady. Prenatální expozice vysokým dávkám retinoidů může být spojena také s poruchami neurovývoje, a to i bez zjevné přítomnosti tělesných malformací.

Při dlouhodobém nadměrném příjmu může dojít k překročení schopnosti jater retinoidy bezpečně ukládat a metabolizovat. Sérová koncentrace retinolu přitom nemusí výrazně stoupat, protože je za normálních podmínek homeostaticky regulována. Při nadbytku vitamínu A se však může zvyšovat koncentrace cirkulujících retinylesterů, které jsou transportovány v lipoproteinových částicích. Zvýšený podíl retinylesterů v krvi nalačno může být jedním z ukazatelů nadměrných zásob vitamínu A, jeho interpretace však musí zohlednit například funkci jater a metabolismus lipidů.

Farmakologicky významným retinoidem je kyselina 13-*cis*-retinová, známá také jako isotretinoin, která se využívá při léčbě těžkých forem nodulocystického akné. Podává se perorálně obvykle v dávce 0,5–1,0 mg/kg tělesné hmotnosti denně; u vybraných závažných případů může být dávka vyšší na základě klinického rozhodnutí lékaře. Léčba zpravidla probíhá po dobu několika měsíců, často přibližně 15–20 týdnů, přičemž cílem je dosažení dostatečné kumulativní dávky. U většiny pacientů může jeden terapeutický cyklus vést k výraznému zlepšení nebo zhojení, nelze to však formulovat jako jistý výsledek u všech pacientů. Nežádoucí účinky odpovídají projevům hypervitaminózy A. Laboratorně se mohou projevit zejména zvýšením jaterních transamináz, hypertriglyceridemií, hypercholesterolemií nebo změnami glykémie. Vzhledem k extrémně vysokému teratogennímu riziku musí ženy v reprodukčním věku před zahájením léčby, během léčby, a ještě nejméně jeden měsíc po jejím ukončení dodržovat přísná opatření na prevenci početí, včetně spolehlivé antikoncepce a pravidelných

těhotenských testů. Oficiální informace k isotretinoinu zdůrazňují riziko vrozených vad, potratu i úmrtí plodu a uvádějí nutnost zabránit těhotenství měsíc před zahájením léčby, během léčby a měsíc po jejím ukončení.

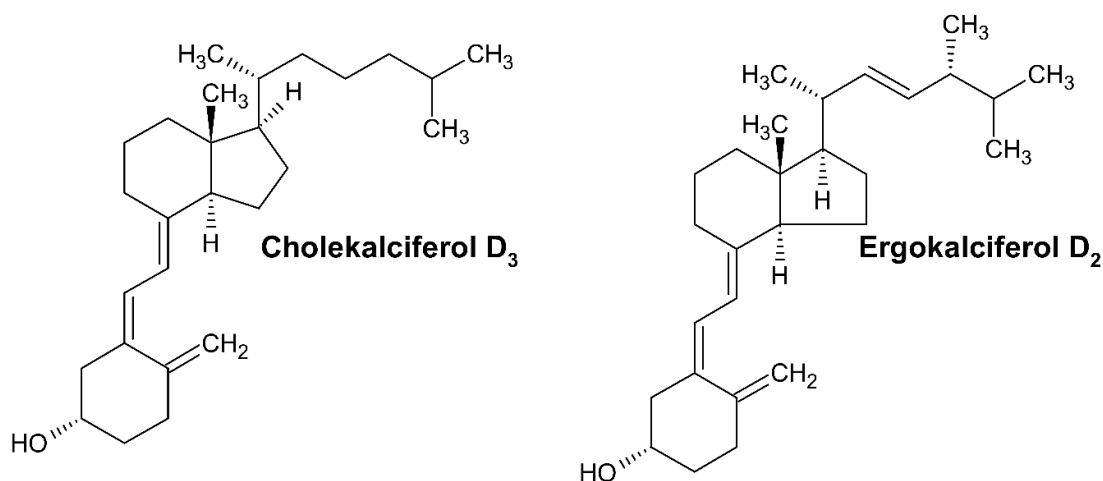
Karotenoidy na rozdíl od preformovaného vitamínu A obvykle nepředstavují významné riziko systémové toxicity. Jejich nadměrný příjem může vést ke karotenóze, která se projevuje oranžovým zbarvením kůže, zejména v oblastech s vyšší akumulací v rohové vrstvě, například na dlaních a ploskách. Tento stav je zdravotně neškodný, i když může být kosmeticky neestetický. Na rozdíl od hypervitaminózy A není karotenóza spojena s poškozením jater ani s teratogenním účinkem, protože přeměna karotenoidů na retinol je v organismu regulačně omezena.

5.1.2. Vitamin D

Vitamin D je tradičně spojován především s regulací metabolismu vápníku a fosforu, nicméně je v současnosti zřejmé, že se podílí i na řadě dalších fyziologických procesů v lidském organismu. Z těchto důvodů bývá vitamin D někdy označován za látku stojící na pomezí vitamínu a hormonu. Tento pohled vychází ze dvou základních skutečností. Zaprvé je lidský organismus schopen syntetizovat vitamin D z vlastních prekurzorů, pokud jsou zajištěny dostatečná expozice slunečnímu záření a normální funkce kůže, jater a ledvin. Tato schopnost však závisí na řadě faktorů, například na zeměpisné šířce, roční době, pigmentaci kůže, věku a rozsahu expozice UVB záření. Zadruhé biologická aktivita vitamínu D závisí na jeho přeměně na aktivní metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D, tedy kalcitriol, který působí prostřednictvím specifického receptoru VDR a vykazuje charakteristické rysy steroidního hormonu.

Chemická struktura vitamínu D byla objasněna již v 30. letech 20. století. Vitamin D₂ (ergokalciferol) vzniká fotochemickou přeměnou ergosterolu působením ultrafialového záření, zatímco vitamin D₃ (cholecalciferol) (Obr. 5.6) vzniká fotochemickou přeměnou 7-dehydrocholesterolu v kůži.

Zatímco 7-dehydrocholesterol i ergosterol mají typickou tetracyklickou strukturu steroidů, samotné vitaminy D₂ a D₃ již tuto strukturu v plné podobě nenesou. Jedná se o tzv. sekosteroidy, protože jeden z kruhů steroidního jádra je u těchto molekul rozštěpen. V dalším textu budou obě biologicky významné formy, tedy vitaminy D₂ a D₃, souhrnně označovány jako vitamin D.



Obrázek 5.6: Chemická struktura cholecalciferolu a ergocalciferolu

Zdroje vitamínu D

U člověka, stejně jako u většiny vyšších savců, vzniká vitamin D₃ fotochemickou cestou, kdy se v kůži působením UVB záření přeměňuje 7-dehydrocholesterol na cholecalciferol. Tento proces probíhá především v buňkách epidermis, zejména ve vrstvách *stratum basale* a *stratum spinosum*, kde se nachází prekursor 7-dehydrocholesterol. Ten je součástí plazmatických membrán keratinocytů a absorbuje UVB záření (vlnová délka 290–315 nm). Absorpce energie vede k fotolytickému štěpení B-kruhu steroidního skeletu za vzniku nestabilního previtaminu D₃. Ten následně podléhá spontánní, tepelně závislé izomerizaci na cholecalciferol (vitamin D₃). Vzniklý vitamin D₃ je uvolněn do extracelulárního prostoru a difunduje do dermálních kapilár, kde se váže na specifický vitamin D-vázací protein (DBP) a následně je transportován do jater. Vitamin D vytvořený v kůži je, stejně jako vitamin D přijatý potravou, biologicky neaktivní prekursor, který musí být dále metabolicky aktivován hydroxylací v játrech a následně v ledvinách.

Schopnost kůže syntetizovat vitamin D je však limitována fyzikálními faktory, zejména úhlem dopadu slunečních paprsků. V mírném podnebném pásu, tedy i v podmínkách České republiky, jsou optimální podmínky pro kožní syntézu v období od června do konce srpna (zpravidla mezi 10. a 15. hodinou), nicméně výzkumy ukazují, že efektivní syntéza je možná přibližně od dubna do září/října. V ostatních měsících, zejména od října do března, je intenzita UVB záření v důsledku nízké polohy slunce nad obzorem nedostatečná pro efektivní syntézu. Kromě roční doby syntézu ovlivňují také pigmentace kůže, věk, plocha exponované kůže, délka pobytu venku, používání ochranných prostředků proti slunečnímu záření a oblačnost.

Vitamin D přijímaný stravou pochází převážně z potravin živočišného původu. Mezi přirozeně nejbohatší zdroje patří vejce, játra, tučné ryby a máslo. Dietárním zdrojem vitamínu D₂ mohou být také houby vystavené UV záření. Významným opatřením ke zvýšení příjmu

vitaminu D v populaci se stala fortifikace mléka, která zvýšila jeho obsah přibližně z 0,03–0,13 µg na 1,0 µg na 100 g. Fortifikované mléko a mléčné výrobky z něj vyrobené proto patří v zemích s rozšířenou fortifikací (zejména USA, Kanada a skandinávské země) k významným dietárním zdrojům vitaminu D. V ČR neexistuje plošná, legislativně nařízená fortifikace konzumního mléka vitaminem D. Vitaminem D bývá fortifikován rovněž margarín, který obsahuje přibližně 5 µg vitaminu D na 100 g. Přehled potravin a jejich obsahu vitaminu D je uveden v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4: Potravinové zdroje vitaminu D

Potravina (100 g)	Vitamin D (µg/100 g)	% AI
Losos (syrový)	4	27
Makrela (syrová)	8	53
Sleď (syrový)	16	107
Sardinky	4	27
Šproty	32	213
Tuňák (konzervovaný ve vlastní šťávě)	5	33
Vaječný žloutek	7	47
Hovězí játra	2	13
Sušené houby	17	113
Margarín (fortifikovaný vitaminem D)	5	33

Tabulka uvádí obsah vitaminu D (cholecalciferolu a ergocalciferolu) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z německé databáze BLS. Pro hodnocení příjmu vitaminu D se podle EFSA používá hodnota AI (Adequate Intake), která pro dospělé muže a ženy činí 15 µg/den.

Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této hodnoty pokrytý konzumací 100 g potravin. Skutečný obsah vitaminu D v potravinách je ovlivněn druhem a tučností ryby, sezónou, geografickým původem suroviny, technologickým zpracováním a v případě fortifikovaných potravin také úrovní obohacení. Dietární zdroje vitaminu D mají u většiny populace doplňkový charakter, jelikož významná část potřeby může být za fyziologických podmínek kryta endogenní syntézou.

Absorpce a transport vitaminu D z potravy

Vitamin D přijatý potravou se v tenkém střevě uvolňuje z potravinové matrice během trávení lipidů a za přítomnosti žlučových kyselin se začleňuje do smíšených micel. Ty umožňují přenos této lipofilní molekuly na povrchu enterocytů. Do střevních buněk vitamin D vstupuje převážně pasivní difuzí, i když se předpokládá, že na jeho vstupu mohou hrát také některé transportní proteiny, které se podílejí na transportu lipofilních látek. Vitamin D se vstřebává v tenkém střevě, především v jejunu a ileu, přičemž účinnost absorpce ovlivňuje složení potravy a trávení lipidů.

Po vstupu do enterocytů je vitamin D začleněn do chylomikronů, které jsou uvolňovány do lymfatického systému a následně přecházejí do systémového oběhu. Tento způsob transportu je společný pro většinu lipofilních látek vstřebávaných společně s dietárními tuky.

Část vitamínu D je po vstupu do cirkulace transportována v chylomikronech a jejich zbytcích, které jsou následně vychytávány především hepatocyty. Současně může být vitamin D v plazmě přenášen také ve vazbě na vitamin D-vázací protein, označovaný jako DBP. Tento protein váže nejen vitamin D přijatý potravou, ale také cholekalciferol vzniklý fotochemickou syntézou v kůži. Vazba na DBP umožňuje transport vitamínu D a jeho metabolitů v krevní plazmě a jejich distribuci do jater i mimojaterních tkání, například do kosterní svaloviny a tukové tkáně.

Přibližně 40 % cirkulujícího vitamínu D může být krátce po absorpci přenášeno v chylomikronové frakci, zatímco zbývající část je transportována převážně ve vazbě na DBP. Poměr mezi těmito formami však závisí na fázi po jídle, množství přijatého tuku, tvorbě chylomikronů a aktuálním metabolismu vitamínu D.

Metabolismus vitamínu D

Vitamin D lze z hlediska své biologické funkce považovat za prohormon. Jeho účinek je podmíněn postupnou metabolickou aktivací, která vede ke vzniku biologicky aktivního metabolitu kalcitriolu. Aktivní metabolit vitamínu D následně působí prostřednictvím vitamin D receptoru (VDR). Tato aktivace probíhá prostřednictvím dvou po sobě následujících hydroxylací, jež vedou ke vzniku biologicky nejúčinnější formy vitamínu D.

Po vstupu do jater, ať už prostřednictvím odstraňování chylomikronových zbytků nebo transportem ve vazbě na vitamin D-vazebný protein (DBP), je vitamin D hydroxylován na uhlíku v pozici 25 enzymem 25-hydroxylázou, jejíž hlavní aktivitu v játrech zajišťuje CYP2R1 (Cytochrom P450 rodina 2 podrodina R člen 1). Aktivita tohoto enzymu podléhá podstatně slabší regulaci než následná renální aktivace a výsledná tvorba 25-hydroxyvitamínu D odráží především dostupnost substrátu a celkový stav vitamínu D v organismu. Výsledkem této reakce je vznik 25–hydroxycholekalciferolu, označovaného zkráceně jako 25(OH)D₃.

Druhá hydroxylace probíhá v ledvinách a je katalyzována enzymem 1 α -hydroxylázou (1 α -OHase), ta přeměňuje 25(OH)D₃ na 1,25-dihydroxycholekalciferol (1,25(OH)₂D₃), což je nejúčinnější metabolit vitamínu D. Tento enzym je lokalizován v buňkách proximálního tubulu ledvin. Jeho aktivita je stimulována parathormonem (PTH) a inzulinu podobným růstovým faktorem I a naopak tlumena zejména vyšší koncentrací fosfátu, FGF23 a samotného kalcitriolu. Významným regulačním faktorem tak je FGF23 (Fibroblastový růstový faktor 23; Fibroblast growth factor 23), který tvorbu 1,25(OH)₂D₃ tlumí. 1 α -hydroxyláza je součástí enzymových systémů asociovaných s cytochromem P450.

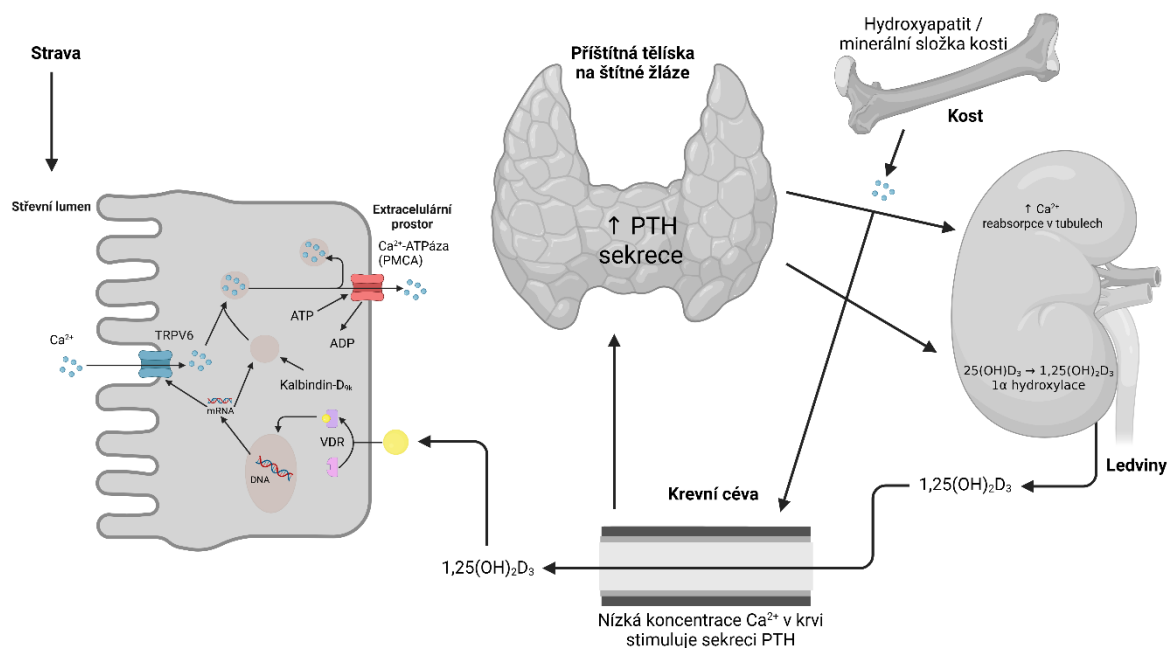
Vedle aktivační dráhy existuje také inaktivační metabolická cesta, která je klíčová pro udržení homeostázy vitaminu D. Enzym 24-hydroxyláza (CYP24A1, označovaná také jako 24-OHase) katalyzuje hydroxylaci na uhlíku v pozici 24, přičemž jejími substráty jsou jak $25(\text{OH})\text{D}_3$, tak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Vznikají tak metabolity $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$, které jsou biologicky málo aktivní a slouží jako substráty pro další degradaci. Aktivita 24-hydroxylázy je výrazně stimulována samotným $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ prostřednictvím VDR – jde tedy o klasický negativní zpětnovazebný mechanismus, který brání nadměrné akumulaci aktivní formy vitaminu D. Tento enzym je exprimován nejen v ledvinách, ale také v řadě dalších tkání citlivých na účinky vitaminu D.

Sekrece parathormonu z příštítných tělísek je řízena především hladinou vápníku v krvi. Jak je znázorněno na obrázku 5.7, snížená koncentrace vápníku v krvi stimuluje uvolňování PTH.

Parathormon následně zvyšuje hladinu vápníku několika mechanismy:

- Podporuje kostní resorpci a mobilizaci vápníku z kostní tkáně.
- V ledvinách stimuluje aktivitu 1α -hydroxylázy, čímž zvyšuje tvorbu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
- Současně zvyšuje zpětnou resorpci vápníku v ledvinných tubulech.

Vzniklý $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podporuje ve střevě expresi proteinů podílejících se na transcelulárním transportu vápníku a zvyšuje jeho absorpci. Souhrnným účinkem těchto procesů dochází k obnovení koncentrace vápníku v krvi na fyziologické hodnoty.



Obrázek 5.7: Úloha parathormonu a vitaminu D v regulaci kalciové homeostázy

Snížení koncentrace vápníku v krvi stimuluje sekreci parathormonu. Parathormon podporuje uvolňování vápníku z kostní tkáně, aktivuje ledvinovou 1α -hydroxylázu, která vede k tvorbě $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a zvyšuje zpětnou resorpci vápníku v ledvinných tubulech. Aktivní forma vitaminu D následně zvyšuje absorpci vápníku ve střevě

prostřednictvím indukce syntézy kalbindinu. Souhrnným působením těchto mechanismů je udržována koncentrace vápníku v krvi v rozmezí fyziologických hodnot.

Receptor vitaminu D

Většina biologických účinků vitaminu D je zprostředkována jeho vazbou na receptor vitaminu D (VDR), který patří do superrodiny jaderných receptorů regulujících genovou expresi. Hlavním ligandem VDR je jeho aktivní metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. VDR byl prokázán nejen v klasických cílových tkáních metabolismu vápníku a fosfátu, tedy ve střevě, kostní tkáni a ledvinách, ale také v žaludku, srdci, mozku a celé řadě dalších tkání.

Receptor vitaminu D se stává funkčně aktivním až po navázání jeho biologicky aktivní formy, tedy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Po navázání ligandu dochází ke konformační změně receptoru a aktivovaný VDR vytváří heterodimer s retinoidním X receptorem, tedy RXR. Tento komplex se váže na specifické sekvence DNA označované jako vitamin D-responzivní elementy (VDRE). Tyto úseky se nacházejí v regulačních oblastech genů aktivovaných $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Mezi takto regulované geny patří například geny pro kalbindiny, osteokalcin, osteopontin a 24-hydroxylázu CYP24A1. Obecně jde o geny zapojené do transportu vápníku a fosfátu, kostní remodelace, buněčné diferenciace, proliferace, apoptózy a imunitní regulace.

Prostřednictvím aktivace vitaminového D receptoru (VDR) hraje vitamin D zásadní roli v homeostáze vápníku a fosforu, zejména v regulaci jejich střevní absorpce, renálního transportu a kostní remodelace. Aktivní vitamin D následně podporuje absorpci vápníku ve střevě, podílí se na regulaci zpětné resorpce vápníku v ledvinách a ovlivňuje kostní remodelaci. Výsledným efektem je zvýšení koncentrace vápníku v krevním oběhu a jeho návrat do fyziologického rozmezí.

Ve střevě komplex VDR– $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ indukuje expresi klíčových proteinů, které se podílejí na absorpci vápníku. Patří mezi ně zejména transportér TRPV6, kalbindin D_{9k} a další složky transcelulárního transportu vápníku. Tento mechanismus umožňuje přesun vápníku ze střevního lumen přes enterocyt do krve. U experimentálních zvířat s vyřazeným genem pro VDR byla popsána porucha aktivní absorpce vápníku, doprovázená poklesem exprese kalbindinu D_{9k} i TRPV6.

V kostní tkáni se komplex VDR– $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podílí na regulaci diferenciace a aktivity osteoblastů a nepřímo také osteoklastů. Účinek vitaminu D v kosti závisí na celkovém hormonálním a minerálním stavu organismu. Při dostatečném příjmu vápníku a fosfátu podporuje mineralizaci kostní matrix, zatímco při hypokalcémii se ve spolupráci s parathormonem může podílet na mobilizaci vápníku z kostní tkáně. Podobně je VDR zapojen i do diferenciace epidermálních buněk kůže a do regulace proliferace keratinocytů.

Aktivace VDR současně indukuje CYP24A1, čímž vytváří negativní zpětnou vazbu omezující nadměrnou aktivitu a akumulaci kalcitriolu. Přestože byly 24-hydroxylované metabolity dlouho považovány převážně za degradační produkty, novější poznatky naznačují, že $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ může mít určitou specifickou roli v kostním metabolismu pravděpodobně prostřednictvím samostatných regulačních mechanismů.

Vitamin D a jeho receptor mají rozsáhlý zdravotní význam, což souvisí s expresí VDR v mnoha tkáních a buněčných typech, včetně makrofágů, dendritických buněk a aktivovaných B a T lymfocytů. Z tohoto důvodu je vitamin D dlouhodobě zkoumán i v souvislosti s imunitními, autoimunitními, nádorovými, metabolickými a kardiovaskulárními onemocněními. U těchto vztahů je však nutné rozlišovat mezi biologickým mechanismem, epidemiologickou asociací a skutečně prokázaným klinickým účinkem suplementace.

V imunitním systému může aktivace VDR ovlivňovat jak vrozenou, tak adaptivní imunitní odpověď. Aktivní vitamin D se podílí na regulaci maturace antigen-prezentujících buněk, produkci některých cytokinů a expresi antimikrobiálních peptidů. Tyto účinky podporují význam vitaminu D pro imunitní regulaci, ale nelze je automaticky převádět na jednoznačný preventivní nebo terapeutický účinek u všech imunitně zprostředkovaných onemocnění.

V dermatologii se uplatňuje schopnost vitaminu D ovlivňovat proliferaci a diferenciaci keratinocytů. Tento mechanismus se využívá zejména při léčbě psoriázy pomocí lokálně aplikovaných analogů vitaminu D, například kalcipotriolu.

Polymorfismy genu pro VDR jsou spojovány s rizikem některých onemocnění, včetně vybraných nádorových onemocnění. Tyto asociace však nejsou ve všech studiích jednotné a jejich význam může záviset na populaci, stavu vitaminu D, příjmu vápníku i na dalších genetických a environmentálních faktorech. Proto je vhodnější chápat polymorfismy VDR jako možný modifikující faktor, nikoli jako samostatnou příčinu onemocnění.

Význam vitaminu D se neomezuje pouze na metabolismus kostí a nádorovou biologii. Nízké koncentrace $25(\text{OH})\text{D}_3$ bývají v observačních studiích spojovány také s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, metabolického syndromu a některých autoimunitních chorob. Tyto poznatky však samy o sobě nepředstavují důkaz kauzálního vztahu ani jednoznačný důkaz, že suplementace vitaminu D snižuje kardiovaskulární nebo jiné chronické riziko.

Kromě genomických účinků vykazuje vitamin D také negenomické působení. Tyto rychlé účinky nevyžadují přímou regulaci transkripce a zahrnují ovlivnění intracelulárních signálních drah a toků Ca^{2+} . Jejich fyziologický význam závisí na typu buňky a tkáňovém kontextu.

Doporučený denní příjem vitamínu D

Podle EFSA jsou referenční hodnoty příjmu vitamínu D stanoveny jako AI, tedy adekvátní příjem. Tyto hodnoty vycházejí z předpokladu minimální nebo nulové endogenní syntézy vitamínu D v kůži, tedy ze situace, kdy je organismus odkázán převážně na příjem z potravy.

Pro kojence ve věku 7–11 měsíců je adekvátní příjem vitamínu D stanoven na 10 µg/den. U dětí, dospívajících a dospělých osob, včetně seniorů, činí adekvátní příjem 15 µg/den. Stejná hodnota je doporučena rovněž pro těhotné a kojící ženy, neboť dostupná data neprokazují zvýšenou potřebu vitamínu D v těchto obdobích nad rámec běžné dospělé populace.

EFSA nerozlišuje vyšší adekvátní příjem vitamínu D pro seniory, neboť referenční hodnoty jsou stanoveny s ohledem na udržení sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D alespoň 50 nmol/l, která je považována za dostatečnou pro zajištění normální funkce kostního metabolismu u všech věkových skupin.

Horní tolerovatelný příjem vitamínu D (UL, Tolerable Upper Intake Level) je podle EFSA stanoven na 100 µg/den pro dospělé osoby, včetně seniorů a adolescentů ve věku 11–17 let. U dětí ve věku 1–10 let činí UL 50 µg/den, u kojenců činí UL 25 µg/den do věku 6 měsíců a 35 µg/den ve věku 6–12 měsíců. Tyto hodnoty představují maximální dlouhodobý denní příjem, u kterého se nepředpokládají nepříznivé zdravotní účinky.

Deficit vitamínu D

U dětí vede nedostatek vitamínu D k rozvoji rachitidy neboli křivice. Toto onemocnění je důsledkem poruchy mineralizace rostoucí kostní tkáně — růstová chrupavka pokračuje v růstu, ale její mineralizace a následná osifikace jsou narušeny. Výsledkem jsou deformace dlouhých nosných kostí, zejména stehenní, holenní a lýtkové kosti, změny v oblasti kolenních kloubů, rozšíření metafýz a poruchy osového postavení končetin. V těžších případech se mohou objevovat také deformity hrudníku, opožděné uzavírání fontanel a bolesti kostí.

V dospělosti se deficit vitamínu D projevuje především sníženou absorpcí vápníku a fosfátů ze střeva. Při probíhajícím kostním obratu zůstává organická kostní matrix zachována, avšak nově tvořený osteoid není dostatečně mineralizovaný. Tento stav, charakterizovaný deficitní mineralizací při zachované organické kostní matrix, označujeme jako osteomalacii. Klinicky se může projevovat bolestmi kostí, svalovou slabostí, zvýšeným rizikem pádů a vznikem pseudofraktur.

Stav zásobení organismu vitaminem D se v klinické praxi hodnotí podle sérové koncentrace celkového 25(OH)D, která zahrnuje hlavní cirkulující metabolity vitamínu D₂ a D₃. EFSA považuje koncentraci 25(OH)D přibližně 50 nmol/l za vhodnou cílovou hodnotu pro odvození

dietárních referenčních hodnot u zdravé populace. Tuto hodnotu je však nutné odlišit od starších klinických klasifikací. Doporučení Endocrine Society z roku 2011 definovalo dostatečnost jako koncentraci ≥ 75 nmol/l, insuficienci jako 50–74 nmol/l a deficienci jako hodnoty pod 50 nmol/l. Tato klasifikace se dosud objevuje v části klinické literatury i v některých laboratorních interpretacích, ale nesmí být zaměňována za evropský nutriční přístup EFSA. Aktualizované doporučení Endocrine Society z roku 2024 předchozí dokument nahradilo a od specifických číselných limitů pro dostatečnost, insuficienci a deficienci upustilo, neboť panel odborníků dospěl k závěru, že dostupné důkazy neumožňují určit konkrétní hladinu 25(OH)D, která by u asymptomatických jedinců spolehlivě zaručovala zdravotní prospěch.

Rozsáhlá česká retrospektivní studie zahrnující 119 925 osob ve věku 0–100 let poukázala na častý výskyt nízkých koncentrací 25(OH)D v laboratorním souboru vyšetřeném. Při použití hranice ≥ 75 nmol/l, kterou autoři studie zvolili pro hodnocení dostatečného stavu vitamínu D, dosahovalo této koncentrace 65,6 % kojenců, 32 % dětí ve věku 2–5 let a 19,2 % dětí a dospívajících ve věku 6–15 let. Mezi dospělými byl nejnižší podíl osob dosahujících této hranice zaznamenán ve věkové skupině 16–30 let (22,1 %). Výsledky je však třeba interpretovat s ohledem na retrospektivní charakter studie a způsob výběru vyšetřovaných osob; soubor nebyl populačně reprezentativní a uvedené hodnoty proto nelze přímo považovat za prevalenci nedostatečného stavu vitamínu D v celé české populaci.

Výraznou sezónnost koncentrací 25(OH)D ukázala také česká studie sledující 419 dětí ve věku 5 a 9 let z pěti českých měst. Mediánová koncentrace 25(OH)D dosahovala nejvyšších hodnot na podzim (79,0 nmol/l), kdy 57 % sledovaných dětí dosahovalo hranice, kterou autoři studie použili pro hodnocení dostatečného stavu vitamínu D. Během zimy koncentrace následně klesala až na jarní minimum 49,8 nmol/l, přičemž v tomto období uvedené kritérium splňovalo pouze 14 % sledovaných dětí. Konzumace potravin tradičně spojovaných s obsahem vitamínu D, jako jsou ryby, houby a vejce, neměla v daném souboru statisticky prokazatelný vztah k sérovým koncentracím 25(OH)D, pravděpodobně vzhledem k celkově nízké konzumaci přirozeně bohatých zdrojů. Významnými faktory byly pobyt na slunci a plocha exponované kůže.

Sezónní změny koncentrace 25(OH)D mají kumulativní charakter a probíhají s časovým posunem oproti intenzitě slunečního záření. Nejvyšší hodnoty bývají dosahovány až koncem léta nebo na podzim, nejnižší pak na konci zimy a na jaře, kdy jsou zásoby vytvořené během předchozího léta již vyčerpané. Nárůst hladin po zimním minimu typicky začíná až v květnu, přestože intenzita slunečního záření stoupá od přelomu roku.

K rizikovým skupinám s vyšší pravděpodobností rozvoje deficitu vitamínu D patří zejména kojenci bez suplementace, děti a dospívající s nízkým pobytem venku, senioři s omezenou mobilitou, osoby s tmavší pigmentací kůže žijící ve vyšších zeměpisných šířkách, osoby s obezitou a pacienti s malabsorpčními syndromy nebo chronickými onemocněními jater a ledvin, které mohou narušovat metabolickou aktivaci vitamínu D.

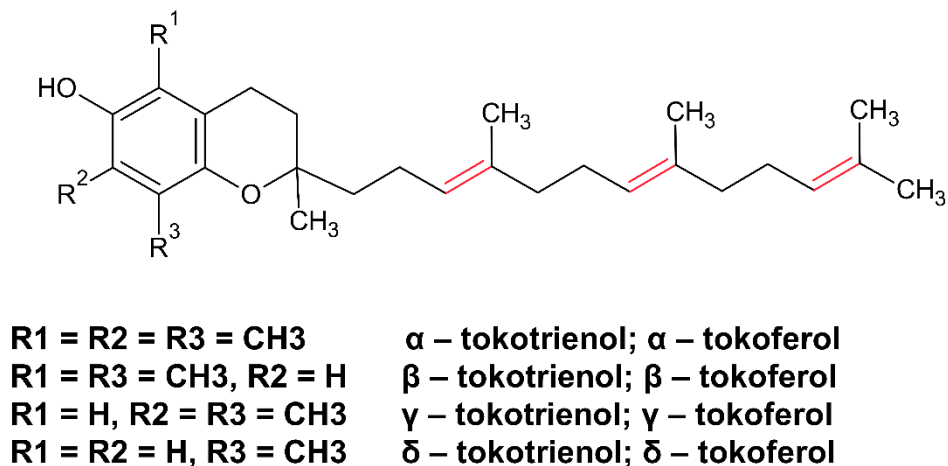
Z hlediska praktických doporučení Česká pediatrická společnost a Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP doporučují podávat kojeným i uměle vyživovaným kojencům vitamin D₃ od druhého týdne života po celý první rok v dávce 400–500 IU denně, tedy přibližně 10–12,5 µg/den. Příznivý efekt kojenecké suplementace potvrzují česká laboratorní data, podle nichž kojenci vykazují nejvyšší prevalenci dostatečných hladin ze všech věkových skupin — s ukončením systematické suplementace po prvním roce života však prevalence dostatečnosti rychle klesá. U starších dětí, dospívajících a dospělých závisí potřeba suplementace na ročním období, životním stylu, pigmentaci kůže a zdravotním stavu. V podmínkách České republiky je kožní syntéza vitamínu D výrazně omezena přibližně od října do března, a suplementace v tomto období proto představuje jednu z možností prevence nedostatečného příjmu zejména u rizikových skupin. Doporučení Endocrine Society z roku 2024 zároveň zdůrazňuje, že u obecně zdravých dospělých bez specifické klinické indikace není rutinní plošný screening 25(OH)D nezbytný.

Dostatečná expozice slunečnímu záření může u části populace významně přispívat k prevenci deficitu vitamínu D, avšak její efekt se výrazně liší podle ročního období, zeměpisné šířky, délky dne, věku a pigmentace kůže. Potřebná délka expozice není univerzální a závisí na intenzitě UVB záření, ploše exponované kůže, pigmentaci, věku, zeměpisné šířce a dalších podmínkách. U osob se světlejší pigmentací může v letních měsících postačovat přibližně 10–15 minut expozice obličeje, paží a rukou, zatímco osoby s tmavší pigmentací potřebují k dosažení srovnatelné kožní syntézy podstatně delší dobu. S postupujícím věkem se snižuje schopnost kožní syntézy vitamínu D.

5.1.3. Vitamin E

Vitamin E označuje skupinu tokoferolů a tokotrienolů, tedy chemicky příbuzných lipofilních sloučenin s aktivitou vitamínu E. Do skupiny vitamínu E se řadí osm strukturálně příbuzných sloučenin, které zahrnují čtyři tokoferoly (α, β, γ, δ) a čtyři tokotrienoly (α, β, γ, δ). Z hlediska chemické struktury se tyto dvě skupiny liší především charakterem hydrofobního postranního řetězce – tokoferoly mají nasycený fytylový řetězec, zatímco tokotrienoly obsahují nenasycený izoprenoidní řetězec se třemi dvojnými vazbami.

Jednotlivé formy α , β , γ a δ tokoferolů i tokotrienolů jsou definovány počtem a polohou methylových skupin navázaných na chromanolový kruh, který je společným strukturním základem všech sloučenin vitamínu E. Přehled struktur jednotlivých izomerů vitamínu E je uveden na obrázku 5.8.



Obrázek 5.8: Chemická struktura vitamínu E

Pro účely fortifikace potravin se běžně používá all-*rac*- α -tokoferylacetát, což je syntetická průmyslově vyráběná forma vitamínu E. Tato látka představuje racemickou směs osmi stereoizomerů. Přítomnost acetátové skupiny zajišťuje vyšší stabilitu vitamínu E v potravinách ve srovnání s přirozeně se vyskytujícím α -tokoferolem, který je vůči oxidačním procesům méně odolný.

Zdroje vitamínu E v potravě

Mezi nejvýznamnější zdroje vitamínu E patří především rostlinné oleje, kukuřičný, slunečnicový, světlíkový, sójový a palmový. Významným zdrojem jsou rovněž produkty vyráběné z rostlinných olejů, jako jsou margaríny, tuky používané v potravinářství a majonézy. Vysoký obsah vitamínu E vykazují také pšeničné klíčky a olej z nich získaný, stejně jako ořechy.

Některé druhy ovoce a zeleniny lze považovat za středně významné zdroje, zatímco maso a ryby obsahují vitamin E v nezanedbatelném, avšak nižším množství. Přehled vybraných potravin a jejich obsahu vitamínu E je uveden v tabulce 5.5.

Z hlediska výživy člověka má mezi jednotlivými formami vitamínu E zásadní význam α -tokoferol. Je v organismu selektivně zadržován zejména díky vysoké afinitě jaterního α -tokoferol transferového proteinu (α -TTP), zatímco ostatní tokoferoly a tokotrienoly jsou rychleji metabolizovány a eliminovány. Proto se také referenční hodnoty příjmu vitamínu E

vztahují k α -tokoferolu. Podle EFSA jsou referenční hodnoty pro vitamin E stanoveny jako AI pro α -tokoferol, a to 13 mg/den pro dospělé muže a 11 mg/den pro dospělé ženy.

Tabulka 5.5: Potravinové zdroje vitaminu E

Potravina	Vitamin E (mg α -TE/100 g)	% AI – muži	% AI – ženy
Kukuřičný olej	25,69	198	234
Slunečnicový olej	59	454	536
Řepkový olej	19,8	152	180
Olivový olej	20,2	155	184
Arašídový olej	12	92	109
Margarín (fortifikovaný vitaminem E)	25	192	227
Slunečnicová semena	37,2	286	338
Pšeničné klíčky	15,2	117	138
Olej z pšeničných klíčků	141,88	1091	1290
Celozrnný žitný chléb	0,635	5	6
Bílý chléb	0,585	5	5
Špenát (syrový)	2,965	23	27
Chřest (vařený)	1,14	9	10
Batát	0,26	2	2

Tabulka uvádí obsah vitaminu E (vyjádřený jako ekvivalenty α -tokoferolu, α -TE) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z německé databáze BLS.

EFSA stanovuje pro vitamin E AI ve výši 13 mg α -TE/den pro dospělé muže a 11 mg α -TE/den pro dospělé ženy. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této hodnoty pokrytý konzumací 100 g potraviny.

Vitamin E je v potravinách přítomen převážně v rostlinných tucích a olejích, kde plní funkci lipofilního antioxidantu, který zabráňuje peroxidaci nenasycených mastných kyselin. Příspěvek ostatních potravinových skupin k jeho příjmu je obvykle nízký a závisí na celkovém složení stravy.

Absorpce a transport vitaminu E

Absorpce vitaminu E je podmíněna normálním průběhem trávení tuků a přítomností žlučových kyselin nezbytných pro tvorbu smíšených micel. V potravinách se vitamin E vyskytuje převážně ve volné formě, v doplňcích stravy a fortifikovaných produktech však zpravidla jako ester, nejčastěji acetát nebo suksinát. Tyto esterifikované formy jsou v tenkém střevě hydrolyzovány pankreatickými a intestinálními esterázami za vzniku volného tokoferolu schopného začlenění do micel.

Vstup tokoferolů do enterocytů neprobíhá výhradně pasivní difuzí, jak se historicky předpokládalo. Novější poznatky naznačují, že se na facilitovaném přenosu přes apikální membránu enterocytů podílejí membránové transportní proteiny, zejména SR-BI (scavenger receptor class B type I) a CD36, tedy tytéž receptory, které se uplatňují při vstřebávání karotenoidů a cholesterolu. Pravděpodobně se mohou uplatňovat i další transportní systémy související s absorpcí lipofilních látek. Relativní podíl pasivní difuze a usnadněného transportu závisí na koncentraci vitaminu E v intestinálním lumenu a na složení lipidové fáze tráveniny. Účinnost absorpce vitaminu E je variabilní a závisí mimo jiné na dávce, potravinové matici, množství současně přijatých lipidů a funkci trávicího systému. Při vysokých dávkách relativní

podíl absorbovaného vitamínu klesá. V enterocytech jsou tokoferoly inkorporovány do chylomikronů a lymfatickou cestou transportovány do systémového oběhu. Po působení lipoproteinové lipázy v periferních kapilárách dochází k postupné lipolýze triacylglycerolové složky chylomikronů, přičemž část vitamínu E přechází do periferních tkání nebo do cirkulujících částic HDL. Chylomikronové zbytky obohacené o tokoferoly jsou následně vychytávány hepatocyty.

Klíčovým regulačním prvkem v jaterním metabolismu vitamínu E je α -tokoferol transferový protein (α -TTP, gen TTPA) — cytosolický protein vykazující výraznou strukturní preferenci pro α -tokoferol. Právě α -TTP rozhoduje o tom, která forma tokoferolu bude přednostně exportována do vznikajících částic VLDL v endoplazmatickém retikulu a v Golgiho aparátu. Ostatní formy, tedy β -, γ - a δ -tokoferol, jsou z jater rychleji metabolizovány cytochromem P450, zejména CYP4F2, a následně vylučovány. Výsledkem selektivity α -TTP je, že α -tokoferol tvoří dominantní formu vitamínu E v krevní plazmě, ačkoli strava může v závislosti na zastoupení rostlinných olejů obsahovat vyšší podíl γ -tokoferolu. α -tokoferol a VLDL zůstávají součástí lipoproteinů i při jejich přeměně na LDL a cirkulují rovněž ve frakci HDL. Plazmatická koncentrace α -tokoferolu se u dospělých pohybuje v rozmezí 5–20 $\mu\text{g/ml}$, u dětí a zejména nedonošených novorozenců jsou hodnoty nižší.

Absorpce vitamínu E může být klinicky narušena při stavech spojených s poruchou trávení nebo vstřebávání tuků, zejména při cholestáze, exokrinní pankreatické insuficienci, cystické fibróze, celiakii nebo Crohnově chorobě. Závažná porucha transportu vitamínu E vzniká také při abetalipoproteinémii, při níž je narušena tvorba lipoproteinů obsahujících apoB a tím i transport lipofilních vitaminů. Při tomto onemocnění není možná tvorba chylomikronů ani VLDL. Tím je zásadně narušen jak transport vitamínu E ze střeva, tak jeho distribuce z jater, což vede k těžkému deficitu s neurologickými a oftalmologickými následky.

Ukládání a vylučování vitamínu E

Vitamin E je přítomen v celé řadě tkání organismu, včetně nadledvin, srdce, plic a mozku. Nejvýznamnějšími zásobními místy jsou játra, tuková tkáň, kosterní svalovina. Lipoproteiny naopak transportním kompartmentem. Za běžných podmínek nedochází k výrazné akumulaci vitamínu E v játrech, neboť α -TTP zajišťuje jeho kontinuální export do oběhu a do vznikajících částic VLDL.

Na rozdíl od jater se tuková tkáň vyznačuje pomalou akumulací vitamínu E a zároveň velmi nízkou rychlostí jeho metabolizace. Vitamin E je zde lokalizován především v lipidových kapénkách adipocytů nebo je asociován s membránami buněk. Zatímco v ostatních tkáních

zůstává koncentrace vitamínu E relativně stabilní, v tukové tkáni může postupně narůstat se zvyšujícím se dietárním příjmem. Pomalý obrat v tukové tkáni přispívá k pomalému rozvoji deficitu při sníženém příjmu nebo absorpci vitamínu E. Rozsáhlé zásoby vitamínu E v adipocytech mohou fungovat jako zásobník, který oddaluje vznik deficitu při snížené absorpci. U dospělých osob s předchozím dostatečným zásobením může při malabsorpci trvat i déle než rok, než sérové koncentrace poklesnou na hodnoty spojené s klinickými příznaky. Neurologické projevy deficitu vitamínu E se mohou rozvíjet velmi pomalu a v některých případech se projevují až po mnoha letech trvání poruchy absorpce. Tento pomalý průběh odlišuje deficit vitamínu E od deficitů vitaminů rozpustných ve vodě a má zásadní diagnostické důsledky.

Významným zásobním kompartmentem je rovněž kosterní svalovina, zejména vzhledem k jejímu vysokému podílu na celkové tělesné hmotnosti. Na buněčné úrovni je vitamin E ukládán především v biologických membránách, včetně mitochondriálních a mikrozomálních. Právě tyto membrány jsou z hlediska oxidačního poškození zvláště zranitelné, neboť obsahují vysoký podíl polynenasycených mastných kyselin a jsou místem intenzivní tvorby reaktivních forem kyslíku.

Lipoproteiny představují hlavní transportní systém vitamínu E v krevním oběhu. Ve stavu nalačno cirkuluje α -tokoferol především ve frakcích LDL a HDL, přičemž jejich relativní zastoupení závisí na lipoproteinovém profilu jedince. U mužů může být ve frakci LDL přítomen větší podíl α -tokoferolu, zatímco u žen může být relativně významnější distribuce do HDL, což souvisí s rozdíly v lipoproteinovém profilu. Protože vitamin E cirkuluje vázán na lipoproteinové částice, jeho absolutní plazmatická koncentrace závisí na celkové hladině plazmatických lipidů. Při hyperlipidemii může být absolutní koncentrace α -tokoferolu zvýšena, aniž by to skutečně odráželo lepší zásobení tkání. Pro přesnější hodnocení nutričního stavu vitamínu E je proto vhodné vyjadřovat jeho plazmatickou koncentraci jako poměr k celkovým plazmatickým lipidům nebo k cholesterolu, nikoli pouze jako absolutní hodnotu.

Vylučování vitamínu E probíhá několika souběžnými cestami. Hlavní exkreční cestou je žluč s následným vyloučením stolicí, přičemž vitamin E přítomný ve stolici pochází z konjugátů vylučovaných žlučí, ale také z vitamínu E secernovaného enterocyty a z odloučených buněk střevní sliznice. Menší část může být odstraněna kožními sekrety a deskvamací epidermis.

Jaterní metabolismus tokoferolů zahrnuje počáteční ω -hydroxylaci postranního řetězce katalyzovanou zejména enzymem CYP4F2 ze skupiny cytochromů P450, po níž následuje postupné zkracování molekuly β -oxidací. Hlavními močovými metabolity jsou karboxyethylhydroxychromany (carboxyethyl hydroxychromans; CEHC), které jsou

vylučovány převážně ve formě glukuronidových nebo sulfátových konjugátů. Za normálních okolností jsou přítomny v moči v malém množství, jejich exkrece se však zvyšuje úměrně s příjmem vitamínu E. V moči byly identifikovány také α -tokoferonová kyselina a α -tokoferonolakton, které vznikají oxidací zbytku postranního řetězce a jsou považovány za sekundární produkty téže degradační dráhy.

Ostatní formy vitamínu E, zejména γ - a δ -tokoferol, jsou katabolizovány výrazně intenzivněji než α -tokoferol, neboť nejsou chráněny selektivitou α -TTP v jaterním exportním systému. Jejich hlavními metabolity jsou γ -CEHC a δ -CEHC, které jsou vylučovány primárně močí. Tento rozdílný metabolismus je jedním z hlavních důvodů, proč α -tokoferol dominuje v plazmatické frakci navzdory tomu, že strava – zejména při vyšším příjmu sójového nebo kukuřičného oleje – může obsahovat srovnatelná nebo vyšší množství γ -tokoferolu.

Funkce vitamínu E

Hlavní fyziologickou funkcí vitamínu E je antioxidační ochrana polynenasycených mastných kyselin v biologických membránách před lipidovou peroxidací. Vitamin E je proto označován jako antioxidant přerušující řetězovou radikálovou reakci — zabraňuje šíření oxidačního poškození fosfolipidů buněčných membrán. α -tokoferol je pak hlavní lipofilní antioxidant přítomný v krvi i tkáních.

Zvýšené riziko lipidové peroxidace vykazují zejména mitochondriální a endoplazmatické membrány, membrány plic, mozku a erytrocytů v důsledku vysokého obsahu polynenasycených mastných kyselin, intenzivního metabolismu a přítomnosti kyslíku.

Reaktivní formy kyslíku vznikají endogenně a exogenně, například při redukci kyslíku v systému cytochromu P450 nebo v rámci mitochondriálního elektronového transportního řetězce, případně v důsledku cigaretového kouře, ionizujícího záření nebo znečištěného ovzduší. Mezi skutečné radikály patří superoxidový anion-radikál ($O_2^{\bullet-}$), peroxylový radikál ($ROO^{\bullet}$) a hydroxylový radikál ($^{\bullet}OH$). Peroxid vodíku (H_2O_2) není volným radikálem, ale jako reaktivní forma kyslíku může generovat další radikály. Při reakci s radikálem vzniká tokoferoxylový radikál, který je v rámci antioxidační aktivity redukován zpět na tokoferol. Významnou roli v tomto procesu může mít zejména vitamin C, přímo či prostřednictvím dalších redoxních systémů.

Vedle přímé antioxidační funkce se α -tokoferol pravděpodobně podílí na modulaci buněčné imunitní odpovědi a experimentální data naznačují možné působení na úrovni genové exprese antioxidačních enzymů. Klinický dosah těchto účinků u člověka však není dosud plně objasněn.

Zájem o vitamin E v prevenci kardiovaskulárních onemocnění byl původně podněcován observačními studii, které zaznamenaly nižší riziko kardiovaskulárních příhod u dlouhodobých uživatelů doplňků vitaminu E. Tato zjištění však nebyla potvrzena randomizovanými kontrolovanými studii. Velké intervenční studie – HOPE, Physicians' Health Study II a další – neprokázaly přínos suplementace vitaminu E. Prodloužení studie HOPE navíc ukázalo vyšší riziko srdečního selhání ve skupině s vitaminem E. US Preventive Services Task Force (2022) a Americká kardiologická asociace proto suplementaci vitaminu E v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění nedoporučují. Taktéž EFSA na základě klinických důkazů zamítla zdravotní tvrzení o preventivním účinku vitaminu E na kardiovaskulární aparát a stanovila pro dospělé UL 300 mg α -tokoferolu denně, odvozený zejména s ohledem na riziko krvácení při vysokém příjmu.

Výsledky studií zaměřených na nádorová onemocnění jsou rozporné. Studie SELECT zaznamenala zvýšené riziko karcinomu prostaty při suplementaci vitaminem E, zatímco finská studie ATBC u kuřáků zaznamenala nižší výskyt karcinomu prostaty ve skupině suplementované α -tokoferolem. Tento nálezn však nebyl primárním cílem studie a rozdílné výsledky nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišným populacím, dávkám a designu studií. Tyto rozdíly pravděpodobně odrážejí heterogenitu studovaných populací. Vztah vitaminu E k neurodegenerativním onemocněním, zejména k Alzheimerově chorobě a amyotrofické laterální skleróze, je předmětem probíhajícího výzkumu, přičemž dostupná data jsou zatím nekonzistentní.

Souhrnně platí, že příjem vitaminu E prostřednictvím přirozené stravy, zejména z rostlinných olejů, ořechů a semen, zpravidla umožňuje pokrýt fyziologickou potřebu, zatímco přínos suplementace ve vysokých dávkách pro prevenci chronických onemocnění v obecné populaci nebyl přesvědčivě prokázán. Rutinní užívání vysokých dávek vitaminu E bez jasné klinické indikace proto nelze doporučit.

Doporučený denní příjem vitaminu E

EFSA stanovuje referenční hodnoty příjmu vitaminu E ve formě adekvátního příjmu, tedy AI. Tento přístup odráží skutečnost, že dostupná data neumožňují přesné stanovení průměrné potřeby. Požadavky na vitamin E souvisejí mimo jiné se složením stravy, zejména s obsahem polynenasycených mastných kyselin, protože ty zvyšují potřebu antioxidační ochrany v biologických membránách.

Referenční hodnoty EFSA jsou vyjádřeny výhradně jako množství α -tokoferolu, který je považován za biologicky nejvýznamnější formu vitaminu E. Ostatní formy, tedy

β -, γ - a δ -tokoferoly a tokotrienoly, nejsou zahrnuty do referenčních hodnot EFSA pro příjem vitamínu E.

Podle EFSA činí AI vitamínu E pro dospělé muže 13 mg α -tokoferolu a pro dospělé ženy 11 mg α -tokoferolu. U dětí a dospívajících se hodnoty AI postupně zvyšují s věkem a pohybují se přibližně v rozmezí 6–13 mg α -tokoferolu denně v závislosti na věkové kategorii a pohlaví. Pro kojence ve věku 7–11 měsíců EFSA stanovuje AI na 5 mg α -tokoferolu denně. Během těhotenství EFSA příjem vitamínu E nad hodnoty platné pro dospělé ženy nenavysluje, protože dostupné důkazy zvýšenou potřebu v tomto období nepodporují. Stejná hodnota se používá také u kojících žen, přestože část vitamínu E přechází do mateřského mléka.

EFSA zároveň zdůrazňuje, že stanovené hodnoty AI představují příjem dostatečný k zajištění fyziologických funkcí vitamínu E, zejména jeho antioxidační role v ochraně buněčných membrán. Neexistují přesvědčivé důkazy, že by vyšší příjem vitamínu E u zdravé populace vedl k dalším zdravotním přínosům.

Pro dospělé osoby stanovuje EFSA tolerovatelný horní příjem vitamínu E, tedy UL, na 300 mg α -tokoferolu denně. Tato hodnota se vztahuje především na dlouhodobý příjem z doplňků stravy a fortifikovaných potravin a je odvozena zejména s ohledem na riziko poruch krevní srážlivosti a krvácivých komplikací při vysokém příjmu vitamínu E. Evropský UL je nižší než hodnota používaná v amerických doporučeních, kde je pro dospělé osoby uváděn horní limit 1000 mg α -tokoferolu denně.

Deficit vitamínu E

Vzhledem k široké dostupnosti vitamínu E v běžné stravě je deficit způsobený nedostatečným dietárním příjmem vzácný. K porušenému zásobení organismu vitamínem E dochází nejčastěji sekundárně při stavech narušujících trávení nebo vstřebávání tuků, a to zejména při cystické fibróze, celiakii, exokrinní pankreatické insuficienci nebo chronické cholestáze jakéhokoliv původu. Společným jmenovatelem těchto stavů je porucha trávení lipidů, tvorby smíšených micel nebo absorpce lipofilních látek ve střevní sliznici.

Zvláštní skupinu tvoří poruchy tvorby lipoproteinů. Při abetalipoproteinémii se jedná o vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené defektem mikrosomálního triglyceridového transferového proteinu (MTP, gen MTTP). U tohoto onemocnění může být narušena normální tvorba lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B. Výsledkem je kriticky omezená sekrece chylomikronů z enterocytů i export VLDL z hepatocytů, což zásadně narušuje transport vitamínu E ze střeva i jeho následnou distribuci do periferních tkání.

Rychlost rozvoje deficitu závisí na věku a stavu předchozích zásob. U dospělých osob s dříve dostatečným zásobením vitaminem E probíhá deplece velmi pomalu. Pokles plazmatických hladin na hodnoty spojené s deficitem může trvat rok i déle a neurologické projevy se mohou manifestovat až po mnoha letech trvání deficitu. U kojenců a dětí s hepatobiliární insuficiencí, jejichž zásoby vitaminu E ještě nejsou plně vytvořeny, dochází k deficitu podstatně rychleji.

Klinické projevy deficitu odrážejí primárně oxidační poškození buněčných membrán při nedostatečné antioxidační ochraně.

- **Hematologické postižení:** Postižení erytrocytů se projevuje hemolytickou anémií, která je zvláště výrazná u nedonošených novorozenců a kojenců s nízkými zásobami vitaminu E a omezenou antioxidační kapacitou.
- **Neuromuskulární degenerace:** Postižení neurálních a svalových membrán se klinicky projevuje jako cerebelární ataxie, svalová slabost, periferní neuropatie, porucha propriocepce a snížení šlachových reflexů. Tyto příznaky jsou charakteristické také pro AVED. V některých případech byla popsána také retinopatie s poruchou zraku.

Toxicita vitaminu E

Ve srovnání s ostatními lipofilními vitaminy je vitamin E považován za relativně málo toxický a obecně patří mezi vitaminy s nejvyšší bezpečnostní tolerancí. Přestože se jedná o vitamin rozpustný v tucích, nevyvolává za běžných podmínek typickou hypervitaminózu s akumulací v játrech a dalšími projevy, která je charakteristická například pro vitamin A.

Vitamin E má ve srovnání s vitaminy A a D relativně nízkou akutní toxicitu. Při vysokém dlouhodobém příjmu však může narušovat krevní srážlivost a zvyšovat riziko krvácení, zejména u osob užívajících antikoagulantia nebo antiagregancia. Mechanismus souvisí mimo jiné s interferencí s vitamin K-dependentními procesy. EFSA stanovuje pro dospělé UL 300 mg α -tokoferolu/den. Dlouhodobá vysokodávková suplementace bez jasné klinické indikace proto u zdravé populace není doporučována.

V amerických doporučeních DRI (vydávaných dřívějším Institute of Medicine, dnes National Academy of Medicine – NAM) je tolerovatelný horní příjem stanoven výrazně výše, na 1000 mg α -tokoferolu denně. Tato hodnota však vychází z odlišného hodnoticího rámce a vztahuje se především na suplementační formy α -tokoferolu. Některé studie s vysokými dávkami neprokázaly klasické toxické projevy, současně však byly u suplementace ve vysokých dávkách popsány signály zvýšeného rizika krvácení, hemoragické cévní mozkové příhody nebo jiné nežádoucí účinky v rizikových populacích.

Při dlouhodobé suplementaci vitaminem E v dávkách řádu gramů denně se mohou objevit nespecifické obtíže, jako je únava, svalová slabost nebo gastrointestinální potíže. Zvláštní opatrnost je nutná u kojenců, zejména nedonošených, kteří mohou být vůči vyšším dávkám citlivější.

I při absenci klasické toxicity je třeba zdůraznit, že nadměrná suplementace vitaminem E může nepříznivě ovlivňovat metabolismus dalších lipofilních vitaminů. Vysoké dávky vitaminu E mohou interferovat s vitaminem K-dependentními mechanismy krevního srážení a zvyšovat riziko krvácení, zejména při současné antikoagulační léčbě. Z těchto důvodů není u zdravé populace doložen přínos dlouhodobé suplementace vitaminem E ve vysokých dávkách bez specifické klinické indikace.

5.1.4. Vitamin K

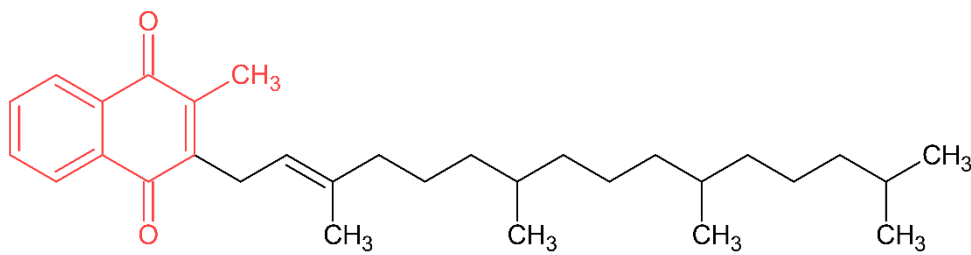
Vitamin K byl rozpoznán jako biologicky významná látka již ve 30. letech 20. století a představuje skupinu přirozeně se vyskytujících i synteticky připravených derivátů 2-methyl-1,4-naftochinonu. Základem všech forem vitaminu K je 2-methyl-1,4-naftochinonové jádro, zatímco jednotlivé formy se liší charakterem postranního řetězce v poloze 3. U přirozených forem vitaminu K je v této poloze navázán hydrofobní izoprenoidní postranní řetězec různé délky a stupně nasycení. Syntetický derivát menadion, označovaný také jako vitamin K₃, tento postranní řetězec neobsahuje. Přehled chemických struktur hlavních forem vitaminu K je uveden na obrázku 5.9.

Přirozenou rostlinnou formou vitaminu K je vitamin K₁, označovaný jako fylochinon nebo fytomenadion, který obsahuje ftylový postranní řetězec. Tato forma je syntetizována rostlinami a je typicky přítomna v zelené listové zelenině.

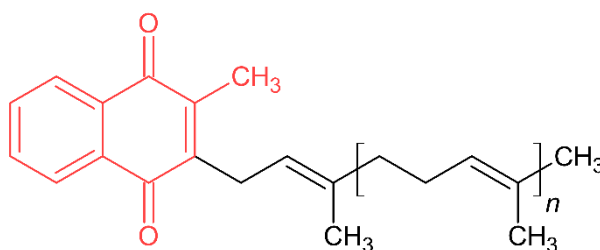
Druhou skupinu přirozených forem tvoří menachinony, souhrnně označované jako vitamin K₂ (MK-n). Tyto formy jsou produkovány bakteriemi, včetně bakterií střevní mikrobioty, a vyskytují se také ve fermentovaných potravinách a v některých potravinách živočišného původu. Vyznačují se nenasyceným polyizoprenoidním postranním řetězcem. Jednotlivé menachinony se označují podle počtu izoprenoidních jednotek v postranním řetězci, například MK-4, MK-7 nebo MK-9, přičemž biologická aktivita těchto sloučenin je podmíněna *all-trans* konfigurací dvojných vazeb v postranním řetězci.

Vedle přirozených forem existují také syntetické deriváty vitaminu K, mezi něž patří především menadion, označovaný jako vitamin K₃, a jeho další chemické modifikace. Tyto látky vycházejí ze základní struktury 2-methyl-1,4-naftochinonu a historicky byly využívány zejména ve farmaceutických, experimentálních a veterinárních aplikacích. V humánní výživě

se menadion již běžně nepoužívá, protože vykazuje odlišný metabolismus a horší bezpečnostní profil než přirozené formy K₁ a K₂. Ve vysokých dávkách může zejména u novorozenců vyvolat hemolytickou anémii a hyperbilirubinémii v souvislosti s oxidačním stresem a vyčerpáním redukční kapacity glutathionového systému.



Vitamin K₁



Vitamin K₂

Obrázek 5.9: Chemická struktura forem vitaminu K

Absorpce a transport vitaminu K

Vstřebávání jednotlivých forem vitaminu K se liší podle jejich chemické struktury, potravinové matrice a přítomnosti lipidů v trávenině. Vstřebávání fylochinonu (vitamin K₁) je závislé na přítomnosti žlučových kyselin a tvorbě smíšených micel, přičemž se na něm podílejí také transportní proteiny enterocytů, zejména NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1). K absorpci dochází zejména v tenkém střevu, přičemž jejunum představuje hlavní místo vstřebávání. Účinnost absorpce je vyšší při současné konzumaci tuku. Fylochinon přijímaný z listové zeleniny je vzhledem k vazbě na membrány chloroplastů méně biologicky dostupný než fylochinon přítomný v oleji nebo v doplňcích stravy.

Menachinony (vitamin K₂) přijímané potravou se vstřebávají podobně jako ostatní lipofilní látky, tedy převážně v tenkém střevě za účasti žlučových kyselin, pankreatických enzymů a chylomikronového transportu. Delší postranní řetězec některých menachinonů, například MK-7, ovlivňuje jejich transport, tkáňovou distribuci i biologický poločas, který je u forem s dlouhým řetězcem výrazně delší než u fylochinonu. Menachinony syntetizované střevní mikrobiotou vznikají převážně v distálních úsecích střeva. Jejich skutečný příspěvek ke stavu

vitaminu K u člověka zůstává omezený a obtížně kvantifikovatelný. Bakteriálně produkované formy jsou totiž vázány v bakteriálních membránách, z nichž je jejich uvolnění a následná absorpce obtížně prokazatelná.

Po vstupu do enterocytů je vitamin K zabudován do chylomikronů, které jsou transportovány lymfatickým oběhem a vstupují do systémové cirkulace. Při odbourávání chylomikronových zbytků přechází vitamin K do hepatocytů, kde může být dále metabolizován a inkorporován do lipoproteinů VLDL zajišťujících jeho distribuci do periferních tkání. Část vitaminu K cirkuluje také v lipoproteinových frakcích LDL a HDL. Na regulaci intracelulárního množství vitaminu K se podílejí také membránové transportní systémy zajišťující jeho vylučování (efflux).

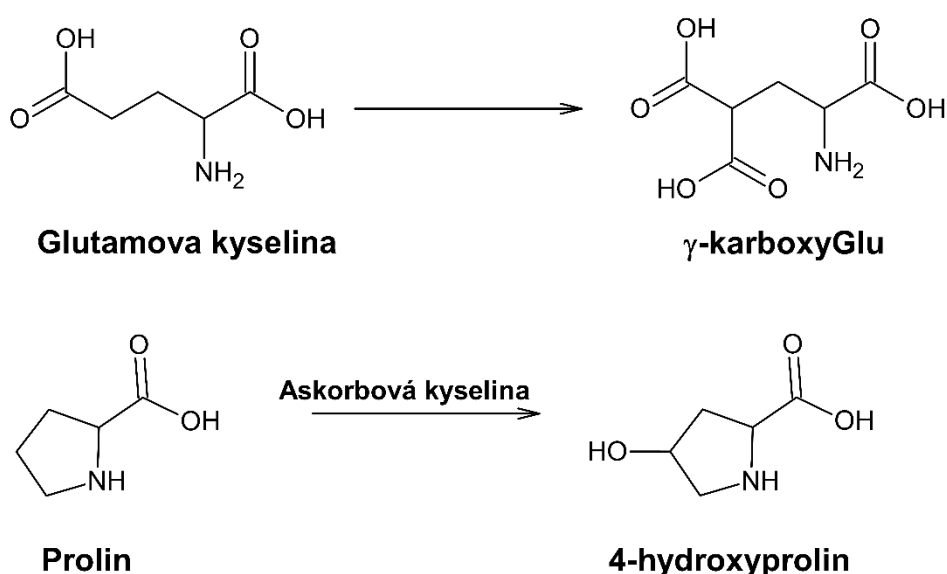
Plazmatická koncentrace fylochinonu se obvykle pohybuje v rozmezí přibližně 0,14–1,17 ng/ml. Výrazně však kolísá podle aktuálního příjmu vitaminu K, příjmu tuku a koncentrace plazmatických lipidů, z tohoto důvodu plazmatická hladina neodráží spolehlivě dlouhodobé zásoby. Celkové zásoby vitaminu K v organismu jsou relativně malé a mají rychlý obrat. V játrech je fylochinon zastoupen jen v nízkém množství, zatímco některé menachinony se zde mohou udržovat déle a tvořit významnější část jaterního vitaminu K.

Menachinony přitom vykazují v játrech podstatně pomalejší obrat než fylochinon, což umožňuje jejich výrazně vyšší akumulaci. Klasické studie ukazují, že zásoby vitaminu K v jaterní tkáni tvoří z větší části menachinony a fylochinon je zastoupen jen v malém množství. Tento rozdíl odráží odlišný metabolismus, tkáňovou distribuci a biologický poločas jednotlivých forem.

Funkce vitaminu K

Po dlouhou dobu byla biologická role vitaminu K spojována především s koagulačními procesy. Pozdější výzkum ukázal, že se vitamin K prostřednictvím vitamin K-dependentních proteinů uplatňuje také v dalších fyziologických procesech, zejména v metabolismu kostní tkáně a v regulaci kalcifikace měkkých tkání a cévní stěny. Společným mechanismem jeho působení je **posttranslační γ -karboxylace glutamátových zbytků v cílových proteinech**. Nejlépe etablovanou fyziologickou funkcí vitaminu K je jeho úloha v krevní srážlivosti. Vitamin K-dependentní proteiny se však podílejí také na metabolismu kostní tkáně, zejména prostřednictvím osteokalcinu, a na regulaci patologické kalcifikace měkkých tkání prostřednictvím matrix Gla proteinu (MGP). Tyto mechanismy jsou dobře doloženy, jejich klinický význam ve vztahu ke zvýšenému příjmu nebo suplementaci vitaminem K však není stejně jednoznačně prokázán jako jeho úloha v koagulaci.

Podíl vitamínu K na krevní srážlivosti spočívá v aktivaci skupiny vitamínu K-dependentních koagulačních proteinů. Mezi ně patří protrombin, tedy koagulační faktor II, dále faktory VII, IX a X a také antikoagulační proteiny C a S. Mechanismus účinku vitamínu K spočívá v tom, že jeho redukovaná forma, hydrochinon, slouží jako kofaktor enzymu vitamin K-dependentní γ -glutamylkarboxylázy. Tento enzym katalyzuje posttranslační karboxylaci glutamátových zbytků v N-terminální Gla doméně cílových proteinů, čímž vzniká γ -karboxyglutamová kyselina, tedy Gla (Obr. 5.10). Přítomnost Gla zbytků umožňuje chelataci iontů Ca^{2+} , jejichž prostřednictvím se koagulační proteiny elektrostaticky vážou na záporně nabitě fosfolipidové povrchy aktivovaných trombocytů a dalších buněk, což je nezbytné pro efektivní průběh krevního srážení.



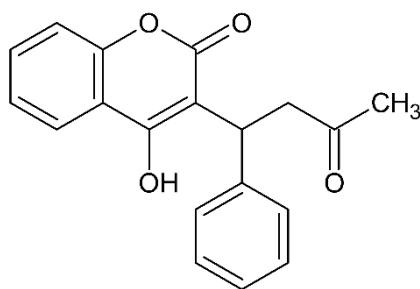
Obrázek 5.10: Posttranslační karboxylace glutamové kyseliny na Gla a hydroxylace prolinu

Protrombin, tedy koagulační faktor II, cirkuluje v krvi jako neaktivní zymogen a je aktivován na trombin. Trombin následně štěpí fibrinogen na fibrin, aktivuje další koagulační faktory a patří také mezi významné aktivátory trombocytů. Kromě protrombinu jsou na vitamínu K závislé také koagulační faktory VII, IX a X. Ústřední postavení ve společné části koagulační kaskády má faktor X, protože jeho aktivovaná forma, faktor Xa, se podílí na přeměně protrombinu na trombin v rámci protrombinázového komplexu za účasti faktoru Va, Ca^{2+} a fosfolipidového povrchu.

Vitamin K-dependentní faktory se uplatňují v několika částech koagulačního systému. Klíčovým společným krokem je aktivace faktoru X, jehož aktivovaná forma Xa se podílí na tvorbě trombinu a následně fibrinu. Významnou roli v regulaci tohoto procesu hrají vitamin K-dependentní proteiny C a S, které naopak vykazují antikoagulační aktivitu. Aktivovaný protein

C v komplexu s proteinem S enzymaticky inaktivuje kofaktory Va a VIIa, čímž představuje zásadní zpětnou vazbu, která tlumí nadměrnou koagulaci. Správná homeostáza celého systému je proto úzce závislá na dostatečném a kontinuálním zásobení organismu vitaminem K.

Warfarin inhibuje vitamin K epoxidreduktázu VKORC1 a tím omezuje regeneraci redukované, biologicky aktivní formy vitaminu K. Výsledkem je snížená γ -karboxylace vitamin K-dependentních koagulačních faktorů II, VII, IX a X a proteinů C a S. Tyto nedostatečně karboxylované proteiny jsou sice vylučovány do oběhu, ale mají výrazně sníženou biologickou aktivitu. Warfarin (Obr. 5.11) tak vytváří funkční nedostatek vitaminu K na úrovni intracelulárního cyklu vitaminu K. Vzhledem k rozdílným poločasům jednotlivých faktorů může na začátku léčby nejprve klesat hladina proteinu C, zatímco pokles protrombinu nastupuje pomaleji, což může přechodně zvýšit riziko paradoxních trombóz, než se plně rozvine antikoagulační účinek.



Warfarin

Obrázek 5.11: Chemická struktura warfarinu

Účast vitaminu K na tvorbě kostí: Stejný mechanismus posttranslační karboxylace zbytků glutamové kyseliny se uplatňuje také při remodelaci a tvorbě kostní tkáně. Vznik γ -karboxyglutamové kyseliny (Gla) je klíčový pro biologickou aktivaci osteokalcinu, proteinu tvořícího významnou část nekolagenních proteinů kostní matrix. Na tvorbě kostní matrix se souběžně podílí také vitamin C jako kofaktor hydroxylace prolinu a lysinu při syntéze kolagenu. Dalším významným regulačním faktorem je kalcitriol, tedy aktivní forma vitaminu D, který stimuluje expresi genu pro osteokalcin a jeho syntézu v osteoblastech.

Funkcí plně karboxylovaného osteokalcinu je vazba iontů Ca^{2+} prostřednictvím zbytků Gla a následná interakce s hydroxyapatitem, hlavní minerální složkou kostní tkáně. Nedostatečná karboxylace osteokalcinu vede ke zvýšenému podílu jeho nekarboxylované formy, označované jako ucOC (z angl. undercarboxylated osteocalcin), která má nižší schopnost interagovat s minerální složkou kosti. To může nepříznivě ovlivňovat mineralizaci, kvalitu kostní matrix a mechanickou odolnost kostní tkáně.

Cyklus vitamínu K

Posttranslační γ -karboxylace zbytků glutamové kyseliny probíhá v endoplazmatickém retikulu buněk, které syntetizují vitamin K-dependentní proteiny. V játrech se tímto způsobem aktivují zejména koagulační faktory, zatímco v kostní a chrupavčité tkáni se karboxylace uplatňuje při aktivaci osteokalcinu a dalších proteinů s Gla zbytky. Enzym γ -glutamylkarboxyláza závislá na vitaminu K je integrálním proteinem endoplazmatického retikula a katalyzuje přeměnu glutamátových zbytků cílových proteinů na γ -karboxyglutamovou kyselinu (Gla). Aby mohla tato reakce probíhat kontinuálně, je nezbytný soubor navazujících oxidačně-redukčních reakcí označovaný jako cyklus vitamínu K.

Biologicky aktivní formou vitamínu K je jeho redukovaná forma, tedy vitamin K hydrochinon (KH_2). V průběhu karboxylační reakce dochází k oxidaci hydrochinonu na vitamin K 2,3-epoxid. Tato oxidace je funkčně spřažena s karboxylací glutamátových zbytků cílových proteinů, mezi něž patří mimo jiné protrombin. Jeho nedostatečně karboxylovaná forma, označovaná jako des- γ -karboxyprotrombin, neboli PIVKA-II, má výrazně sníženou biologickou aktivitu, protože není schopna účinně vázat ionty Ca^{2+} ani se asociovat s membránovými fosfolipidovými povrchy aktivovaných buněk.

Aby mohl vitamin K opětovně působit jako kofaktor, musí být jeho epoxidová forma regenerována zpět na redukovaný hydrochinon. Tento proces zahrnuje dva hlavní redukční kroky. Nejprve je vitamin K 2,3-epoxid redukován na chinonovou formu vitamínu K působením enzymového komplexu vitamin K epoxidreduktázy, jehož klíčovou katalytickou složkou je VKORC1. Tento krok je hlavním cílem účinku warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií, které inhibují VKORC1 a tím omezují regeneraci aktivní formy vitamínu K.

V dalším kroku je chinonová forma vitamínu K dále redukována na aktivní hydrochinon (KH_2). Na této redukci se podílejí VKORC1 a také další redukční enzymové systémy, z nichž některé jsou méně citlivé nebo rezistentní vůči warfarinu. Proto lze účinek antagonistů vitamínu K za určitých klinických okolností částečně korigovat podáním vitamínu K_1 , přičemž obnovu koagulačních faktorů vyžaduje jejich nová syntéza. Nejde však o okamžitý účinek, protože závisí na syntéze nových koagulačních proteinů.

Cyklus vitamínu K je kritickým homeostatickým mechanismem. Jeho narušení, například působením warfarinu, malabsorpcí tuků nebo nedostatečným příjmem vitamínu K, vede ke snížené γ -karboxylaci vitaminu K-dependentních proteinů a ke vzniku proteinů se sníženou biologickou aktivitou. Klinicky se tento stav projevuje především poruchou krevní srážlivosti, typicky prodloužením protrombinového času, a při dlouhodobém deficitu může nepříznivě ovlivnit také metabolismus kostní tkáně a regulaci kalcifikace cévní stěny.

Doporučený denní příjem vitamínu K

Podle EFSA jsou referenční hodnoty příjmu vitamínu K stanoveny jako adekvátní příjem (AI). Tato hodnota je odvozena primárně pro fylochinon a odpovídá přibližně 1 µg/kg tělesné hmotnosti denně. Pro dospělé muže i ženy je při referenční tělesné hmotnosti stanovena jednotná hodnota 70 µg/den. U těhotných a kojících žen se tato hodnota neliší od běžné dospělé populace, protože dostupná data neprokazují specificky vyšší potřebu vitamínu K v těchto obdobích.

Jednotlivé formy vitamínu K se liší biologickým poločasem, transportem a tkáňovou distribucí. Fylochinon (vitamin K₁) má relativně krátký plazmatický poločas a jeho hladina výrazně kolísá v závislosti na aktuálním příjmu a rychlém vychytávání játry. Naproti tomu některé dlouhořetězcové menachinony, zejména MK-7 (obsažený ve fermentovaných potravinách, jako je japonské nattō), jsou v plazmě transportovány v lipoproteinových frakcích LDL a HDL. Díky tomu vykazují výrazně pomalejší plazmatickou clearance a vedou k dlouhodobě stabilnějším a vyšším koncentracím v cirkulaci. Tyto farmakokinetické rozdíly však EFSA do současných referenčních hodnot nezahrnuje, protože důkazy zatím neumožňují spolehlivě definovat odlišné nutriční požadavky pro fylochinon a jednotlivé menachinony.

EFSA pro vitamin K nestanovuje tolerovatelný horní příjem (UL). Důvodem je nedostatek toxikologických dat a skutečnost, že u zdravé populace nebyly při vysokém dietárním příjmu přirozených forem vitamínu K prokázány klinicky významné nežádoucí účinky. Významnou klinickou výjimku však představují pacienti léčení antagonisty vitamínu K (např. warfarinem). U těchto osob může náhlá změna příjmu vitamínu K (např. výrazná změna konzumace potravin bohatých na vitamin K) narušit stabilitu antikoagulační léčby a vychýlit hodnoty INR (International Normalized Ratio). Pro tyto pacienty je proto klíčový konzistentní a vyvážený dietární příjem.

Nedostatek a toxicita vitamínu K

Na rozdíl od ostatních lipofilních vitaminů se vitamin K v lidském organismu neukládá ve větším množství. Jeho zásoby v tkáních jsou relativně malé a dochází k jeho průběžným ztrátám močí a stolicí, což teoreticky vytváří předpoklady pro rychlejší vznik deficitu. V praxi je však nedostatek vitamínu K u zdravé dospělé populace vzácný, protože tento vitamin je běžnou součástí stravy a určité množství menachinonů je produkováno také střevní mikrobiotou. Význam mikrobiální syntézy pro celkové zásobení organismu je však variabilní a obtížné kvantifikovat.

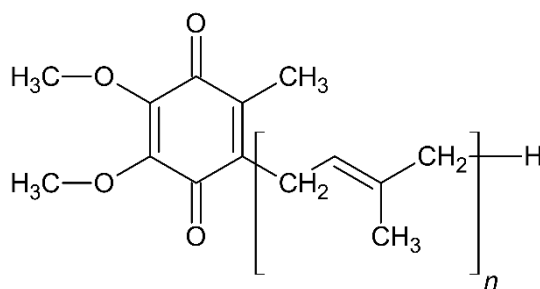
Riziko nedostatku se může zvýšit ve specifických situacích, zejména při dlouhodobém užívání širokospektrých antibiotik, která narušují střevní mikrobiotu, zejména pokud se současně uplatňuje nízký příjem nebo porucha absorpce vitamínu K. Zvýšené riziko vzniká také při poruchách trávení a vstřebávání tuků, například u onemocnění jater, žlučových cest nebo pankreatu. Klinicky významný deficit se proto objevuje především při kombinaci více rizikových faktorů.

Zcela odlišná situace nastává u novorozenců a malých kojenců, kteří představují nejrizikovější skupinu z hlediska deficitu vitamínu K. Vitamin K špatně prochází placentou, a proto mají novorozenci po narození velmi nízké zásoby. Současně je jejich střevní mikrobiota v prvních týdnech života teprve ve vývoji a její příspěvek k zásobení vitaminem K je omezený. Dalším rizikovým faktorem je skutečnost, že mateřské mléko obsahuje pouze malé množství vitamínu K. Tyto okolnosti mohou vést k poruše krevní srážlivosti a ke vzniku krvácivého onemocnění z nedostatku vitamínu K, označovaného jako VKDB (Vitamin K Deficiency Bleeding), dříve nazývaného hemoragickou chorobou novorozenců. Z tohoto důvodu je v klinické praxi standardem profylaktické podávání vitamínu K novorozencům po narození.

Z hlediska toxicity je vitamin K považován za málo toxický, pokud je přijímán v přirozených formách, tedy jako fylochinon (K_1) nebo menachinony (K_2). Klinicky významné nežádoucí účinky byly historicky spojovány především se syntetickým menadionem (vitamin K_3), který se v humánní výživě běžně nepoužívá.

5.1.5. Ubichinony

Ubichinony (Obr. 5.12) jsou skupinou strukturně příbuzných lipofilních sloučenin vitaminové povahy.



Ubichinon

Obrázek 5.12: Chemická struktura ubichinonu

Ubichinony jsou v potravinách přítomny především jako koenzym Q10, přičemž jejich obsah se významně liší podle typu potravy, obsahu lipidů a metabolické aktivity příslušné tkáně. Nejvyšší koncentrace se nacházejí v živočišných tkáních s vysokou energetickou

nárocností, zejména v srdci, játrech, ledvinách a kosterní svalovině. Z běžně konzumovaných potravin proto patří mezi významné zdroje především hovězí, vepřové a drůbeží maso a vnitřnosti.

Relativně dobrým zdrojem koenzymu Q10 jsou také tučné ryby, zejména sardinky, makrela, losos a tuňák. Nižší množství se nachází ve vejcích a mléčných výrobcích. Z rostlinných zdrojů lze uvést především rostlinné oleje, ořechy, semena, sóju, luštěniny a některé druhy zeleniny, například brokolici, květák nebo špenát. Ve srovnání s živočišnými zdroji je však obsah koenzymu Q10 v rostlinných potravinách obvykle nižší.

Vzhledem k lipofilní povaze koenzymu Q10 je jeho vstřebávání závislé na přítomnosti tuků ve stravě a na normálním průběhu trávení a absorpce lipidů. Potraviny s vyšším obsahem tuku nebo konzumace zdrojů koenzymu Q10 společně s tukem mohou proto zlepšit jeho biologickou dostupnost. Naopak poruchy trávení a vstřebávání lipidů mohou snižovat biologickou dostupnost CoQ10.

Dietární příjem koenzymu Q10 je za běžných podmínek pouze doplňkovým zdrojem, protože lidský organismus je schopen koenzym Q10 syntetizovat endogenně. Tato syntéza probíhá zejména v tkáních s vysokými energetickými nároky, přičemž její účinnost může klesat s věkem nebo být ovlivněna některými léčivými, zejména statiny.

V lidském organismu je tato skupina zastoupena především koenzymem Q10 (CoQ10), přičemž číslo v označení udává počet izoprenoidních jednotek v postranním řetězci. CoQ10 se neřadí mezi esenciální vitaminy, protože lidské buňky jsou schopny jeho endogenní syntézy. Hydrofobní izoprenoidní řetězec vzniká v mevalonátové dráze, která je společná také se syntézou cholesterolu, zatímco benzochinonové jádro je odvozeno převážně z tyrosinu. Tkáňové koncentrace CoQ10 se mohou s věkem snižovat a mohou být ovlivněny také některými patologickými stavy.

Ústřední biologickou úlohou CoQ10 je přenos elektronů a protonů ve vnitřní membráně mitochondrie. Díky své lipofilní struktuře difunduje v lipidové dvojvrstvě a přenáší redukční ekvivalenty z komplexu I, tedy NADH-dehydrogenázy, z komplexu II, tedy sukcinátdehydrogenázy, a také z dalších mitochondriálních dehydrogenáz, například glycerol-3-fosfátdehydrogenázy nebo elektron-transferujícího flavoproteinového systému, který přijímá elektrony mimo jiné z enzymů β -oxidace mastných kyselin. Elektrony jsou následně předávány na komplex III, označovaný jako ubichinol-cytochrom c oxidoreduktáza. Tento přenos probíhá prostřednictvím mechanismu označovaného jako Q-cyklus, během něhož se podílí na tvorbě protonového gradientu přes vnitřní mitochondriální membránu. Vzniklý protonový gradient je bezprostředním zdrojem energie pro syntézu ATP prostřednictvím ATP-syntázy.

Mimo dýchací řetězec se CoQ10 uplatňuje také v dalších buněčných membránách a v plazmatických lipoproteinech, zejména LDL. Existuje ve třech redoxních stavech:

- **Ubichinon** – plně oxidovaná forma,
- **Semichinon** – radikálový meziprodukt,
- **Ubichinol** – plně redukováná forma.

Redukovaný ubichinol patří mezi významné endogenní lipofilní antioxidanty. Chrání membránové fosfolipidy a lipoproteinové částice před peroxidací a v rámci propojeného antioxidačního systému se také podílí na regeneraci tokoferoxylového radikálu zpět na α -tokoferol. Tím přispívá k udržení antioxidační ochrany biologických membrán.

Suplementace CoQ10 má prokázaný terapeutický význam zejména u primárního deficitu CoQ10 způsobeného mutacemi v genech jeho biosyntézy, například v genech COQ2 nebo COQ6. U těchto pacientů může včasná substituce CoQ10 ve farmakologických dávkách významně ovlivnit průběh neurologického, svalového nebo renálního postižení. U sekundárních mitochondriálních myopatií se CoQ10 může používat jako součást podpůrné terapie, často v kombinaci s dalšími látkami ovlivňujícími energetický metabolismus, například levokarnitinem nebo vitaminy skupiny B. Účinnost této podpůrné léčby je však proměnlivá.

V oblasti kardiovaskulárních onemocnění byl CoQ10 zkoumán především u pacientů se srdečním selháním. Některé intervenční studie, včetně studie Q-SYMBIO, popsaly možný příznivý účinek dlouhodobé suplementace CoQ10 v dávce 300 mg/den na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortalitu. Také některé meta-analýzy popisují mírné zlepšení funkčních parametrů levé komory. Tyto výsledky však nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné CoQ10 považovat za náhradu standardní farmakoterapie srdečního selhání. Případné využití má proto charakter doplňkové terapie u vybraných pacientů.

CoQ10 je rovněž zkoumán jako doplňková možnost profylaxe migrény. Dostupná data naznačují, že suplementace může u části dospělých pacientů snížit frekvenci migrenózních záchvatů a případně i jejich délku nebo intenzitu. Předpokládaným mechanismem je ovlivnění mitochondriální energetiky a oxidačně-redukční homeostázy, které se podílejí na patofyziologii migrény. U dětí a dospívajících jsou výsledky méně konzistentní a vyžadují další ověření.

V běžné klinické praxi se často diskutuje vztah mezi CoQ10 a léčbou statiny. Statiny inhibují HMG-CoA reduktázu, čímž snižují tvorbu mevalonátu, který je prekurzorem nejen cholesterolu, ale také izoprenoidního řetězce CoQ10. Výsledkem může být pokles koncentrace CoQ10 v plazmě a/nebo svalové tkáni. Přestože byl tento pokles uváděn do souvislosti se svalovými obtížemi asociovanými s léčbou statiny, klinické studie a meta-analýzy neprokázaly

jednoznačný kauzální vztah mezi poklesem CoQ10 a tíží myopatie. Dostupné důkazy nepodporují rutinní suplementaci CoQ10 u všech pacientů léčených statiny. Její přínos u pacientů se statin-associated muscle symptoms zůstává nejistý.

5.2. Hydrofilní vitaminy

Hydrofilní vitaminy tvoří početnější a strukturně heterogennější skupinu látek než vitaminy rozpustné v tucích. Patří sem především vitaminy skupiny B, souhrnně označované jako B-komplex, a askorbová kyselina, tedy vitamin C.

Pro většinu hydrofilních vitaminů je charakteristická jejich úzká vazba na enzymové reakce látkového metabolismu. Uplatňují se zejména jako prekurzory koenzymů nebo jako součásti enzymových kofaktorů zapojených do metabolismu sacharidů, lipidů, proteinů i ethanolu. Aktivní forma vitaminu se v organismu často liší od původní formy přijaté potravou, protože původní forma často vyžaduje metabolickou přeměnu, například fosforylaci nebo navázání na nukleotidovou strukturu. Po této metabolické přeměně se příslušná forma vitaminu může uplatnit jako součást koenzymových nebo jiných enzymových systémů.

Jednotlivé hydrofilní vitaminy se však významně liší svým biologickým účinkem. Některé se přímo účastní centrálního energetického metabolismu, například jako prekurzory koenzymů NAD⁺, FAD nebo koenzymu A. Jiné se uplatňují především v biosyntetických a regulačních procesech. Vitamin C funguje jako kofaktor řady enzymů katalyzujících hydroxylační reakce, mimo jiné při syntéze kolagenu a karnitinu. Folát (vitamin B₉) a vitamin B₁₂ jsou zásadní pro metabolismus jednouhlíkových sloučenin, syntézu nukleotidů a methylační reakce. Společným rysem celé skupiny tedy není totožná metabolická funkce, ale především skutečnost, že tyto vitaminy často umožňují průběh specifických enzymových reakcí.

Význam hydrofilních vitaminů však nepokrývá pouze jejich klasická koenzymová funkce. Některé z nich se také podílejí na regulaci genové exprese, buněčné signalizaci a epigenetických procesech. Příkladem je vztah metabolismu niacinu (vitamin B₃) k hladinám NAD⁺, které ovlivňují aktivitu sirtuinů. Tyto mechanismy ukazují, že hydrofilní vitaminy mohou ovlivňovat nejen okamžitý metabolický tok, ale také dlouhodobější regulační procesy v buňce.

Absorpce a tkáňová distribuce hydrofilních vitaminů nejsou založeny pouze na prosté difuzi. Pro řadu z nich byly popsány specifické, satureovatelné transportní systémy, které zajišťují jejich vstřebávání ve střevě, přenos přes buněčné membrány a distribuci do cílových tkání. Poruchy těchto transportérů mohou vést k vrozeným nebo získaným deficitům i při dostatečném příjmu vitaminu z potravy. Přehled hlavních transportních systémů pro jednotlivé vitaminy je uveden v tabulce 5.6.

Tabulka 5.6: Vybrané hydrofilní vitaminy a jejich transportní systémy

Vitamin	Název transportéru	Zkratka transportéru	Hlavní lokalizace a poznámka
Vitamin C			
Ascorbová kyselina	Sodíkově závislý transportér pro askorbát	SVCT1, SVCT2	SVCT1: apikální membrána enterocytů a ledviny; významný pro intestinální absorpci a renální reabsorpci. SVCT2: široce exprimován v periferních tkáních; významný pro buněčný příjem askorbátu, včetně nervového systému
Dehydroaskorbová kyselina	Glukózové transportéry	GLUT1, GLUT3, GLUT4	Transport DHA facilitovanou difúzí; konkrétní zastoupení závisí na typu buňky. V lidských erythrocytech je významný zejména GLUT1.
Vitaminy skupiny B			
Thiamin (B ₁)	Thiaminové transportéry	THTR1, THTR2	THTR1: apikální i bazolaterální membrána enterocytů; významná role zejména při bazolaterálním transportu. THTR2: převážně apikální membrána enterocytů; významný pro vstup thiaminu ze střevního lumen.
Riboflavin (B ₂)	Riboflavinové transportéry	RFVT1, RFVT2, RFVT3	RFVT3: hlavní apikální transportér riboflavinu v tenkém střevě. RFVT1: především bazolaterální transport v absorpčním epitelu. RFVT2: významný zejména pro distribuci riboflavinu do některých tkání, především nervového systému.
Folát (B ₉)	Protonově spřažený transportér pro folát	PCFT	Hlavní přenašeč pro absorpci folátu v duodenu a jejunu (optimum při kyselém pH).
	Redukovaný folátový přenašeč	RFC1	Široce exprimovaný transportér redukováných folátů aktivní zejména při neutrálním pH; má význam především pro buněčný transport a tkáňovou distribuci folátů.
Biotin (B ₇)	Sodíkově závislý multivitaminový transportér	SMVT	Apikální membrána enterocytů. Zajišťuje kotransport s ionty Na ⁺
Pantothenová kyselina (B ₅)			Sdílení transportéru umožňuje kompetici mezi jeho substráty, zejména při vyšších koncentracích

Tabulka shrnuje vybrané transportní systémy zajišťující absorpci hydrofilních vitaminů. Většina patří do rodiny SLC proteinů a vyznačuje se satureovatelnou kinetikou — účinnost vstřebávání proto s rostoucí dávkou klesá. Transportéry mají klinický význam zejména z hlediska geneticky podmíněných poruch transportu (například mutace THTR2 u thiaminu), kompetice mezi substráty sdílejícími stejný nosič (SMVT) a pH-závislé absorpce (PCFT pro folát). Detailní znalost zkratk není cílem výuky.

Ve srovnání s lipofilními vitaminy mají hydrofilní vitaminy obecně menší tendenci k dlouhodobé akumulaci v organismu a jejich nadbytek je často eliminován močí. Toto pravidlo však není absolutní; významnou výjimkou je vitamin B12, jehož jaterní zásoby mohou pokrýt

potřebu organismu po několik let. Také nižší tendence k akumulaci neznamena automaticky absenci toxicity. Při dlouhodobém vysokém příjmu se mohou objevit specifické nežádoucí účinky, například senzorická neuropatie při nadměrném příjmu vitamínu B6 nebo vazodilatační reakce typu „flush“ a hepatotoxicita při vysokých dávkách niacinu.

5.2.1. Vitamin C

Askorbová kyselina, známá jako vitamin C, patří k nejznámějším a nejdiskutovanějším vitaminům. Její deficit způsobuje historicky významné nutriční onemocnění označované jako skorbut neboli kurděje. Skorbut představoval po staletí závažný problém zejména u námořníků během dlouhých plaveb, kdy byl příjem čerstvého ovoce a zeleniny velmi omezený. Těžký nedostatek vitamínu C vedl k únavě, krvácivým projevům, poruchám hojení ran a v pokročilých případech až k úmrtí.

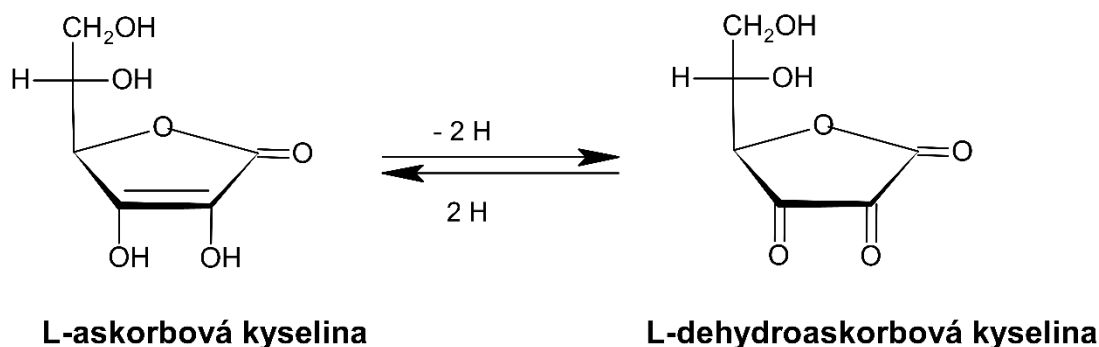
Zásadní obrat v chápání prevence a léčby skorbutu přinesl britský lékař James Lind, který v roce 1747 provedl jeden z prvních známých srovnávacích klinických experimentů u námořníků trpících skorbutem. Ukázal, že podávání citrusových plodů, zejména citronů a pomerančů, vede k výraznému zlepšení stavu nemocných. Výsledky publikoval v roce 1753 ve spise „A Treatise of the Scurvy“.

Samotná účinná látka byla izolována ve 20. století Albertem Szent-Györgyim, který ji původně označil jako hexuronovou kyselinu. Později bylo prokázáno, že jde o antiskorbutický faktor, tedy vitamin C. Významným zdrojem pro jeho izolaci se staly také maďarské papriky. Chemická struktura vitamínu C byla objasněna ve spolupráci s dalšími chemiky, zejména Normanem Haworthem. Albert Szent-Györgyi obdržel za své práce Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství v roce 1937.

Z chemického hlediska je askorbová kyselina sloučeninou biosynteticky odvozenou od glukózy. Organismy schopné její syntézy přeměňují glukózu přes glukuronát a L-gulonolakton na askorbovou kyselinu, přičemž klíčovým enzymem této dráhy je L-gulonolaktonoxidáza. Člověk tento enzym postrádá, a proto je odkázán na exogenní příjem vitamínu C z potravy. Neschopnost syntetizovat vitamin C je typická také u některých dalších živočišných druhů, například u vyšších primátů, morčat, některých netopýrů a některých ryb. Naproti tomu řada jiných živočichů, například krysy nebo drůbež, si vitamin C dokáže syntetizovat.

Biochemicky je vitamin C charakteristický schopností reverzibilně přijímat a odevzdávat elektrony a protony. Redukovanou formou je L-askorbová kyselina, oxidovanou formou je L-dehydroaskorbová kyselina (Obr. 5.13). Redoxní přeměna askorbátu na dehydroaskorbát je za fyziologických podmínek reverzibilní a v buňkách se na ní podílejí mimo jiné glutathion

a enzym dehydroaskorbátreduktáza. Dehydroaskorbová kyselina si zachovává vitaminovou aktivitu, protože může být v buňkách enzymaticky zpětně přeměněna na L-askorbovou kyselinu. Vzájemná konverze obou forem tvoří základ antioxidačních vlastností vitamínu C, které se využívají také v potravinářství, kde askorbová kyselina slouží jako antioxidant a stabilizační látka.



Obrázek 5.13: Redoxní systém vitamínu C

Přeměna L-askorbové kyseliny na L-dehydroaskorbovou kyselinu.

Molekula askorbové kyseliny obsahuje centra asymetrie, což umožňuje existenci stereoizomerů. Z hlediska výživy člověka je fyziologicky účinná především L-askorbová kyselina. Další oxidací dehydroaskorbové kyseliny vzniká 2,3-diketogulonová kyselina, která již nemá vitaminovou aktivitu. Struktura vitamínu C umožňuje také vznik některých derivátů, z nichž některé si mohou zachovat biologickou účinnost.

Askorbová kyselina je termolabilní látka, která je velmi dobře rozpustná ve vodě. Je citlivá na alkalické prostředí, světlo, kyslík a přítomnost kovových iontů, zejména mědi a železa, které urychlují její oxidaci a ztrátu biologické aktivity. V kyselém a redukčním prostředí je naopak relativně stabilní.

Zdroje vitamínu C v potravinách

Vitamin C je ve významném množství zastoupen především v čerstvém ovoci a zelenině. Mezi významné zdroje patří zejména citrusové plody, kiwi, jahody, papája, mango, černý rybíz a některé druhy melounů. Ze zeleniny mají vysoký obsah vitamínu C především červené a zelené papriky, brokolice, růžičková kapusta, květák, hlávkové zelí a další brukvovitá zelenina. Přehled vybraných potravin a jejich obsahu vitamínu C je uveden v tabulce 5.7.

Je však důležité mít na paměti, že askorbová kyselina je značně citlivá na technologické zpracování, kulinární úpravu i nevhodné skladování. Ke ztrátám dochází zejména působením kyslíku, světla, vyšší teploty a vyluhováním do vody při vaření. Například při běžném vaření brambor může dojít k významnému poklesu původního obsahu vitamínu C v závislosti na

způsobu přípravy, délce vaření a míře kontaktu s vodou. Přesto mohou brambory v běžných českých podmínkách představovat významný zdroj vitamínu C, protože jsou často konzumovány a ve větším množství.

Výrazné ztráty vitamínu C mohou nastat také při skladování čerstvé zeleniny, zejména při pokojové teplotě. Listová zelenina, například špenát, je na tyto ztráty zvláště citlivá, protože má vysoký obsah vody, velkou povrchovou plochu a rychle podléhá metabolickým změnám po sklizni.

Významnými zdroji vitamínu C jsou proto zejména čerstvé ovoce a zelenina konzumované bez tepelné úpravy nebo po šetrném zpracování. U tepelně upravovaných potravin lze ztráty vitamínu C omezit šetrnou přípravou, například krátkým vařením v malém množství vody, vařením v páře nebo konzumací bezprostředně po přípravě.

Tabulka 5.7: Potravinové zdroje vitamínu C

Potravina	Vitamin C (mg/100 g)	% PRI – muži	% PRI – ženy
Kiwi	71	65	75
Pomeranč	62	56	65
Grep	40	36	42
Citron	51	46	54
Černý rybíz	177	161	186
Rakytník	450	409	474
Jablka	10	9	11
Červená paprika	160	145	168
Zelená paprika	117	106	123
Brokolice	81	74	85
Růžičková kapusta	129	117	136
Hlávkové zelí	47	43	49
Kysané zelí	20	18	21
Květák	64	58	67
Kedluben	63	57	66
Špenát	57	52	60
Chřest	20	18	21
Mango	37	34	39
Papája	80	73	84
Banán plantýn	17	15	18
Banán	11	10	12

Tabulka uvádí obsah vitamínu C ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z německé databáze BLS.

Pro hodnocení příjmu vitamínu C se podle EFSA používá referenční hodnota PRI, tedy Population Reference Intake. Pro dospělé muže činí PRI 110 mg/den a pro dospělé ženy 95 mg/den. Tyto hodnoty jsou odvozeny z průměrné potřeby, která odpovídá přibližně 90 mg/den u mužů a 80 mg/den u žen, a zohledňují variabilitu potřeby v populaci. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl referenčního příjmu pokrytý konzumací 100 g dané potraviny.

Skutečný obsah vitamínu C v potravinách je významně ovlivněn čerstvostí suroviny, stupněm zralosti, podmínkami skladování, technologickým zpracováním a kulinární úpravou. Vitamin C je citlivý k oxidaci, zejména za přítomnosti iontů mědi a železa, a zároveň podléhá tepelným ztrátám. Při vaření se jeho obsah může snižovat také vyluhováním do vody, protože askorbová kyselina je dobře rozpustná ve vodě.

Absorpce vitamínu C

Vitamin C se v gastrointestinálním traktu vstřebává ve formě askorbové kyseliny i ve formě její oxidované formy, dehydroaskorbové kyseliny. Hlavním mechanismem absorpce askorbátu v tenkém střevě je sodíkově závislý transport zprostředkovaný transportérem SVCT1, který je lokalizován na apikální membráně enterocytů. Tento transport je poháněn elektrochemickým gradientem sodných iontů, který udržuje činnost Na^+/K^+ -ATPázy. Při fyziologickém příjmu je SVCT1 hlavním determinantem absorpční kapacity, při vysokém příjmu dochází k jeho saturaci transportu a poklesu frakční absorpce.

Účinnost absorpce vitamínu C je při běžném dietárním příjmu vysoká. S rostoucí dávkou však v důsledku saturace střevního transportu klesá frakční absorpce a současně se zvyšuje renální exkrece askorbátu, zejména v důsledku saturace jeho tubulární reabsorpce. Plazmatická koncentrace askorbátu je proto poměrně přísně regulována a vysoké dávky vitamínu C nevedou k úměrnému zvýšení jeho plazmatických ani tkáňových koncentrací.

Účinnost absorpce vitamínu C je při běžném dietárním příjmu vysoká. Při vyšších dávkách se transportní systém postupně sytí a frakční absorpce postupně klesá. Biologická dostupnost tak s rostoucí dávkou výrazně klesá. Současně se zvyšuje renální vylučování, protože plazmatická koncentrace askorbátu je poměrně přísně regulována. Současně se při vyšších plazmatických koncentracích zvyšuje renální exkrece v důsledku saturace tubulární reabsorpce askorbátu. Z těchto důvodů megadávky vitamínu C nevedou k úměrnému zvýšení jeho plazmatických ani tkáňových koncentrací.

Vitamin C se v organismu distribuuje nerovnoměrně. Nejvyšší koncentrace se nacházejí v nadledvinách a hypofýze (30–50 mg/100 g tkáně), dále v leukocytech, očích a centrální nervové soustavě. Mozek udržuje vysoké koncentrace askorbátu i při sníženém celkovém příjmu, což odráží jeho význam pro ochranu nervové tkáně před oxidačním stresem a pro neurochemické procesy.

Transport vitamínu C do centrální nervové soustavy probíhá regulovaně. Klíčovou roli hraje chorioideální plexus, jehož epitelové buňky exprimují transportér SVCT2 a aktivně přenášejí askorbát do mozkomíšního moku, odkud se distribuuje do nervové tkáně. Dehydroaskorbová kyselina může být do CNS transportována také přes hematoencefalickou bariéru prostřednictvím transportérů GLUT a následně intracelulárně redukována.

V nervové tkáni se uplatňuje funkční recyklace vitamínu C mezi gliovými buňkami a neurony. Astrocyty mohou vylučovat dehydroaskorbovou kyselinu, redukovat ji zpět na askorbát a uvolňovat ji do extracelulárního prostoru. Neurony aktivně přijímají askorbát

prostřednictvím SVCT2. Tento mechanismus přispívá k udržení trvale vysokých koncentrací vitamínu C v nervové tkáni a podporuje její antioxidační ochranu.

Funkce vitamínu C

Vitamin C působí v organismu jako nezbytný kofaktor řady enzymatických reakcí, zejména při hydroxylaci. Jednou z jeho nejvýznamnějších funkcí je účast na syntéze kolagenu, kde je nezbytný pro aktivitu prolylhydroxylázy a lysylhydroxylázy, tedy enzymů odpovědných za posttranslační hydroxylaci prolinových a lysinových zbytků nově syntetizovaných kolagenních řetězců.

Kolagen je nejhojnější protein lidského těla a tvoří základ pojivových tkání, šlach, kostí, chrupavek, kůže, cévní stěny i rohovky. Jeho primární struktura se vyznačuje pravidelně se opakujícím motivem Gly-X-Y, kde každý třetí zbytek tvoří glycin a pozice X a Y jsou často obsazeny prolinem nebo hydroxyprolinem. Prolin a hydroxyprolin představují po glycinu významně zastoupené aminokyseliny kolagenu, přičemž hydroxylovaná forma prolinu zásadně přispívá ke stabilitě trojitě šroubovice. Hydroxylace lysinu na hydroxylysin umožňuje následné glykosylační úpravy a podílí se na tvorbě meziřetězcových vazeb důležitých pro mechanickou pevnost kolagenních vláken.

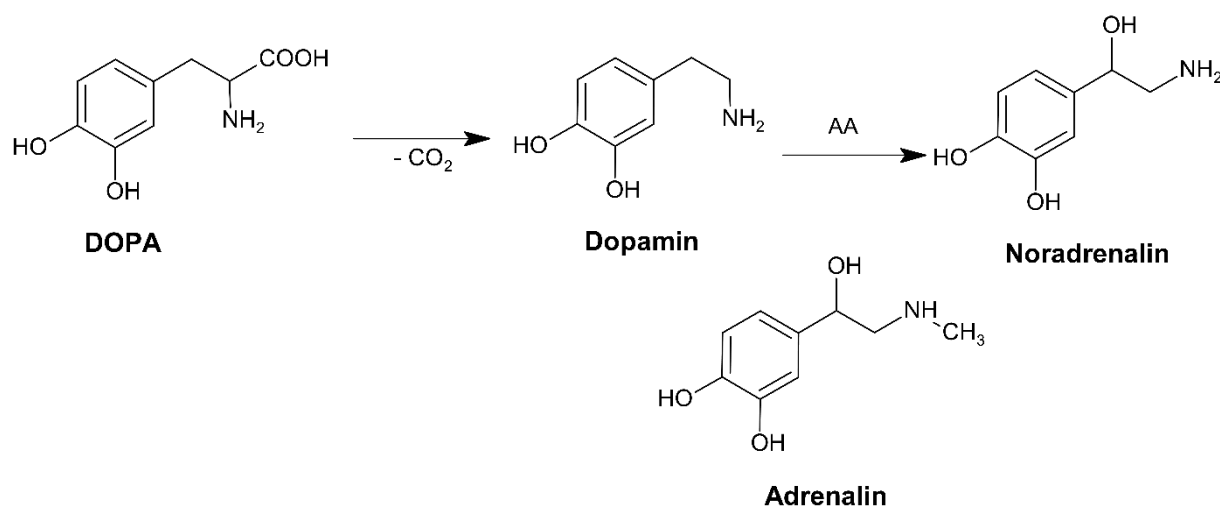
Enzymy prolylhydroxyláza a lysylhydroxyláza vyžadují jako kofaktor dvojmocné železo. Vitamin C pomáhá udržovat železo v aktivním redukovaném stavu Fe^{2+} , který je nezbytný pro katalytickou aktivitu těchto hydroxyláz. Bez dostatečné dostupnosti vitamínu C dochází k inaktivaci těchto enzymů a ke snížení hydroxylace kolagenních prekurzorů. Výsledkem je méně stabilní kolagen s porušenou strukturou, což se klinicky projevuje poruchami hojení ran, krvácivostí dásní, petechiemi a celkovou křehkostí pojivové tkáně typickými pro skorbut. Porucha syntézy kolagenu při deficitu vitamínu C se proto výrazně projevuje také zpomaleným hojením ran.

Vitamin C podporuje také vstřebávání nehemového železa v trávicím traktu redukcí Fe^{3+} na lépe vstřebatelné Fe^{2+} a tvorbou rozpustných komplexů se železem, které zvyšují jeho biologickou dostupnost. Při běžném i mírně zvýšeném příjmu vitamínu C nehrozí u zdravých osob riziko nadbytečné akumulace železa, zvýšená opatrnost je namístě u jedinců s poruchami metabolismu železa, například u hereditární hemochromatózy.

V rámci energetického metabolismu je vitamin C nezbytný pro dvě hydroxylační reakce při biosyntéze karnitinu. Enzymy trimethyllysine hydroxyláza a 4-butyrobetain hydroxyláza využívají železo jako kofaktor a vitamin C jako preferovaný reduktant analogicky ke

kolagenním hydroxylázám. Karnitin je nezbytný pro transport mastných kyselin s dlouhým řetězcem přes vnitřní mitochondriální membránu, kde následně probíhá jejich β -oxidace.

Askorbová kyselina se uplatňuje také v metabolismu aromatických aminokyselin a neurotransmiterů. Nepřímo může podporovat aktivitu fenylalaninhydroxylázy, tyrosinhydroxylázy a tryptofanhydroxylázy tím, že přispívá k udržování tetrahydrobiopterinu (BH_4) v redukovaném, funkčním stavu. BH_4 je nezbytným kofaktorem těchto enzymů, které katalyzují přeměnu fenylalaninu na tyrosin, tyrosinu na L-DOPA a tryptofanu na 5-hydroxytryptofan. Přímá a dobře etablovaná role vitaminu C se uplatňuje při reakci katalyzované dopamin- β -hydroxylázou, která převádí dopamin na noradrenalin (Obr. 5.14). Tento měď-dependentní enzym využívá askorbát jako donor redukčních ekvivalentů nezbytných pro udržení katalyticky aktivního stavu mědi. Vysoká koncentrace vitaminu C v nadledvinách souvisí mimo jiné s intenzivní syntézou katecholaminů v této tkáni.



Obrázek 5.14: Biosyntéza katecholaminů z DOPA

Přeměna DOPA na dopamin, noradrenalin a adrenalin. Vitamin C se uplatňuje jako redukční činidlo výhradně v reakci katalyzované dopamin- β -hydroxylázou při přeměně dopaminu na noradrenalin. Syntéza adrenalinu z noradrenalinu probíhá N-methylací a nezávisí na vitaminu C.

Mimo kofaktorové působení je vitamin C účinným antioxidantem ve vodném prostředí buněk a extracelulárních tekutin. Podílí se na vychytávání reaktivních forem kyslíku, zejména $(\text{O}_2^{\bullet-})^-$, $\bullet\text{OH}$, a spolupracuje s glutathionem a vitaminem E. Regeneraci tokoferoxylového radikálu zpět na aktivní α -tokoferol pomáhá udržovat antioxidační ochranu biologických membrán a lipoproteinových částic. Tento mechanismus může nepřímo přispívat ke snížení oxidativního poškození LDL, přičemž klinický přínos suplementace vitaminem C při prevenci aterosklerózy dosud nebyl jednoznačně prokázán.

Doporučený příjem vitamínu C

EFSA stanovuje doporučený příjem vitamínu C formou PRI. Referenční hodnoty jsou odvozeny na základě množství vitamínu C potřebného k udržení adekvátní plazmatické koncentrace askorbátu, kterou EFSA vymezuje přibližně na úrovni 50 $\mu\text{mol/l}$. Tato cílová hodnota vychází z poznatků o farmakokinetice vitamínu C, zejména z popisu nelineárního vztahu mezi příjmem vitamínu C a jeho plazmatickými koncentracemi. Při příjmu v rozmezí dietárních dávek se plazmatické koncentrace zvyšují přibližně lineárně, zatímco při vyšších příjmech dochází k nasycení absorpčních a renálních reabsorpčních mechanismů. Ustálení plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně při příjmech v rozmezí 200 až 400 mg/den.

U dospělých osob činí PRI vitamínu C 110 mg/den pro muže a 95 mg/den pro ženy. Tyto hodnoty jsou vyšší než referenční hodnoty amerického systému DRI/IOM. Průměrná fyziologická potřeba (AR) je u mužů odhadována na 90 mg/den a u žen na 80 mg/den. Rozdíl mezi AR a PRI odráží meziindividuální variabilitu v požadavcích na vitamin C, přičemž EFSA pracuje s odhadovaným koeficientem variace 10 %.

V období těhotenství se doporučený příjem zvyšuje na 105 mg/den, což odráží zvýšené nároky spojené s vývojem plodu a růstem mateřských tkání. Výraznější nárůst nastává během laktace, kdy EFSA doporučuje příjem 155 mg/den, aby byly kompenzovány ztráty vitamínu C vylučovaného do mateřského mléka.

U dětí a dospívajících se hodnoty PRI postupně zvyšují s věkem od přibližně 20 mg/den u dětí ve věku 1 až 3 roky po 100 mg/den u chlapců a 90 mg/den u dívek ve věku 15 až 17 let. Pro kojence ve věku 7 až 11 měsíců EFSA zachovává hodnotu 20 mg/den odvozenou z dřívějšího stanoviska. U kojenců do šesti měsíců je příjem vitamínu C za fyziologických okolností zajišťován mateřským mlékem nebo kojeneckou výživou.

Z klinického hlediska jsou za hypovitaminózu C považovány plazmatické koncentrace askorbátu pod přibližně 23 $\mu\text{mol/l}$ a za deficienci hodnoty pod 11 $\mu\text{mol/l}$, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem klinických projevů skorbutu.

Specifickou skupinu představují kuřáci, u nichž jsou prokazatelně zvýšeny oxidační stres a urychlený metabolismus askorbátu, což vede k nižším plazmatickým koncentracím vitamínu C. EFSA pro tuto skupinu nestanovuje specifické navýšení příjmu. Americká doporučení DRI/IOM doporučují kuřákům navýšit denní příjem o 35 mg oproti nekuřákům, tedy přibližně na 125 mg/den u mužů a 110 mg/den u žen. Toto doporučení vychází z odhadů zvýšeného obrátu askorbátu v důsledku chronického oxidačního stresu způsobeného kouřením tabáku.

Deficit vitamínu C

Nedostatek vitamínu C vede k rozvoji kurdějí. V ekonomicky vyspělých zemích se dnes jedná o onemocnění, které se vyskytuje jen výjimečně; v některých částech světa se však může objevovat i nadále. Onemocnění je charakterizováno závažnými poruchami pojivové tkáně v důsledku narušené syntézy kolagenu. Klinický obraz zahrnuje únavu, apatii, bolesti kloubů a svalů, poruchy hojení ran, krvácení z dásní a drobná bodová krvácení pod kůží. V důsledku oslabení pojivových struktur dochází ke zvýšené křehkosti kapilár, což vede ke snadnému vzniku petechií, ekchymóz a modřin i při minimálním mechanickém podráždění.

Typickým kožním projevem skorbutu jsou perifolikulární hyperkeratóza a krvácení v okolí vlasových folikulů, často doprovázené charakteristickým zkroucením vlasů do tvaru vývrtky. Krvácivé projevy se mohou objevovat také v dásních, svalech, kostech, trávicím traktu a ledvinách. V těžkých případech může docházet k uvolňování a následné ztrátě zubů. Narušená integrita tkáně a porucha hojení ran zároveň zvyšují náchylnost k infekcím. Deficit vitamínu C může přispívat také k rozvoji anémie, a to v důsledku kombinace opakovaných krevních ztrát a sníženého vstřebávání nehemového železa ve střevě.

U kojenců a malých dětí může deficit vitamínu C vést k poruchám růstu a osifikace kostí, extrémní bolestivosti končetin a subperiostálnímu krvácení. Tento klinický obraz se označuje jako Möllerova-Barlowova choroba. Děti mohou být výrazně dráždivé, odmítat pohyb nebo zaujímat úlevovou polohu dolních končetin. Typickým projevem kojeneckého skorbutu může být tzv. skorbutický růženec, tedy bolestivé zduření kostochondrálních spojení žeber v důsledku subperiostálního krvácení.

U mírnějších forem nedostatku se mohou objevovat nespecifické obtíže, jako jsou únava, slabost, nechutenství, bolesti připomínající revmatické obtíže, nažloutlé zbarvení kůže a změny nálady a psychického stavu. Ty mohou souviset nejen s celkovým zhoršením stavu organismu, ale také s úlohou vitamínu C v metabolismu karnitinu a neurotransmiterů.

Z hlediska prevence klinických příznaků skorbutu postačuje relativně nízký příjem vitamínu C. Velmi nízký příjem, řádově kolem 10 mg vitamínu C denně, může postačovat k prevenci manifestního skorbutu, nikoli však k optimálnímu nutričnímu zásobení. Referenční příjem stanovený EFSA je však vyšší a činí 110 mg/den pro dospělé muže a 95 mg/den pro dospělé ženy. Tyto hodnoty zajišťují nejen prevenci klinického deficitu, ale také udržení adekvátních plazmatických koncentrací askorbátu.

Přesto se může vyskytnout u osob se závažnou sociální deprivací, chronickým alkoholismem, poruchami příjmu potravy, jednostrannou nebo dlouhodobě nevyváženou stravou, malabsorpcí nebo u pacientů s výrazně omezeným příjmem ovoce a zeleniny.

Toxicita vitaminu C

Vitamin C patří k nejčastěji užívaným doplňkům stravy. V průběhu desetiletí mu byla prisuzována preventivní i terapeutická účinnost při běžném nachlazení i při závažných onemocněních, včetně nádorových chorob. Podávání vitaminu C v gramových dávkách bylo popularizováno mimo jiné Linusem Paulingem. Současné poznatky však ukazují, že pravidelná suplementace vitaminem C u běžné populace nesnižuje výskyt nachlazení, i když může mírně zkrátit jeho trvání. Určitý preventivní efekt byl popsán především u osob vystavených krátkodobé intenzivní fyzické zátěži a extrémním podmínkám. Podání vitaminu C až po začátku příznaků nachlazení nevede k jednoznačnému zkrácení průběhu onemocnění.

Vitamin C má obecně nízkou toxicitu, protože jeho nadbytek je při běžné funkci ledvin účinně vylučován močí. Při vysokých dávkách však dochází k nasycení střevní absorpce i renální reabsorpce a nevstřebaný askorbát může působit osmoticky ve střevě. Nejčastějšími nežádoucími účinky vysokého příjmu jsou proto gastrointestinální obtíže, zejména průjem, nauzea, bolesti břicha a křeče. Americký systém DRI stanovuje tolerovatelný horní příjem vitaminu C u dospělých na 2000 mg/den. EFSA pro vitamin C nestanovila tolerovatelný horní příjem (UL), protože dostupná data neumožnila spolehlivě určit dávkově-závislý práh nežádoucích účinků. Dostupné údaje však naznačují, že doplňkové dávky přibližně do 1 g/den jsou u většiny zdravých dospělých obvykle dobře tolerovány, zatímco při vyšších dávkách roste především riziko gastrointestinálních obtíží.

Vysoký příjem vitaminu C může zvyšovat vylučování oxalátů močí, protože askorbát se může částečně metabolizovat na oxalát. U zdravých osob není vztah mezi suplementací vitaminem C a tvorbou ledvinových kamenů jednoznačný, zvýšená opatrnost je však namístě u jedinců s onemocněním ledvin, opakovanou urolitiázou nebo preexistující hyperoxalurií. Protože askorbová kyselina podporuje vstřebávání nehemového železa, mohou vysoké dávky představovat riziko i u osob s poruchami metabolismu železa, zejména u hereditární hemochromatózy.

Vitamin C může při vysokých koncentracích interferovat s některými laboratorními metodami, například se stanovením glukózy nebo okultního krvácení, v závislosti na použité analytické metodě. U pacientů podstupujících onkologickou léčbu je vhodné vysokodávkovou suplementaci vitaminem C posuzovat individuálně s ohledem na typ léčby, dávku, způsob podání a klinický stav pacienta.

Zvláštní pozornost vyžaduje podávání farmakologických dávek vitaminu C, zejména vysokodávková intravenózní aplikace, u osob s deficitem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD). Při dosažení velmi vysokých plazmatických koncentrací může vitamin C vykazovat

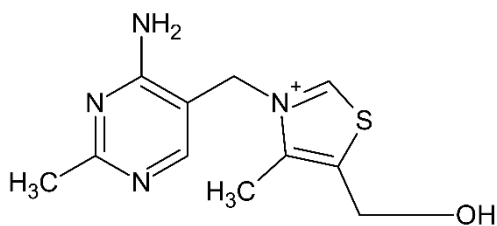
prooxidační účinky spojené s tvorbou peroxidu vodíku. Erytrocyty osob s deficitem G6PD mají omezenou schopnost tvorby NADPH potřebného pro udržování glutathionu v redukovaném stavu, a jsou proto citlivější k oxidačnímu poškození, které může vést až k akutní hemolýze. Toto riziko se týká především farmakologického vysokodávkového podávání vitamínu C a nelze je vztahovat na běžný dietární příjem nebo standardní perorální suplementaci.

5.2.2. Vitamin B₁ – thiamin

Nezbytnost thiaminu (vitamin B₁) pro lidské zdraví byla objasněna na přelomu 19. a 20. století v souvislosti s onemocněním beri-beri, které se často vyskytovalo v oblastech s vysokou spotřebou leštěné rýže. Významný podíl na rozpoznání jeho nutriční příčiny měl nizozemský lékař Christiaan Eijkman, který během působení v tehdejších Nizozemských východních Indiích pozoroval onemocnění podobné beri-beri u kuřat krmených leštěnou rýží. Po zařazení neloupané rýže nebo rýžových otrub do krmiva se klinické projevy zmírnily nebo zcela ustoupily. Tyto poznatky ukázaly, že při odstraňování povrchových vrstev rýžového zrna dochází ke ztrátě látek rozpustných ve vodě, nezbytných pro normální funkci organismu.

Na tyto práce navázaly další experimentální a epidemiologické studie, které potvrdily vztah mezi jednostrannou stravou založenou na leštěné rýži a rozvojem beri-beri. Aktivní látka byla následně izolována a zařazena mezi první známé vitaminy. Chemická struktura thiaminu byla objasněna ve 30. letech 20. století a následně byla umožněna i jeho syntetická příprava.

Strukturně se thiamin (Obr. 5.15) skládá ze dvou hlavních částí, pyrimidinového jádra a thiazolového kruhu, které jsou vzájemně propojeny methylenovým můstkem. Molekula thiaminu je citlivá na některé chemické a enzymové vlivy, včetně působení siřičitanů a thiaminázy, které mohou vést k její inaktivaci. Thiaminázy se přirozeně vyskytují v některých syrových sladkovodních i mořských rybách, měkkýších a také v některých rostlinách, zejména v kapradinách, například v hasivce orličí. Část thiaminázové aktivity u ryb může souviset také s bakteriemi přítomnými v jejich trávicím traktu. Thiaminázy jsou zpravidla tepelně labilní a při běžné tepelné úpravě potravin se inaktivují, takže riziko destrukce thiaminu se týká především konzumace syrových nebo nedostatečně tepelně upravených potravin. Konzumace potravin s vysokou aktivitou thiaminázy může při nevhodně složené stravě přispívat k rozvoji deficitu thiaminu.



Vitamín B₁

Obrázek 5.15: Chemická struktura thiaminu

Biologickou účinnost thiaminu mohou významně ovlivňovat změny v jeho chemické struktuře. Některé syntetické deriváty působí jako antivitaminy, protože narušují metabolické využití thiaminu nebo soutěží s jeho aktivními formami. Mezi nejznámější patří oxythiamin a pyrithiamin. Oxythiamin vzniká náhradou aminoskupiny hydroxylovou skupinou a může inhibovat enzymové reakce závislé na thiaminu. Pyrithiamin je strukturní analog thiaminu, který narušuje jeho metabolismus, zejména v nervové tkáni, a v experimentálních modelech vyvolává neurologické projevy deficitu. Tyto antivitaminové deriváty mají především experimentální význam, zatímco v běžné výživě jsou důležitější přirozené faktory snižující dostupnost thiaminu, zejména thiaminázy a některé polyfenolické látky obsažené například v čaji nebo kávě, které mohou thiamin chemicky oxidovat na biologicky neaktivní formy.

Dietární zdroje thiaminu

Hlavními dietárními zdroji thiaminu jsou především potraviny s vyšším obsahem obilných obalových vrstev, živočišné produkty a některé luštěniny. Významným zdrojem je zejména vepřové maso, dále celozrnné obiloviny, obohacené a fortifikované cereálie, játra, drůbež, ryby, vejce, brambory, luštěniny, ořechy, tmavě zelená listová zelenina, pivovarské kvasnice a pšeničné klíčky (Tab. 5.8).

V potravinách rostlinného původu se thiamin vyskytuje převážně ve volné formě. Naproti tomu v živočišných produktech je přítomen převážně ve fosforylovaných formách. Přibližně 80 % thiaminu zde tvoří thiamindifosfát (TDP), označovaný také jako thiaminpyrofosfát (TPP), zatímco zbytek připadá na thiaminmonofosfát (TMP) a thiamintrifosfát (TTP). Tyto fosforylované formy jsou v trávicím traktu hydrolyzovány na volný thiamin, který je následně absorbován.

V technologické praxi se thiamin ve formě volné báze využívá pouze omezeně kvůli jeho nižší stabilitě. Pro fortifikaci potravin a výrobu doplňků stravy se používají zejména thiamin hydrochlorid a thiamin mononitrát. Volba konkrétní formy závisí na vlastnostech potravinové

matrice: thiamin hydrochlorid je díky vyšší rozpustnosti vhodný například pro kapalně systémy, zatímco méně hygroskopický thiamin mononitrát se často používá v suchých výrobcích.

Tabulka 5.8: Potravinové zdroje thiaminu

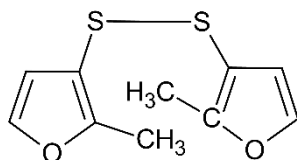
Potravina	Thiamin (mg/100 g)
Vepřové maso (libové)	0,75
Vepřová játra	0,31
Hovězí maso	0,06
Drůbeží maso	0,09
Sumec (vařený)	0,06
Pivovarské kvasnice	7,00
Pšenice celozrnná	0,48
Hrách (dušený)	0,30
Lískový oříšek	0,46
Brambory vařené ve slupce	0,06
Pšeničné klíčky	2,20

Tabulka uvádí obsah thiaminu (vitaminu B₁) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve střeoevropském prostoru, vyjádřený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z německé databáze BLS.

Podle EFSA je potřeba thiaminu úzce vázána na energetický metabolismus, zejména na metabolismus sacharidů a větvených aminokyselin. Proto je doporučený příjem vyjadřován ve vztahu k energetickému příjmu, nikoli jako jednotná hodnota platná pro celou populaci. U thiaminu proto není vhodné uvádět procentuální pokrytí referenčního příjmu vztažené k 100 g potraviny, protože individuální potřeba stoupá s rostoucím energetickým obratem organismu.

Některé potraviny obsahují thiaminázy, enzymy schopné inaktivovat thiamin. Vyskytují se například v některých syrových rybách, měkkýších a některých rostlinách. Thiaminázy jsou zpravidla termolabilní a běžnou tepelnou úpravou se inaktivují. K dalším antithiaminovým faktorům patří některé fenolické sloučeniny, například tříslová a kávová kyselina, které mohou za určitých podmínek snižovat stabilitu nebo biologickou dostupnost thiaminu. V běžné pestré stravě je jejich význam pro vznik deficitu obvykle malý.

Specifickým příkladem technologického využití je přidavek thiaminu do masných výrobků, kde plní dvojí funkci. Vedle nutričního obohacení může při jeho degradaci vzniknout řada aromaticky aktivních sloučenin. Klíčovou roli zde hraje zejména bis(2-methyl-3-furyl)disulfid (Obr. 5.16), který se vyznačuje intenzivním masovým aroma již při velmi nízkých koncentracích a významně dotváří senzorický profil výrobků.



Bis(2-methyl-3-furyl)disulfid

Obrázek 5.16: Chemická struktura bis(2-methyl-3-furyl)disulfidu

Jak již bylo zmíněno, některé potraviny obsahují thiaminázy, enzymy schopné inaktivovat thiamin, například některé syrové ryby. Tyto enzymy jsou termolabilní, takže běžná tepelná úprava je účinně zneškodňuje. K dalším antithiaminovým faktorům patří určité fenolické

sloučeniny, zejména tříslová a kávová kyselina. Tyto látky jsou na rozdíl od thiamináz tepelně stabilní a vyskytují se například v kávě, čaji, betelových ořeších, růžičkové kapustě nebo borůvkách, kde mohou za určitých podmínek přispívat ke snižování stability nebo biologické dostupnosti thiaminu. V běžné pestré stravě však jejich význam pro vznik deficitu bývá zanedbatelný. Při nadměrné konzumaci však mohou některé z těchto látek nepříznivě ovlivnit biologickou dostupnost thiaminu.

Trávení a absorpce thiaminu

Thiamin přijatý potravou se vyskytuje ve volné formě i jako fosforylované deriváty. Před absorpcí musí být thiaminfosfáty v lumen tenkého střeva hydrolyzovány střevními fosfatázami na volný thiamin. Absorpce probíhá převážně v proximální části tenkého střeva, zejména v duodenu a jejunu.

Při obvyklém dietárním příjmu je vstřebávání thiaminu zajišťováno převážně transportním systémem s vysokou afinitou. Hlavní roli hrají transportéry THTR1 a THTR2, kódované geny SLC19A2 a SLC19A3. THTR2 se významně podílí na apikálním vstupu thiaminu do enterocytů, zatímco THTR1 se uplatňuje při transportu thiaminu v enterocytech i v dalších tkáních. Dříve byl popsán střevní transport thiaminu jako Na^+ nezávislý, saturovatelný a ovlivnitelný pH nebo protonovým gradientem. Novější údaje o SLC19A3 však ukazují, že přesný transportní mechanismus není dosud definitivně objasněn, proto oba thiaminové transportéry nelze jednoznačně označovat za thiamin/ H^+ antiportéry.

Při nízké dostupnosti thiaminu dochází k adaptivnímu zvýšení jeho absorpce v tenkém střevě. Tento mechanismus je spojen především se zvýšením exprese THTR2, nikoli THTR1. Regulace probíhá na transkripční úrovni prostřednictvím transkripčního faktoru SP1, který se váže na regulační oblast promotoru genu SLC19A3. Patogenní varianty SLC19A2 a SLC19A3 mohou způsobovat vzácné poruchy transportu thiaminu, které jsou podrobněji uvedeny v části věnované deficitu.

Kapacita saturovatelného transportu je omezená. Při vyšším příjmu thiaminu, zejména při dávkách výrazně převyšujících běžný dietární příjem, se proto více uplatňuje i pasivní difuze.

Biologická dostupnost thiaminu se zhoršuje při chronické konzumaci alkoholu. Alkohol snižuje střevní absorpci thiaminu narušením aktivního transportu přes membrány enterocytů a může ovlivňovat také jeho výstup z enterocytů do cirkulace. Přesný mechanismus závisí na experimentálním modelu, dávce alkoholu a hodnocené části střeva.

Transportér THTR2 (SLC19A3) může být cílem lékových interakcí. U řady léčiv byla experimentálně prokázána inhibice transportu thiaminu prostřednictvím SLC19A3; patří mezi

ně některá antidepresiva, antibiotika, antimalarika a protinádorová léčiva. Klinický význam se mezi jednotlivými léčivy výrazně liší. Dobře doloženým příkladem je inhibitor JAK2 fedratinib, u něhož byla inhibice SLC19A3 spojena s rizikem Wernickeovy encefalopatie.

Po vstupu do enterocytů může být část thiaminu fosforylována. Do cirkulace přecházejí především volný thiamin a thiaminmonofosfát. V krvi je přibližně 90 % thiaminu přítomno v krevních buňkách, zejména v erytrocytech, kde se nachází převážně jako TDP.

Metabolismus a funkce thiaminu

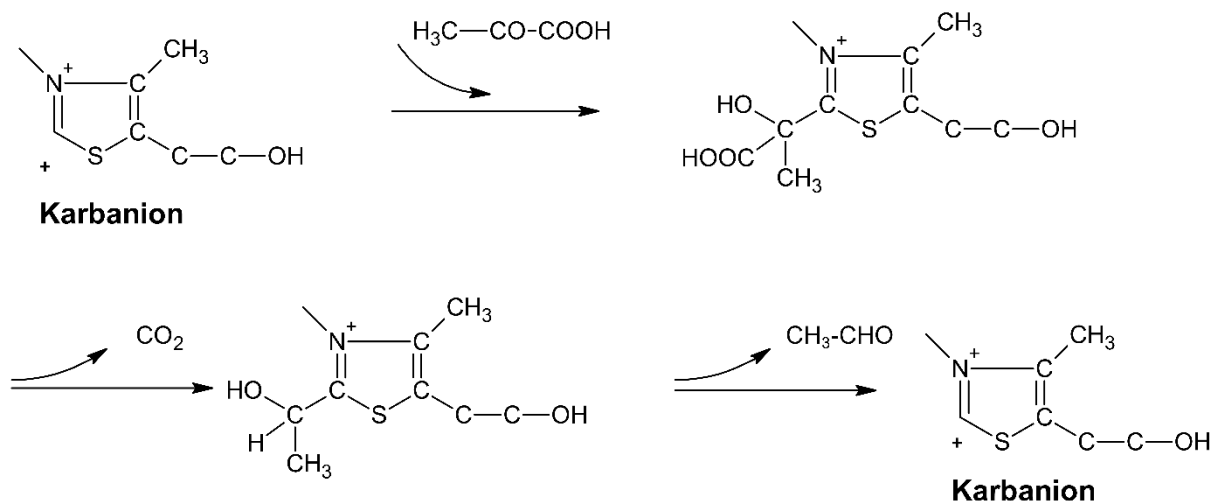
Celkové množství thiaminu v těle dospělého člověka činí přibližně 25 až 30 mg. Většina se nachází v tkáních s vysokou metabolickou aktivitou, zejména v kosterním svalstvu, srdci, mozku, játrech a ledvinách. Tato distribuce odpovídá významu thiaminu v intermediárním energetickém metabolismu, zejména v metabolismu sacharidů a rozvětvených aminokyselin.

Biologicky aktivní formou je TDP, který vzniká fosforylací thiaminu katalyzovanou thiamindifosfokinázou:



Pro aktivitu enzymu je nezbytné Mg^{2+} ; ATP je v reakci využíván ve formě komplexu MgATP, který slouží jako přímý substrát. Kromě TDP se v organismu vyskytují také volný thiamin, thiaminmonofosfát a v menším, tkáňově proměnlivém množství thiamintrifosfát (TTP), jehož fyziologická funkce není dosud plně objasněna.

Thiamindifosfát je nezbytným koenzymem několika multienzymových komplexů zapojených do intermediárního metabolismu. V mitochondriích se uplatňuje při oxidativní dekarboxylaci (Obr. 5.17) α -ketokyselin, zejména v pyruvátdehydrogenázovém komplexu, α -ketoglutarátdehydrogenázovém komplexu a dehydrogenázovém komplexu rozvětvených α -ketokyselin.

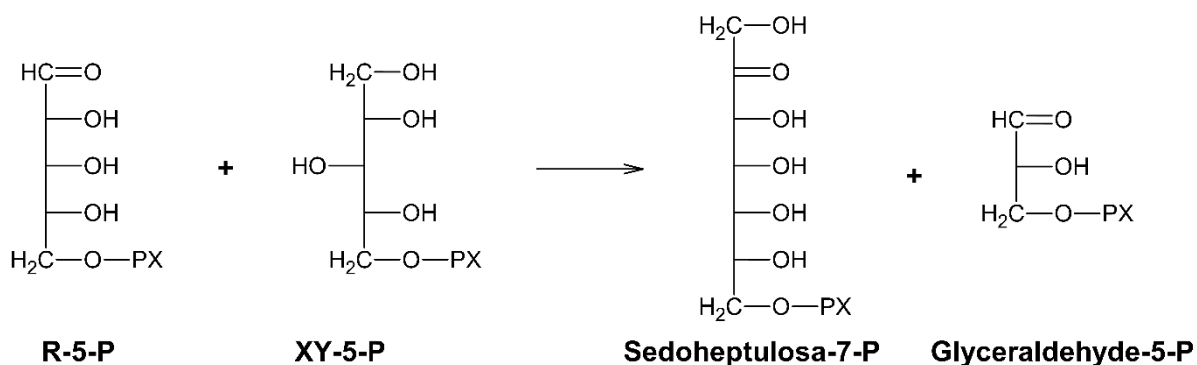


Obrázek 5.17: Mechanismus dekarboxylace α -ketokyseliny za účasti TDP/TPP

Pyruvátdehydrogenázový komplex katalyzuje přeměnu pyruvátu na acetyl-koenzym A. Tato reakce propojuje glykolýzu s citrátovým cyklem, protože acetyl-koenzym A následně vstupuje do citrátového cyklu. Kromě TDP jsou pro tuto reakci nezbytné také lipoamid, NAD^+ , flavinadenindinukleotid a koenzym A.

α -Ketoglutarátdehydrogenázový komplex katalyzuje obdobným mechanismem přeměnu α -ketoglutarátu na sukcinyl-koenzym A v citrátovém cyklu. V obou uvedených dehydrogenázových reakcích vzniká NADH, který následně vstupuje do dýchacího řetězce a přispívá k tvorbě ATP.

Pentózofosfátová dráha plní dvě hlavní funkce. Oxidační část generuje NADPH, který se využívá při antioxidační ochraně buněk a v řadě biosyntetických reakcí. Neoxidační část zprostředkovává přeměny sacharidových meziproduktů a propojuje pentózofosfátovou dráhu s glykolýzou. V této neoxidační části se uplatňuje transketoláza, jejímž nezbytným koenzymem je TDP. Transketoláza (Obr. 5.18) přenáší dvouuhlíkaté fragmenty mezi cukernými fosfáty a umožňuje flexibilní tvorbu ribóza-5-fosfátu jako prekursoru nukleotidů.



Obrázek 5.18: Transketolázová reakce v pentózofosfátové dráze katalyzovaná TDP/TPP

Genetická porucha komplexu BCKDH vede k onemocnění javorového sirupu (Maple Syrup Urine Disease, MSUD), při němž se hromadí rozvětvené aminokyseliny, zejména leucin, isoleucin a valin, a odpovídající α -ketokyseliny. Název onemocnění je odvozen od charakteristického sladkého zápachu moči a dalších tělních tekutin připomínajícího javorový sirup. Za tento zápach je odpovědná zejména sloučenina sotolon. Neléčené onemocnění může vést k těžké metabolické encefalopatii a poškození centrálního nervového systému.

Thiamin je důležitý také pro správnou funkci nervové tkáně. Tento význam je z velké části dán vysokou závislostí nervového systému na mitochondriální produkci ATP a úlohou TDP v energetickém metabolismu, avšak neurologická funkce thiaminu se zřejmě neomezuje pouze na bioenergetiku – zahrnuje také neurotransmisi, integritu myelinu a ochranu před oxidačním stresem. Některé práce navíc připisují TTP možnou roli v regulaci membránové excitability, zejména prostřednictvím vlivu na vodivost určitých iontových kanálů. Tato funkce je však méně jednoznačně prokázána než koenzymová úloha TDP.

Doporučený příjem thiaminu

Referenční hodnoty příjmu thiaminu v evropském kontextu vycházejí z doporučení EFSA. Protože potřeba thiaminu úzce souvisí s intenzitou energetického metabolismu, je referenční příjem vyjádřen ve vztahu k energetickému příjmu. EFSA stanovila průměrnou potřebu thiaminu na 0,072 mg/MJ a populační referenční příjem na 0,1 mg/MJ. Stejný vztah k energetickému příjmu se používá pro kojence od 7 do 11 měsíců, děti, dospívající, dospělé, těhotné i kojící ženy.

Absolutní denní potřeba thiaminu závisí na celkovém energetickém příjmu. Prakticky lze populační referenční příjem odhadnout vynásobením energetického příjmu hodnotou 0,1 mg/MJ. Například při energetickém příjmu 8 MJ za den odpovídá referenční příjem přibližně 0,8 mg thiaminu za den, zatímco při příjmu 10 MJ za den odpovídá přibližně 1,0 mg thiaminu za den.

U těhotných a kojících žen zůstává základním principem vztah mezi potřebou thiaminu a energetickým příjmem. Vyšší absolutní potřeba thiaminu se proto odvíjí především od zvýšených energetických nároků. V přepočtu na mg/den EFSA uvádí mírné navýšení oproti příjmu pro netěhotné a nekojící ženy. V těhotenství činí toto navýšení přibližně 0,03 mg/den v prvním trimestru, 0,11 mg/den ve druhém trimestru a 0,21 mg/den ve třetím trimestru. V období laktace činí navýšení přibližně 0,21 mg/den během prvních 6 měsíců po porodu, přičemž má pokrýt i ztráty thiaminu v mateřském mléku.

Referenční příjem thiaminu vyjádřený ve vztahu k energetickému příjmu lépe odráží fyziologickou podmíněnost jeho potřeby než pevná denní hodnota v mg.

Deficit a toxicita thiaminu

Závažný nedostatek thiaminu vede ke spektru thiamin-deficientních poruch, jejichž klasickým projevem je beri-beri. Onemocnění může postihovat periferní nervový systém, kosterní svalstvo i kardiovaskulární systém. Historicky je spojeno zejména s jednostrannou konzumací leštěné rýže a dalších vysoce rafinovaných obilovin, protože při mletí dochází k odstranění klíčku a otrub, tedy částí zrna bohatých na thiamin. K rozvoji deficitu přispívají také chronická konzumace alkoholu, malnutrice, poruchy vstřebávání, zvýšené ztráty a stavy se zvýšenou metabolickou potřebou thiaminu.

Počáteční projevy deficitu bývají nespecifické. Patří k nim únava, slabost, podrážděnost, nechutenství, parestezie, pálení chodidel a svalové bolesti nebo křeče. Při pokročilejším postižení periferních nervů se mohou objevit porucha chůze, svalová slabost dolních končetin, snížení šlachových reflexů a v těžších případech také pokles špičky nohy, označovaný jako paréza dorzální flexe nohy („foot drop“). Tento příznak není samostatným diagnostickým kritériem, ale může být klinickým projevem thiaminové neuropatie.

Klinicky se beri-beri rozlišuje především na suchou a vlhkou formu. Suchá forma je charakterizována převahou neurologických projevů, zejména periferní polyneuropatií, svalovou slabostí, úbytkem svalové hmoty, poruchou citlivosti a obtížemi při chůzi. Vlhká forma postihuje především kardiovaskulární systém. Projevuje se tachykardií, vazodilatací, edémy, dušností, kardiomegalií a v závažných případech srdečním selháním s vysokým srdečním výdejem. Pokud je deficit zachycen včas a doplněn thiamin, některé kardiální změny mohou být reverzibilní.

Těžký nedostatek thiaminu může postihovat také centrální nervový systém. Typickým klinickým obrazem je Wernickeova encefalopatie, akutní neurologický stav způsobený závažným deficitem thiaminu, který se objevuje zejména u osob s poruchou užívání alkoholu, těžkou malnutricí nebo poruchami vstřebávání. Klasicky je popisována triádou změny duševního stavu, ataxie a okulomotorických poruch, kompletní triáda je však přítomna pouze u menšiny pacientů. Absence některého z těchto příznaků proto diagnózu nevylučuje. Neléčená Wernickeova encefalopatie může být spojena s rozvojem Korsakoffova syndromu, charakterizovaného zejména poruchami paměti.

Biochemický základ těchto projevů souvisí s úlohou TDP v energetickém metabolismu. Thiamindifosfát je nezbytným koenzymem pyruvátdehydrogenázového komplexu,

α -ketoglutarátdehydrogenázového komplexu, dehydrogenázového komplexu rozvětvených α -ketokyselin a transketolázy. Při deficitu thiaminu je narušena oxidace pyruvátu a dalších α -ketokyselin, klesá tvorba acetyl-koenzymu A a NADH a buňky s vysokými energetickými nároky, zejména neurony a kardiomyocyty, jsou zvláště citlivé na energetické selhání. Současně se může zvyšovat tvorba laktátu v důsledku omezeného vstupu pyruvátu do mitochondriální oxidace.

Kromě získaného deficitu existují také vzácné vrozené poruchy transportu a metabolismu thiaminu. Mutace v genu SLC19A2, který kóduje transportér THTR1, způsobují thiamin-responzivní megaloblastickou anémii, známou také jako Rogersův syndrom. Toto autozomálně recesivní onemocnění je typicky spojeno s megaloblastickou anémií, senzorineurální ztrátou sluchu a *diabetem mellitus*. Mutace v genu SLC19A3, který kóduje transportér THTR2, vedou k biotin-thiamin-responzivnímu onemocnění bazálních ganglií. Toto onemocnění se může projevit encefalopatií, dystonií, epileptickými záchvaty, postižením bazálních ganglií a u některých pacientů obrazem připomínajícím Wernickeovu encefalopatii.

Z klinického hlediska je důležité, že některé formy onemocnění způsobené mutacemi SLC19A3 mohou odpovídat na vysoké dávky thiaminu podávané v kombinaci s biotinem. Biotin není substrátem transportéru THTR2, proto jeho účinek nelze vysvětlovat přímou náhradou transportu thiaminu. Přesný mechanismus terapeutického účinku biotinu není dosud plně objasněn.

Thiamin patří mezi vitaminy s velmi nízkým toxickým potenciálem. EFSA nestanovila tolerovatelnou horní hranici příjmu (UL). Důvodem není prokázaná neomezená bezpečnost vysokých dávek, ale nedostatek údajů, které umožňují spolehlivé odvození UL. Absence UL tedy nevypovídá o potvrzené bezpečnosti libovolně vysokých dávek, ale o mezeře v dostupných důkazech.

Nízké riziko toxicity při perorálním podání má dobré farmakokinetické vysvětlení. Vstřebávání thiaminu ze střeva je při vyšších dávkách omezeno saturací transportérů THTR1 a THTR2 a rostoucí příspěvek pasivní difuze tuto omezenou kapacitu jen částečně vyrovnává. Nevstřebaný podíl opouští trávicí trakt stolicí, vstřebaný nadbytek ledviny efektivně odstraňují do moči. Výsledkem je, že perorální thiamin i ve vysokých dávkách nemá tendenci významně se akumulovat v tkáních způsobem typickým pro lipofilní vitaminy.

Klinická zkušenost tento obraz potvrzuje. Terapeutické dávky v rozmezí 50 až 200 mg denně byly dlouhodobě používány bez doložených toxických projevů a obecně byly dobře tolerovány. Ani při perorálním příjmu v řádu několika set miligramů denně nebyly systematicky popsány nežádoucí účinky specifické pro thiamin. Ojediněle se mohou po vysoké suplementaci objevit

nespecifické trávicí obtíže, jako je nauzea nebo pocit nevolnosti, ty však nelze pokládat za projev thiaminové toxicity v pravém slova smyslu.

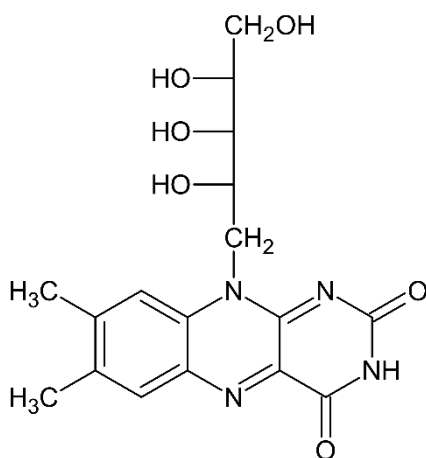
Zásadně odlišná situace nastává při parenterálním podávání, zejména při intravenózním. Intravenózní thiamin se podává při léčbě závažného deficitu nebo Wernickeovy encefalopatie a v této indikaci jsou občas hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí, s projevy od urtikárie a pruritu až po hypotenzi, angioedém a cévní kolaps. Smrtelné případy jsou výjimečné, ale byly popsány. Intravenózní aplikace thiaminu by proto měla probíhat pomalu a za podmínek umožňujících okamžitou léčbu případné hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce.

Starší zprávy o chronické toxicitě thiaminu, zmiňující nervozitu, reprodukční poruchy nebo jatrní změny, pocházejí převážně z metodologicky slabých nebo nedostatečně kontrolovaných studií. Současná odborná literatura jejich platnost nepotvrzuje.

5.2.3. Vitamin B₂ – riboflavin

Riboflavin, označovaný také jako vitamin B₂, patří mezi hydrofilní vitaminy skupiny B. Historicky byl vyčleněn jako tepelně stabilní složka komplexu vitaminu B, který podporuje růst pokusných zvířat. V čisté formě byl izolován ve 30. letech 20. století a poprvé syntetizován v roce 1935. Rostliny, bakterie a houby jsou schopny syntetizovat riboflavin, zatímco člověk a další živočichové jsou z nutričního hlediska závislí na jeho příjmu ze stravy.

Chemicky se molekula riboflavinu skládá z izoalloxazinového kruhu a postranního řetězce tvořeného ribitolem, cukerným alkoholem odvozeným od ribózy (Obr. 5.19). Název riboflavin odkazuje na ribitolovou část molekuly a na latinské slovo flavus, tedy „žlutý“. Typickými znaky riboflavinu jsou intenzivní žluté až žlutozelené zbarvení a fluorescence.



7,8-dimethyl-10-(1'-D-ribityl)isoalloxazin

Obrázek 5.19: Chemická struktura riboflavinu

V potravinách i v organismu je riboflavin přítomen jako volná látka i jako součást flavinových koenzymů, flavinmononukleotidu a flavinadenindinukleotidu. Tyto koenzymy se označují zkratkami FMN a FAD. Ve flavoproteinech bývají FMN a FAD nejčastěji vázány nekovalentně, méně často kovalentně. Jako přenašeče elektronů a protonů se FMN a FAD účastní mnoha oxidačně-redukčních reakcí energetického metabolismu.

Z hlediska stability je riboflavin poměrně odolný vůči běžnému tepelnému zpracování, je však citlivý na světlo. Osvětlení vede k fotodegradaci molekuly a ztrátě její biologické aktivity. V neutrálním a kyselém prostředí vzniká především lumichrom, zatímco v alkalickém prostředí může vznikat také lumiflavin. Ani jedna z těchto sloučenin nemá vitaminovou aktivitu. Praktický dopad má tato citlivost zejména u mléka a mléčných výrobků skladovaných v průhledných obalech.

Dietární zdroje riboflavinu

Riboflavin je v potravinách poměrně široce rozšířen (Tab. 5.9), jeho obsah se však mezi jednotlivými komoditami výrazně liší. Nejvyšší koncentrace se nacházejí ve vnitřnostech, zejména v játrech a ledvinách. Významnými zdroji jsou také mléko a mléčné výrobky, vejce, maso, ryby, houby, celozrnné obiloviny a některé druhy zeleniny. V běžné evropské stravě se na celkovém příjmu riboflavinu často významně podílejí mléčné výrobky, maso a obilné výrobky, protože jsou konzumovány pravidelně, i když jejich obsah na 100 g nemusí být vždy nejvyšší.

Tabulka 5.9: Potravinové zdroje riboflavinu

Potravina	Riboflavin (mg/100 g)	% PRI – dospělí
Plnotučné mléko	0,14	9
Kefír	0,17	11
Jogurt	0,19	12
Ementál	0,23	14
Tvaroh	0,25	16
Ledviny vepřové	1,80	113
Játra vepřová	2,07	129
Játra kuřecí	1,27	79
Játra hovězí	3,09	193
Vepřové maso	0,14	9
Hovězí maso	0,19	12
Tuňák (konzervovaný)	0,09	6
Fazole	0,13	8
Houby	0,30	19
Špenát	0,14	8
Brokolice	0,12	8
Pšeničný chléb	0,06	4

Tabulka uvádí obsah riboflavinu ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z evropských databází složení potravin,

zejména z německé databáze BLS. Vzhledem k přirozené variabilitě potravin se mohou hodnoty lišit podle původu suroviny, plemene nebo odrůdy, způsobu zpracování, skladování a použité analytické metody.

Podle EFSA činí populační referenční příjem riboflavinu pro dospělé 1,6 mg/den. Tato hodnota je stanovena společně pro muže i ženy a platí také pro dospívající od 15 let. V těhotenství se PRI zvyšuje na 1,9 mg/den, aby pokryl nároky spojené s vývojem plodu a akumulací riboflavinu v placentě. V období laktace činí PRI 2,0 mg/den, přičemž navýšení zohledňuje ztráty riboflavinu vylučovaného do mateřského mléka. Procentuální hodnoty v tabulce jsou proto počítány vzhledem k hodnotě 1,6 mg/den jako orientační podíl PRI pro dospělou populaci.

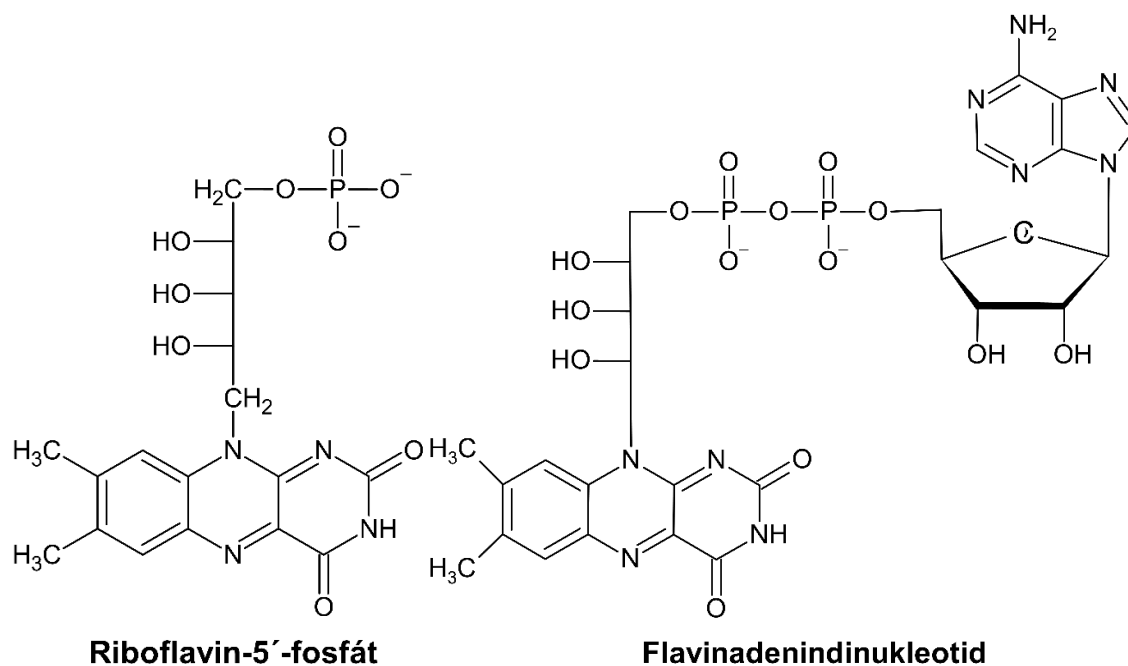
Skutečný přívod riboflavinu ze stravy neovlivňuje pouze jeho obsah v syrové potravíně, ale také technologické a kulinářské zpracování. Riboflavin je poměrně odolný vůči teplu, ale ztrácí se působením světla a částečně také vyluhováním do varné vody. Ke ztrátám může docházet při vaření ve větším množství vody, při sušení potravin na slunci, při nevhodném skladování mléčných výrobků a také při ztrátě tekutiny během rozmrazování.

Při mletí obilovin se odstraňují klíčky a obalové vrstvy zrna, ve kterých je soustředěna významná část vitaminů skupiny B. Výroba bílé mouky proto snižuje obsah riboflavinu ve srovnání s celozrnnými produkty. V některých zemích se tento pokles kompenzuje fortifikací obilných výrobků riboflavinem.

Trávení, absorpce a transport riboflavinu

V potravě se riboflavin nachází převážně ve formě flavinových koenzymů, zejména jako flavinmononukleotid (FMN, riboflavin-5'-fosfát) a flavinadenindinukleotid (FAD) (Obr. 5.20). Tyto formy jsou často vázány na bílkoviny jako součást flavoproteinů. Menší část flavinů může být kovalentně vázána na protein, například přes histidinové nebo cysteinové zbytky. Tato frakce má nižší biologickou dostupnost, protože se po proteolytickém štěpení uvolňuje ve formě riboflavinu navázaného na aminokyselinu a je pro člověka hůře využitelná. Nekovalentně vázané FMN a FAD musí být před vstřebáním hydrolyzovány fosfatázami a pyrofosfatázami střevní sliznice na volný riboflavin, který je hlavní formou transportovanou přes plazmatické membrány riboflavinovými transportéry RFVT.

Absorpce riboflavinu probíhá převážně v proximální části tenkého střeva a je zprostředkována specifickým, satureovatelným transportním systémem. Při běžném dietárním příjmu je vstřebávání velmi účinné a biologická dostupnost potravinových flavinů se odhaduje na přibližně 95 %. Se stoupající dávkou se však transportní systém postupně nasycuje. Maximální množství vstřebaného riboflavinu po jednorázové dávce nebo jednom jídle se pohybuje přibližně mezi 25 a 27 mg. Přítomnost potravy a dalších složek tráveniny může absorpci podporovat, mimo jiné prodloužením kontaktu vitaminu s absorpční plochou tenkého střeva. Chronická konzumace alkoholu naopak narušuje vstřebávání riboflavinu.



Obrázek 5.20: Chemická struktura FMN a FAD

Na transportu riboflavinu se podílí rodina transportérů RFVT, kódovaná geny SLC52A1, SLC52A2 a SLC52A3. Pro střevní absorpci má hlavní význam RFVT3 (SLC52A3), lokalizovaný především na apikální membráně enterocytů, kde zprostředkovává vstup riboflavinu ze střevního lumenu do buňky. Na bazolaterálním výstupu riboflavinu z enterocytu do krve se podle současných poznatků podílejí zejména RFVT1 (SLC52A1) a RFVT2 (SLC52A2), přičemž jejich relativní význam může záviset na tkáni a použitém experimentálním modelu. RFVT2 má důležitou úlohu také v dalších tkáních, zejména v nervovém systému.

Transport riboflavinu prostřednictvím RFVT není závislý na sodíku. U RFVT1 a RFVT2 je transport popisován jako Na⁺, Cl⁻ a protonově nezávislý. U RFVT3 je situace odlišná, protože jeho aktivita je výrazně vyšší při nižším pH, které odpovídá prostředí proximálního tenkého střeva. Novější strukturální a funkční práce ukazují, že tento pH efekt souvisí s protonací specifických kyselých aminokyselin v transportéru RFVT3. Nejde však o klasický protonový antiport s přímou výměnou riboflavinu za proton. Nejvhodnější je proto RFVT3 popisovat jako pH-citlivý riboflavinový transportér s protonem podporovanou aktivitou. Strukturní základ funkce a pH-citlivosti riboflavinových transportérů byl objasněn v roce 2025, kdy byly pomocí cryo-EM určeny struktury lidských RFVT transportérů vázaných s riboflavinem, což umožnilo popsat mechanismus rozpoznávání substrátu a konformační změny doprovázející přenos přes membránu.

Po vstupu do enterocytu může být část riboflavinu fosforylována riboflavinkinázou na FMN a následně přeměněna FAD syntázou na FAD. Tyto koenzymové formy slouží především

metabolickým potřebám buňky. Pro transport přes plazmatickou membránu je však hlavním substrátem RFVT transportérů volný riboflavin, zatímco FMN a FAD jsou prostřednictvím těchto transportérů přenášeny jen velmi omezeně. Před výstupem z enterocyty proto mohou být flavinové koenzymy hydrolyzovány zpět na riboflavin. Na bazolaterálním transportu riboflavinu do cirkulace se podílejí zejména RFVT1 a RFVT2.

V krevní plazmě se riboflavin a jeho koenzymové formy vyskytují vázány na plazmatické proteiny, zejména na albumin a imunoglobuliny. Celkové zásoby riboflavinu v organismu jsou relativně malé a nacházejí se především v tkáních s vysokou metabolickou aktivitou, například v játrech, ledvinách a srdci. Při nedostatečném příjmu se proto stav riboflavinu může během několika týdnů zhoršovat. Ledviny se významně podílejí na regulaci bilance riboflavinu. Při nízkém příjmu se zvyšuje jeho reabsorpce v proximálních tubulech, zatímco při nadbytku se přebytečný riboflavin rychle vylučuje močí. Díky své fluorescenci může riboflavin při vyšším příjmu způsobit intenzivně žluté až žlutooranžové zbarvení moči.

Klinický význam riboflavinových transportérů dokládají vrozené poruchy jejich funkce. Mutace v genech SLC52A2 a SLC52A3 jsou spojeny s riboflavin transporter deficiencí, historicky označovanou jako Brownův–Viallettové–Van Laereové syndrom. Onemocnění se projevuje progresivním postižením nervového systému, sensorineurální ztrátou sluchu, pontobulbární paralýzou, svalovou slabostí a v těžkých případech respiračním selháním. Včasná léčba vysokými dávkami riboflavinu může průběh onemocnění významně zlepšit, což poukazuje na zásadní význam transportérů RFVT pro systémovou dostupnost vitamínu B₂.

Metabolismus a biologické funkce riboflavinu

V buňkách se riboflavin přeměňuje na koenzymové formy FMN a FAD. Tyto koenzymy jsou nezbytné pro činnost flavoproteinů, které se účastní oxidačně-redukčních reakcí v energetickém metabolismu sacharidů, lipidů a aminokyselin. Flavinové koenzymy jsou obvykle pevně, někdy i kovalentně, vázány na enzymové proteiny a působí jako prostetické skupiny.

Základem jejich funkce je izoalloxazinové jádro, které může reverzibilně přijímat a odevzdávat elektrony a protony. Na rozdíl od nikotinamidových koenzymů, které typicky přenášejí hydridový iont jako dvouelektronový ekvivalent, mohou FMN a FAD pracovat jak v jedoelektronových, tak ve dvouelektronových reakcích. Při jedoelektronové redukci vzniká stabilizovaný semichinonový radikál. Díky této vlastnosti mohou flavoproteiny propojovat dvouelektronovou chemii NADH nebo NADPH s jedoelektronovou chemií železo-sírných

center, hemových skupin a cytochromů. Tato schopnost je zásadní pro funkci dýchacího řetězce, oxidaci mastných kyselin a řadu dalších reakcí buněčného metabolismu.

FMN je důležitou součástí komplexu I dýchacího řetězce, tedy NADH dehydrogenázy. V tomto komplexu přijímá elektrony z NADH a zprostředkovává jejich další přenos na železo-sírná centra a následně na ubiquinon. FAD se uplatňuje například v sukcinátdehydrogenáze, která je současně enzymem citrátového cyklu a komplexem II dýchacího řetězce. Dalšími významnými FAD-dependentními enzymy jsou acyl-CoA dehydrogenázy účastníci se β -oxidace mastných kyselin, xantinoxidoreduktáza/xantinoxidáza, monoaminoxidáza a glutathionreduktáza.

Riboflavin je proto nezbytný nejen pro tvorbu ATP v mitochondriích, ale také pro metabolismus mastných kyselin, aminokyselin, purinů a biogenních aminů. Prostřednictvím glutathionreduktázy se také podílí na antioxidační ochraně, protože udržuje glutathion v redukované formě. Riboflavin dále přispívá k metabolismu dalších vitaminů skupiny B, zejména vitaminu B₆, niacinu a folátu, protože některé enzymy jejich přeměn vyžadují flavinové koenzymy.

Význam riboflavinu pro nervový systém souvisí s vysokou energetickou náročností neuronů, potřebou efektivní oxidace mastných kyselin v mitochondriích a funkcí riboflavinových transportérů v nervové tkáni. Proto se genetické poruchy transportérů RFVT2 a RFVT3 projevují především neurologickým postižením. Tato skutečnost ukazuje, že riboflavin není pouze obecný vitamin energetického metabolismu, ale také mikronutrient zásadní pro dlouhodobou stabilitu nervové tkáně.

Doporučený příjem riboflavinu

Referenční hodnoty příjmu riboflavinu v evropském kontextu vycházejí z doporučení EFSA. Riboflavin se jako součást koenzymů FMN a FAD podílí na energetickém metabolismu, zejména na oxidačně-redukčních reakcích. Na rozdíl od thiaminu však EFSA nevyjadřuje jeho doporučený příjem přímo ve vztahu k energetickému příjmu v mg/MJ. Dostupná data sice naznačují, že fyzická aktivita a energetický výdej mohou ovlivňovat ukazatele riboflavinového statusu, ale nejsou dostatečná pro stanovení přesného kvantitativního vztahu mezi potřebou riboflavinu a energetickým výdejem.

Pro kojence ve věku 7 až 11 měsíců stanovila EFSA AI 0,4 mg/den. Tato hodnota byla odvozena extrapolací z odhadovaného příjmu riboflavinu u výlučně kojených kojenců v prvních měsících života.

U dětí se referenční příjem zvyšuje s věkem a růstem metabolicky aktivní tělesné hmoty. Pro děti ve věku 1 až 3 let je stanovena hodnota PRI 0,6 mg/den, pro děti ve věku 4 až 6 let 0,7 mg/den a pro děti ve věku 7 až 10 let 1,0 mg/den. U dospívajících ve věku 11 až 14 let činí PRI 1,4 mg/den a ve věku 15 až 17 let 1,6 mg/den. EFSA nepovažuje za nutné stanovovat odlišné hodnoty pro chlapce a dívky.

U dospělé populace je AR riboflavinu stanovena na 1,3 mg/den a PRI na 1,6 mg/den. Stejná hodnota PRI platí pro dospělé muže i ženy, protože EFSA neshledala dostatečné důvody pro odlišné hodnoty podle pohlaví nebo věku u dospělých.

V těhotenství se potřeba riboflavinu zvyšuje v souvislosti s růstem mateřských a fetálních tkání a s akumulací riboflavinu v placentě. Pro těhotné ženy EFSA stanovila PRI 1,9 mg/den. V období laktace se potřeba dále zvyšuje kvůli vylučování riboflavinu do mateřského mléka. Pro kojící ženy je proto PRI stanovena na 2,0 mg/den.

Deficit a toxicita riboflavinu

Nedostatek riboflavinu, označovaný jako ariboflavinóza, narušuje funkci flavinových koenzymů FMN a FAD. Tím ovlivňuje řadu oxidačně-redukčních reakcí, zejména v citrátovém cyklu, v mitochondriálním dýchacím řetězci a při β -oxidaci mastných kyselin. Klinické projevy se nejvýrazněji objevují ve tkáních s rychlou obnovou, zejména na sliznicích a kůži. Při výrazném deficitu se mohou objevit také hematologické a oční projevy.

K typickým příznakům ariboflavinózy patří angulární stomatitida, cheilóza, glositida, seboroická dermatitida a oční projevy. Angulární stomatitida se projevuje bolestivými zánětlivými prasklinami a ragádami v koutcích úst. Cheilóza zahrnuje zarudnutí, olupování a popraskání rtů. Glositida je zánět jazyka, ztráta papil a vznik hladkého, lesklého, červeného až purpurově zbarveného jazyka.

Kožní projevy často mají charakter seboroické dermatitidy. Postihují zejména nasolabiální rýhy, okolí nosu, uší, oční víčka a někdy i oblast genitálu. Oční projevy zahrnují světlolachost, slzení, pálení očí, zánět spojivek a při těžším nebo dlouhodobém deficitu také vaskularizaci rohovky. Vaskularizace rohovky může být součástí těžkého deficitu riboflavinu, není však pro tento deficit specifická.

V pokročilejších stavech se může objevit normocytární normochromní anémie, která souvisí s poruchou erythropoézy a metabolismu železa. Neurologické projevy u běžného dietárního deficitu nejsou tak typické jako u vrozených poruch transportu riboflavinu, ale při těžkém kombinovaném nedostatku vitaminů skupiny B se mohou přidružovat nespecifické neurologické obtíže.

Rozvinutá ariboflavinóza je ve vyspělých zemích vzácná. Izolovaný deficit riboflavinu se vyskytuje spíše výjimečně, častěji je součástí komplexního nedostatku vitaminů skupiny B. Riziko se zvyšuje u osob s chronickou konzumací alkoholu, malabsorpcí, jednostrannou stravou, chronickými zánětlivými nebo nádorovými onemocněními a u stavů spojených se zvýšenou potřebou riboflavinu.

Riboflavin patří mezi vitaminy s velmi nízkým toxickým potenciálem. Při perorálním příjmu je jeho vstřebávání omezeno saturevatelným transportem v tenkém střevě. Vstřebaný nadbytek se rychle vylučuje močí, protože organismus nemá velké zásobní kapacity pro volný riboflavin.

Vyšší příjem riboflavinu může způsobit intenzivně žluté až žlutooranžové zbarvení moči. Tento jev souvisí s přirozenou fluorescencí riboflavinu a nemá toxikologický význam.

U člověka nebyly popsány specifické projevy hypervitaminózy B₂ ani závažné chronické toxické účinky při vysokém perorálním příjmu. Riboflavin byl v klinických studiích podáván například v dávce 400 mg/den při profylaxi migrény a obecně dobře snášen. Na základě dostupných údajů EFSA pro riboflavin nestanovila UL. Dostupné údaje proto naznačují, že je riboflavin při běžném i terapeutickém perorálním podávání velmi bezpečný.

5.2.4. Vitamin B₃ – niacin

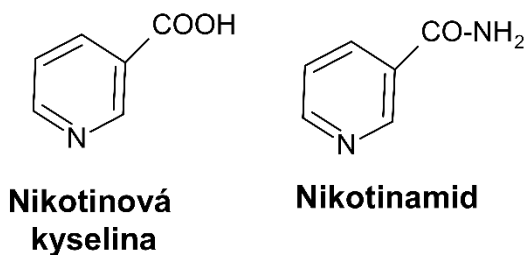
Niacin (vitamin B₃) patří mezi vitaminy, jejichž význam byl rozpoznán v souvislosti se studiem pelagry. Toto onemocnění bylo klinicky popsáno v 18. století španělským lékařem Gasparem Casalem, který charakterizoval kožní projevy u chudého venkovského obyvatelstva. Typický kožní nález na krku je dodnes označován jako Casalův límec. V Itálii bylo onemocnění pojmenováno pellagra, tedy „drsná kůže“, a již tehdy byla pozorována jeho souvislost s jednostrannou stravou na bázi kukuřice.

Po dlouhou dobu převládaly nesprávné hypotézy, zejména tzv. zeismus, tedy představa, že onemocnění způsobují toxiny ze zkažené kukuřice. Nutriční příčinu pelagry prokázal až v první třetině 20. století americký lékař Joseph Goldberger, který doložil, že onemocnění lze předcházet a léčit dietární intervencí. Biochemický základ byl objasněn ve 30. letech, kdy Conrad Elvehjem prokázal, že nikotinová kyselina a nikotinamid léčí zvířecí model pelagry, označovaný jako „black tongue“ („černý jazyk“) u psů.

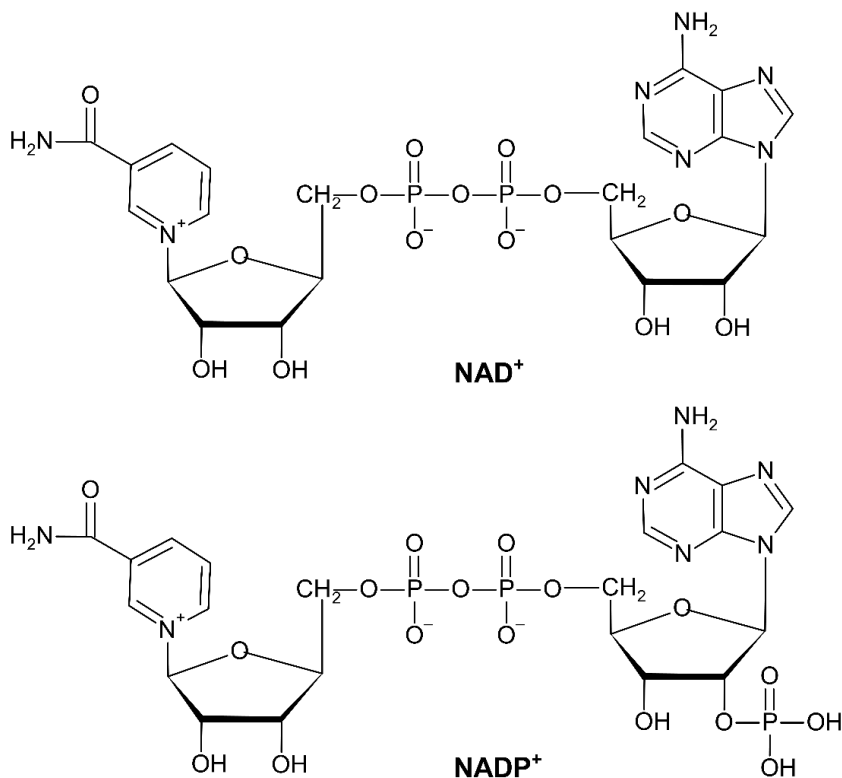
Zvláštní roli v etiologii pelagry sehrála kukuřice. Sice niacin obsahuje, ale jeho velká část je přítomna ve vázané, biologicky málo dostupné formě označované jako niacytin nebo niacinogeny. Alkalická úprava kukuřice, tradičně prováděná jako nixtamalizace, tyto vazby štěpí a uvolňuje biologicky dostupnou nikotinovou kyselinu. Tradiční nixtamalizace kukuřice

tak zvyšuje biologickou dostupnost niacinu a představuje jeden z faktorů, které historicky snižovaly riziko pelagry v populacích závislých na kukuřici jako základní potravíně.

Niacin se v potravě i v organismu vyskytuje hlavně ve dvou biologicky aktivních formách: nikotinové kyselině a nikotinamidu (Obr. 5.21). Obě formy lze využít k syntéze pyridinových koenzymů NAD^+ a NADP^+ (Obr. 5.22), které hrají klíčovou roli v buněčných oxidačně-redukčních reakcích, energetickém metabolismu a biosyntetických drahách.



Obrázek 5.21: Chemická struktura nikotinové kyseliny a nikotinamidu



Obrázek 5.22: Chemická struktura NAD^+ a jeho fosforylované formy NADP^+

Zdroje niacinu

Nikotinová kyselina i nikotinamid jsou v potravinách poměrně široce rozšířeny. Mezi významné zdroje niacinových ekvivalentů patří zejména pivovarské kvasnice, ryby, vepřové a hovězí maso, drůbež, játra, arašidy, houby a některé obilné výrobky (Tab. 5.10). Brambory mají nižší koncentraci niacinu na 100 g, ale vzhledem k časté konzumaci mohou k celkovému příjmu přispívat. V potravinách živočišného původu je niacin přítomen převážně jako

nikotinamid a v koenzymových formách NAD^+ a NADP^+ , které jsou biologicky dostupné teprve po enzymatické hydrolýze v trávicím traktu. Rostlinné potraviny poskytují niacin především ve formě nikotinové kyseliny, která může být částečně přítomna i ve vázané formě. Na rozdíl od mnoha jiných vitaminů skupiny B je niacin vůči teplu poměrně odolný. Technologické zpracování proto nevede k výrazným ztrátám za předpokladu, že je příprava šetrná. Ke ztrátám dochází hlavně vyluhováním do varné nebo jiné technologické vody, a proto způsob přípravy ovlivňuje obsah niacinu ve finálním pokrmu více než samotná teplota.

Tabulka 5.10: Potravinové zdroje niacinu

Potravina	Niacin (mg NE/100 g)	% PRI – muži	% PRI – ženy
Vepřové maso (libové)	14,55	91	104
Hovězí maso	11,47	72	82
Kuřecí maso	11,6	73	83
Krůtí maso	10,87	68	78
Losos	12,32	77	88
Tuňák	13,17	82	94
Vepřová játra	18,59	116	133
Hovězí játra	19,87	124	142
Arašidy pražené	19,63	123	140
Čočka (vařená)	1,69	11	12
Fazole (vařené)	1,25	8	9
Pšeničný chléb	2,47	15	18
Bílá rýže (vařená)	0,84	5	6
Hnědá rýže (vařená)	2	13	14
Brambory vařené se slupkou	0,64	4	5
Houby	7,6	48	54
Plnotučné mléko	1,27	8	9

Tabulka uvádí obsah niacinu vyjádřený jako niacinové ekvivalenty (NE) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Niacinové ekvivalenty zahrnují přímý obsah niacinu, tedy nikotinové kyseliny a nikotinamidu, a také příspěvek tryptofanu k endogenní tvorbě NAD^+ . Přibližně 60 mg tryptofanu odpovídá 1 mg NE. Datové hodnoty byly převzaty z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS.

Referenční hodnota příjmu podle EFSA je pro niacin vyjádřena ve vztahu k energetickému příjmu. Populační referenční příjem činí 1,6 mg NE/MJ. Pro praktickou orientaci lze použít modelový přepočít 16 mg NE/den pro dospělého muže při příjmu 10 MJ/den a 14 mg NE/den pro dospělou ženu při příjmu 8,75 MJ/den. Skutečný přínos jednotlivých potravin k pokrytí potřeby niacinu závisí nejen na obsahu preformovaného niacinu, ale také na obsahu tryptofanu, celkovém příjmu bílkovin a energetickém příjmu.

Vedle přímého příjmu potravou může lidský organismus získávat niacinové ekvivalenty také endogenní přeměnou esenciální aminokyseliny tryptofanu. Tryptofan se v tomto případě metabolizuje kynureninovou dráhou a může být využit při syntéze NAD^+ . Tento proces je omezený a jeho účinnost závisí na nutričním a metabolickém stavu. V nutriční praxi se používá přepočít, podle něhož přibližně 60 mg tryptofanu odpovídá 1 mg niacinovému ekvivalentu (NE, Niacin Equivalent). Účinnost této přeměny závisí na dostatečném příjmu energie, bílkovin a některých mikronutrientů, zejména pyridoxinu, riboflavinu a železa.

Trávení a absorpce niacinu

Niacin se v potravě nachází ve formě volné nikotinové kyseliny, nikotinamidu a v živočišných tkáních také jako součást pyridinových koenzymů NAD^+ a NADP^+ . Tyto koenzymové formy musí být v lumen trávícího traktu před vstřebáním enzymaticky hydrolyzovány. Výsledkem trávení NAD^+ a NADP^+ je především nikotinamid, který spolu s nikotinovou kyselinou patří mezi hlavní vstřebatelné formy niacinu.

Rostlinné potraviny obsahují významný podíl nikotinové kyseliny. V obilovinách, zejména v kukuřici, však může být část niacinu vázána v biologicky málo dostupných komplexech s polysacharidy, peptidy a glykoproteiny. Tyto vázané formy se označují jako niacytin a niacinogen. Jejich biologická dostupnost se zvyšuje alkalickým zpracováním, například při nixtamalizaci kukuřice v roztoku hydroxidu vápenatého, protože alkalická hydrolyza uvolňuje kyselinu nikotinovou z vázaných forem.

Hlavním místem absorpce niacinu je proximální část tenkého střeva, zejména v duodenu a jejunu. Menší část může být vstřebávána již v žaludku. Při fyziologických koncentracích se na absorpci podílejí saturevatelné přenašečové mechanismy, zatímco při vyšších dávkách roste význam pasivní difuze.

Mechanismus transportu nikotinové kyseliny není v literatuře zcela jednotně popsán. Starší učebnicové zdroje často uvádějí sodíkově závislý přenašečový transport. Studie na lidských střevních buněčných modelech a izolovaných kartáčových membránách však popsaly transport nikotinové kyseliny jako pH-dependentní, saturevatelný a nezávislý na sodíku. Absorpce nikotinové kyseliny je přenašečově zprostředkovaná a pH-dependentní, přičemž sodíková závislost není ve všech experimentálních modelech jednoznačně potvrzena.

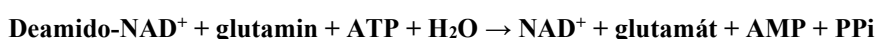
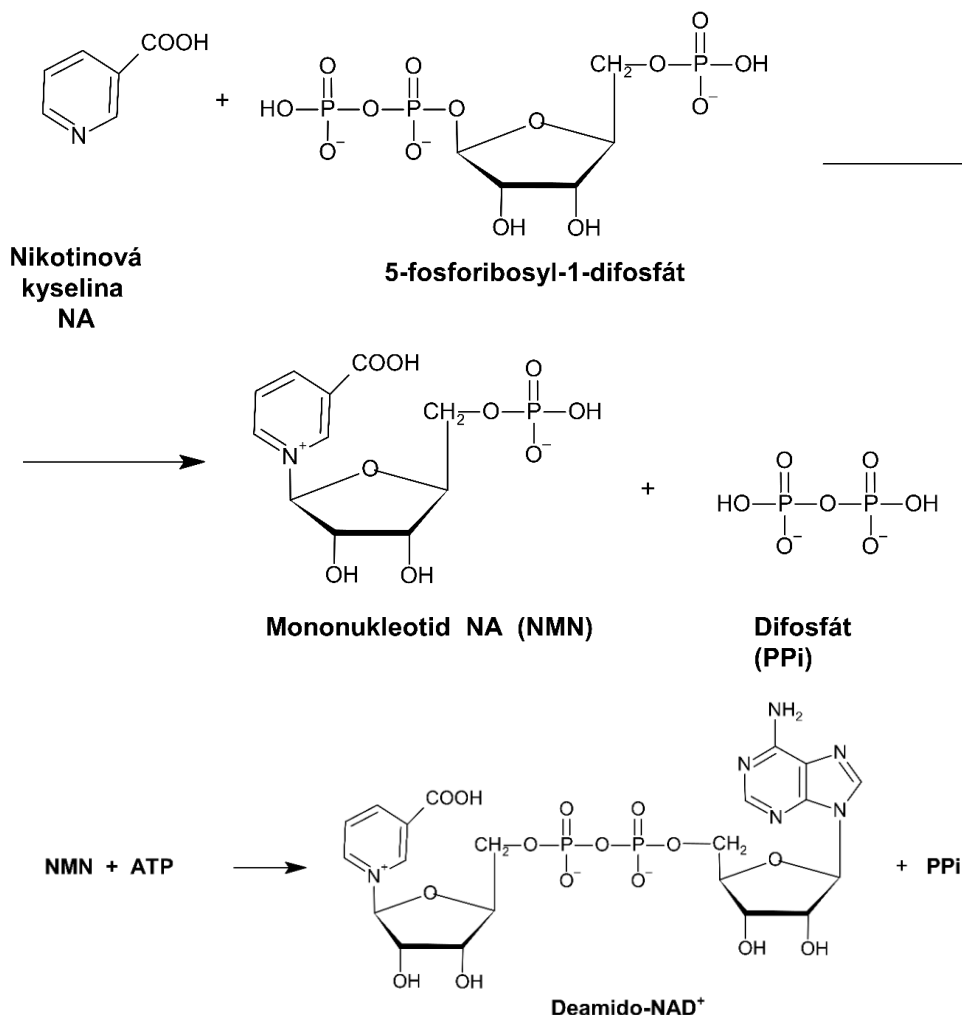
Nikotinamid je dobře vstřebatelný, na jeho absorpci se mohou podle koncentrace podílet jak přenašečové mechanismy, tak pasivní difuze. Po vstupu do enterocytů přecházejí nikotinová kyselina a nikotinamid do portální cirkulace a jsou dále využívány při syntéze pyridinových koenzymů. V tkáních se z nich tvoří především NAD^+ , který může být následně fosforylován na NADP^+ . V redoxních reakcích pak tyto koenzymy fungují jako dvojice NAD^+/NADH a $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$.

Metabolismus a funkce niacinu

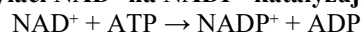
Nikotinová kyselina (NA) i nikotinamid (Nam) se po vstřebání nacházejí v krevní plazmě převážně ve volné formě a částečně vázané na plazmatické proteiny. Obě formy slouží jako prekurzory pro syntézu nikotinamidadenindinukleotidu (NAD^+), z něhož následnou fosforylací vzniká nikotinamidadenindinukleotidfosfát (NADP^+).

Nikotinamid je ve většině buněk využíván v záchranné dráze syntézy NAD^+ . Nejprve je nikotinamidfosforibosyltransferázou (NAMPT) přeměněn na nikotinamidmononukleotid (NMN), který je následně adenylován na NAD^+ . Nikotinová kyselina vstupuje do Preissovy-Handlerovy dráhy v tkáních exprimujících enzym nikotinátfosforibosyltransferázu (NAPRT), například v játrech a ledvinách. Játra mají zvláštní význam také v de novo syntéze NAD^+ z tryptofanu kynureninovou drahou.

V Preissově-Handlerově dráze (Obr. 5.23) reaguje nikotinová kyselina s 5-fosforibosyl-1-difosfátem (PRPP) za vzniku nikotinátmononukleotidu (NAMN). Ten je dále přeměněn na deamido- NAD^+ , označovaný také jako nikotinátadenindinukleotid (NAAD). V posledním kroku je deamido- NAD^+ amidován za účasti glutaminu a ATP na NAD^+ . Tuto reakci katalyzuje NAD^+ syntetáza.



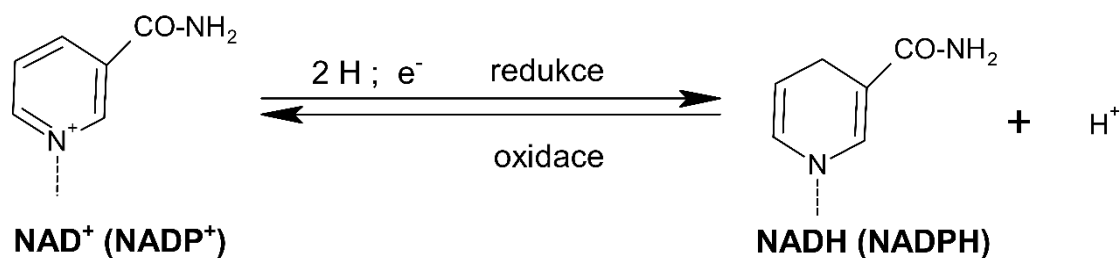
Následnou fosforylaci NAD^+ na NADP^+ katalyzuje NAD^+ kináza.



Obrázek 5.23: Biosyntéza pyridinových nukleotidů z niacinu

Nikotinová kyselina reaguje s 5-fosforibosyl-1-difosfátem (PRPP) za vzniku nikotinového mononukleotidu (NAMN), který je dále přeměněn na deamido- NAD^+ . Amidací za účasti glutaminu vzniká NAD^+ , z něhož je následnou fosforylací syntetizován NADP^+ .

Redukcí NADP^+ vzniká NADPH (Obr. 5.24), který se využívá především v redukčních biosyntézách a antioxidační ochraně.



Obrázek 5.24: Redukce NAD^+ (NADP^+) na NADH (NADPH)

Pyridinové koenzymy NAD^+ , NADH, NADP^+ a NADPH se účastní stovek enzymatických reakcí. Jejich klasickou funkcí je účast na oxidoredukčních dějích katalyzovaných dehydrogenázami. NAD^+ slouží převážně jako akceptor elektronů v katabolických reakcích, zatímco NADH předává elektrony do dýchacího řetězce a přispívá k tvorbě ATP. NADPH se uplatňuje především jako donor redukčních ekvivalentů v anabolických a ochranných procesech.

V energetickém metabolismu vzniká NADH zejména při glykolýze, oxidativní dekarboxylaci pyruvátu, reakcích citrátového cyklu, β -oxidaci mastných kyselin a metabolismu ethanolu. Při oxidaci ethanolu vzniká NADH ve dvou krocích, nejprve při přeměně ethanolu na acetaldehyd a následně při přeměně acetaldehydu na acetát. Zvýšená tvorba NADH při metabolismu alkoholu mění poměr NAD^+/NADH a může narušovat metabolismus sacharidů a lipidů v játrech.

NADPH je využíván zejména při syntéze mastných kyselin, cholesterolu, steroidních hormonů a deoxynukleotidů. Významný je také pro činnost cytochromu P450, regeneraci redukovaného glutathionu a udržování buněčné antioxidační kapacity.

Kromě redoxních funkcí je NAD^+ substrátem pro neredoxní enzymy. Patří mezi ně poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP), sirtuiny a enzymy tvořící cyklickou ADP-ribózu, například CD38. Tyto reakce jsou důležité pro opravy DNA, regulaci genové exprese, posttranslační modifikace proteinů, buněčnou signalizaci a regulaci vápníkových signálů.

Poměr NAD^+/NADH vypovídá o buněčném redoxním a energetickém stavu. Dostupnost NAD^+ zároveň ovlivňuje aktivitu sirtuinů (SIRT1 až SIRT7), které regulují deacetylaci proteinů a tím se podílejí na řízení mitochondriální biogeneze, oxidace mastných kyselin, glukoneogeneze, zánětlivých odpovědí a buněčné odolnosti vůči stresu. Změny hladin NAD^+ jsou spojovány se stárnutím, metabolickými poruchami a neurodegenerativními onemocněními. Terapeutické zvyšování NAD^+ prostřednictvím prekurzorů, jako jsou NMN

nebo nikotinamidribosid, je oblastí intenzivního výzkumu, jehož klinický přínos dosud nebyl jednoznačně potvrzen.

Doporučený denní příjem niacinu

Referenční hodnoty příjmu niacinu v evropském kontextu vycházejí z doporučení EFSA. Niacin se hodnotí v niacinových ekvivalentech (NE), které zahrnují jak přímý příjem nikotinové kyseliny a nikotinamidu, tak endogenní tvorbu niacinu z tryptofanu. Pro výživové hodnocení se používá vztah:

$$60 \text{ mg tryptofanu} = 1 \text{ mg NE}$$

Potřeba niacinu úzce souvisí s energetickým metabolismem, protože pyridinové koenzymy NAD^+ a NADP^+ se účastní mnoha oxidačně-redukčních reakcí. EFSA proto stanovila referenční hodnoty niacinu ve vztahu k energetickému příjmu. Průměrná potřeba (AR) činí 1,3 mg NE/MJ a PRI 1,6 mg NE/MJ. Tento vztah se používá u kojenců od 7 do 11 měsíců, dětí, dospívajících, dospělých, těhotných i kojících žen.

Absolutní denní potřeba niacinu proto závisí na celkovém energetickém příjmu. Prakticky lze populační referenční příjem odhadnout vynásobením denního energetického příjmu hodnotou 1,6 mg NE/MJ. Například při energetickém příjmu 8 MJ za den odpovídá referenční příjem přibližně 12,8 mg NE/den, zatímco při příjmu 10 MJ za den odpovídá přibližně 16 mg NE/den.

U kojenců ve věku 7 až 11 měsíců EFSA používá stejný vztah k energetickému příjmu jako u dospělých, protože nejsou k dispozici důkazy, že by se vztah mezi potřebou niacinu a energetickým metabolismem v této věkové skupině zásadně lišil. Pro kojence do 6 měsíců věku není samostatná referenční hodnota příjmu niacinu stanovena, protože za fyziologických podmínek je pokryta příjmem z mateřského mléka nebo kojenecké výživy.

U těhotných a kojících žen se absolutní potřeba niacinu zvyšuje v důsledku vyšších energetických nároků, růstu mateřských a fetálních tkání a v období laktace také kvůli vylučování niacinu do mateřského mléka. EFSA však nestanovuje samostatné dodatečné navýšení, protože tyto nároky jsou zahrnuty ve vyšším energetickém příjmu. Pro těhotné a kojící ženy proto zůstává základním pravidlem stejný koeficient 1,6 mg NE/MJ.

Deficit niacinu

Nedostatek niacinu vede k rozvoji závažného klinického syndromu označovaného jako pelagra, který patří mezi klasické nutriční avitaminózy. Těžká forma onemocnění je tradičně charakterizována pravidlem čtyř D: dermatitis (dermatitida), diarrhoea (průjem), dementia

(poruchy kognitivních funkcí až demence) a death (smrt při neléčeném průběhu). Ve skutečnosti se jednotlivé projevy nemusí objevit současně a klinický obraz může být zpočátku nespecifický.

Postižení trávicího traktu patří k častým časným projevům. Objevují se zánětlivé změny sliznic, zejména glositida a stomatitida, dále anorexie, nevolnost, bolesti břicha a průjem. Jazyk může být zarudlý, bolestivý a vyhlazený. Těžké průjmy přispívají k dehydrataci, zhoršení výživového stavu a dalšímu prohloubení deficitu.

Kožní projevy pelagry jsou charakterizovány fotosenzitivní dermatitidou. Rozvíjejí se především na místech vystavených slunečnímu záření, typicky na hřbetech rukou, předloktích, obličeji, krku a horní části hrudníku. Kůže je zarudlá, bolestivá, postupně tmavne, hrubne, může praskat a olupovat se. Typickým nálezem je takzvaný Casalův límec, tedy pruh hyperpigmentované dermatitidy v oblasti krku a horní části hrudníku.

Postižení centrální nervové soustavy se může projevovat únavou, podrážděností, apatií, depresivní náladou, poruchami spánku, zhoršením paměti a dezorientací. V pokročilých stádiích může dojít k deliriu, stuporu, těžkým poruchám kognitivních funkcí a encefalopatii. V minulosti mohly být tyto neurologické a psychiatrické projevy zaměňovány za primární duševní onemocnění.

Deficit niacinu může vzniknout primárně při nedostatečném příjmu niacinu a tryptofanu, zejména při jednostranné stravě založené na kukuřici bez nixtamalizace a při nízkém příjmu kvalitních bílkovin. Sekundární pelagra vzniká při poruše vstřebávání, chronickém alkoholismu, dlouhodobých průjmech, jaterním onemocnění nebo při stavech, které odvádějí tryptofan z dráhy syntézy NAD^+ . Typickými příklady jsou Hartnupova choroba, při níž je porušen transport neutrálních aminokyselin včetně tryptofanu, a karcinoidový syndrom, při kterém je tryptofan zvýšeně využíván k tvorbě serotoninu.

Pelagru mohou vyvolat nebo zhoršit také některá léčiva. Klinicky významným příkladem je isoniazid používaný při léčbě tuberkulózy. Jeho působení není omezeno pouze na metabolismus vitamínu B6, ale může narušovat také přeměnu tryptofanu prostřednictvím kynureninové dráhy a tím snižovat endogenní tvorbu niacinových ekvivalentů. Riziko je vyšší zejména u osob s nedostatečným příjmem niacinu a tryptofanu nebo s dalšími nutričními rizikovými faktory.

Farmakologické využití a toxicita niacinu

Nikotinová kyselina, nikoli nikotinamid, byla v klinické praxi využívána jako hypolipidemické léčivo ve vysokých farmakologických dávkách, pohybujících se řádově ve stovkách miligramů až jednotkách gramů denně. Nikotinová kyselina snižuje koncentraci

triacylglycerolů, VLDL a LDL a současně zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu. V současné klinické praxi je však její použití velmi omezené. Velké randomizované studie AIM-HIGH a HPS2-THRIVE neprokázaly další snížení kardiovaskulárního rizika při přidání vysokodávkové léčby nikotinovou kyselinou ke standardní terapii statiny, přičemž vzrostl výskyt některých nežádoucích účinků. Ve studii HPS2-THRIVE byla přitom testována kombinace niacinu s laropiprantem. V současné klinické praxi je proto nikotinová kyselina jako rutinní hypolipidemikum používána pouze omezeně.

Mechanismus hypolipidemického účinku nikotinové kyseliny je komplexní a není zcela objasněn. Nikotinová kyselina aktivuje receptor HCA2 (GPR109A) v adipocytech, čímž prostřednictvím inhibice adenylátcyklázy snižuje koncentraci cAMP a akutně tlumí lipolýzu a uvolňování volných mastných kyselin. Tento účinek však pravděpodobně nevysvětluje celý dlouhodobý vliv nikotinové kyseliny na plazmatické lipoproteiny. Na změnách koncentrací triacylglycerolů, VLDL, LDL a HDL se podílejí také další mechanismy ovlivňující jaterní syntézu triacylglycerolů a metabolismus apolipoproteinů.

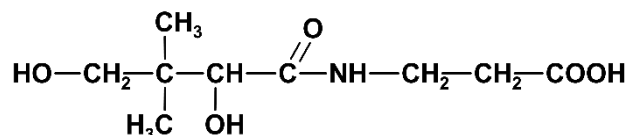
Podávání vysokých dávek nikotinové kyseliny je omezeno nežádoucími účinky. Nejčastější je niacinový flush, tedy nával horka, zarudnutí kůže, svědění a pálení. Tento efekt způsobuje výhradně kyselina nikotinová, zatímco nikotinamid jej nevyvolává. Mechanismus spočívá v dvoufázové aktivaci receptoru GPR109A v kožních buňkách. V první, časně fázi aktivují Langerhansovy buňky přes COX-1 tvorbu PGD₂, v druhé, déletrvající fázi produkují keratinocyty přes COX-2 PGE₂. Oba prostaglandiny způsobují výraznou vazodilataci kožních kapilár. Klinicky lze intenzitu flushu zmírnit předchozím podáním acetylsalicylové kyseliny, která inhibuje cyklooxygenázu a omezuje syntézu prostaglandinů. Dále se mohou objevit gastrointestinální obtíže, porucha glukózové tolerance, hyperurikémie a při dlouhodobém podávání vysokých dávek také hepatotoxicita. Při léčbě je proto nutné sledovat jaterní transaminázy, glykémii a koncentraci močové kyseliny.

Z nutričně-toxikologického hlediska je důležité rozlišovat mezi nikotinovou kyselinou a nikotinamidem, protože mají odlišné profily nežádoucích účinků. Nikotinová kyselina způsobuje flush již při relativně nízkých dávkách, proto je její tolerovatelný horní limit příjmu (UL — Tolerable Upper Intake Level) stanoven výrazně níže než u nikotinamidu.

Pro dospělé stanovuje evropský hodnoticí rámec UL 10 mg/den pro volnou nikotinovou kyselinu a 900 mg/den pro nikotinamid. Tyto hodnoty se vztahují na suplementační a fortifikační příjem, nikoli na terapeutické podávání pod lékařským dohledem. Pro těhotné a kojící ženy nebyly vzhledem k nedostatku dat samostatné UL pro tyto formy stanoveny.

5.2.5. Vitamin B₅ – pantothenová kyselina

Pantothenová kyselina (Obr. 5.25) byla popsána ve 30. letech 20. století v souvislosti s výzkumem růstových faktorů pro mikroorganismy a nutričních faktorů zabráňujících dermatitidě u zvířat. Název pantothenová kyselina navrhl Roger J. Williams podle řeckého výrazu pantothen, tedy „odvšad“ nebo „všudypřítomný“, protože tato látka byla nacházena v mnoha biologických materiálech. Ve 40. letech 20. století vedl výzkum metabolismu acetylových skupin k objevu koenzymu A (CoA) a následně k prokázání, že pantothenová kyselina je jeho strukturní součástí. Práce Fritze Lipmanna, Nathana Kaplana a dalších autorů ukázaly zásadní úlohu CoA v přenosu acylových skupin a intermediárním metabolismu. Fritz Lipmann obdržel za objev koenzymu A a jeho významu pro intermediární metabolismus Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu v roce 1953, sdílenou s Hansem Krebsem.



Obrázek 5.25: Chemická struktura pantothenové kyseliny

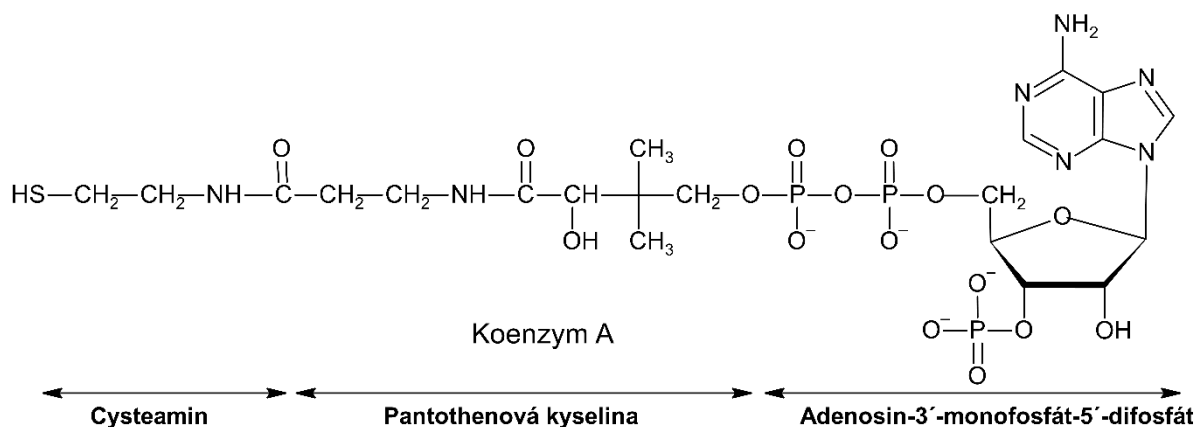
Pantothenová kyselina, vitamin B₅, je strukturní složkou koenzymu A a uplatňuje se také jako součást proteinu přenášejícího acyly, označovaného jako acyl carrier protein (ACP). Samotná molekula se skládá z pantoové kyseliny a β-alaninu, které jsou spojeny amidovou vazbou. Její systematický název je 3-[[[(2R)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoyl]amino]propanová kyselina.

Pantothenová kyselina je dobře rozpustná ve vodě. V suchém stavu je poměrně stabilní vůči působení vzduchu a světla. V roztoku je relativně stabilní při neutrálním pH, avšak je citlivější na zahřívání a podléhá rozkladu v silně kyselém i alkalickém prostředí.

Koenzym A (Obr. 5.26) se skládá ze tří hlavních částí:

- 3'-fosfoadenosin-5'-difosfátové
- pantothenové kyseliny
- cysteaminu s reaktivní thiolovou skupinou –SH.

Reaktivní thiolová skupina cysteaminové části umožňuje tvorbu thioesterových vazeb s acylovými skupinami. Vzniklé acyl-CoA thioestery mají vysoký potenciál pro přenos acylových skupin, a koenzym A tak zajišťuje jejich aktivaci a přenos v metabolismu sacharidů, lipidů a aminokyselin.



Obrázek 5.26: Struktura koenzymu A (CoA)

Molekula obsahuje 3'-fosfoadenosin-5'-difosfátovou část a pantetheinový řetězec tvořený pantothenovou kyselinou a cysteaminem s reaktivní thiolovou skupinou (–SH). Thiolová skupina umožňuje tvorbu thioesterových vazeb s acylovými zbytky, a tím přenos acylových skupin v metabolických drahách sacharidů, lipidů a aminokyselin.

Potravinové zdroje pantothenové kyseliny

Pantothenová kyselina je v potravě velmi široce rozšířena (Tab. 5.11). Vyskytuje se v široké škále potravin rostlinného i živočišného původu. K nejbohatším zdrojům patří vnitřnosti, zejména játra a ledviny, dále vaječný žloutek, maso, ryby a mléčné výrobky. Z rostlinných potravin jsou významné celozrnné obiloviny, luštěniny, houby, brokolice a avokádo. Velmi koncentrovaným, ale méně běžně konzumovaným zdrojem je také včelí mateří kašička.

Tabulka 5.11: Potravinové zdroje pantothenové kyseliny

Potravina	Pantothenová kyselina (mg/100 g)	% AI – dospělí	% AI – kojící ženy
Játra (hovězí)	7,3	146	104
Játra (vepřová)	2,9	58	41
Ledviny vepřové	3,1	62	44
Ledviny hovězí	3,85	77	55
Vaječný žloutek	4,53	91	65
Kvasnice čerstvé	3,46	69	49
Kvasnice sušené	13,5	270	193
Houby čerstvé	1,46	29	21
Houby sušené	11,24	225	161
Avokádo	1,34	27	19
Čočka	0,6	12	9
Maso vepřové	0,24	5	3
Maso hovězí	0,31	6	4
Sardinky	0,69	14	10
Šproty	1	20	14
Brokolice	0,61	12	9
Mléko	0,384	8	5

Tabulka uvádí obsah pantothenové kyseliny (vitaminu B₅) ve vybraných potravinách, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS. U sušených potravin, například sušených kvasnic nebo sušených hub, je třeba počítat s tím, že vyšší hodnota na 100 g je výrazně ovlivněna nízkým obsahem vody. Tyto hodnoty proto nelze přímo porovnávat s běžnou porcí čerstvé potraviny.

Pro hodnocení příjmu pantothenové kyseliny nestanovila EFSA PRI, ale hodnotu AI. U dospělé populace činí AI 5 mg/den. Stejná hodnota platí také pro těhotné ženy. V období laktace činí AI 7 mg/den, aby byl zohledněn

výdej pantothenové kyseliny do mateřského mléka. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl AI pokrytý konzumací 100 g dané potraviny. Nejde o vyjádření doporučené porce.

Skutečný obsah pantothenové kyseliny je ovlivněn druhem suroviny, obsahem vody, biologickou variabilitou, analytickou metodou, technologickým zpracováním a kulinární úpravou. Uvedené hodnoty je proto nutné chápat jako orientační. Vzhledem k širokému výskytu pantothenové kyseliny v potravinách je klinicky významný deficit u běžné populace považován za vzácný.

Pantothenovou kyselinu syntetizují rostliny a řada mikroorganismů. Pantothenát může být syntetizován také střevní mikrobiotou, avšak význam tohoto zdroje pro potřebu člověka není přesně znám. Přestože je pantothenová kyselina v potravinách hojně zastoupena, její obsah může být ovlivněn technologickým zpracováním. Ke ztrátám může docházet při tepelném zpracování, konzervování a zmrazování spojeném s předúpravou potravin a mohou být výrazné zejména při rafinaci obilovin. Ztráty jsou dány nejen chemickou degradací, ale také vyluhováním do vody a odstraněním částí suroviny bohatých na vitaminy.

Trávení a absorpce pantothenové kyseliny

Významná část pantothenové kyseliny v potravě je přítomna ve vázané formě, zejména jako součást koenzymu A a 4'-fosfopantetheinových struktur. Během trávení se tyto formy postupně hydrolyzují. Z koenzymu A a ACP se působením hydroláz uvolňuje 4'-fosfopantethein, který je následně defosforylován na pantethein. Ten je pantetheinázou hydrolyzován na volnou pantothenovou kyselinu. Výsledná volná pantothenová kyselina je hlavní formou dostupnou pro střevní absorpci.

Absorpce probíhá hlavně v tenkém střevě. Při fyziologických koncentracích převažuje satureovatelný sodíkově závislý transport zprostředkovaný transportérem SMVT. SMVT transportuje kromě pantothenátu také biotin a lipoát. Při vyšších koncentracích se na vstřebávání může více podílet i pasivní transport. Průměrná účinnost vstřebávání pantothenové kyseliny z potravy se uvádí přibližně 50 %, s rozmezím 40 až 61 %. Tato hodnota vychází z omezených kvantitativních údajů a nelze ji chápat jako přesnou konstantu pro všechny formy příjmů.

Pantothenovou kyselinu produkuje část střevní mikrobioty, například některé kmeny *E. coli*. Jiné bakterie vitamin samy nesyntetizují a jsou na jeho exogenním přísunu závislé. Ve střevním mikrobiomu tak vedle sebe existují mikroorganismy pantothenát produkující i spotřebovávající. Pantothenová kyselina vytvořená mikrobiotou může být v tlustém střevě absorbována prostřednictvím SMVT. Rozsah jejího příspěvku k potřebě člověka však není znám. Příspěvek mikrobioty k celkové potřebě organismu proto zůstává nejasný.

V doplňcích stravy a fortifikovaných potravinách se častěji používají stabilnější formy než volná pantothenová kyselina. Typickou formou je D-pantothenát vápenatý. V některých

přípravcích se používá také D-panthenol (dexpanthenol), alkoholový analog a provitamin pantothenové kyseliny, který se v organismu oxiduje na biologicky aktivní pantothenovou kyselinu. Dexpanthenol má významné využití také v léčivých a kosmetických přípravcích určených k lokální aplikaci na kůži a sliznice.

Metabolismus a funkce pantothenové kyseliny

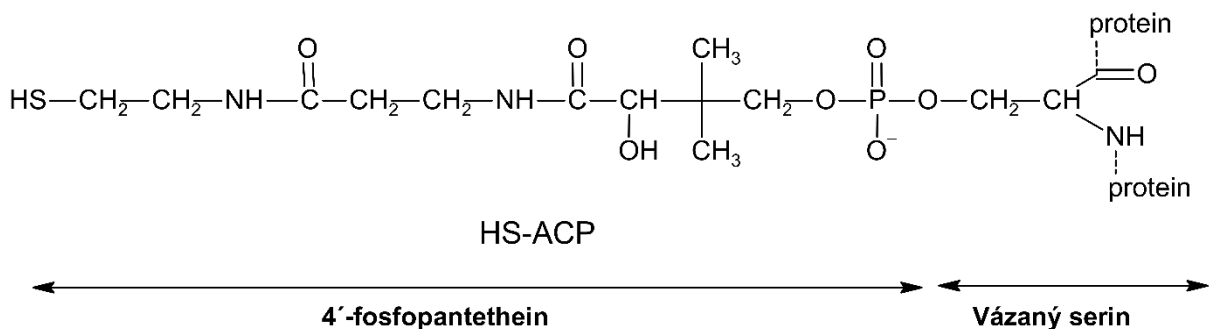
Absorbovaná pantothenová kyselina přechází ze střevní sliznice do portální krve a následně do jater i dalších tkání. V plazmě se nachází převážně jako volná pantothenová kyselina. Celkové koncentrace pantothenátu jsou v plné krvi vyšší než v samotné plazmě, protože významná část krevního poolu je spojena s erytrocyty. Transport pantothenátu do erytrocytů probíhá převážně pasivně. Vylučování probíhá převážně močí a výrazně závisí na aktuálním příjmu vitamínu.

Pantothenát je transportován do tkání specifickými membránovými transportními systémy včetně SMVT. Tento transportér je přítomen také v hematoencefalické bariéře, kde se podílí na přenosu pantothenátu do centrální nervové soustavy. Poruchy biosyntézy CoA mohou mít závažné neurologické důsledky. Příkladem je pantothenátkináza-asociovaná neurodegenerace (PKAN), autozomálně recesivní onemocnění způsobené patogenními variantami v genu PANK2, které se projevuje dystonií, parkinsonismem, pigmentovou retinopatií a akumulací železa v bazálních gangliích, zejména v globus pallidus.

Hlavním metabolickým osudem intracelulárního pantothenátu je jeho využití k syntéze koenzymu A. Tento proces probíhá v pěti krocích. Nejprve pantothenátkináza katalyzuje za spotřeby ATP fosforylaci pantothenové kyseliny na 4'-fosfopantothenát — tento krok je hlavním regulačním bodem celé dráhy biosyntézy CoA. Následně dochází ke kondenzaci s cysteinem za vzniku 4'-fosfopantothenoylcysteinu. Ve třetím kroku dochází k dekarboxylaci za vzniku 4'-fosfopantetheinu. Ten je poté adenylován na defosfo-CoA a v závěrečném kroku defosfo-CoA kináza katalyzuje vznik finálního koenzymu A.

Základní úlohou CoA je tvorba thioesterových vazeb s acylovými zbytky, čímž vznikají metabolicky aktivované formy karboxylových kyselin. Mezi nejvýznamnější patří acetyl-CoA, který vzniká zejména z pyruvátu, mastných kyselin, některých aminokyselin a z acetátu vznikajícího mimo jiné při metabolismu ethanolu. Slouží jako vstupní substrát citrátového cyklu a jako prekurzor syntézy mastných kyselin, cholesterolu a ketoláték. Sukcinyl-CoA je meziproduktem citrátového cyklu a také se podílí na syntéze hemu. Propionyl-CoA vzniká při odbourávání mastných kyselin s lichým počtem uhlíků a při odbourávání některých aminokyselin.

Pantothenová kyselina je rovněž součástí 4'-fosfopantetheinové prostetické skupiny proteinu přenášejícího acyly (acyl carrier protein, ACP). Tato skupina je kovalentně navázána na serinový zbytek ACP a její koncová sulfhydrylová skupina (–SH) přenáší acylové zbytky při syntéze mastných kyselin. Funguje jako flexibilní raménko, které přenáší rostoucí řetězec mastné kyseliny mezi katalytickými centry syntázy mastných kyselin (Obr. 5.27).



Obrázek 5.27: Struktura 4'-fosfopantetheinu kovalentně vázaného na ACP

Fosfopantetheinová skupina je připojena k hydroxylové skupině serinového zbytku proteinu, volná thiolová skupina (–SH) slouží k přenosu acylových zbytků při syntéze mastných kyselin.

Vedle své centrální metabolické funkce se CoA prostřednictvím acetyl-CoA uplatňuje také v regulaci acetylace proteinů. Acetyl-CoA je donorem acetylových skupin při modifikacích histonů i řady dalších proteinů. Tyto modifikace ovlivňují strukturu chromatinu, genovou expresi, lokalizaci, aktivitu nebo stabilitu proteinů v závislosti na konkrétním proteinu a typu modifikace. CoA se zkoumá také jako součást buněčné odpovědi na oxidační stres, mimo jiné prostřednictvím reverzibilní modifikace proteinů označované jako CoAlace. Fyziologický význam těchto mechanismů je nadále předmětem výzkumu; samotná pantothenová kyselina se nepovažuje za klasický přímý antioxidant.

Doporučený příjem pantothenové kyseliny

Pro pantothenovou kyselinu EFSA nestanovila PRI, ale hodnotu AI. Důvodem je především nedostatek údajů, které umožňují spolehlivě stanovit AR a následně odvodit PRI. Dostupné biomarkery, například vylučování pantothenátu močí nebo jeho koncentrace v plné krvi a erytrocytech, sice souvisejí s příjmem vitamínu, ale nemají dostatečně stanovené mezní hodnoty pro spolehlivé rozlišení adekvátního a nedostatečného stavu organismu.

Stanovení AI vychází z pozorovaných příjmů pantothenové kyseliny při běžné smíšené stravě v evropské populaci a z absence klinických známek deficitu při těchto příjmech. EFSA neshledala důvod rozlišovat hodnoty AI podle pohlaví.

Pro kojence ve věku 7 až 11 měsíců je AI stanovena na 3 mg/den extrapolací z odhadovaného příjmu pantothenové kyseliny u výlučně kojených kojenců ve věku 0–6 měsíců s využitím

alometrického škálování. Pro děti ve věku 1 až 10 let činí AI 4 mg/den a pro dospívající od 11 let, dospělé muže i ženy platí AI 5 mg/den. Stejná hodnota 5 mg/den platí pro těhotné ženy, protože dostupné údaje neumožnily odvodit vyšší potřebu v těhotenství. Pro kojící ženy je AI zvýšena na 7 mg/den. Navýšení o 2 mg/den oproti dospělým ženám odráží ztráty pantothenové kyseliny vylučované do mateřského mléka, přičemž EFSA pracuje s průměrnou koncentrací pantothenové kyseliny v mateřském mléce přibližně 2,5 mg/l a s průměrnou sekrecí přibližně 0,8 l mléka denně v prvních měsících laktace.

Deficit a toxicita pantothenové kyseliny

Izolovaný deficit pantothenové kyseliny je u člověka mimořádně vzácný vzhledem k jejímu širokému zastoupení v potravinách; při těžké malnutrici se obvykle vyskytuje společně s nedostatkem dalších živin. Deficit byl popsán jednoznačněji především v experimentálních studiích při dietě prakticky bez pantothenové kyseliny nebo při podávání jejího metabolického antagonisty, zejména ω -methylpantothenátu.

Historicky je s nedostatkem pantothenové kyseliny spojován syndrom pálicích nohou (burning feet syndrome), popsán u podvyživených válečných zajatců během druhé světové války. Projevoval se zejména pálením, bolestivostí a paresteziemi chodidel. Jeho vznik byl připisován nedostatku pantothenové kyseliny mimo jiné proto, že v dobových pozorováních po jejím podání docházelo ke zlepšení obtíží.

Mezi další projevy experimentálně navozeného deficitu patří především nespecifické neurologické, celkové a gastrointestinální příznaky, jako jsou bolesti hlavy, únava, podrážděnost, neklid, poruchy spánku, parestzie rukou a nohou, svalové křeče, nauzea, zvracení, bolesti břicha a nechutenství. Popsána byla také zvýšená citlivost na inzulin a hypoglykémie. Ve starších experimentálních studiích byla popsána také snížená eosinopenická odpověď na ACTH, která byla interpretována jako možná změna odpovědi kůry nadledvin.

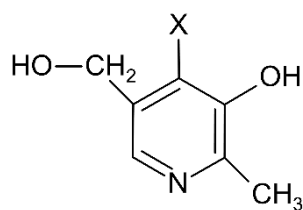
Protože se pantothenová kyselina v organismu neukládá ve velkých zásobách, její vylučování močí poměrně dobře odráží aktuální dietární příjem. Močové vylučování je považováno za nejspolehlivější dostupný ukazatel aktuálního stavu pantothenové kyseliny, avšak výrazně závisí na jejím příjmu. Hodnoty nižší než 1 mg/den jsou považovány za nízké, nebyla však stanovena validovaná mezní hodnota jednoznačně definující deficit. Koncentrace pantothenátu v plazmě naproti tomu příjem ani funkční stav organismu spolehlivě neodráží. Samotné močové vylučování proto není plně validovaným diagnostickým kritériem deficitu a je vhodné jej hodnotit v kontextu klinického obrazu a dietární anamnézy.

Pantothenová kyselina vykazuje velmi nízkou toxicitu. Pro její příjem nebyl stanoven UL ani americkým Food and Nutrition Board, ani evropským Scientific Committee on Food (SCF), protože dostupné údaje neumožňují provést spolehlivé kvantitativní hodnocení vztahu mezi dávkou a nežádoucími účinky. Současné souhrny EFSA tuto pozici nadále přebírají. V klinických studiích nebylo při dávkách až přibližně 2 g/den prokázáno významné zdravotní riziko, zatímco velmi vysoké příjmy v rozmezí přibližně 10–20 g/den byly spojovány zejména s občasným průjemem a retencí vody. Neexistence stanoveného UL proto neznamena, že neomezeně vysoký příjem lze považovat za bezpečný.

5.2.6. Vitamin B₆

Význam pyridoxinu – vitaminu B₆ byl experimentálně prokázán ve 30. letech 20. století. V roce 1934 Paul György prokázal, že dermatitida pozorovaná u laboratorních potkanů souvisí s nedostatkem dosud neznámého faktoru komplexu vitaminů B. V roce 1938 byl pyridoxin nezávisle izolován několika výzkumnými skupinami a v roce 1939 Harris a Folkers objasnili jeho strukturu a provedli jeho chemickou syntézu. Následně byly identifikovány i další sloučeniny s obdobnou biologickou aktivitou. Zásadní průlom nastal v polovině 40. let 20. století, kdy byl pyridoxal-5'-fosfát rozpoznán jako hlavní koenzymová forma vitaminu B₆.

Vitamin B₆ je souhrnné označení pro šest základních vzájemně přeměnitelných vitamerů: pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin a jejich odpovídající 5'-fosfátové deriváty. Tři základní nefosforylované formy jsou pyridoxin (alkoholová forma) (Obr. 5.28), pyridoxal (aldehydová forma) a pyridoxamin (aminová forma). Každá z těchto sloučenin může být v buňkách fosforylována na odpovídající 5'-fosfátový derivát, tedy pyridoxin-5'-fosfát, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamin-5'-fosfát. Z biologického hlediska je nejvýznamnější pyridoxal-5'-fosfát (PLP), který představuje hlavní koenzymovou formu vitaminu B₆. PLP se uplatňuje jako kofaktor mnoha enzymů, zejména v metabolismu aminokyselin, kde se účastní transaminačních, dekarboxylačních, racemizačních a eliminačních reakcí. Pyridoxamin-5'-fosfát (PMP) vzniká jako přechodná forma zejména při aminotransferázových reakcích.



Pyridoxin

Obrázek 5.28: Chemická struktura pyridoxinu

Z hlediska chemické stability se jednotlivé formy vitamínu B₆ liší. Pyridoxin je relativně stabilní vůči teplu, zejména v kyselém prostředí, avšak při neutrálním a alkalickém pH jeho stabilita klesá. Pyridoxal a jeho fosforylované deriváty jsou méně stabilní, což má význam při technologickém zpracování potravin i při laboratorní manipulaci se vzorky. Vitamin B₆ je obecně citlivý na světlo, a proto může docházet ke ztrátám při nevhodném skladování potravin nebo roztoků obsahujících jeho aktivní formy.

Potravinové zdroje vitamínu B₆

Vitamin B₆ se v potravinách vyskytuje v několika vitamerních formách, zejména jako pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin a jejich odpovídající 5'-fosfátové deriváty. Zastoupení jednotlivých forem závisí na původu potravin. V rostlinných zdrojích převažuje především pyridoxin, zatímco v potravinách živočišného původu je významnější podíl pyridoxalu, pyridoxaminu a jejich fosforylovaných forem.

Mezi významné zdroje (Tab. 5.12) vitamínu B₆ patří maso, ryby, drůbež, játra, celozrnné obiloviny, luštěniny, ořechy, brambory a některé druhy zeleniny. V obilovinách, luštěninách a některých dalších rostlinných potravinách se pyridoxin může vyskytovat jako pyridoxin-5'-β-D-glukosid. Tato glykosidicky vázaná forma je využívána méně účinně než volný pyridoxin a může snižovat celkovou biologickou dostupnost vitamínu B₆ z rostlinné stravy.

Tabulka 5.12: Potravinové zdroje vitamínu B₆

Potravina	Vitamin B ₆ (μg/100 g)	% PRI – muži	% PRI – ženy
Vepřové maso (libové)	624	37	39
Hovězí maso	224	13	14
Kuřecí maso	420	25	26
Krůtí maso	460	27	29
Losos	550	32	34
Tuňák	460	27	29
Vepřová játra	660	39	41
Hovězí játra	850	50	53
Arašídý pražené	400	24	25
Čočka (vařená)	150	9	9
Fazole (vařené)	34	2	2
Pšeničný chléb	92	5	6
Bílá rýže (vařená)	11	1	1
Hnědá rýže (vařená)	52	3	3
Brambory vařené se slupkou	151	9	9
Houby	90	5	6
Plnotučné mléko	39	2	2

Tabulka uvádí obsah vitamínu B₆ ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Vitamin B₆ je zde chápán jako souhrnný název pro biologicky aktivní

vitamery, zejména pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin a jejich fosforylované deriváty. Datové hodnoty byly převzaty z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS.

Referenční hodnoty příjmu podle EFSA činí 1,7 mg/den pro dospělé muže a 1,6 mg/den pro dospělé ženy. Tyto hodnoty vycházejí z udržení adekvátní koncentrace pyridoxal-5'-fosfátu v plazmě, který je hlavním ukazatelem stavu vitamínu B₆. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl referenčního příjmu pokrytý konzumací 100 g potraviny.

Z technologického hlediska se stabilita vitamínu B₆ liší v závislosti na konkrétní formě. Pyridoxin je relativně stabilnější, zatímco pyridoxal a pyridoxamin jsou citlivější na teplo, světlo a alkalické prostředí. Ke ztrátám může docházet při dlouhodobém tepelném zpracování, skladování, působení UV záření a také při vyluhování do varné vody. Významným faktorem je rovněž rafinace obilovin. Při odstraňování klíčku a obalových vrstev zrna dochází k výraznému snížení obsahu vitamínu B₆, protože endosperm obsahuje podstatně méně vitamínu než vnější vrstvy a klíček.

Skutečný nutriční přínos jednotlivých potravin závisí nejen na celkovém obsahu vitamínu B₆, ale také na zastoupení jednotlivých vitamerů, biologické dostupnosti a technologickém zpracování. U rostlinných zdrojů může být biologická dostupnost nižší kvůli přítomnosti pyridoxin-5'-β-D-glukosidu, zatímco formy přítomné v živočišných potravinách bývají obecně lépe využitelné.

Trávení a absorpce vitamínu B₆

Vitamin B₆ se v potravě vyskytuje jako soubor několika vitamerů, především jako pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin a jejich odpovídající 5'-fosfátové deriváty. V živočišných potravinách se významně uplatňují zejména fosforylované koenzymové formy, především PLP a PMP. V rostlinných potravinách se častěji vyskytuje pyridoxin, a to také ve formě pyridoxin-5'-β-D-glukosidu, který má nižší biologickou dostupnost.

Fosforylované formy vitamínu B₆ nemohou být ve významné míře přímo absorbovány, protože jejich fosfátová skupina zvyšuje polaritu molekuly a omezuje jejich prostup přes membránu enterocytů. Před vstřebáním proto musí být v lumen tenkého střeva defosforylovány na nefosforylované vitamery. Tento krok zajišťují především fosfatázy střevní sliznice, včetně alkalické fosfatázy. Teprve volné formy, tedy pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin, představují hlavní absorbovatelné formy vitamínu B₆.

Absorpce probíhá převážně v jejunu. Tradičně je popisována jako účinný proces založený především na pasivní difuzi nefosforylovaných vitamerů. Novější experimentální práce však ukazují, že se na vstupu některých forem vitamínu B₆ do buněk může podílet také pH-dependentní, sodíkově nezávislý transportní mechanismus. Tento mechanismus je

významný zejména v kyselém mikroprostředí na povrchu střevní sliznice, nejde však o klasický sodíkový symport.

Absorpce vitamínu B₆ z běžné smíšené stravy je poměrně vysoká, ale závisí na chemické formě a původu potravin. EFSA odhaduje biologickou dostupnost vitamínu B₆ ze smíšené stravy na přibližně 75 %. Rostlinné zdroje mohou mít nižší dostupnost kvůli obsahu pyridoxin-5'-β-D-glukosidu, zatímco nefosforylované formy a formy pocházející ze živočišných potravin bývají obecně lépe využitelné.

Část vstřebaných vitamérů může být metabolizována již v enterocyту, významná část však přechází portální cirkulací do jater, která představují hlavní místo jejich další vzájemné přeměny.

Metabolismus a funkce pyridoxinu

Převážná část cirkulujícího vitamínu B₆ se nachází ve formě pyridoxal-5'-fosfátu (PLP), který je v krevní plazmě vázán především na albumin. V krvi jsou dále přítomny pyridoxal, pyridoxin, pyridoxamin a jejich fosforylované deriváty, v nižších koncentracích. Část vitamínu B₆ se nachází také v erytrocytech, kde je zapojena do intracelulárních enzymových reakcí.

Hlavním orgánem metabolismu vitamínu B₆ jsou játra. Nefosforylované formy vitamínu B₆ vstupují do hepatocytů, kde jsou fosforylovány pyridoxalkinázou za účasti ATP a hořečnatých iontů (Mg²⁺). Pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin jsou fosforylovány na odpovídající deriváty pyridoxin-5'-fosfát, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamin-5'-fosfát. Pyridoxin-5'-fosfát a pyridoxamin-5'-fosfát jsou následně oxidovány na PLP působením FMN-dependentního enzymu pyridoxin-5'-fosfát oxidázy. Tento krok propojuje metabolismus vitamínu B₆ s riboflavinem, protože FMN vzniká z riboflavinu.

Přibližně 80 % celkových tělesných zásob vitamínu B₆ je uloženo ve svalové tkáni, kde je PLP pevně vázán na glykogenfosforylázu. Tato velká svalová zásoba tvoří rezervoár, který je však pro ostatní tkáně jen omezeně dostupný, protože PLP vázaný na glykogenfosforylázu nelze snadno mobilizovat při poklesu příjmu.

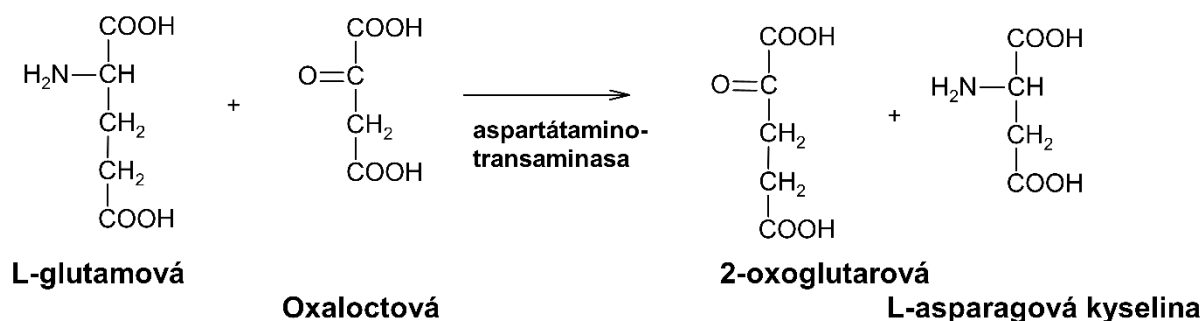
Katabolismus vitamínu B₆ probíhá převážně oxidací pyridoxalu na 4-pyridoxovou kyselinu. Ta představuje hlavní konečný metabolit vitamínu B₆ u člověka a je vylučována močí. Stanovení 4-pyridoxové kyseliny v moči lze využít jako ukazatel nedávného příjmu vitamínu B₆, zatímco koncentrace PLP v plazmě lépe odráží jeho funkční stav v organismu.

V organismu se mohou vyskytovat látky s antivitaminovým účinkem vůči vitamínu B₆. Experimentálně se používají syntetické antagonisty, například deoxypyridoxin, které mohou vyvolat funkční deficit vitamínu B₆. Mezi přirozeně se vyskytující antagonisty vitamínu B₆

patří například ginkgotoxin (4'-O-methylpyridoxin) obsažený v semenech jinanu dvoulaločného. Při vysoké expozici může narušovat metabolismus vitamínu B₆ a vyvolávat neurologické projevy.

PLP patří mezi nejuniverzálnější enzymové kofaktory v lidském metabolismu. Jeho hlavní význam spočívá v metabolismu aminokyselin. Základním mechanismem účinku je tvorba Schiffovy báze mezi aldehydovou skupinou PLP a aminoskupinou substrátu nebo lysinovým zbytkem enzymu. Tato vazba stabilizuje reakční meziprodukty a umožňuje přenos nebo odstranění funkčních skupin.

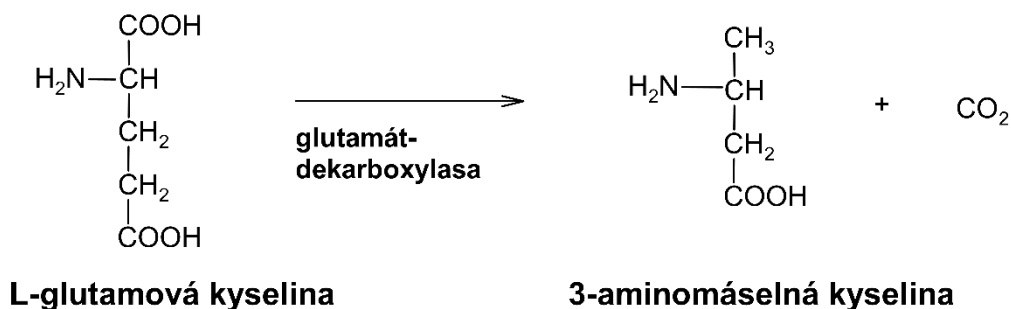
Nejvýznamnější skupinou PLP-dependentních reakcí jsou transaminace. Při těchto reakcích se aminoskupina přenáší z aminokyseliny na α -ketokyselinu, například na pyruvát nebo α -ketoglutarát. Reakce jsou vratné a umožňují syntézu neesenciálních aminokyselin i odbourávání aminokyselin za vzniku uhlíkatých skeletů využitelných v energetickém metabolismu. Typickými PLP-dependentními enzymy jsou alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST) (Obr. 5.29). Během katabolických stavů přijímá svalový α -ketoglutarát aminoskupiny z rozvětvených aminokyselin za vzniku glutamátu. Aminoskupina glutamátu pak může být přenesena na pyruvát za vzniku alaninu, který je transportován do jater a slouží jako substrát pro glukoneogenezi v rámci alaninového cyklu.



Obrázek 5.29: Transaminační reakce katalyzovaná AST za účasti PLP

Přenos aminoskupiny z L–glutamové kyseliny na oxalacetát vede ke vzniku L–asparagové kyseliny a 2–oxoglutarátu.

PLP je dále nezbytný pro dekarboxylaci aminokyselin, při níž vznikají biologicky aktivní aminy. Patří sem tvorba kyseliny γ -aminomáselné (GABA) (Obr. 5.30) z glutamátu, syntéza serotoninu z 5-hydroxytryptofanu, vznik histaminu z histidinu a tvorba dopaminu z L-DOPA. Noradrenalin nevzniká přímo PLP-dependentní dekarboxylací, ale z dopaminu reakcí katalyzovanou dopamin- β -hydroxylázou.



Obrázek 5.30: PLP-dependentní dekarboxylace L-glutamové kyseliny

Reakce katalyzovaná glutamátdekarboxylázou vede ke vzniku kyseliny γ -aminomáselné (GABA), významného inhibičního neurotransmiteru centrální nervové soustavy

Další metabolické funkce vitamínu B₆ zahrnují přeměnu methioninu na cystein v transsulfurační dráze, zapojení do metabolismu tryptofanu směrem k syntéze niacinu, účast na odbourávání glykogenu prostřednictvím glykogenfosforylázy a podíl na syntéze hemu. PLP je kofaktorem δ -aminolevulátsyntázy, která katalyzuje první krok syntézy hemu. Při nedostatku vitamínu B₆ může proto vzniknout hypochromní mikrocytární anémie.

Vitamin B₆ se také podílí na syntéze sfingolipidů a na správné funkci imunitního systému. Jeho nedostatek se může projevit poruchami buněčně zprostředkované imunity, změnami metabolismu aminokyselin a zvýšenou neuromuskulární a neurologickou dráždivostí, protože PLP je nezbytný pro tvorbu několika neurotransmiterů.

Při hodnocení stavu vitamínu B₆ je nejpoužívanějším přímým ukazatelem jeho koncentrace PLP v plazmě. Tento parametr však mohou ovlivňovat záněť, věk, kouření, příjem bílkovin a některé léky. Doplnkově lze hodnotit vylučování 4-pyridoxové kyseliny močí nebo funkční testy založené na aktivitě PLP-dependentních enzymů, například aminotransferáz v erytrocytech. Užívání hormonální antikoncepce může u některých žen ovlivňovat ukazatele metabolismu vitamínu B₆, zejména koncentraci PLP a metabolity tryptofanové dráhy.

Doporučený příjem vitamínu B₆

Referenční hodnoty příjmu vitamínu B₆ jsou v evropském kontextu stanovovány na základě doporučení EFSA. Pro dospělé muže činí PRI 1,7 mg/den a pro dospělé ženy 1,6 mg/den. Tyto hodnoty jsou odvozeny od cílové plazmatické koncentrace PLP přibližně 30 nmol/l jako ukazatele adekvátního stavu vitamínu B₆.

V období těhotenství se doporučený příjem zvyšuje na 1,8 mg/den, aby pokryl nároky spojené s růstem plodu a změnami metabolismu v mateřském organismu. Během laktace činí PRI 1,7 mg/den, přičemž navýšení zohledňuje ztráty vitamínu B₆ vylučovaného do mateřského mléka.

EFSA v roce 2023 revidovala UL pro vitamin B₆ a snížila jej z dřívější hodnoty 25 mg/den (SCF, 2000) na 12 mg/den pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen. Nový UL byl odvozen na základě údajů o riziku periferní senzorické neuropatie při dlouhodobém vysokém příjmu. Pro děti jsou hodnoty UL odvozeny alometrickým škálováním: 2,2 až 2,5 mg/den pro kojence od 4 do 11 měsíců, 3,2 až 4,5 mg/den pro děti ve věku 1 až 6 let a 6,1 až 10,7 mg/den pro děti ve věku 7 až 17 let. Kritickým nežádoucím účinkem, na němž je UL založen, je periferní senzorická neuropatie.

Deficit a toxicita vitaminu B₆

Deficit vitaminu B₆ se u člověka vyskytuje relativně vzácně a zpravidla nebývá izolovaný. Častěji doprovází komplexní podvýživu, malabsorpční stavy, chronická onemocnění nebo vzniká v důsledku lékové interakce. Historicky jsou známy případy deficitu vitaminu B₆ u kojenců krmených mléčnou formulí, která byla při výrobě nadměrně tepelně zpracována, což vedlo ke snížení jeho obsahu.

Zvýšené riziko deficitu mají pacienti léčení isoniazidem, který se používá při léčbě tuberkulózy. Isoniazid může reagovat s pyridoxalem a PLP za vzniku neaktivních hydrazonových komplexů, čímž snižuje dostupnost aktivní formy vitaminu B₆. Podobný přímý antagonistický účinek vykazuje také penicilin. Do metabolismu vitaminu B₆ může zasahovat také cykloserin.

Negativní vliv má také chronická konzumace alkoholu. Alkoholismus zhoršuje příjem vitaminu B₆ z potravy, narušuje jeho metabolickou aktivaci a podporuje pokles koncentrace PLP v krvi. Důležitou roli hraje acetaldehyd, metabolit ethanolu, který může snižovat stabilitu PLP vázaného na proteiny. Uvolněný PLP je náchylnější k enzymatické hydrolýze a následné oxidaci pyridoxalu na kyselinu 4-pyridoxovou, která je vylučována močí. U chronických konzumentů alkoholu tak dochází ke zvýšenému odbourávání a ztrátám vitaminu B₆.

Klinické projevy deficitu postihují především nervový systém, kůži, sliznice, imunitní systém a krevetvorbu. Neurologické příznaky souvisejí zejména s úlohou PLP při syntéze neurotransmiterů, jako jsou GABA, serotonin, dopamin a histamin. Typickými projevy jsou zvýšená nervosvalová dráždivost, křeče, zejména u kojenců a malých dětí, podrážděnost, zmatenost, periferní neuropatie.

Kožní a slizniční projevy mohou zahrnovat seboroickou dermatitidu, cheilitidu, angulární stomatitidu a glositidu. Mohou se objevit také únava, poruchy růstu a snížená imunitní odpověď. Vzhledem k tomu, že PLP je kofaktorem δ -aminolevulátsyntázy v biosyntéze hemu, může deficit vitaminu B₆ vést k mikrocytární hypochromní anémii, která může mít sideroblastický charakter.

Nedostatek vitamínu B₆ může dále narušit metabolismus tryptofanu. PLP-dependentní enzymy se účastní kynureninové dráhy, která se podílí na přeměně tryptofanu směrem k endogenní tvorbě niacinu. Výrazný deficit vitamínu B₆ proto může tuto přeměnu omezit a sekundárně ovlivnit metabolismus niacinu.

S vitaminem B₆ souvisejí také některé vrozené poruchy PLP-dependentních enzymů. Příkladem je homocystinurie způsobená deficitem cystathionin- β -syntázy, PLP-dependentního enzymu. U části pacientů je onemocnění pyridoxin-responzivní a farmakologické podávání pyridoxinu může zlepšit metabolickou kontrolu. Nejde však o běžný nutriční deficit, ale o vrozenou poruchu PLP-dependentního enzymu.

Vitamin B₆ má při běžném dietárním příjmu dobrý bezpečnostní profil, avšak na rozdíl od většiny ostatních hydrofilních vitaminů může při dlouhodobém nadměrném příjmu vyvolat klinicky významnou toxicitu. Riziko se týká především chronického užívání vysokých dávek pyridoxinu z doplňků stravy nebo léčiv, nikoli běžného příjmu vitamínu B₆ z potravin.

Kritickým nežádoucím účinkem nadměrného příjmu pyridoxinu je periferní senzorická neuropatie. Projevuje se paresteziemi, pálením nebo mravenčením končetin, poruchami citlivosti, necitlivostí, ataxií a poruchami chůze. Při pokračující expozici může dojít k poškození periferních senzitivních neuronů. Po vysazení vysokých dávek pyridoxinu se příznaky často postupně zlepšují, avšak při dlouhodobé nebo těžké expozici nemusí být úprava úplná.

Historicky byly těžké neuropatie popisovány zejména po velmi vysokých, gramových dávkách pyridoxinu. Současné hodnocení rizika však ukazuje, že nežádoucí neurologické účinky se mohou objevit i při dlouhodobém užívání podstatně nižších dávek, přičemž riziko závisí nejen na dávce, ale také na délce expozice a individuální citlivosti. Na základě dostupných humánních a experimentálních dat EFSA v roce 2023 stanovila UL vitamínu B₆ pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, na 12 mg/den. UL se vztahuje na celkový chronický příjem vitamínu B₆ ze všech dietárních zdrojů. K překročení UL dochází v praxi především při užívání jednoho nebo více doplňků stravy obsahujících vitamin B₆.

Mechanismus pyridoxinem navozené neuropatie není dosud definitivně objasněn. Jednou z navrhovaných hypotéz je tzv. paradox vitamínu B₆, při němž vysoké koncentrace pyridoxinu mohou narušovat funkci PLP-dependentních enzymů. Mezi diskutované mechanismy patří také inhibice pyridoxalkinázy (PDXK), která může vést ke snížení dostupnosti PLP v některých tkáních. Tyto mechanismy však zůstávají předmětem výzkumu.

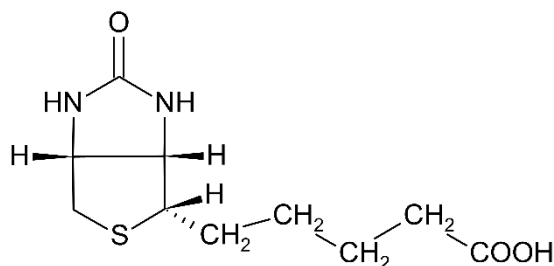
U těhotných žen je třeba rozlišovat mezi bezpečným klinickým použitím pyridoxinu, zejména v kombinaci s doxylaminem při léčbě nevolnosti a zvracení v těhotenství,

a dlouhodobou samoléčbou vysokými dávkami vitamínu B₆. Kombinace doxylaminu s pyridoxinem má dostupná data o bezpečnosti a účinnosti a je při správném dávkování považována za možnost léčby první volby nevolnosti a zvracení v těhotenství.

5.2.7. Vitamin B₇ – biotin

Počátky výzkumu biotinu souvisejí s pozorováním nepříznivých účinků vysokého příjmu syrového vaječného bílku. V roce 1916 W. G. Bateman popsal nepříznivé účinky dlouhodobé konzumace syrového vaječného bílku. V následujících desetiletích bylo experimentálně prokázáno, že dlouhodobá konzumace syrového vaječného bílku může vyvolat syndrom charakterizovaný mimo jiné dermatitidou a alopecií, který později označili jako „egg-white injury“. Jeho příčina byla vysvětlena přítomností avidinu, glykoproteinu vaječného bílku, který vytváří mimořádně pevný komplex s biotinem a brání jeho využití organismem. Tepelnou úpravou se avidin denaturuje a ztrácí schopnost účinně vázat biotin.

V roce 1936 byl biotin (Obr. 5.31) izolován jako krystalická látka z vaječného žloutku a v roce 1942 byla stanovena jeho chemická struktura. Historicky se označoval také jako vitamin H, podle německých slov Haut a Haar, tedy kůže a vlasy. Toto označení odráží skutečnost, že deficit biotinu se často projevuje dermatitidou, alopecií a poruchami růstu.



Biotin

Obrázek 5.31: Chemická struktura biotinu

Chemicky je biotin tvořen kondenzovaným ureidovým (tetrahydroimidazolovým) a tetrahydrothiofenovým kruhem, na který je navázán pentanový řetězec zakončený karboxylovou skupinou. Tetrahydrothiofenový kruh obsahuje atom síry. Tato struktura umožňuje biotinu fungovat jako kovalentně vázaný kofaktor karboxyláz, v nichž zprostředkovává přenos karboxylové skupiny. Biotin se v enzymech váže na ε-aminoskupinu specifického lysinového zbytku kovalentní amidovou vazbou. Po proteolytickém uvolnění se biotin kovalentně vázaný na lysin označuje jako biocytin.

Biotin je poměrně stabilní vůči teplu a světlu v suchém stavu. V roztoku je citlivější na oxidaci a degradaci při extrémních hodnotách pH. Z hlediska biologické aktivity má pro člověka význam pouze přirozeně se vyskytující D-(+)-biotin.

Člověk není schopen syntetizovat biotin, a proto je odkázán na jeho exogenní zdroje. Biotin syntetizují také některé bakterie střevní mikrobioty a tlusté střevo disponuje mechanismy umožňujícími jeho absorpci. Kvantitativní význam mikrobiálně produkovaného biotinu pro celkový stav biotinu u člověka však není přesně znám.

Potravinové zdroje biotinu

Biotin je v potravinách poměrně široce rozšířen (Tab. 5.13), protože se nachází ve většině potravin, zpravidla však v relativně nízkých koncentracích. Dobrymi dietárními zdroji jsou zejména vnitřnosti, například játra a ledviny, vaječný žloutek, kvasnice, luštěniny, ořechy, sójové boby, celozrnné obiloviny, houby a některé druhy ryb.

Biologickou dostupnost biotinu může výrazně snižovat avidin přítomný v syrovém vaječném bílku; tepelnou úpravou se avidin denaturuje.

Tabulka 5.13: Potravinové zdroje biotinu

Potravina	Biotin ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	% AI
Játra vepřová	4	10
Játra hovězí	100	250
Vaječný žloutek	64	160
Kvasnice	33	83
Ledviny vepřové	16	40
Ledviny hovězí	58	145
Sójové boby	21	53
Vlašské ořechy	32	80
Lískové ořechy	62	155
Čočka	0,6	2
Fazole	0,5	1
Houby	10	25
Losos	4	10
Sardinky	9,7	24
Šproty	5	13
Plnotučné mléko	4	10
Rajčata	1,6	4

Tabulka uvádí orientační obsah biotinu ve vybraných potravinách vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty byly převzaty z německé databáze složení potravin BLS. U biotinu je třeba počítat s výraznou variabilitou hodnot, která souvisí s nízkými koncentracemi vitamínu, použitou analytickou metodou, biologickou variabilitou surovin, stavem potravin a rozdíly mezi databázemi. Uvedené údaje proto slouží k orientačnímu srovnání zdrojů, nikoli k přesnému výpočtu individuálního příjmu.

Pro hodnocení příjmu biotinu používá EFSA AI. Pro dospělou populaci činí AI 40 $\mu\text{g}/\text{den}$ bez ohledu na pohlaví. Stejná hodnota platí pro těhotné ženy, zatímco v období laktace činí navýšení o 5 $\mu\text{g}/\text{den}$. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl AI pro dospělé pokrytý konzumací 100 g dané potravin. Nejde o vyjádření doporučené porce.

EFSA nestanovila pro biotin PRI, protože dostupná data neumožnila spolehlivě určit průměrnou potřebu ani vztah mezi příjmem biotinu, biomarkery stavu a klinickými projevy. Hodnota AI proto vychází především z pozorovaného příjmu biotinu u zdravé populace.

Trávení a absorpce biotinu

V potravě se biotin vyskytuje ve volné formě nebo kovalentně vázaný na proteiny. Proteinově vázaný biotin je přítomen v biotinylovaných proteinech, zejména v biotin-dependentních karboxylázách, v nichž je navázán na ϵ -aminoskupinu specifického lysinového zbytku. Během trávení jsou tyto proteiny štěpeny žaludečními a pankreatickými proteázami a peptidázami. Tím vznikají převážně biocytin, tedy biotin kovalentně navázaný na lysin, a kratší biotinylované peptidy. Běžná proteolýza však neštěpí amidovou vazbu mezi biotinem a lysinem.

Konečné uvolnění volného biotinu z biocytinu a biotinylovaných peptidů zajišťuje biotinidáza. Biotinidáza je přítomna v trávicím traktu, kam se dostává mimo jiné pankreatickou a intestinální sekrecí, a ve vysoké aktivitě je přítomna také v krevní plazmě. V trávicím traktu uvolňuje biotin z biocytinu a biotinylovaných peptidů, zatímco v organismu se podílí na recyklaci biotinu vznikajícího při degradaci biotinylovaných proteinů. Vzácné dědičné poruchy biotinidázy snižují schopnost uvolňovat a recyklovat biotin a mohou vést k jeho funkčnímu deficitu.

Volný biotin se vstřebává především prostřednictvím sodíkově závislého přenašečového mechanismu. Hlavním transportérem je SMVT, tedy sodium-dependent multivitamin transporter, kódovaný genem SLC5A6. SMVT je lokalizován na apikální membráně enterocytů a zajišťuje satureovatelný transport biotinu při fyziologických koncentracích. Při vyšších koncentracích se může na absorpci podílet také nesatureovatelná složka nezávislá na satureovatelném transportu prostřednictvím SMVT.

Expresí SMVT v enterocytech podléhá adaptivní regulaci. Při nedostatku biotinu se zvyšuje expresní aktivita genu SLC5A6, a tím i kapacita enterocytů pro příjem biotinu.

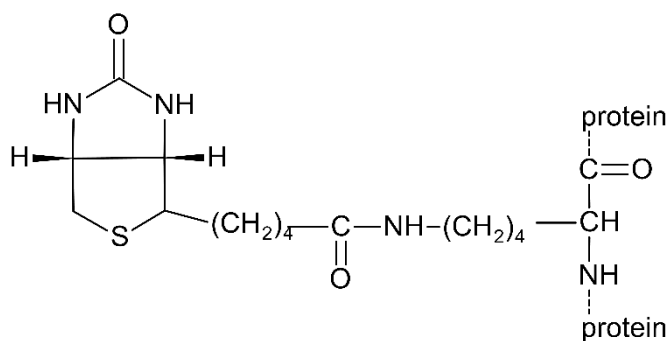
SMVT je přítomen nejen v tenkém střevě, ale také v tlustém střevě, kde se může podílet na vstřebávání biotinu produkovaného střevní mikrobiotou. Stejný transportér se uplatňuje také při renální reabsorpci biotinu a při jeho transportu v dalších tkáních, například v játrech. SMVT není specifický pouze pro biotin, ale přenáší také pantothenát a lipoát.

Apikální vstup biotinu do enterocytu je tedy spojen především s transportérem SMVT. Výstup biotinu z enterocytu přes bazolaterální membránu je rovněž zprostředkován přenašečovým mechanismem, který je na rozdíl od apikálního SMVT nezávislý na Na^+ . Jeho molekulární identita však nebyla jednoznačně stanovena.

Metabolismus a funkce biotinu

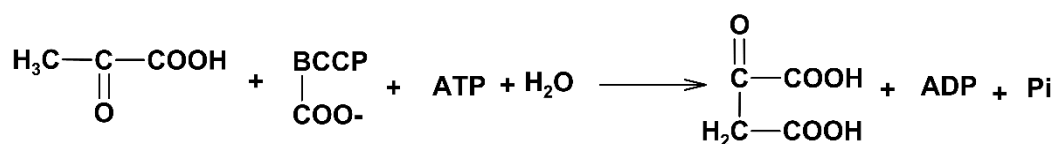
Biotin je v krvi transportován převážně ve volné formě, menší část je vázána na plazmatické proteiny. Tělesné zásoby jsou omezené a biotin se vylučuje převážně močí, a to jako nezměněný biotin i jeho metabolity. Ledviny přispívají k udržování homeostázy biotinu prostřednictvím jeho tubulární reabsorpce.

Biotin je nezbytný pro metabolismus sacharidů, mastných kyselin a některých aminokyselin. Jeho hlavní funkcí je působit jako kovalentně vázaný koenzym karboxyláz. V těchto enzymech zprostředkovává přenos karboxylové skupiny odvozené z hydrogenuhličitane. Biotin je v biotin-dependentních enzymech kovalentně navázán na ϵ -aminoskupinu specifického lysinového zbytku. Takto vzniklý biocytinový zbytek funguje jako pohyblivé raménko, které přenáší aktivovanou karboxylovou skupinu mezi aktivními místy enzymu (Obr. 5.32).



Obrázek 5.32: Biotin kovalentně vázaný na protein

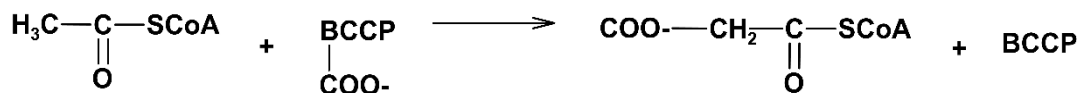
Před zapojením do karboxylačních reakcí musí být volný biotin kovalentně navázán na apokarboxylázu. Tento proces katalyzuje holokarboxylázyntetáza (HLCS), která za spotřeby ATP nejprve vytváří biotiny-5'-AMP a následně přenáší biotin na ϵ -aminoskupinu specifického lysinového zbytku. Vzniká tak aktivní holokarboxyláza (Obr. 5.33). Vrozený deficit HLCS vede k mnohočetnému deficitu biotin-dependentních karboxyláz a může způsobovat závažné metabolické a neurologické projevy.



Obrázek 5.33: Aktivace biotinu a přenos karboxylové skupiny (CO_2)

U člověka je biotin kofaktorem pěti karboxyláz. Acetyl-CoA-karboxyláza 1 (ACC1) katalyzuje tvorbu malonyl-CoA pro syntézu mastných kyselin, zatímco ACC2 prostřednictvím malonyl-CoA ovlivňuje vstup mastných kyselin do mitochondrií a tím reguluje jejich β -oxidaci. Propionyl-CoA-karboxyláza (PCC) se účastní metabolismu mastných kyselin s lichým počtem

uhlíků a některých aminokyselin a propojuje tuto dráhu s metabolismem vitamínu B₁₂. Pyruvátkarboxyláza (PC) převádí pyruvát na oxalacetát a má význam pro glukoneogenezi a doplnění meziproductů citrátového cyklu (Obr. 5.34). 3-methylkrotonyl-CoA-karboxyláza (MCC) se účastní katabolismu leucinu



Obrázek 5.34: Biotin–dependentní karboxylace pyruvátu na oxalacetát

Biotin se kromě své úlohy v karboxylázách zkoumá také v souvislosti s regulací genové exprese. V experimentálních studiích byla popsána biotinylace histonů a její možná souvislost s regulací chromatinu. Rozsah této modifikace je však velmi nízký a její fyziologický význam u člověka zůstává nejasný.

Doporučený příjem biotinu

Pro biotin nebyla stanovena hodnota PRI ale AI. Důvodem je nedostatek dat, která by umožnila spolehlivě určit průměrnou potřebu biotinu v populaci a odvodit z ní PRI. EFSA proto vycházela především z pozorovaných příjmů biotinu u zdravé evropské populace a z absence známek deficitu při těchto úrovních příjmu.

Pro kojence ve věku 7 až 11 měsíců byla hodnota AI odvozena extrapolací z příjmu biotinu u výlučně kojených kojenců ve věku 0–6 měsíců a činí 6 µg/den. Pro kojence ve věku 0–6 měsíců nebyla v tomto stanovisku stanovena samostatná hodnota AI. Jejich odhadovaný příjem z mateřského mléka byl použit jako základ pro extrapolaci hodnoty pro věk 7–11 měsíců. U dětí se hodnota AI zvyšuje s věkem, pro děti ve věku 1 až 3 let je 20 µg/den, pro děti ve věku 4 až 10 let 25 µg/den a pro dospívající ve věku 11 až 17 let 35 µg/den. Pro dospělé muže i ženy od 18 let je AI stanovena na 40 µg/den. Stejná hodnota platí pro těhotné ženy, protože EFSA neidentifikovala dostatečné podklady pro stanovení vyšší hodnoty v těhotenství. V období laktace se AI zvyšuje na 45 µg/den, aby byl pokryt výdej biotinu do mateřského mléka.

Vzhledem k širokému zastoupení biotinu v potravě, jeho recyklaci v organismu a možnému příspěvku střevní mikrobioty je riziko jeho nedostatku u zdravých osob nízké. Hodnoty AI nelze chápat jako přesně stanovenou fyziologickou potřebu, protože vztah mezi příjmem biotinu, biomarkery stavu a klinickými projevy není dostatečně kvantifikován.

Deficit a toxicita biotinu

Deficit biotinu je u člověka vzácný. Riziko se zvyšuje zejména při vrozených poruchách metabolismu biotinu. Mezi další rizikové faktory patří dlouhodobá parenterální výživa bez

jejího adekvátního přívodu, závažná malabsorpce a dlouhodobá konzumace velkého množství syrového vaječného bílku. Nedostatečný stav byl popsán také v souvislosti s dlouhodobou nadměrnou konzumací alkoholu.

Klinicky nejvýznamnější příčinou těžkého deficitu biotinu jsou vrozené poruchy jeho metabolismu. Patří mezi ně zejména deficit biotinidázy, autozomálně recesivní onemocnění, při kterém organismus nedokáže účinně uvolňovat biotin z biocytinu ani jej recyklovat z degradovaných biotin-dependentních karboxyláz. Výsledkem je funkční nedostatek biotinu i při jeho normálním příjmu. Bez léčby může těžký deficit biotinidázy vést k neurologickým a kožním příznakům, při těžké metabolické dekompenzaci může být stav život ohrožující. Časná léčba perorálním biotinem je účinná.

Typickými projevy deficitu biotinu jsou dermatitida, ekzematózní kožní změny, často v periorificiální oblasti, alopecie, konjunktivitida, únava, nechutenství a nauzea. U těžších forem deficitu se mohou objevovat neurologické projevy, například hypotonie, letargie, ataxie, křeče, vývojové opoždění u kojenců a neurologické projevy také u starších dětí a dospělých. U neléčeného vrozeného deficitu biotinidázy mohou vznikat také poruchy sluchu a zraku. Některé z těchto následků, zejména sensorineurální porucha sluchu nebo atrofie optického nervu, mohou být po pozdní léčbě jen omezeně reverzibilní.

Metabolické projevy odrážejí sníženou aktivitu biotin-dependentních karboxyláz. Patří k nim zejména metabolická acidóza, často spojená s laktátovou acidózou a ketózou, organická acidurie a zvýšené vylučování metabolitů souvisejících s poruchou katabolismu leucinu, například 3-hydroxyisovalerátu nebo 3-hydroxyisovalerylkarnitinu. U vrozeného deficitu biotinidázy nebo holokarboxylázsyntetázy může v důsledku poruchy více biotin-dependentních enzymů vzniknout obraz mnohočetného deficitu karboxyláz se závažnou metabolickou dekompenzací.

Na rozdíl od deficitu nebyla u člověka přesvědčivě popsána přímá toxicita biotinu. Ani při vysokém příjmu ani při léčebném podávání biotinu nebyly specifické toxické účinky konzistentně prokázány. Pro biotin nebyl stanoven UL, protože dostupná data nejsou dostatečná k jeho stanovení. To však neznamená, že velmi vysoké dávky biotinu jsou vždy klinicky bez rizika. Nejvýznamnějším problémem není toxicita biotinu jako látky, ale jeho interference s laboratorními testy.

Vysoké dávky biotinu, běžně obsažené v doplňcích stravy propagovaných pro zlepšení kvality vlasů, kůže a nehtů, mohou významně zkreslovat výsledky některých imunotestů. Řada imunochemických metod využívá extrémně silnou vazbu mezi biotinem a streptavidinem k separaci analytu nebo imunokomplexu. Pokud je v séru pacienta nadbytek volného biotinu ze

suplementů, může soutěžit s biotinylovanými reagensy o vazebná místa na streptavidinu a změnit výsledný signál testu.

Směr chyby závisí na typu testu. U sendvičových imunotestů bývají výsledky falešně nízké, protože signál je přímo úměrný koncentraci stanovené látky. Klinicky závažným příkladem může být falešně nízký srdeční troponin, který může vést k přehlédnutí akutního infarktu myokardu. U kompetitivních imunotestů bývají výsledky naopak falešně vysoké, protože signál je nepřímo úměrný koncentraci analytu. Typickým příkladem může být falešně vysoké FT4 nebo FT3. Kombinace falešně nízkého tyreotropního hormonu (TSH, tyreotropinu) a falešně vysokých volných hormonů štítné žlázy může napodobovat hypertyreózu nebo Gravesovu-Basedowovu chorobu a vést k nesprávné diagnóze i nevhodné léčbě.

Pacienti by proto měli před laboratorním vyšetřením informovat lékaře a laboratoř o užívání doplňků obsahujících biotin. Potřebný interval mezi poslední dávkou biotinu a odběrem závisí na užití dávce, funkci ledvin a citlivosti konkrétní analytické metody. U dávek 5–10 mg doporučuje AACC před odběrem interval nejméně 8 hodin, u citlivějších metod však může být nutná abstinence až 72 hodin. Při léčebných dávkách ≥ 100 mg/den je doporučován interval nejméně 72 hodin. V praxi je proto vhodné řídit se pokyny příslušné laboratoře a výrobce použitého testu.

5.2.8. Vitamin B₉ – folát

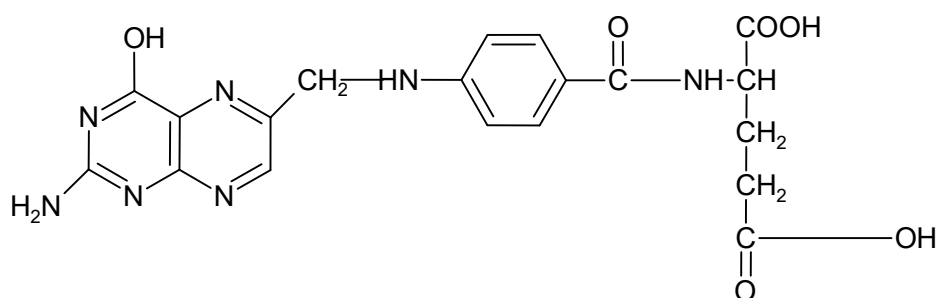
Foláty patří mezi vodorozpustné vitaminy skupiny B. Jejich biologický význam byl rozpoznán díky práci britské lékařky Lucy Willsové, která na přelomu 20. a 30. let 20. století prokázala, že extrakt z kvasnic dokáže zlepšit makrocytární anémii u těhotných žen v Indii. Účinná látka byla později označena jako Willsův faktor. Samotná listová kyselina byla izolována ze špenátových listů v roce 1941 a název folic acid byl odvozen z latinského slova folium, tedy „list“.

Ve starší literatuře se pro tuto skupinu látek používala také označení vitamin M nebo růstový faktor pro *Lactobacillus casei* (*Lactobacillus casei* growth factor). Před identifikací jednotlivých vitaminů nebyly různé příčiny makrocytární a megaloblastické anémie vždy jednoznačně rozlišitelné, mimo jiné proto, že deficit folátu i vitaminu B₁₂ může vést k podobnému hematologickému obrazu. Z biochemického hlediska jde však o odlišné vitaminy s rozdílným metabolismem a funkcemi.

V odborné literatuře i ve výživové praxi je důležité rozlišovat pojmy listová kyselina a folát. Listová kyselina je plně oxidovaná a velmi stabilní forma pteroylmonoglutamátu, která se používá především v doplňcích stravy a při fortifikaci potravin. Přirozené foláty v potravinách

a v buňkách se naproti tomu vyskytují převážně jako redukované deriváty tetrahydrofolátu, často s více glutamátovými zbytky.

Základní struktura folátů je tvořena třemi částmi: substituovaným pteridinovým jádrem, para-aminobenzoovou kyselinou a jedním nebo více zbytky glutamové kyseliny (Obr. 5.35). Spojením pteridinového jádra a para-aminobenzoové kyseliny vzniká pteroová kyselina. Po navázání jednoho zbytku glutamové kyseliny vzniká pteroylmonoglutamát. Pokud je přítomno více glutamátových zbytků, vznikají pteroylpolyglutamáty. Právě polyglutamátové formy jsou typické pro intracelulární foláty a pro většinu přirozených folátů v potravinách.



Listová kyselina

Obrázek 5.35: Chemická struktura listové kyseliny

Listová kyselina je pteroylmonoglutamát tvořený pteridinovým jádrem, para-aminobenzoovou kyselinou a jedním zbytkem glutamové kyseliny.

V biologických systémech foláty vystupují především jako deriváty tetrahydrofolátu. Ty mohou nést jednouhlíkové skupiny v různých oxidačních stavech, například methylovou, methylenovou nebo formylovou skupinu. Díky tomu se foláty účastní přenosu jednouhlíkových jednotek, které jsou nezbytné pro syntézu purinů, thymidylátu a methioninu.

Člověk a ostatní živočichové nejsou schopni syntetizovat folát *de novo*. Neumějí vytvářet pteridinové jádro ani para-aminobenzoovou kyselinu a postrádají enzymy bakteriální a rostlinné folátové biosyntézy, zejména dihydropteroátsyntázu. Tento enzym spojuje pteridinový prekursor s para-aminobenzoovou kyselinou a je cílovým místem účinku sulfonamidových antibiotik u bakterií.

Naopak, člověk má enzym označovaný jako folátová glutamátcarboxypeptidáza II (GCP II), také známý jako folátová konjugáza. Na kartáčovém lemu proximálního tenkého střeva hydrolyzuje polyglutamátové formy folátu na monoglutamáty, přičemž odštěpuje přebytečné glutamátové zbytky z potravních folátových polyglutamátů. Tento krok je nezbytný pro jejich absorpci. Po vstupu folátu do buněk mohou být glutamátové zbytky znovu připojovány enzymem folylpolyglutamátsyntetázou, což podporuje intracelulární retenci folátů a využití jako substrátů folát-dependentních enzymů.

Potravinové zdroje folátu

Foláty jsou obsaženy v široké škále potravin rostlinného i živočišného původu (Tab. 5.14). Mezi významné dietární zdroje patří především zelenina, zejména špenát, chřest, růžičková kapusta, brokolice a další listová zelenina, dále luštěniny, například čočka, hrách a fazole. Dobrými zdroji jsou rovněž játra, některé druhy ovoce, zejména citrusové plody, dále ořechy, vejce a některé celozrnné obilné výrobky. Svalové maso naopak nepatří mezi významné zdroje folátu.

Tabulka 5.14: Potravinové zdroje folátu

Potravina	Folát ($\mu\text{g DFE}/100\text{ g}$)	% PRI	% PRI – těhotenství
Špenát (syrový)	152	46	25
Špenát (vařený)	107	32	18
Chřest (vařený)	56	17	9
Růžičková kapusta (vařená)	124	38	21
Brokolice (vařená)	41	12	7
Hlávkový salát	38	12	6
Houby	35	11	6
Sladké brambory (vařené)	39	12	7
Čočka	84	25	14
Cizrna (vařená)	37	11	6
Hrách (vařený)	47	14	8
Avokádo	20	6	3
Jahody	68	21	11
Pomeranč	34	10	6
Pomerančová šťáva	19	6	3
Pšeničný chléb	19	6	3
Bílá rýže (vařená)	21	6	4
Játra vepřová	197	60	33
Játra hovězí	198	60	33
Vejce (vařené)	62	19	10
Plnotučné mléko	4,5	1	1

Tabulka uvádí obsah folátu ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Hodnoty jsou vyjádřeny jako folátové ekvivalenty ($\mu\text{g DFE}$, Dietary Folate Equivalent). U přirozených nefortifikovaných potravin odpovídá 1 μg potravinového folátu hodnotě 1 $\mu\text{g DFE}$. Biologická dostupnost syntetické kyseliny listové ze fortifikovaných potravin nebo doplňků stravy je přibližně 1,7krát vyšší než u přirozených potravinových folátů, a proto 1 μg kyseliny listové z těchto zdrojů odpovídá přibližně 1,7 $\mu\text{g DFE}$. Datové hodnoty byly převzaty z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS.

Referenční hodnota příjmu podle EFSA činí pro dospělé populaci 330 $\mu\text{g DFE}/\text{den}$. V období těhotenství se doporučená dávka zvyšuje na 600 $\mu\text{g DFE}/\text{den}$, protože folát je nezbytný pro rychlou buněčnou proliferaci, syntézu nukleových kyselin a vývoj embryonálních tkání. Pro období laktace uvádí EFSA hodnotu 500 $\mu\text{g DFE}/\text{den}$.

Skutečný obsah folátů v potravinách je ovlivněn druhem suroviny, stupněm zralosti, skladováním, technologickým zpracováním a kulinární úpravou. Přirozené foláty jsou citlivé na teplo, oxidaci, světlo a vyluhování do vody. Významné ztráty proto mohou vznikat zejména při dlouhém vaření ve větším objemu vody nebo při opakovaném ohřevu. Potraviny konzumované v syrovém stavu si obvykle uchovávají vyšší podíl původně přítomných folátů.

Trávení a absorpce folátu

Foláty přirozeně obsažené v potravinách se vyskytují převážně ve formě redukováných polyglutamátů, které mohou obsahovat několik zbytků glutamové kyseliny. V krevní plazmě

se však folát nachází prakticky výhradně jako monoglutamát. Potravní polyglutamáty proto musí být před absorpcí enzymaticky hydrolyzovány na monoglutamátové formy.

Tento proces probíhá v proximální části tenkého střeva, zejména v duodenu a proximálním jejunu, za účasti střevních konjugáz označovaných jako pteroylpolyglutamáthydrolázy nebo folátové hydrolázy. Významnou roli hraje kartáčový lem enterocytů, kde působí na zinku závislá glutamátkarboxypeptidáza II. Experimentální deplece zinku byla u člověka spojena se sníženou hydrolyzou a absorpcí polyglutamátových folátů, klinický význam tohoto vztahu při běžném nedostatku zinku však není dobře kvantifikován. Absorpci folátu negativně ovlivňují také chronická konzumace alkoholu a některá léčiva zasahující do folátového metabolismu nebo do střevního vstřebávání.

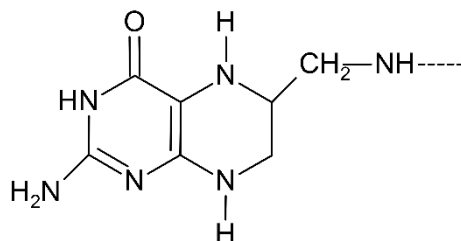
Střevní mikrobiota v tlustém střevě syntetizuje folát a kolický epitel disponuje transportními systémy, které umožňují jeho absorpci. Přesný kvantitativní význam tohoto zdroje pro celkový folátový status člověka však zůstává nejasný. Z praktického nutričního hlediska proto hlavní význam připadá folátu vstřebanému v tenkém střevě z potravy nebo ze suplementace.

Absorpce folátu v tenkém střevě je zprostředkována především transportními systémy monoglutamátových forem folátu. Klíčový význam má protonově spřažený folátový transportér PCFT, také známý jako SLC46A1. Funguje jako H^+ /folátový symport a je nejaktivnější v mírně kyselém prostředí proximálního tenkého střeva. Jeho fyziologický význam dokládá vzácná dědičná porucha označovaná jako hereditární folátová malabsorpce, způsobená mutacemi genu SLC46A1.

Druhým významným transportním systémem je redukovánofolátový přenašeč RFC, označovaný také jako SLC19A1. Ten pracuje převážně při neutrálním pH a podílí se na transportu folátů v řadě tkání. RFC je široce exprimován a představuje významný transportní systém redukováných folátů mezi buňkami a extracelulárním prostředím, zatímco při apikálním příjmu dietárního folátu v proximálním tenkém střevě má hlavní úlohu PCFT.

Po vstupu do enterocytu jsou přirozeně redukované foláty dále metabolicky upravovány a převáděny především na 5-methyltetrahydrofolát (5-MTHF), který představuje hlavní cirkulující formu folátu v krevní plazmě. Listová kyselina používaná v doplňcích stravy a při fortifikaci je již monoglutamátem, a proto nevyžaduje před absorpcí dekonjugaci. Pro zapojení do folátového metabolismu však musí být redukována dihydrofolátreduktázou (DHFR), nejprve na dihydrofolát a následně na tetrahydrofolát (THF) (Obr. 5.36). Tato redukce a následná přeměna na 5-MTHF probíhá v intestinálních buňkách a především v játrech. Aktivita lidské DHFR je relativně nízká a variabilní, takže část absorbované listové kyseliny může při vyšším příjmu přecházet do cirkulace v nemetabolizované formě. 5-MTHF zároveň

propojuje folátový metabolismus s metabolismem vitamínu B₁₂, protože slouží jako donor methylové skupiny při remethylaci homocysteinu na methionin.



5,6,7,8-tetrahydrofoláty (FH4)

Obrázek 5.36: Chemická struktura THF

Metabolismus a funkce folátu

Folát se v portální i systémové cirkulaci vyskytuje převážně jako 5-methyl-tetrahydrofolát (5-methyl-THF) ve formě monoglutamátu. V plazmě je přítomen ve volné formě i vázán na plazmatické proteiny. Část folátu se váže na albumin s nižší afinitou, menší frakce je vázána na specifické folát-vazebné proteiny s vyšší afinitou, označované také jako solubilní folátové receptory. V krevních buňkách, zejména v erytrocytech, se folát nachází intracelulárně převážně ve formě polyglutamátů.

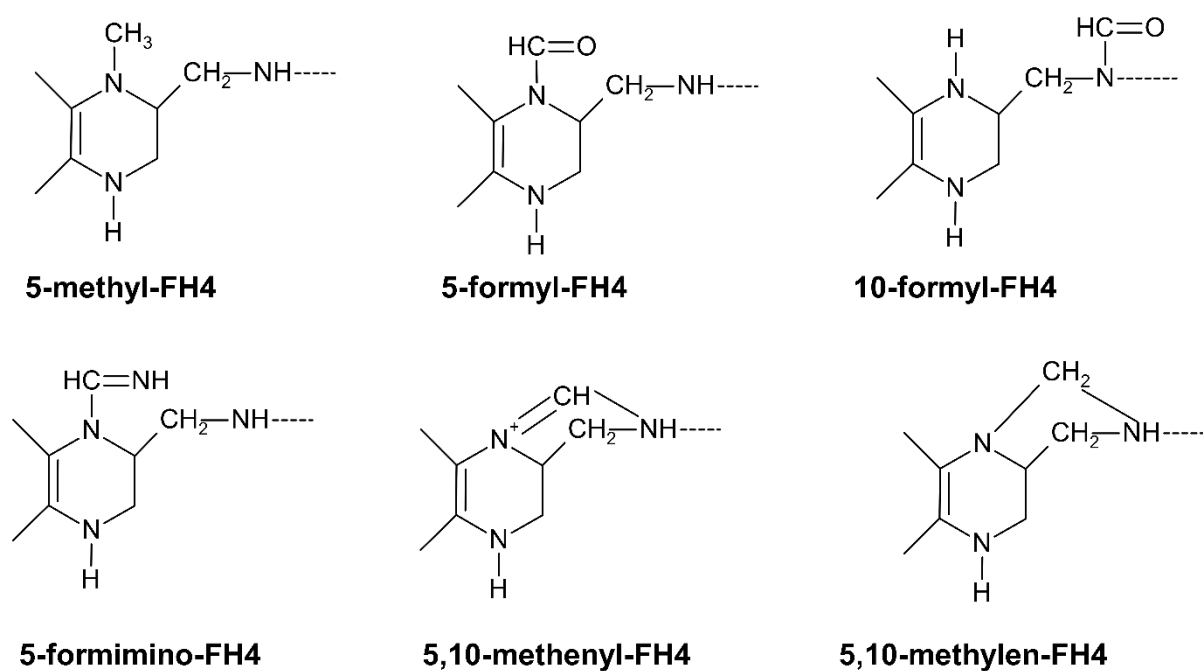
Vstup folátu do buněk probíhá prostřednictvím specifických transportních systémů. V periferních tkáních se uplatňuje především redukovano-folátový přenašeč RFC (Reduced Folate Carrier, SLC19A1), který transportuje zejména redukované folátové formy, včetně 5-methyl-THF. V některých tkáních se na buněčném příjmu folátu podílí také receptorově zprostředkovaná endocytóza závislá na folátovém receptoru α (FR α). Tento mechanismus je významný zejména ve specializovaných epiteliálních a bariérových systémech, například v choroidálním plexu.

Dostatečná dostupnost folátu je zvláště důležitá pro tkáň s rychlou proliferací a intenzivní syntézou nukleových kyselin, například pro krvetvornou tkáň, střevní epitel a vyvíjející se embryo. Játra představují významný orgán folátového metabolismu a podílejí se také na jeho ukládání a enterohepatální cirkulaci. Celkové zásoby folátu v organismu dosahují přibližně 5 až 10 mg, přičemž zhruba polovina z nich je uložena v játrech. Vzhledem k omezeným tělesným zásobám se při dlouhodobě nedostatečném příjmu nebo poruše absorpce může deficit rozvinout během několika měsíců, rychlost vyčerpání zásob však závisí na výchozím folátovém statusu a dalších faktorech. V rámci intracelulárního metabolismu folát podléhá několika základním přeměnám. První z nich je polyglutamace, při níž se k molekule folátu připojují další zbytky glutamové kyseliny. Tento proces katalyzuje folylpolyglutamátsyntetáza a slouží

k zadržení folátu v buňce. Polyglutamátové formy mají zároveň vyšší afinitu k některým folát-dependentním enzymům.

Další důležitou přeměnou je redukce pterinového jádra. Listová kyselina, která je syntetickou oxidovanou formou folátu, musí být nejprve redukována na dihydrofolát a následně na tetrahydrofolát (THF). Tyto reakce katalyzuje dihydrofolátreduktáza a vyžadují NADPH. Přirozené foláty v potravinách se vyskytují převážně již ve formě redukováných tetrahydrofolátových derivátů.

Tetrahydrofolát a jeho deriváty představují koenzymatické nosiče jednouhlíkových jednotek. Tyto C1 fragmenty se vážou na dusíky N⁵ nebo N¹⁰ molekuly THF a mohou být přenášeny v různých oxidačních stavech. Mezi biologicky významné folátové deriváty patří 5-methyl-THF, 5,10-methylen-THF, 5,10-methenyl-THF, 10-formyl-THF a 5-formimino-THF (Obr. 5.37).



Obrázek 5.37: Jednouhlíkové (C₁) deriváty tetrahydrofolátu (FH₄/THF)

Folátové deriváty slouží jako přenašeče C1 skupin v syntéze nukleotidů, metabolismu aminokyselin a remetylaci homocysteinu.

Folátem přenášené jednouhlíkové jednotky jsou nezbytné pro syntézu nukleových kyselin. 10-formyl-THF se účastní syntézy purinových bází, zatímco 5,10-methylen-THF je potřebný pro přeměnu deoxyuridinmonofosfátu na deoxythymidinmonofosfát. Tato reakce je katalyzována thymidylátsyntázou a je klíčová pro syntézu DNA. Proto se deficit folátu nejvýrazněji projevuje v tkáních s rychlým buněčným dělením.

Folát je důležitý také pro metabolismus aminokyselin. 5-methyl-THF poskytuje methylovou skupinu pro remethylaci homocysteinu na methionin. Tato reakce je katalyzována methioninsyntázou a vyžaduje vitamin B₁₂ ve formě methylkobalaminu. Tím je folátový metabolismus úzce propojen s metabolismem vitaminu B₁₂. Při deficitu vitaminu B₁₂ může docházet k funkčnímu zablokování folátu ve formě 5-methyl-THF, což se označuje jako methylfolátová past.

Další významnou reakcí je přeměna serinu na glycin katalyzovaná serinhydroxymethyltransferázou. Při této reakci vzniká 5,10-methylen-THF, který lze dále využít pro syntézu thymidylátu nebo pro další přeměny jednovuhlíkatých jednotek. Folát je rovněž nezbytný pro katabolismus histidinu. Při jeho nedostatku se hromadí N-formiminoglutamát (FIGLU), který se zvýšeně vylučuje močí a byl historicky využíván jako funkční ukazatel nedostatku folátu.

Některé syntetické látky působí jako antagonisty folátu. Aminopterin a methotrexát inhibují dihydrofolátreduktázu, čímž brání regeneraci tetrahydrofolátu a následně omezují syntézu nukleotidů a buněčné dělení. Tento antifolátový účinek je významný zejména při vysokodávkované léčbě methotrexátem v onkologii. V nižších dávkách se methotrexát používá také při léčbě některých autoimunitních a zánětlivých onemocnění, jeho protizánětlivý účinek je však komplexnější a nelze jej vysvětlit pouze inhibicí dihydrofolátreduktázy. Antifoláty však mohou poškozovat i zdravé rychle se dělící tkáně, což vysvětluje jejich typické nežádoucí účinky, například útlum krvetvorby a poškození sliznic.

Methylfolátová past

Po vzniku tetrahydrofolátu (THF) může tato aktivní forma folátu vstupovat do celé řady reakcí přenosu jednovuhlíkových (C1) skupin. Klíčovým meziproduktem je 5,10-methylen-tetrahydrofolát, jehož tvorba je reverzibilní. Vzniká především při reakci serinu s THF, kterou katalyzuje serinhydroxymethyltransferáza. Při této reakci se serin mění na glycin a současně vzniká 5,10-methylen-tetrahydrofolát.

5,10-methylen-tetrahydrofolát může být následně ireverzibilně redukován na 5-methyltetrahydrofolát. Tuto reakci katalyzuje enzym 5,10-methylen-tetrahydrofolátreduktáza (MTHFR). Význam MTHFR je klinicky důležitý, protože v genu pro tento enzym se v populaci poměrně často vyskytuje varianta 677C>T. Homozygotní genotyp 677TT je spojen se sníženou aktivitou MTHFR a zejména při nízkém folátovém statusu může být provázen vyšší koncentrací homocysteinu. Tento vztah však není podkladem pro stanovení samostatných referenčních hodnot příjmu folátu podle genotypu.

5-methyltetrahydrofolát představuje hlavní cirkulující formu folátu v organismu. Přeměna 5-methyltetrahydrofolátu na THF je možná pouze přenosem methylové skupiny na homocystein, při němž vzniká methionin. Tuto reakci katalyzuje methioninsyntáza a jako nezbytný kofaktor vyžaduje vitamin B₁₂ ve formě methylkobalaminu.

Při nedostatku vitaminu B₁₂ je aktivita methioninsyntázy omezena. Folát se pak hromadí ve formě 5-methyltetrahydrofolátu, zatímco dostupnost THF a jeho dalších C1 derivátů klesá. Tento stav se označuje jako methylfolátová past. I při relativně zachovaném celkovém folátovém statusu se folát stává funkčně nedostupným pro reakce potřebné k syntéze nukleotidů.

Důsledkem je funkční deficit folátu, který se klinicky podobá skutečnému nedostatku folátu. Typickým projevem je porucha syntézy DNA v rychle se dělících buňkách, zejména v kostní dřeni. Vzniká makrocytární megaloblastová anémie s megaloblastovými změnami v kostní dřeni. Tento hematologický obraz se může objevit jak při deficitu folátu, tak při deficitu vitaminu B₁₂.

Vysoký příjem listové kyseliny ze suplementů nebo fortifikovaných potravin může u osob s nedostatkem vitaminu B₁₂ korigovat, alespoň přechodně, hematologické projevy včetně megaloblastové anémie, aniž by odstranil samotný deficit vitaminu B₁₂. Tím může být hematologický projev deficitu B₁₂ zakryt a jeho diagnóza oddálena. Neurologické projevy neléčeného deficitu vitaminu B₁₂ mohou mezitím dále progredovat. Toto riziko je klinicky významné, protože neurologické projevy nedostatku vitaminu B₁₂ mohou být při pozdním rozpoznání přetrvávající a nemusí se po zahájení léčby zcela upravit.

Z tohoto důvodu je při dlouhodobém užívání vyšších dávek listové kyseliny důležité hodnotit také stav vitaminu B₁₂, zejména u starších osob, u pacientů s poruchami vstřebávání a u osob s veganskou stravou.

Doporučený denní příjem folátu

V evropském systému hodnocení EFSA jsou referenční hodnoty příjmu folátu vyjadřovány jako dietární folátové ekvivalenty (DFE). Tato jednotka zohledňuje rozdílnou biologickou dostupnost přirozených folátů z potravy a syntetické kyseliny listové používané v doplňcích stravy a fortifikovaných potravinách. Základní přepočty vychází z toho, že 1 µg přirozeného folátu z potravy odpovídá 1 µg DFE, zatímco 1 µg syntetické listové kyseliny přijaté společně s jídlem odpovídá 1,7 µg DFE a 1 µg listové kyseliny užitá nalačno odpovídá 2,0 µg DFE.

U kojenců ve věku 7–11 měsíců stanovila EFSA AI na 80 µg DFE/den. Pro kojence v prvních šesti měsících života nebyla v tomto stanovisku stanovena samostatná referenční

hodnota. Při hodnocení potřeby této věkové skupiny se vychází z příjmu folátu u výlučně kojených dětí.

U dětí a dospívajících se PRI s věkem postupně zvyšuje. Pro věk 1–3 roky činí 120 µg DFE/den, pro 4–6 let 160 µg DFE/den, pro 7–10 let 200 µg DFE/den, pro 11–14 let 270 µg DFE/den a pro 15–17 let 330 µg DFE/den.

U dospělých mužů i žen činí populační referenční příjem podle EFSA 330 µg DFE/den. V těhotenství se potřeba folátu výrazně zvyšuje v důsledku růstu mateřských a fetálních tkání a zvýšené potřeby syntézy nukleových kyselin. Pro těhotné ženy je proto stanovena hodnota AI 600 µg DFE/den, protože dostupná data neumožňují odvozit AR a následně PRI s dostatečnou jistotou. Tato hodnota nezahrnuje doporučenou perikoncepční suplementaci listovou kyselinou zaměřenou na prevenci defektů neurální trubice. V období laktace činí PRI 500 µg DFE/den, aby byl pokryt výdej folátu do mateřského mléka. EFSA výslovně upozorňuje, že AI 600 µg DFE/den v těhotenství není náhradou za perikoncepční suplementaci.

Z hlediska prevence defektů neurální trubice je nutné odlišit běžné referenční hodnoty příjmu folátu od cílené suplementace listovou kyselinou. Ženám plánujícím těhotenství se doporučuje užívat 400 µg syntetické listové kyseliny denně již před početím a pokračovat v užívání nejméně do konce prvního trimestru, protože neurální trubice se uzavírá velmi brzy po početí.

Při hodnocení příjmu je zároveň nutné zohlednit vyšší biologickou dostupnost syntetické listové kyseliny. Při dlouhodobém vyšším příjmu doplňkových forem folátu je nutné zohlednit možnost maskování hematologických projevů deficitu vitamínu B₁₂. Horní UL podle EFSA vztahuje na kombinovaný příjem listové kyseliny a autorizovaných forem 5-methyltetrahydrofolátu, konkrétně 5-MTHF-glukosaminu a vápenaté soli L-5-MTHF, z fortifikovaných potravin a doplňků stravy. Na přirozeně se vyskytující foláty v potravinách se tento UL nevztahuje. Pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, činí podle EFSA 1000 µg denně.

Deficit a toxicita folátu

Nedostatek folátu vede především k poruše syntézy DNA, a tím postihuje zejména tkáň s rychlým buněčným dělením. Typickým klinickým projevem je megaloblastická makrocytární anémie. V kostní dřeni vznikají zvětšené nezralé erytroidní prekurzory označované jako megaloblasty, zatímco v periferní krvi se objevují makrocyty, často makroovalocyty, a může být přítomna hypersegmentace neutrofilů. Neefektivní erytropoéza vede k anémii a ke snížení kapacity krve pro transport kyslíku.

Porucha buněčné proliferace se neomezuje pouze na erytropoézu. Při výraznějším deficitu může být postižena celá krvetvorba, takže se vedle anémie mohou objevit také leukopenie a trombocytopenie. Tyto změny jsou důsledkem neefektivní megaloblastové krvetvorby.

Postiženy mohou být také sliznice trávicího traktu. Dochází k atrofickým změnám sliznice a poruchám obnovy enterocytů a klinicky se mohou objevit glositida, nechutenství, průjemy a celková únava. Nízký folátový status byl v observačních studiích spojován také s některými neuropsychiatrickými projevy, včetně depresivních symptomů a kognitivního zhoršení, kauzální význam těchto asociací však není jednoznačný. Výrazné neurologické postižení je charakteristické především pro deficit vitamínu B₁₂.

Mezi skupiny se zvýšeným rizikem deficitu patří osoby s dlouhodobě nízkým příjmem folátu, osoby s poruchou užívání alkoholu, pacienti s malabsorpcí, například při celiakii nebo zánětlivých onemocněních střeva, a osoby se zvýšenou potřebou folátu při rychlé buněčné proliferaci nebo zvýšeném buněčném obrátu. Riziko zvyšují také některá léčiva, zejména antifoláty a některá antiepileptika.

Zvláštní význam má folát v těhotenství. Nízký folátový status matky je spojen se zvýšeným rizikem defektů neurální trubice, například spina bifida nebo anencefalie. Vyšší koncentrace homocysteinu byla rovněž spojena se zvýšeným rizikem, tento vztah však odráží komplexní interakci folátového metabolismu, vitamínu B₁₂ a genetických faktorů. Preventivní suplementace kyselinou listovou se doporučuje již v perikoncepčním období, protože neurální trubice se uzavírá velmi brzy, často ještě před potvrzením těhotenství. U žen s běžným rizikem se doporučuje příjem 400 µg kyseliny listové denně již před početím a pokračování suplementace do konce prvního trimestru. U žen se zvýšeným rizikem se používají vyšší dávky pod lékařským dohledem; konkrétní dávka závisí na příslušném klinickém doporučení.

Pro přirozeně se vyskytující foláty v běžných potravinách se UL neuplatňuje. Rizika vysokého příjmu se týkají především doplňkových forem folátu. Významným problémem je možnost maskování hematologických projevů deficitu vitamínu B₁₂. Vyšší příjem kyseliny listové může korigovat megaloblastovou anémii, aniž by odstranil samotný deficit vitamínu B₁₂, a tím oddálit jeho rozpoznání, zatímco neurologické projevy mohou dále progredovat. EFSA stanovila pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, UL 1000 µg/den pro doplňkové formy folátu přidávané do potravin nebo používané v doplňcích stravy. Hodnota se vztahuje na kombinovaný příjem kyseliny listové a autorizovaných forem L-5-methyltetrahydrofolátu za podmínek jejich povoleného použití.

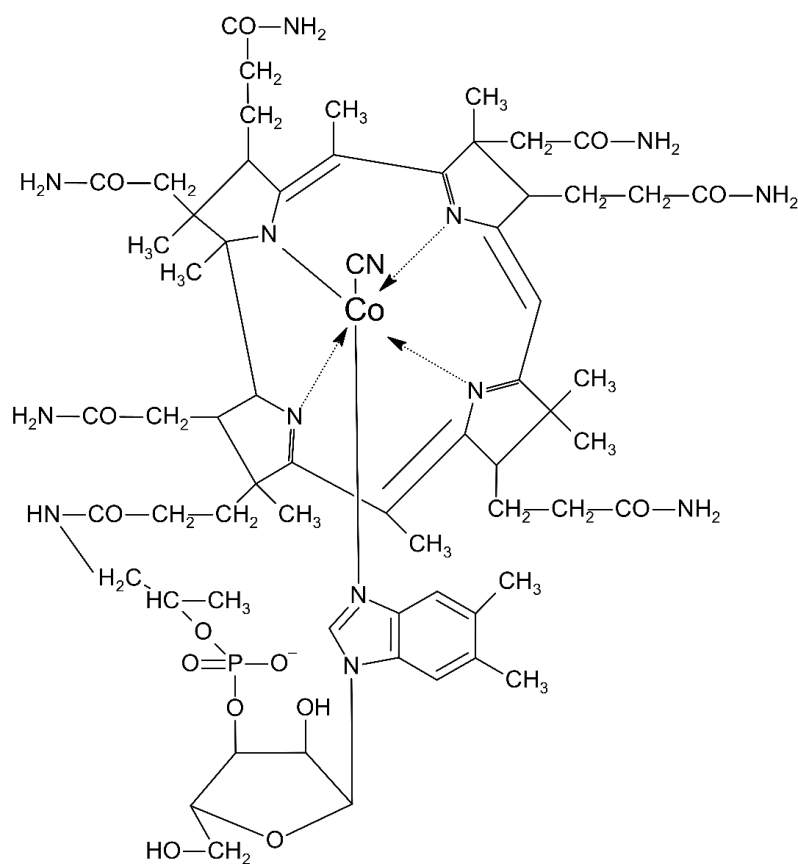
5.2.9. Vitamin B₁₂ – kobalaminy

Vitamin B₁₂ patřil mezi poslední vitaminy rozpustné ve vodě, u nichž byla objasněna jeho chemická struktura. Hlavní příčinou byla mimořádná strukturní složitost molekuly, její velmi nízká koncentrace v biologickém materiálu a obtížná izolace v čisté formě. Z klinického hlediska byl vitamin B₁₂ dlouho spojen především s perniciózní anémií. První popisy tohoto onemocnění pocházejí z 19. století a lékaři si již tehdy všímali souvislosti s poruchami žaludku a trávicího traktu. Protože měla neléčená choroba často smrtelný průběh, označovala se jako perniciózní anémie, tedy zhoubná anémie.

Významný posun přinesla práce Williama Castla ve 20. letech 20. století. Castle ukázal, že pro léčebný účinek potravy u pacientů s perniciózní anémií je nutná složka žaludeční šťávy, kterou označil jako vnitřní faktor. Předpokládal, že vnitřní faktor se spojuje s vnějším faktorem z potravy a umožňuje jeho využití organismem. Později bylo prokázáno, že vnějším faktorem je vitamin B₁₂ a že vnitřní faktor je glykoprotein nezbytný pro jeho účinnou absorpci v ileu. Vitamin B₁₂ byl izolován v roce 1948 a jeho struktura byla v 50. letech objasněna pomocí rentgenové krystalografie Dorothy Crowfoot Hodgkinovou. Tato práce patřila k výzkumům struktury biologicky významných látek, za které obdržela v roce 1964 Nobelovu cenu za chemii.

Vitamin B₁₂ je souhrnné nutriční označení pro kobalaminy s vitaminovou aktivitou. Jejich základ tvoří modifikovaný tetrapyrrolový makrocyclus označovaný jako korinový kruh (Obr. 5.38). Čtyři ekvatoriální koordinační vazby atomu kobaltu směřují k dusíkům korinového kruhu. V běžné šestikoordinované formě zajišťuje dolní axiální koordinaci dusík 5,6-dimethylbenzimidazolu, zatímco ligand v horní axiální pozici určuje konkrétní formu kobalaminu. Koordinační číslo kobaltu se však může během metabolických a enzymových reakcí měnit v závislosti na jeho oxidačním stavu a navázaných ligandech.

Kobalt (Co) v kobalaminu může existovat ve třech oxidačních stavech. Jsou to Co(III), Co(II) a Co(I). Methylkobalamin a 5'-deoxyadenosylkobalamin obsahují ve své stabilní koenzymové formě kobalt formálně v oxidačním stavu Co(III), během enzymové katalýzy však vznikají také redukované formy Co(II) a Co(I). Co(I) kobalamin je mimořádně silný biologický nukleofil.



Kyanokobalamin

Obrázek 5.38: Chemická struktura kyanokobalaminu (vitaminu B₁₂)

Korinový kruh s centrálním atomem kobaltu (Co(III)), nad rovinou kruhu je koordinována kyanidová skupina (–CN), pod rovinou je navázána nukleotidová složka sází 5,6-dimethylbenzimidazol.

Podle horního ligandu se rozlišují hlavní formy vitaminu B₁₂. Kyanokobalamin nese ligand –CN a jde o stabilní formu běžně používanou v doplňcích stravy. Hydroxokobalamin s ligandem –OH má klinický význam také při léčebném podání. Methylkobalamin s methylovým ligandem –CH₃ a 5'-deoxyadenosylkobalamin s 5'-deoxyadenosylovým ligandem jsou dvě koenzymově aktivní formy vitaminu B₁₂ u člověka. Methylkobalamin se účastní remethylace homocysteinu na methionin prostřednictvím methioninsyntázy. 5'-deoxyadenosylkobalamin je kofaktorem přeměny methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA katalyzované methylmalonyl-CoA-mutázou. Tyto dvě reakce vysvětlují úzké propojení metabolismu vitaminu B₁₂ s metabolismem folátu, syntézou DNA, krvetvorbou a funkcí nervového systému.

Vitamin B₁₂ je rozpustný ve vodě. V suchém stavu a za vhodných podmínek je poměrně stabilní, ale je citlivý na světlo, zejména na UV záření. Jeho stabilitu mohou snižovat také extrémní hodnoty pH, dlouhodobý ohřev a přítomnost oxidačních nebo redukčních činidel. Ztráty při technologickém zpracování potravin proto závisí na teplotě, době zahřívání, pH, přístupu světla a složení potravinové matrice.

Vitamin B₁₂ syntetizují výhradně některé mikroorganismy, především bakterie a archea. Lidské buňky vitamin B₁₂ nesyntetizují, a jeho potřeba proto musí být kryta z exogenních zdrojů. Přirozenými nutričními zdroji jsou hlavně potraviny živočišného původu, například maso, ryby, vejce a mléčné výrobky. Potraviny rostlinného původu zpravidla neobsahují biologicky významné množství vitaminu B₁₂, pokud nejsou fortifikované nebo jejich obsah nesouvisí s mikrobiální aktivitou. Z hlediska výživy jsou proto u osob, které nekonzumují živočišné produkty, důležité spolehlivě fortifikované potraviny nebo doplňky stravy.

Potravinové zdroje kobalaminu

Vitamin B₁₂ se přirozeně a nutričně spolehlivě vyskytuje zejména v potravinách živočišného původu (Tab. 5.15). Živočiškové jev sami nesyntetizují, do jejich tkání se dostává z potravy nebo, v závislosti na druhu, díky vitaminu B₁₂ syntetizovanému symbiotickými mikroorganismy. Významnými zdroji jsou maso, ryby, drůbež, měkkýši, vejce, mléko a mléčné výrobky. Zvláště vysoký obsah vitaminu B₁₂ mají játra, ledviny a některé druhy měkkýšů a ryb.

Biologická dostupnost vitaminu B₁₂ z potravin závisí na uvolnění kobalaminu z vazby na potravinové bílkoviny, na přítomnosti vnitřního faktoru a na funkční absorpci v terminálním ileu. Mechanismus zprostředkovaný vnitřním faktorem je satureovatelný, takže z velmi bohatých zdrojů se nevstřebá celý obsah vitaminu B₁₂. Malá část přijatého kobalaminu se může vstřebat také pasivní difúzí.

Fortifikované potraviny a doplňky stravy mohou být významným zdrojem vitaminu B₁₂ zejména u osob, které nekonzumují živočišné potraviny. U nefortifikovaných rostlinných potravin nelze obsah vitaminu B₁₂ považovat za spolehlivý zdroj pro prevenci deficitu.

Tabulka 5.15: Potravinové zdroje kobalaminu

Potravina	Vitamin B ₁₂ (μg/100 g)	% AI
Játra vepřová	28,5	713
Játra hovězí	65	1625
Ledviny vepřové	15	375
Ledviny hovězí	33,4	835
Ústřice	14,6	365
Losos	3,9	98
Tuňák	4,3	108
Hovězí maso	4,7	118
Vepřové maso	0,2	5
Kuřecí maso	0,3	8
Vejce	2,4	60
Plnotučné mléko	0,4	10

Tabulka uvádí obsah vitaminu B₁₂ ve vybraných potravinách vztahený na 100 g jedlé části. Procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl adekvátního příjmu pro dospělé (AI 4,0 μg/den), který je pokryt konzumací 100 g dané potraviny. Obsah kobalaminu se může lišit podle druhu potraviny, části tkáně, způsobu chovu a způsobu zpracování. Údaje vycházejí z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS.

Referenční hodnoty příjmu vitamínu B₁₂ stanovuje EFSA jako AI, nikoli jako PRI. Důvodem je skutečnost, že dostupná data neumožňují spolehlivě odvodit průměrnou potřebu, a to kvůli nejistotám ohledně prahových hodnot biomarkerů deficitu kobalaminu. EFSA při stanovení AI zohledňovala kombinaci biomarkerů, zejména plazmatický holotranskobalamin (holoTC), methylmalonovou kyselinu (MMA) a celkový homocystein (tHcy).

Pro dospělou populaci činí AI 4,0 µg/den. V těhotenství se potřeba zvyšuje na 4,5 µg/den, aby zohlednila dodatečnou potřebu spojenou s akumulací kobalaminu ve fetálních tkáních. V období laktace je AI 5,0 µg/den, aby kompenzovala ztráty vitamínu B₁₂ vylučovaného do mateřského mléka. U kojenců a dětí jsou hodnoty AI odvozeny alometrickým škálováním z hodnot u dospělých a pohybují se od 1,5 µg/den pro kojence ve věku 7–11 měsíců do 4,0 µg/den pro dospívající ve věku 15–17 let.

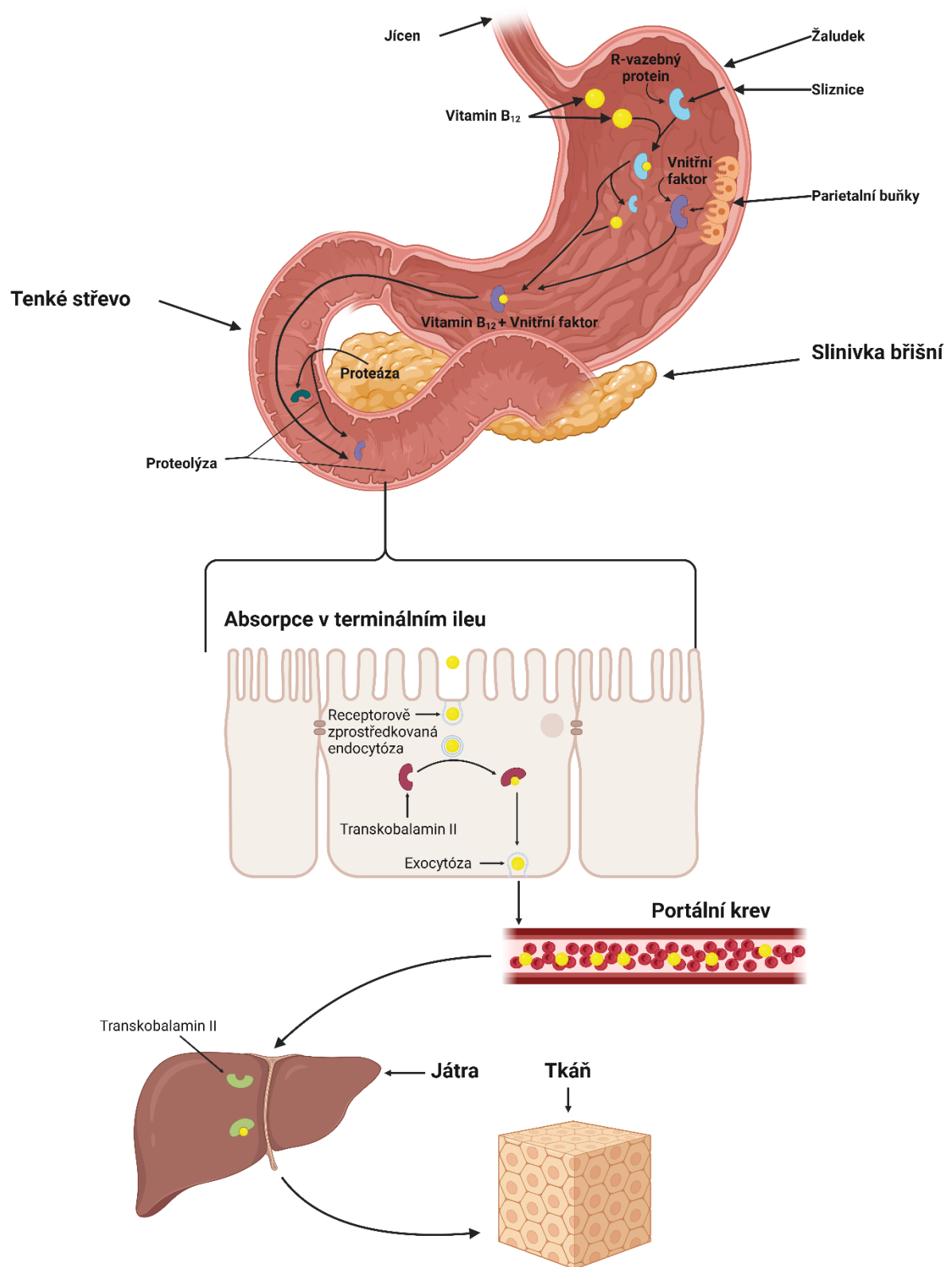
Absorpce vitamínu B₁₂

Vitamin B₁₂ je v potravě převážně vázán na bílkoviny. V žaludku se z této vazby uvolňuje působením kyseliny chlorovodíkové a pepsinu. Uvolněný kobalamin se v kyselém prostředí rychle váže na R-proteiny neboli haptokoriny, které pocházejí především ze slin a částečně také ze žaludeční sekrece. Tyto proteiny vážou vitamin B₁₂ během jeho průchodu žaludkem.

V duodenu jsou R-proteiny štěpeny pankreatickými proteázami, zejména trypsinem a chymotrypsinem. Tím se kobalamin z komplexu s haptokorinem uvolní a může se navázat na vnitřní faktor (VF). VF je glykoprotein produkovaný parietálními buňkami žaludku. Vazbou na kobalamin se vytváří komplex B₁₂-VF, který je během průchodu tenkým střevem stabilní a umožňuje účinné vstřebání vitamínu v terminálním ileu. Komplex B₁₂-VF se na kartáčovém lemu enterocytů váže na receptorový komplex CUBAM (cubilin–amnionless complex), tvořený kubilinem a proteinem amnionless. Následně je komplex internalizován receptorově zprostředkovanou endocytózou (Obr. 5.39). Vitamin B₁₂ obsažený v doplňcích stravy a fortifikovaných potravinách je zpravidla již ve volné formě, a proto jeho absorpce nevyžaduje předchozí uvolnění z potravinových bílkovin působením žaludeční kyseliny a pepsinu.

Po endocytóze je komplex B₁₂-VF transportován do endolysozomálního systému, kde je vnitřní faktor degradován a kobalamin uvolněn. Vitamin B₁₂ je následně transportován přes bazolaterální membránu enterocytu do portální cirkulace. Po navázání na transkobalamin vzniká holotranskobalamin (holoTC), který představuje frakci cirkulujícího vitamínu B₁₂ dostupnou pro receptorově zprostředkovaný příjem do tkání.

Většina cirkulujícího kobalaminu je vázána na haptokorin, zatímco menší část je navázána na transkobalamin jako holotranskobalamin (holoTC). Haptokorin může vázat rovněž některé kobalaminové analogy a komplex s kobalaminem je vychytáván především játry. Naproti tomu holoTC představuje biologicky dostupnou frakci vitamínu B₁₂, která je prostřednictvím specifických receptorů přijímána periferními tkáněmi.



Obrázek 5.39: Absorpce vitaminu B₁₂ v tenkém střevě

Vitamin B₁₂ je v žaludku uvolněn z potravinových bílkovin působením kyseliny chlorovodíkové a pepsinu. Uvolněný kobalamin se během průchodu žaludkem váže na R-proteiny. V duodenu jsou R-proteiny štěpeny pankreatickými proteázami a vitamin B₁₂ se následně váže na vnitřní faktor. Komplex B₁₂-VF je v terminálním ileu rozpoznán receptorovým komplexem CUBAM, tvořeným kubilinem a proteinem amnionless. Po lysozomálním zpracování je vitamin B₁₂ uvolněn z komplexu, transportován přes bazolaterální membránu

enterocyty a v cirkulaci je významná část nově absorbovaného vitaminu B₁₂ vázána na transkobalamin jako holotranskobalamin (holoTC), který jej zpřístupňuje periferním tkáním.

Absorpce vitaminu B₁₂ zprostředkovaná vnitřním faktorem je satureovatelná. Při nízkých dávkách je frakční absorpce relativně vysoká, se zvyšující se dávkou však klesá v důsledku saturace mechanismu závislého na vnitřním faktoru. Při vysokých farmakologických dávkách se uplatňuje také pasivní absorpce, která není závislá na vnitřním faktoru. Tento mechanismus vysvětluje, proč mohou být u některých pacientů s poruchou absorpce, včetně perniciózní anémie, účinné vysoké perorální dávky vitaminu B₁₂.

Metabolismus a funkce vitaminu B₁₂

Vitamin B₁₂ se od většiny ostatních hydrofilních vitaminů liší schopností významně se akumulovat v organismu. Celkové tělesné zásoby se pohybují přibližně okolo 2–3 mg a největší část je uložena v játrech. Další množství se nachází v ledvinách, svalech a nervové tkáni. Díky těmto zásobám a účinnému enterohepatálnímu oběhu se deficit vitaminu B₁₂ u dospělých osob s původně dostatečnými zásobami obvykle vyvíjí pomalu, často po dobu několika let.

Uvnitř buněk jsou dvě koenzymové formy vitaminu B₁₂ kompartmentově rozděleny: methylkobalamin působí v cytosolu, zatímco 5'-deoxyadenosylkobalamin vzniká a působí v mitochondriích.

První zásadní reakcí je remethylace homocysteinu na methionin. Vitamin B₁₂ ve formě methylkobalaminu slouží jako kofaktor methioninsyntázy. Tato reakce přenáší methylovou skupinu z 5-methyl-THF na homocystein, čímž vzniká methionin a regeneruje se tetrahydrofolát. Při deficitu vitaminu B₁₂ se omezuje aktivita methioninsyntázy, hromadí se homocystein a folát zůstává ve zvýšené míře ve formě 5-methyl-THF. Důsledkem je snížená dostupnost dalších forem tetrahydrofolátu potřebných pro syntézu thymidylátu a purinů, porucha syntézy DNA a vznik megaloblastické anémie.

Druhou zásadní reakcí je přeměna L-methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA. Tato mitochondriální reakce je katalyzována methylmalonyl-CoA-mutázou a vyžaduje 5'-deoxyadenosylkobalamin. Methylmalonyl-CoA vzniká z propionyl-CoA, který pochází mimo jiné z metabolismu mastných kyselin s lichým počtem uhlíků a z katabolismu některých aminokyselin, zejména valinu, isoleucinu, threoninu a methioninu. Propionyl-CoA vzniká také při metabolismu postranního řetězce cholesterolu. Při deficitu vitaminu B₁₂ se zvyšuje koncentrace methylmalonové kyseliny, která je důležitým markerem funkčního nedostatku vitaminu B₁₂.

Mechanismus neurologického poškození při deficitu vitamínu B₁₂ není dosud zcela objasněn. Za významné jsou považovány změny související s omezenou aktivitou methioninsyntázy, sníženou dostupností methioninu a S-adenosylmethioninu a následným narušením methylačních reakcí. Diskutován je také možný podíl poruchy methylmalonyl-CoA-mutázové dráhy a hromadění methylmalonátu. Tyto metabolické změny spolu s dalšími buněčnými mechanismy mohou přispívat k poruše tvorby a udržování homeostázy myelinu, demyelinizaci, periferní neuropatii a postižení zadních a postranních provazců míchy.

Doporučený denní příjem vitamínu B₁₂

EFSA stanovila pro vitamin B₁₂ adekvátní příjem (AI), protože dostupná data neumožnila spolehlivě odvodit průměrnou potřebu a následně populační referenční příjem. Pro dospělé činí AI 4,0 µg/den. V těhotenství se hodnota zvyšuje na 4,5 µg/den a během laktace na 5,0 µg/den. Pro kojence ve věku 7–11 měsíců činí AI 1,5 µg/den a u dětí se s věkem postupně zvyšuje až na 4,0 µg/den u dospívajících ve věku 15–17 let.

Deficit a toxicita vitamínu B₁₂

Deficit vitamínu B₁₂ vede k poruše methioninsyntázové a methylmalonyl-CoA-mutázové dráhy a může se projevit hematologickými, neurologickými i slizničními změnami. Typickým hematologickým projevem je makrocytární megaloblastická anémie, často provázená makroovalocyty a hypersegmentací neutrofilů. Při závažnějším deficitu mohou být postiženy také další krevní elementy a vzniknout leukopenie nebo trombocytopenie.

Neurologické projevy zahrnují parestezie, poruchy hlubokého cití a propriocepce, svalovou slabost, poruchy chůze a ataxii. Při výrazném deficitu může vzniknout subakutní kombinovaná degenerace míchy s postižením zadních a postranních provazců. Mohou se objevit také poruchy kognitivních funkcí a neuropsychiatrické symptomy. Neurologické postižení může vzniknout i bez současné megaloblastické anémie, a jeho absence proto nelze posuzovat pouze podle hematologického nálezu. Při dlouhodobém deficitu nemusí být neurologické změny po zahájení léčby zcela reverzibilní.

K hodnocení stavu vitamínu B₁₂ se používá několik vzájemně se doplňujících biomarkerů. Celková koncentrace vitamínu B₁₂ v séru nebo plazmě je běžně používaným základním ukazatelem, sama však nemusí vždy spolehlivě rozlišit hraniční stav od funkčního deficitu. Holotranskobalamin představuje biologicky dostupnou frakci vitamínu B₁₂. Při funkčním deficitu se zvyšuje koncentrace methylmalonové kyseliny (MMA) a často také homocysteinu. MMA je relativně specifickým funkčním markerem nedostatku vitamínu B₁₂, její koncentrace

však může být zvýšena také při poruše funkce ledvin. Homocystein je méně specifický, protože jeho koncentraci ovlivňuje také folát, vitamin B₆, funkce ledvin a další faktory.

Vitamin B₁₂ má nízký toxický potenciál. Evropské ani americké hodnotící instituce nestanovily pro jeho příjem tolerovatelnou horní hranici (UL), protože nebyly identifikovány jednoznačné nežádoucí účinky umožňující odvodit vztah mezi dávkou a rizikem. Absence UL však neznamena, že vysoké dávky mají u zdravých osob s adekvátním stavem vitaminu B₁₂ prokázaný zdravotní přínos.

6. Minerální látky

Minerální látky představují nezbytnou součást lidského organismu a plní řadu strukturálních, regulačních a metabolických funkcí. Jednotlivé minerální prvky se však výrazně liší jak svým množstvím v organismu, tak biologickým a nutričním významem. Některé jsou pro člověka esenciální, u jiných nebyla esenciálnost jednoznačně prokázána a některé mají především toxikologický význam. Podle jejich množství v organismu se tradičně rozlišují makroprvky a mikroprvky neboli stopové prvky (Tab. 6.1).

Tabulka 6.1: Minerální prvky obsažené v lidském těle

Makroprvky	Mikroprvky	
Vápník	Kadmium	Mangan
Chlor	Chrom	Molybden
Hořčík	Kobalt	Selen
Fosfor	Měď	Vanad
Draslík	Fluor	Zinek
Sodík	Jód	
Síra	Železo	

Zařazení prvku mezi mikroprvky vyjadřuje jeho nízké zastoupení v organismu, nikoli automaticky jeho esenciálnost. Některé stopové přítomné prvky nemají pro člověka prokázanou esenciální funkci a některé mohou mít především toxikologický význam.

6.1. Makroprvky

6.1.1. Vápník

Vápník (Ca) je kvantitativně nejvýznamnějším minerálním prvkem lidského organismu a představuje přibližně 1–2 % celkové tělesné hmotnosti. Více než 99 % tělesného vápníku je uloženo v kostech a zubech převážně ve formě hydroxyapatitu, který zajišťuje mechanickou pevnost skeletu. Zbývající méně než 1 % se nachází v měkkých tkáních a tělesných tekutinách, kde vápník plní řadu regulačních funkcí. Podílí se na nervosvalové dráždivosti, přenosu nervových vzruchů, svalové kontrakci, buněčné signalizaci, sekreci hormonů a srážení krve.

Zdroje vápníku ve stravě

Nejvýznamnějšími zdroji vápníku ve výživě člověka jsou mléko a mléčné výrobky, které v běžné evropské stravě představují významný podíl dietárního příjmu tohoto prvku. Například 250 ml mléka obsahuje přibližně 300 mg vápníku. Vysoký obsah vápníku mají zejména tvrdé a polotvrdé sýry, u nichž při výrobě dochází ke koncentraci mléčné sušiny. Kromě mléčných výrobků mohou k příjmu vápníku přispívat také malé ryby konzumované včetně kostí, například sardinky nebo šproty, tofu vyráběné se síranem vápenatým, potraviny fortifikované vápníkem, mandle, mák, sezamová semena a některé druhy zeleniny.

Z rostlinných zdrojů jsou významné zejména druhy s nízkým obsahem oxalátů, například brokolice, kapusta nebo zelí. Uvedené hodnoty v tabulce je nutné chápat jako orientační údaje pro konkrétní potravinovou položku a formu zpracování. Skutečný nutriční přínos závisí nejen na celkovém obsahu vápníku, ale také na velikosti porce a biologické dostupnosti vápníku v dané potravíně (Tab. 6.2).

Tabulka 6.2: Potravinové zdroje vápníku

Potravina	Vápník (mg/100 g/ml)	% PRI – dospělí ≥25 let
Mléko	117	12
Jogurt bílý	110,5	12
Parmezán min 30 % tuku	1176,1	124
Ementál 45 % tuku	1159,1	122
Gouda 48 % tuku	862,7	91
Čedar min. 50 % tuku	804,9	85
Kapusta kadeřavá	286	30
Špenát	81	9
Fazole zelená, vařené	61	6
Brokolice	43	5
Cizrna, vařená	39	4
Čočka, vařená	16	2
Tofu	185	19
Mák	1413	149
Sezamová semena	783	82
Šproty syrové	170	18
Sardinky syrové	50	5
Pramenitá voda	~5,3	1
Přírodní minerální voda	~10	1

Tabulka uvádí orientační obsah vápníku ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru. Hodnoty jsou vztaženy na 100 g jedlé části, u nápojů na 100 ml. Datové údaje vycházejí z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS. Procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl z populačního referenčního příjmu EFSA pro dospělé od 25 let, tedy z hodnoty 950 mg/den. Je však nutné zohlednit, že 100 g potraviny nemusí odpovídat běžné velikosti porce. Obsah vápníku v pramenitých a minerálních vodách se výrazně liší podle konkrétního zdroje a stupně mineralizace.

Při hodnocení potravinových zdrojů je nutné vedle celkového obsahu vápníku zohlednit také jeho biologickou dostupnost, která závisí na potravinové matici a přítomnosti inhibitorů absorpce, zejména oxalátů a fytátů.

Obsah vápníku v potravíně a jeho skutečná využitelnost organismem jsou dvě odlišné veličiny. Dobře to ilustruje příklad špenátu. Přestože jeho celkový obsah vápníku není zanedbatelný, jeho vstřebatelnost dosahuje pouze přibližně 5 %. Důvodem je vysoký obsah kyseliny šťavelové a jejích solí, oxalátů, které v trávicím traktu vážou vápník za vzniku málo rozpustného oxalátu vápenatého. Ten se ze střevní sliznice vstřebává jen minimálně.

Stejný mechanismus platí také pro rebarboru, mangold nebo listy červené řepy. Tato zelenina může v tabulkách složení potravin vykazovat přijatelný obsah vápníku, avšak jako nutričně významný zdroj tohoto minerálu má pouze omezený přínos. Naproti tomu brukvovitá zelenina, například kapusta nebo brokolice, obsahuje oxalátů výrazně méně, a proto se z ní

vápník vstřebává podstatně lépe. Vstřebatelnost může dosahovat přibližně 40 až 60 % v závislosti na konkrétním druhu zeleniny a složení celého jídla (Tab. 6.3).

Tabulka 6.3: Orientační frakční absorpce vápníku z vybraných potravin

Skupina potravin	Vstřebatelnost (%)	Hlavní faktory ovlivňující absorpci
Mléko a mléčné výrobky	~ 30–35 %	Dobrá biologická dostupnost vápníku v mléčné matrici a nízký obsah významných inhibitorů absorpce.
Brukvovitá zelenina (kapusta, brokolice)	~ 40–60 %	Nízký obsah oxalátů umožňuje vysokou využitelnost vápníku.
Ořechy a semena (mák, mandle, sezam)	~ 20 %	Fytáty mohou snižovat absorpci tvorbou málo rozpustných komplexů s vápníkem.
Zelenina s oxaláty (špenát, rebarbora)	~ 5 %	Oxaláty vážou vápník do málo rozpustného oxalátu vápenatého a výrazně omezují jeho vstřebávání.
Luštěniny a tofu	~ 20–30 %	Střední využitelnost, u tofu záleží na použité srážecí soli.

Uvedené hodnoty jsou orientační a skutečná absorpce závisí na složení konkrétní potraviny, potravinové matrici, celém jídle a fyziologickém stavu jedince. U tofu je významným faktorem zejména použitá srážecí sůl.

Doplňky stravy s vápníkem

Doplňky vápníku patří mezi často používané minerální doplňky. Na trhu se vyskytují v různých chemických formách, které se liší především obsahem elementárního vápníku, rozpustností a podmínkami vstřebávání. Nejčastěji se používá uhličitan vápenatý (CaCO_3) a citrát vápenatý $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (v běžné tetrahydrátové formě). Dalšími formami jsou například laktát vápenatý, glukonát vápenatý, acetát vápenatý nebo aminokyselinové cheláty vápníku. Některé přípravky obsahují také uhličitan vápenatý získaný z přírodních zdrojů, například z ústřicových skořápek. U těchto přípravků je důležitá kontrola čistoty a obsahu kontaminantů.

Jednotlivé soli se výrazně liší obsahem elementárního vápníku. Uhličitan vápenatý obsahuje přibližně 40 % elementárního vápníku, citrát vápenatý asi 21 %, laktát vápenatý asi 13 % a glukonát vápenatý asi 9 %. Vyšší obsah elementárního vápníku však automaticky neznamená vyšší biologickou dostupnost. Skutečné vstřebání závisí také na velikosti dávky, rozpustnosti dané soli, přítomnosti potravy, žaludeční aciditě, stavu zásobení vitaminem D a celkovém složení stravy.

Uhličitan vápenatý je levný a koncentrovaný zdroj vápníku, ale jeho rozpustnost je více závislá na kyselém prostředí žaludku. Proto je vhodné jej užívat společně s jídlem. Citrát vápenatý je méně závislý na žaludeční aciditě a může se účinně vstřebávat i nalačno, ačkoli absorpce vápníku z doplňků bývá obecně vyšší při užití s jídlem. Může být vhodnější u osob se

sníženou žaludeční aciditou, u starších osob a u pacientů užívajících léky snižující kyselost žaludečního obsahu.

Pozornost se věnuje také citrát-malátu vápenatému, který se používá například při fortifikaci ovocných nápojů. Tato forma má dobrou rozpustnost a v některých studiích vykazuje dobrou absorpci, nelze ji však obecně popisovat jako univerzálně nejlepší formu pro všechny skupiny populace.

Vstřebávání vápníku se snižuje při podání vysoké jednorázové dávky. Z praktického hlediska je proto vhodnější rozdělit vyšší denní dávku do menších porcí, obvykle tak, aby jednorázová dávka nepřesahovala přibližně 500 mg elementárního vápníku. Při výběru doplňku je nutné rozlišovat celkovou hmotnost vápenaté soli a skutečný obsah elementárního vápníku, protože právě ten určuje skutečný přísun vápníku.

Absorpce vápníku

Vápník přijímaný ve stravě i v doplncích se v trávicím traktu musí uvolnit do rozpustné, případně ionizované formy Ca^{2+} , aby mohl být vstřebán. Rozhodující je proto nejen celkové množství vápníku v potravíně, ale také jeho chemická forma, rozpustnost, složení potravinové matrice a podmínky v lumenu trávicího traktu.

Ionty vápníku mohou ve střevním lumenu reagovat s některými složkami potravy za vzniku málo rozpustných komplexů nebo solí. Nejvýznamnějšími inhibitory jsou oxaláty, tedy soli šťavelové kyseliny, a fytáty, tedy soli fytové kyseliny. Oxaláty s vápníkem vytvářejí málo rozpustný oxalát vápenatý, čímž výrazně snižují jeho vstřebatelnost. Z tohoto důvodu je vápník ze špenátu, rebarbory, mangoldu nebo listů červené řepy využitelný jen omezeně, přestože některé z těchto potravin mohou v tabulkách vykazovat měřitelné množství vápníku. Fytáty jsou významné zejména u semen, ořechů, celozrnných obilovin a některých luštěnin.

Za fyziologických podmínek není běžný obsah tuku ve stravě nutné považovat za obecný inhibitor vstřebávání vápníku. Tvorba vápenatých mýdel se stává nutričně významnou především při poruchách trávení a vstřebávání tuků, například při steatoree, nedostatečné sekreci žlučových kyselin nebo pankreatické insuficienci. V těchto situacích se ve střevě hromadí nevstřebané mastné kyseliny, které mohou vázat vápník a vytvořit málo vstřebatelná vápenatá mýdla. Tím se mohou současně zvyšovat ztráty vápníku stolicí.

Vstřebávání vápníku naopak podporuje dostatečný stav vitamínu D, který reguluje expresi transportních proteinů v enterocytech a zvyšuje aktivní transcelulární transport vápníku. Důležitá je také rozpustnost vápníku v trávicím traktu. Nižší pH podporuje rozpouštění některých vápenatých solí a omezuje jejich srážení do méně rozpustných forem. Tento

mechanismus je významný zejména u uhličitanu vápenatého a u osob se sníženou žaludeční aciditou.

Absorpci vápníku ovlivňuje také velikost dávky. Při nižším jednorázovém příjmu je frakční absorpce vápníku obecně vyšší, zatímco při vyšším jednorázovém příjmu klesá relativní účinnost vstřebávání. V období růstu a zejména během těhotenství se může intestinální absorpce vápníku adaptivně zvyšovat. V těhotenství je tento vzestup spojen především se zvýšenou tvorbou kalcitriolu a dalšími hormonálními změnami. V období laktace se naproti tomu zvýšené nároky na vápník pokrývají ve větší míře mobilizací vápníku ze skeletu a změnami jeho renálního hospodaření než výrazným zvýšením intestinální absorpce.

Menší část vápníku se může vstřebávat také v tlustém střevě. Za běžných podmínek připadá na tlusté střevo pouze menší část celkové absorpce vápníku, obvykle přibližně méně než 10 %, protože hlavním místem vstřebávání zůstává tenké střevo. Význam tlustého střeva však může vzrůstat při vyšší fermentaci prebiotik, například inulinu nebo některých typů rozpustné vlákniny. Fermentace střevní mikrobiotou vede ke tvorbě mastných kyselin s krátkým řetězcem, snižuje pH střevního obsahu a může zvyšovat rozpustnost a dostupnost vápníku pro absorpci.

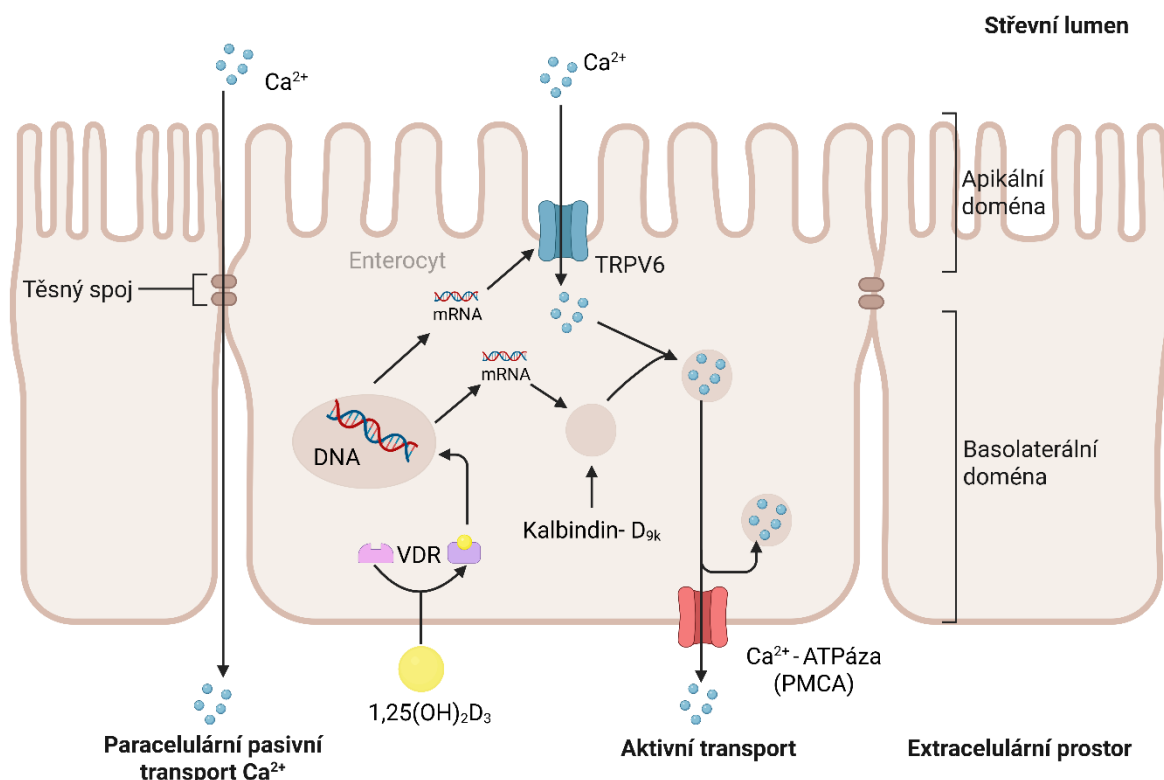
Hlavní dietární a fyziologické faktory ovlivňující absorpci vápníku shrnuje tabulka 6.4.

Tabulka 6.4: Faktory ovlivňující vstřebávání vápníku

Faktory zvyšující vstřebávání vápníku	Faktory snižující vstřebávání vápníku
Dostatečný stav vitamínu D	Nedostatek vitamínu D
Zvýšená fyziologická potřeba, zejména růst a těhotenství	Nedostatečná tvorba nebo účinek kalcitriolu
Nižší jednorázová dávka vápníku a rozložení příjmu během dne	Vysoká jednorázová dávka vápníku
Nižší pH v trávicím traktu, zejména při rozpouštění některých vápenatých solí	Snížená žaludeční acidita, významná hlavně u uhličitanu vápenatého
Příznivá potravinová matrice mléčných výrobků a absence významného množství oxalátů a fytátů	Vysoký obsah oxalátů, například ve špenátu, rebarboře a mangoldu
Některé fermentovatelné sacharidy a prebiotika, například inulinové fruktany	Vysoký obsah fytátů v některých semenech, obilovinách a luštěninách
	Malabsorpce tuků, steatorea a nedostatek žlučových kyselin

Mechanismy absorpce vápníku

Jak ukazuje obrázek 6.1, vstřebávání vápníku ve střevě probíhá dvěma hlavními mechanismy: aktivním transcelulárním transportem a pasivním paracelulárním transportem. Aktivní mechanismus je satureovatelný, regulovaný zejména kalcitriolem, a je významný zejména při nižším příjmu vápníku. Pasivní mechanismus závisí především na koncentraci rozpustného vápníku ve střevním lumen a jeho význam narůstá při vyšším příjmu vápníku.



Obrázek 6.1: Absorpce vápníku enterocyty

Vápník se vstřebává dvěma základními mechanismy. Klasický model transcelulární absorpce vápníku je regulován kalcitriolem prostřednictvím jaderného receptoru vitaminu D (VDR). Kalcitriol zvyšuje expresi proteinů podílejících se na transportu vápníku, včetně apikálního kanálu TRPV6, kalbindinu-D_{9k} a bazolaterální Ca²⁺-ATPázy PMCA1b. Celkový transcelulární transport je satureovatelný a jeho bazolaterální fáze je energeticky závislá. Druhou cestou je pasivní paracelulární transport Ca²⁺ mezi enterocyty.

1. Aktivní transcelulární mechanismus

Aktivní transcelulární transport se uplatňuje především v proximální části tenkého střeva. Je důležitý zejména při nízkém až středním příjmu vápníku, kdy organismus potřebuje zvýšit frakční absorpci. Tento mechanismus je řízen aktivní formou vitaminu D, tedy 1,25(OH)₂D₃ neboli kalcitriolem, a zahrnuje tři základní kroky.

a. Vstup Ca²⁺ přes apikální membránu enterocyty

V klasickém modelu transcelulární absorpce vstupuje Ca²⁺ z lumen střeva do enterocyty především prostřednictvím apikálního vápníkového kanálu TRPV6. Exprese tohoto kanálu se

zvyšuje při potřebě vyšší absorpce vápníku, zejména při nízkém příjmu vápníku nebo při zvýšené aktivitě kalcitriolu.

b. Vazba a přesun Ca^{2+} v cytoplazmě

Po vstupu do enterocyty se Ca^{2+} váže na kalbindin-D9k, který pufruje cytosolický Ca^{2+} a v klasickém modelu transcelulárního transportu usnadňuje jeho přesun směrem k bazolaterální membráně. Udržení nízké koncentrace volného cytosolového Ca^{2+} je důležité, protože vápník působí jako signální iont a jeho nekontrolovaný vzestup by narušoval buněčné procesy.

c. Výdej Ca^{2+} přes bazolaterální membránu do krve

Z enterocyty je Ca^{2+} transportován do extracelulární tekutiny hlavně pomocí Ca^{2+} -ATPázy plazmatické membrány PMCA1b. Tento transportér využívá energii z hydrolýzy ATP. K výdeji Ca^{2+} může přispívat také $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník NCX1. Ten ATP přímo nespotřebovává, protože využívá sodíkový gradient udržovaný Na^+/K^+ -ATPázou.

Klíčovým regulátorem aktivního transportu je $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kalcitriol vstupuje do enterocyty, váže se na jaderný receptor vitaminu D, označovaný jako VDR, a po vytvoření regulačního komplexu ovlivňuje transkripci genů zapojených do absorpce vápníku. Zvyšuje mimo jiné expresi TRPV6, kalbindinu-D9k a PMCA1b. Tím podporuje vstup Ca^{2+} do enterocyty, jeho intracelulární vazbu i jeho výdej do krve.

U savců je pro enterocyty typická izoforma kalbindin-D9k, zatímco u ptáků se ve střevním epitelu významně uplatňuje kalbindin-D28k. Rychlost aktivního transcelulárního transportu je nejvyšší v proximálních úsecích tenkého střeva. Celkové množství vstřebaného vápníku však závisí také na ploše sliznice, délce kontaktu tráveniny se stěnou střeva a množství rozpustného vápníku v lumen.

2. Pasivní paracelulární mechanismus

Druhým mechanismem je pasivní paracelulární transport, při němž Ca^{2+} prostupuje mezibuněčnými prostory mezi enterocyty. Tento proces je poháněn především elektrochemickým gradientem a závisí na koncentraci rozpustného vápníku v lumen střeva. Na rozdíl od aktivního transcelulárního transportu není satureovatelný stejným způsobem a není hlavní cestou adaptivní regulace při nízkém příjmu vápníku.

Molekulárním podkladem paracelulární cesty jsou těsné spoje mezi enterocyty, jejichž propustnost ovlivňují proteiny ze skupiny claudinů. Experimentální studie spojily s paracelulárním transportem Ca^{2+} zejména claudin-2 a claudin-12. Jejich exprese může být

regulována kalcitriolem prostřednictvím VDR, přesný podíl jednotlivých claudinů na absorpci vápníku v lidském střevě však není zcela objasněn. Vitamin D tak může ovlivňovat nejen transcelulární, ale také paracelulární složku absorpce vápníku.

Význam paracelulární absorpce narůstá při vyšším příjmu vápníku, kdy je ve střevním lumenu vyšší koncentrace rozpustného Ca^{2+} . Uplatňuje se zejména v jejunu a ileu, kde jsou větší absorpční plocha a delší doba kontaktu tráveniny se sliznicí. Při nízkém příjmu vápníku naopak relativně stoupá význam aktivního, vitaminem D regulovaného transcelulárního transportu v proximálním tenkém střevě.

Velké jednorázové dávky vápníku mohou přechodně snižovat vstřebávání železa, zejména nehemového. Při běžné smíšené stravě však tento efekt obvykle nemá zásadní klinický význam pro zásobení železem, pokud je celkový příjem železa dostatečný.

Vliv věku a hormonálního stavu

Účinnost absorpce vápníku se s věkem postupně snižuje, zejména ve vyšším věku. Přispívá k tomu častější nedostatečný status vitaminu D, snížená renální tvorba $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a případně slabší odpověď cílových tkání na kalcitriol. Výsledkem je omezení aktivního transcelulárního transportu vápníku ve střevě.

U žen po menopauze se k těmto změnám přidává pokles hladiny estrogenů, který nepříznivě ovlivňuje kostní metabolismus a může také snižovat účinnost střevní absorpce vápníku. Menopauzální úbytek estrogenů proto zvyšuje riziko negativní vápníkové bilance nejen zvýšenou kostní resorpcí, ale také změnami v hormonální regulaci metabolismu vápníku.

Hladina vápníku v krvi a homeostáza

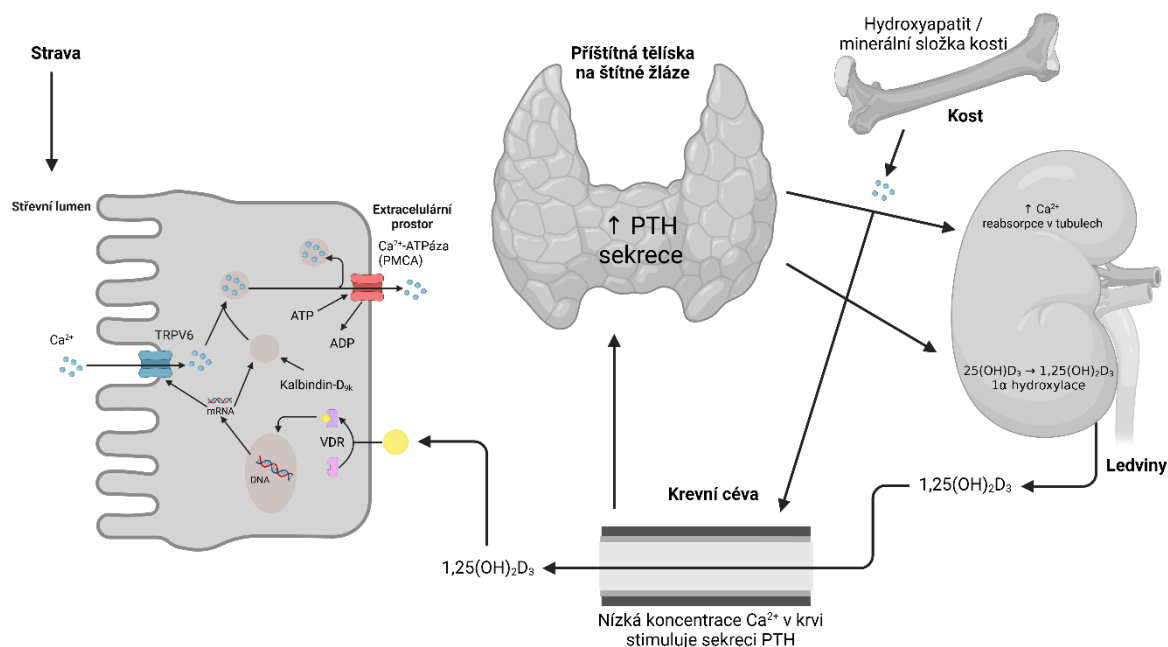
Celková koncentrace vápníku v séru se u dospělých obvykle pohybuje v rozmezí 2,15–2,60 mmol/l, což odpovídá asi 8,6–10,4 mg/dl. Přesné referenční rozmezí se může mírně lišit v závislosti na použité analytické metodě a konkrétní laboratoři. Přibližně 40 % sérového vápníku je vázáno na plazmatické proteiny, především na albumin. Asi 50 % je přítomno jako volný ionizovaný vápník (Ca^{2+}), který představuje biologicky aktivní frakci. Zbývajících přibližně 10 % je vázáno v nízkomolekulárních komplexech, zejména s citrátem, fosfátem, hydrogenuhličitanem a síranem.

Koncentrace ionizovaného vápníku v krvi je velmi přesně regulována. U zdravého člověka není krátkodobě určována pouze aktuálním příjmem vápníku ve stravě, ale především rovnováhou mezi vstřebáváním ve střevě, ukládáním a uvolňováním z kostní tkáně a vylučováním ledvinami. Klíčovými regulátory jsou parathormon, aktivní vitamin D ve formě kalcitriolu a v menší míře kalcitonin.

Pokles koncentrace ionizovaného vápníku je registrován receptorem citlivým na vápník (CaSR) příštítných tělísek a vede ke zvýšené sekreci PTH (Obr. 6.2). Parathormon obnovuje kalcémii několika mechanismy. V ledvinách zvyšuje tubulární reabsorpci vápníku a současně podporuje vylučování fosfátu. Dále stimuluje aktivitu 1α -hydroxylázy (CYP27B1), která přeměňuje 25-hydroxyvitamin D na aktivní formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, tedy kalcitriol. Kalcitriol následně zvyšuje střevní absorpci vápníku a fosfátu, jak bylo popsáno v předchozí sekci.

V kostní tkáni PTH nepůsobí na osteoklasty primárně přímo. Jeho účinek je zprostředkován především osteoblasty a osteocyty, které po stimulaci PTH mění expresi regulačních faktorů, zejména v systému RANKL/OPG. Tím se podporuje diferenciace a aktivita osteoklastů a při dlouhodobě zvýšené hladině PTH se zvyšuje resorpce kostní tkáně a uvolňování vápníku do krve.

Kalcitonin je peptidový hormon produkovaný C-buňkami štítné žlázy. Jeho sekrece se zvyšuje při vzestupu koncentrace vápníku v krvi. U člověka má kalcitonin ve srovnání s PTH a kalcitriolem menší význam pro dlouhodobou regulaci kalciové homeostázy. Působí především inhibicí osteoklastické resorpce kostní tkáně a může zvyšovat renální vylučování vápníku a fosfátu. U dospělých osob však jeho absence obvykle nevede k výrazné poruše kalcémie, což ukazuje, že není hlavním regulátorem dlouhodobé rovnováhy vápníku.



Obrázek 6.2: Regulace rovnováhy vápníku PTH a vitaminem D

Nízká koncentrace ionizovaného vápníku (Ca^{2+}) v krvi stimuluje příštítná tělíska ke zvýšené sekreci PTH. PTH působí na ledviny, kostní tkáň a nepřímo také na střevo. V ledvinách zvyšuje tubulární reabsorpci Ca^{2+} , snižuje tubulární resorpci fosfátu a aktivuje 1α -hydroxylázu, která přeměňuje 25-hydroxyvitamin D na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Aktivní vitamin D působí na enterocyty tenkého střeva, kde podporuje expresi TRPV6, kalbindinu-D_{9k} a PMCA1b a tím zvyšuje absorpci vápníku. V kostní tkáni PTH nepřímo podporuje osteoklastickou resorpci prostřednictvím

osteoblastů a osteocytů. Tyto koordinované mechanismy zvyšují vstřebávání vápníku ve střevě, snižují jeho ztráty močí a podle potřeby mobilizují vápník z kostní tkáně, čímž obnovují fyziologickou hladinu Ca^{2+} v krvi.

Fyziologické role vápníku

Vápník je minerální prvek, který má v lidském organismu strukturální i funkční význam. Přibližně 99 % tělesného vápníku je uloženo v mineralizovaných strukturách kostí a zubů, kde významně přispívá k jejich pevnosti a odolnosti. Mnohem menší část vápníku se nachází v měkkých tkáních a tělních tekutinách, přičemž biologicky aktivní volnou frakci představují ionty Ca^{2+} , které plní řadu metabolických a regulačních funkcí. Tato dynamicky regulovaná frakce má zásadní fyziologický význam. Podílí se na synaptickém přenosu, řízení svalové kontrakce, regulaci enzymových reakcí, buněčné signalizaci i srážení krve.

Strukturální úloha vápníku je úzce spojena s minerální složkou kostní tkáně. Kost je kompozit tvořený minerální složkou, organickou maticí a vodou; hlavní složkou organické matrice je kolagen typu I. Minerální fázi tvoří převážně biologický apatit, tedy nestechiometrický, iontově substituovaný apatit strukturou blízký hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, který je zodpovědný za tvrdost a kompaktnost kostí i zubů. Kostní minerál zároveň představuje zásobárnu vápníku a fosforu, z níž mohou být tyto prvky podle potřeb organismu mobilizovány.

Vápník se v kostech účastní také interakcí se specifickými proteiny kostní matrice, zejména s osteokalcinem, označovaným také jako bone Gla protein (BGP), zatímco matrix Gla protein (MGP) má význam především v regulaci mineralizace a ochraně měkkých tkání před patologickou kalcifikací. Oba proteiny obsahují γ -karboxylované glutamátové zbytky, které jsou schopné vázat Ca^{2+} , a podílejí se na mineralizaci a remodelaci kostní tkáně. Jejich posttranslační karboxylace je závislá na vitaminu K. Exprese osteokalcinu je navíc ovlivňována aktivní formou vitaminu D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Pouze asi 1 % celkového tělesného vápníku se nachází mimo kosti, ale právě tato frakce je fyziologicky mimořádně důležitá. Koncentrace volného Ca^{2+} v cytoplazmě buněk je za klidových podmínek velmi nízká, přibližně 10^{-7} mol/l, tedy řádově $1000\times$ až $10000\times$ nižší než v extracelulární tekutině. Udržování takto nízké intracelulární koncentrace je možné díky aktivním transportním a sekvestračním mechanismům, zejména Ca^{2+} -ATPázám PMCA a SERCA, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku a ukládání Ca^{2+} do intracelulárních zásob.

Koncentrace ionizovaného vápníku v krvi je citlivě ovlivňována pH. Při alkalóze se zvyšuje vazba vápníku na albumin a ionizovaná frakce Ca^{2+} klesá, zatímco při acidóze se vazba na albumin snižuje a ionizovaná frakce stoupá. Acidobazický stav tak může významně měnit

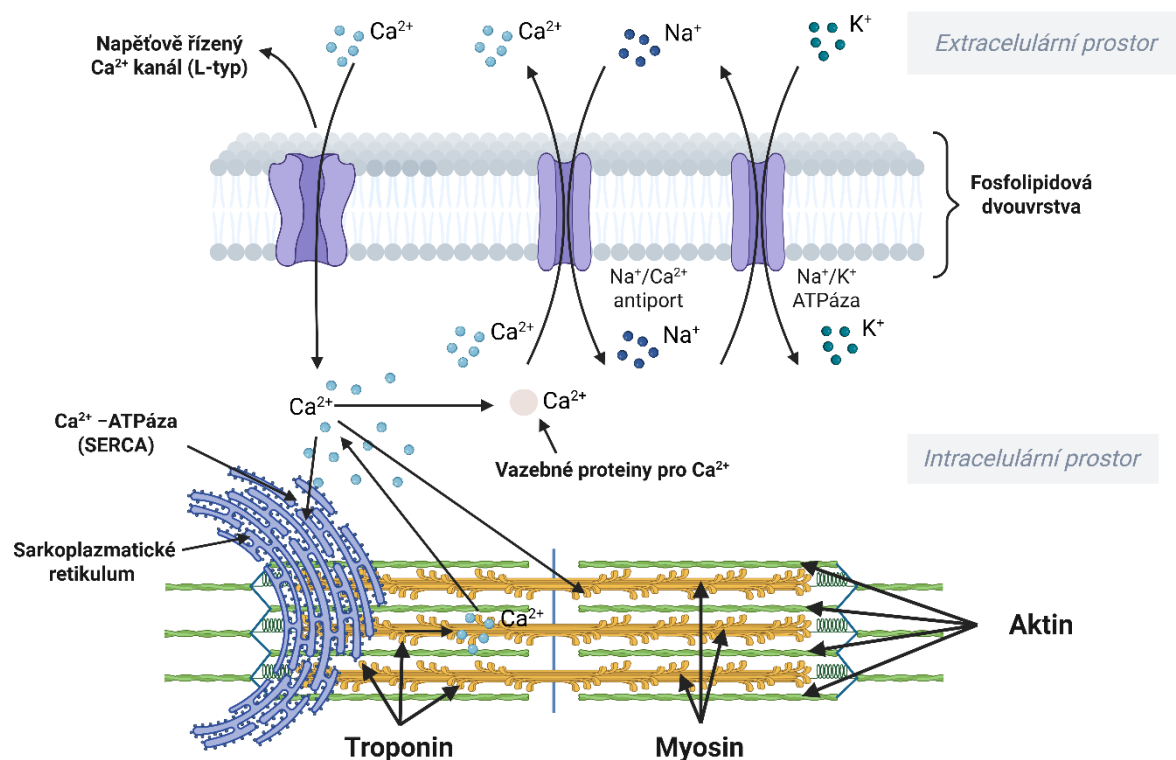
koncentraci biologicky aktivního ionizovaného Ca^{2+} i bez odpovídající změny celkové koncentrace vápníku v plazmě.

Vápník působí jako významná signální molekula. V mnoha buňkách může vazba hormonu nebo jiné signální molekuly na receptor aktivovat fosfolipázu C, která štěpí fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP_2) za vzniku diacylglycerolu a inositol-1,4,5-trifosfátu (IP_3). IP_3 se váže na receptory v membráně endoplazmatického retikula a vyvolává uvolnění Ca^{2+} do cytoplazmy. Přechodné zvýšení koncentrace Ca^{2+} pak aktivuje řadu intracelulárních dějů, často prostřednictvím vazby na kalmodulin.

Vápník se zásadně podílí na funkci excitabilních buněk. V srdečním svalu se při akčním potenciálu otevírají napěťově řízené L-typy vápníkových kanálů, označované také jako dihydropyridinové receptory (DHPR). Malé množství extracelulárního Ca^{2+} , které těmito kanály vstoupí do kardiomyocytu, aktivuje ryanodinové receptory RyR2 v sarkoplazmatickém retikulu. Ty následně uvolní mnohem větší množství Ca^{2+} do cytosolu. Tento mechanismus se označuje jako vápníkem indukované uvolňování vápníku (calcium-induced calcium release, CICR). Zvýšená cytosolická koncentrace Ca^{2+} vede k jeho vazbě na troponin C, konformační změně troponinového komplexu a posunu tropomyosinu, čímž se umožní vznik příčných můstků mezi aktinem a myosinem.

V kosterní svalovině je hlavním regulačním proteinem rovněž troponin C. Na rozdíl od srdeční svaloviny je zde uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula spouštěno především konformačním propojením napěťového senzoru CaV1.1 , dříve označovaného jako DHPR, s ryanodinovým receptorem RyR1 . Pro zahájení běžné kontrakce kosterního svalu proto není nezbytný vstup extracelulárního Ca^{2+} . Vazba Ca^{2+} na troponin C vyvolá konformační změnu troponin-tropomyozinového komplexu, odkryje vazebná místa na aktinu a umožní interakci aktinu s myosinem. Po odeznění stimulu je Ca^{2+} aktivně čerpán zpět do sarkoplazmatického retikula pomocí Ca^{2+} -ATPázy SERCA, kde se váže mimo jiné na kalsekvestrin. Tím klesá cytosolická koncentrace vápníku a svalové vlákno se uvolní (Obr. 6.3).

V hladké svalovině je mechanismus kontrakce odlišný. Tyto buňky neobsahují troponinový regulační systém. Ca^{2+} se zde váže na kalmodulin a vzniklý komplex aktivuje kinázu lehkého řetězce myosinu (MLCK). Fosforylace lehkých řetězců myosinu umožňuje interakci myosinu s aktinem a vyvolává kontrakci. Hladká svalovina má méně rozvinuté sarkoplazmatické retikulum než svalovina kosterní, a proto je pro její kontrakci často významný také vstup Ca^{2+} z extracelulární tekutiny. Relaxace je mimo jiné spojena s poklesem cytosolické koncentrace Ca^{2+} a defosforylací lehkých řetězců myosinu působením myosinové fosfatázy.

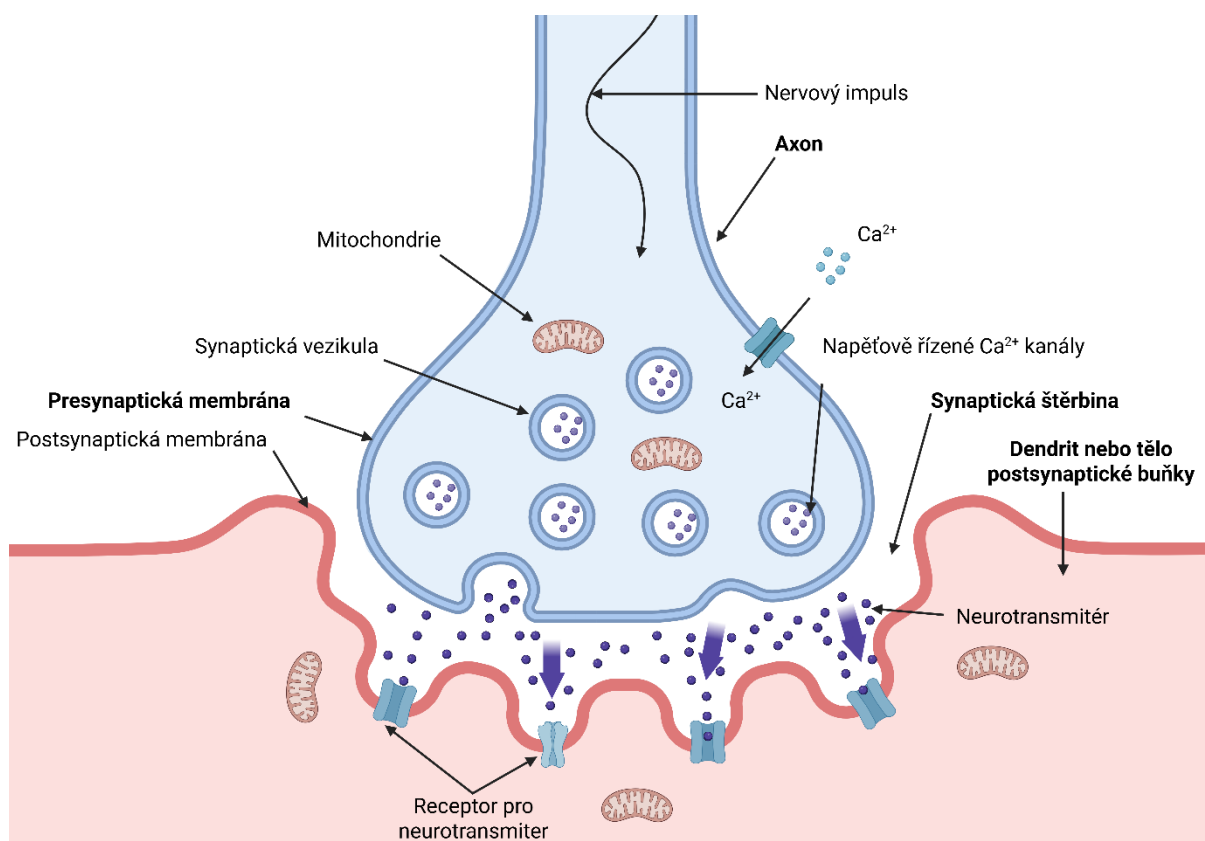


Obrázek 6.3: Vápníkové kanály a pumpy ve svalových buňkách, které řídí různé funkce

Vápník vstupuje z extracelulárního prostoru do cytoplazmy přes napětově řízené Ca^{2+} kanály, zatímco $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník (NCX) zajišťuje obousměrný transport v závislosti na elektrochemických gradientech; za běžných podmínek se například v kardiomyocytech významně podílí na odstraňování Ca^{2+} z cytosolu. Na^+/K^+ -ATPáza udržuje iontové gradienty nutné pro jejich funkci. Uvnitř buňky je Ca^{2+} částečně vázán Ca^{2+} -vazebnými proteiny, ale zásadní roli hraje jeho rychlé odčerpání zpět do sarkoplazmatického retikula pomocí ATP-závislé Ca^{2+} pumpy SERCA. Při zvýšení intracelulární koncentrace se Ca^{2+} váže na troponin C v myofibrilách, což umožňuje konformační změnu troponinového komplexu a posun tropomyosinu, odkrytí vazebných míst na aktinu a vznik příčných můstků s myosinem. Regulace přílivu a odčerpávání Ca^{2+} tak udržuje nízkou klidovou koncentraci vápníku v cytoplazmě a současně umožňuje rychlou a přesnou aktivaci kontrakce.

V nervové tkáni se vápník podílí na uvolňování neurotransmiterů v synapsích. Když akční potenciál dorazí do presynaptického zakončení, otevřou se napětově řízené Ca^{2+} kanály a Ca^{2+} do něj vstupuje. Zvýšení lokální koncentrace Ca^{2+} spouští fúzi připravených synaptických váčků s presynaptickou membránou a exocytózu neurotransmiteru do synaptické štěrbin. Neurotransmitter se poté váže na receptory postsynaptické buňky a může vyvolat odpověď cílové buňky (Obr. 6.4).

Jedním z hlavních proteinů, které převádějí změny intracelulární koncentrace Ca^{2+} na buněčnou odpověď, je kalmodulin. Ca^{2+} se váže na kalmodulin, cytoplazmatický protein se čtyřmi vazebnými místy pro vápník. Komplex Ca^{2+} -kalmodulin mění svou konformaci a aktivuje řadu enzymů, například kinázu lehkého řetězce myosinu v hladkém svalu nebo fosforylázovou kinázu, která podporuje rozklad glykogenu. Vápník tak zasahuje do regulace svalové kontrakce, energetického metabolismu, fosforylačních dějů i hladin dalších druhých posílů.



Obrázek 6.4: Role Ca^{2+} při uvolňování neurotransmiteru a synaptickém přenosu

Během akčního potenciálu vstupuje vápník do presynaptického zakončení prostřednictvím napětově řízených vápníkových kanálů. Zvýšená intracelulární koncentrace Ca^{2+} způsobí, že se synaptické váčky splynou s presynaptickou membránou. Neurotransmitter se následně uvolní do synaptické štěrbině, kde se váže na receptorové molekuly na postsynaptické membráně dendritu, a vyvolává excitační nebo inhibiční postsynaptickou odpověď. Nový akční potenciál vznikne pouze tehdy, pokud výsledná depolarizace postsynaptické buňky dosáhne prahové hodnoty. Váčky, které neurotransmitter původně obsahovaly, jsou poté v presynaptickém zakončení recyklovány endocytózou pro další synaptické přenosy.

Jednou z nejznámějších fyziologických funkcí vápníku je jeho úloha v procesu srážení krve. Vápník, koagulační faktor IV, je nezbytný pro vazbu vitamin K-dependentních koagulačních faktorů na fosfolipidové membrány. Vazbou na γ -karboxyglutamátové (Gla) domény umožňuje zejména faktorům II, VII, IX a X asociaci s negativně nabitými fosfolipidovými povrchy a tím tvorbu a funkci koagulačních komplexů, včetně tenázového a protrombinázového komplexu. Ty jsou nezbytné mimo jiné pro aktivaci faktoru X a následnou přeměnu protrombinu na trombin. Kromě toho má vápník význam i v reprodukci, například při regulaci pohyblivosti spermií a při akrozomální reakci během oplození.

Doporučené dávky vápníku

Referenční hodnoty příjmu vápníku stanovené EFSA vycházejí z metodiky, která pro kojence ve věku 7–11 měsíců využívá hodnotu AI, zatímco pro všechny ostatní věkové skupiny jsou hodnoty vyjádřeny jako PRI. Toto rozlišení je věcně důležité, neboť AI odráží situaci, kdy

nejdou k dispozici dostatečné údaje pro stanovení průměrné potřeby (AR), a proto nelze odvodit PRI, zatímco PRI představuje úroveň příjmu, která pokrývá potřebu přibližně 97,5 % osob v dané populační skupině.

Pro kojence ve věku 7–11 měsíců je AI stanovena na 280 mg/den, přičemž tato hodnota byla odvozena z odhadovaného množství vápníku absorbovaného výlučně kojenými dětmi a následné extrapolace pro věk 7–11 měsíců. U dětí ve věku 1–3 roky činí PRI 450 mg/den, pro věkové rozmezí 4–10 let pak 800 mg/den. Nejvyšší hodnota v celém životním cyklu, 1 150 mg/den, je stanovena pro dospívající ve věku 11–17 let, kdy probíhá intenzivní růst skeletu a akumulace vápníku v kostní tkáni. U mladých dospělých ve věku 18–24 let zůstává PRI mírně zvýšen na 1000 mg/den, protože akumulace vápníku v kostech může v tomto věkovém období ještě pokračovat. Pro dospělé ve věku od 25 let a více se doporučený příjem snižuje na 950 mg/den. Tato hodnota byla odvozena především z bilančních studií, v nichž byl hodnocen příjem potřebný k dosažení nulové bilance vápníku, se zohledněním dermálních ztrát.

V období těhotenství a laktace EFSA nestanovuje vyšší PRI oproti netěhotným a nekojícím ženám stejného věku, protože zvýšené nároky jsou kompenzovány fyziologickými změnami metabolismu vápníku. Během těhotenství se významně zvyšuje střevní absorpce vápníku, zatímco v období laktace je potřeba vápníku pro tvorbu mateřského mléka pokrývána především zvýšenou mobilizací vápníku ze skeletu a jeho zvýšenou retencí v ledvinách. PRI pro těhotné a kojící ženy proto odpovídá hodnotám jejich věkové skupiny: 1000 mg/den pro věk 18–24 let a 950 mg/den od 25 let. U těhotných nebo kojících dospívajících se obdobně uplatňuje hodnota příslušná jejich věkové skupině, tedy 1 150 mg/den ve věku 11–17 let.

Přestože EFSA nestanovuje samostatnou vyšší referenční hodnotu pro ženy po menopauze ani pro starší osoby nad rámec 950 mg/den platných pro dospělé od 25 let, je vhodné hodnotit příjem vápníku v kontextu dalších determinantů kostního zdraví. Pokles estrogenů v postmenopauze urychluje kostní obrát a s vyšším věkem může současně klesat účinnost intestinální absorpce vápníku, mimo jiné v souvislosti se změnami regulace závislé na vitamínu D. Samotný příjem vápníku proto nestačí; relevantní jsou také stav vitamínu D, fyzická aktivita, riziko pádů a případná farmakoterapie ovlivňující metabolismus kostí.

U sportovců a osob s vysokou mechanickou zátěží skeletu EFSA rovněž nestanovuje specifické referenční hodnoty, které by přesahovaly obecná doporučení. Fyzická aktivita silového a nárazového charakteru poskytuje osteogenní mechanický stimul a může přispívat k udržení nebo zvýšení kostní hmoty. Samotná vysoká tréninková zátěž však není důvodem k automatickému zvýšení příjmu vápníku nad populační referenční hodnoty. Při nízké energetické dostupnosti a relativní energetické nedostatečnosti ve sportu (RED-S), zejména při

současném riziku poruch kostního zdraví, mohou sportovně-výživová doporučení pracovat s vyšším energetickým příjmem. U sportovců s RED-S a zvýšeným rizikem poruch kostního zdraví mohou specializovaná doporučení pracovat s vyšším příjmem vápníku než obecné populační referenční hodnoty

Referenční hodnoty příjmu vápníku se mezi různými institucemi liší. Některé organizace, včetně amerického Institute of Medicine, uvádějí pro postmenopauzální ženy a starší osoby vyšší doporučené příjmy než EFSA. Tyto rozdíly odrážejí odlišné přístupy k odvození referenčních hodnot a odlišné věkové a populační členění. Pro evropské hodnocení lze jako základní nadnárodní referenční rámec použít hodnoty EFSA, přičemž jednotlivé evropské země mohou používat také vlastní národní referenční hodnoty.

Nedostatek a toxicita vápníku

Deficit vápníku může vzniknout při dlouhodobě nedostatečném příjmu, snížené střevní absorpci nebo nadměrných ztrátách, přičemž v praxi se tyto příčiny často kombinují. Klíčovým rysem kalciové homeostázy je skutečnost, že sérová koncentrace vápníku je hormonálně udržována s vysokou přesností i při chronicky nízkém příjmu, a to na úkor kostní tkáně. Dlouhodobý deficit vápníku proto primárně postihuje skelet, zatímco kalcémie může zůstat v referenčním rozmezí, dokud jsou homeostatické mechanismy schopny nedostatek kompenzovat.

Při nedostatečné dostupnosti vápníku je případný pokles koncentrace ionizovaného Ca^{2+} rychle detekován receptory citlivými na vápník (CaSR) v příštítných tělískách a vede ke zvýšení sekrece PTH, který se podílí na obnovení a udržení kalcémie. Chronická zvýšená koncentrace PTH, označovaná jako sekundární **hyperparatyreóza**, podporuje kostní resorpci a mobilizaci vápníku ze skeletu. Výsledkem může být při dlouhodobě negativní kalciové bilanci úbytek kostní hmoty a zvýšené riziko osteoporózy. **Osteoporóza** je charakterizována nízkou kostní hmotou a narušením mikroarchitektury kostní tkáně, které vedou ke snížení pevnosti kosti a zvýšení rizika fragilních zlomenin, zejména obratlů, proximálního femuru a distálního předloktí. Vznik osteoporózy je přitom multifaktoriální. Vedle nedostatečného příjmu vápníku a nedostatečného stavu vitamínu D se uplatňují genetické predispozice, nedostatek fyzické aktivity, pokles estrogenů po menopauze, věk a řada léčiv ovlivňujících kostní metabolismus.

U dětí a dospívajících může nedostatečný příjem vápníku a/nebo deficit vitamínu D vést k nutriční rachitidě. **Rachitida** vzniká poruchou mineralizace kostní matrix a chrupavky růstových plotének před uzavřením epifýz. Projevuje se deformitami dolních končetin, zejména varózním nebo valgózním zakřivením, změnami v oblasti kostochondrálních spojení žeber,

opožděným růstem a bolestmi kostí. U dospělých se porucha mineralizace nově tvořeného osteoidu po ukončení růstu označuje jako **osteomalacie**. Na rozdíl od osteoporózy je primárním defektem osteomalacie nedostatečná mineralizace nově vytvořené kostní matrice, což vede k akumulaci nedostatečně mineralizovaného osteoidu a snížení mechanické odolnosti kosti. Projevuje se difuzními bolestmi kostí, svalovou slabostí a zvýšenou náchylností k pseudofraktrám.

Zatímco chronický nízký příjem vápníku vede k postupné ztrátě kostní hmoty, klinicky manifestní **hypokalcémie** bývá spíše důsledkem poruchy hormonální regulace než samotného dietárního deficitu. Mezi významné příčiny patří hypoparatyreóza, těžký deficit vitamínu D, chronické onemocnění ledvin, malabsorpční syndromy nebo akutní pankreatitida. Klinické projevy jsou spojeny zejména s poklesem ionizované frakce Ca^{2+} a závisí nejen na jeho absolutní koncentraci, ale také na rychlosti poklesu; univerzální koncentraci celkového vápníku, při níž se příznaky vždy objeví, proto nelze stanovit. Příznaky zahrnují parestézie, typicky brnění kolem úst a na akrálních partiích, svalové křeče, karpopedální spazmy a při závažném průběhu tetanii, laryngospasmus, záchvaty nebo srdeční arytmie. Klinickými znaky hypokalcémie jsou Chvostkův příznak (záškub mimického svalstva při poklepu na nervus facialis přibližně 2 cm před ušním lalůčkem) a Trousseauovo znamení (karpální spasmus při kompresi paže manžetou tonometru). Významnou roli hraje také podíl ionizované frakce Ca^{2+} , který je ovlivňován mimo jiné pH krve.

Vedle skeletálních účinků byly zkoumány také vztahy mezi příjmem vápníku a rizikem některých chronických onemocnění. Observační studie často nacházejí souvislost mezi vyšším příjmem vápníku a nižším rizikem kolorektálního karcinomu, výsledky intervenčních studií se suplementací jsou však nejednotné. Podobně byly popsány asociace vyššího příjmu vápníku s nižším výskytem metabolického syndromu, avšak klinických intervenčních dat je málo. Ani vliv zvýšeného příjmu nebo suplementace vápníku na tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku nebyl konzistentně prokázán. Tyto poznatky proto neposkytují dostatečný podklad pro rutinní suplementaci vápníku za účelem prevence uvedených onemocnění.

Nadměrný příjem vápníku je v klinické praxi relevantní především u osob dlouhodobě užívajících vysoké dávky doplňků stravy, případně antacid obsahujících uhličitán vápenatý. Za fyziologických podmínek se absorpce vápníku přizpůsobí míře jeho příjmu. Při nadbytku se snižuje frakční účinnost absorpce. Při vyšším příjmu klesá relativní význam aktivního transcelulárního transportu a narůstá podíl pasivní paracelulární absorpce. Vysoká dostupnost vápníku současně vede k omezení exprese TRPV6 a dalších složek transcelulárního transportu. Přesto může absolutní množství vstřebaného vápníku s rostoucím příjmem dále stoupat.

EFSA stanovila UL vápníku na 2 500 mg/den pro dospělé. Stejná hodnota platí pro těhotné a kojící ženy. Tato hodnota zahrnuje celkový chronický denní příjem ze všech zdrojů, tedy z běžné stravy, fortifikovaných potravin i doplňků stravy. Pro děti a dospívající EFSA dosud nestanovila UL pro vápník z důvodu nedostatečného množství dat. UL byl odvozen především z dlouhodobých intervenčních studií, v nichž byl celkový příjem vápníku ze stravy a doplňků do 2 500 mg/den tolerován bez prokázaných nežádoucích účinků. UL nepředstavuje doporučený příjem ani hranici, nad níž se nežádoucí účinky nutně projeví.

V souvislosti s nefrolitiázou je zásadní rozlišit zdroj vápníku. Dostatečný až vyšší příjem vápníku z běžné stravy riziko kalcium-oxalátové nefrolitiázy nezvyšuje a u většiny populace ho pravděpodobně snižuje, protože vápník přijatý s jídlem se ve střevním lumen váže na dietární oxaláty, tvoří s nimi málo rozpustný oxalát vápenatý a omezuje jejich absorpci i následnou renální exkreci. Naopak, vysoké dávky vápníku z doplňků stravy, zejména pokud jsou užívány mimo jídlo a tedy mimo kontakt s oxaláty z potravy, mohou zvyšovat koncentraci vápníku v moči a riziko tvorby kalciových-oxalátových konkrementů; dostupné výsledky týkající se suplementace však nejsou zcela konzistentní. Zvýšené riziko nefrolitiázy mají také osoby s idiopatickou hyperkalciurií nebo stavy spojenými s enterální hyperoxalurií, typicky při malabsorpci tuků, kdy se v tenkém střevě zvyšuje absorpce oxalátu.

Samostatnou klinickou jednotkou je kalcium-alkalický syndrom, dříve označovaný jako milk-alkali syndrom, který vzniká při současném nadměrném příjmu vápníku a vstřebatelné alkálie. Projevuje se hyperkalcémií, metabolickou alkalózou a akutním poškozením nebo jinou formou renální dysfunkce. Klasicky byl popisován u pacientů léčených pro peptický vřed kombinací mléka a absorbovatelných antacid, dnes se s ním setkáváme zejména při dlouhodobém užívání vysokých dávek uhličitanu vápenatého, který je používán jako doplněk vápníku nebo antacidum.

6.1.2. Fosfor

Fosfor je po vápníku druhým nejhojnějším minerálním prvkem v lidském organismu. Celkový obsah fosforu v těle dospělého člověka se pohybuje přibližně kolem 700–800 g a odpovídá asi 1–1,4 % beztukové tělesné hmoty. Přibližně 85 % tělesného fosforu je uloženo v kostech a zubech jako součást minerální fáze mineralizovaných tkání, dalších 14 % je přítomno v měkkých tkáních a zbývající méně než 1 % se nachází v extracelulárních tekutinách. Podobně jako u vápníku kosterní soustava představuje zároveň funkční zásobárnu tohoto prvku.

V biologickém prostředí se fosfor nevyskytuje ve volné elementární formě, ale především ve formě anorganického fosfátu nebo jako součást organických fosfátových sloučenin.

V minerální fázi kosti tvoří spolu s vápníkem biologický apatit, tedy nestechiometrický a iontově substituovaný minerál se strukturou blízkou hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. V měkkých tkáních a buňkách je přítomen jako součást nukleotidů, nukleových kyselin, fosfolipidů, fosfoproteinů a řady metabolických intermediátů. V extracelulárních tekutinách se anorganický fosfát vyskytuje při fyziologickém pH převážně jako $(\text{HPO}_4)^{2-}$ a $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$, přibližně v poměru 4 : 1. V plazmě je menší část anorganického fosfátu komplexována s kationty a přibližně 10–20 % je vázáno na plazmatické bílkoviny.

Zdroje fosforu ve stravě

Fosfor je v potravě široce rozšířen. Mezi potraviny s typicky vyšším obsahem fosforu patří maso, drůbež, vejce, ryby, mléko a mléčné výrobky, obiloviny, luštěniny a semena (Tab. 6.5). Významným zdrojem mohou být také průmyslově zpracované potraviny obsahující fosfátová aditiva, například některé masné výrobky, tavené sýry, pečárenské výrobky a kolové nápoje. Přestože je obsah fosforu v kolových nápojích v přepočtu na 100 ml podstatně nižší než například v sýrech, při vyšší pravidelné konzumaci mohou k celkovému příjmu fosforu přispívat.

Fosfor se v potravinách vyskytuje jak ve formě anorganického fosfátu, tak jako součást organických molekul, například fosfolipidů, nukleových kyselin a dalších fosforylovaných sloučenin. Podíl jednotlivých forem závisí na druhu potraviny. U masa a mléka je podstatná část fosforu vázána v organických sloučeninách, zatímco v obilovinách může být až 80 % fosforu přítomno ve formě fytátu neboli myo-inositolhexakisfosfátu (IP_6). Fytát je tvořen molekulou inositolu, na níž je esterovou vazbou navázáno až šest fosfátových skupin, a představuje zásobní formu fosforu v rostlinných pletivech. Biologická dostupnost fosforu z fytátu je u člověka omezená, protože člověk nemá dostatečnou endogenní fytázovou aktivitu pro účinnou hydrolýzu fytátu v tenkém střevě. Část fytátu však může být během zpracování potravin nebo působením mikroorganismů v trávicím traktu hydrolyzována, takže biologická dostupnost fytátového fosforu není nulová.

Biologická dostupnost fosforu se výrazně liší podle jeho chemické formy. Fosfor z živočišných potravin je obecně lépe dostupný než fytátově vázaný fosfor z rostlinných zdrojů. Anorganické fosfáty používané jako potravinářská aditiva mají vysokou biologickou dostupnost; přibližně 80–90 % přijatého fosfátu může být absorbováno. Při hodnocení příjmu fosforu je proto důležité zohlednit nejen jeho celkové množství v potravíně, ale také jeho původ a chemickou formu.

Tabulka 6.5: Potravinové zdroje fosforu

Konkrétní potravina	Obsah P (mg/100 g)	% AI (EFSA)
Parmezán min 30 % tuku	870,9	158
Ementál 45 % tuku	704,6	128
Gouda 48 % tuku	557,7	101
Čedar min. 50 % tuku	500	91
Mléko	93	17
Jogurt bílý	106,4	19
Hovězí svíčková	164	30
Vepřová panenka	210,8	38
Kuřecí prsa	235,9	43
Vejce (celé)	210	38
Losos	232	42
Treska	169	31
Ovesné vločky	325	59
Pšeničná mouka typ 1050	189,2	34
Mák	854	155
Čočka, vařená	104	19
Plnotučná mléčná čokoláda	199,7	36
Limonády (typu Cola)	15	3
Limonády (typu Cola, bez kofeinu se sladidly)	17	3
Šproty syrové	220	40
Sardinky syrové	257	47
Kapusta kadeřavá	87	16
Brokolice	45,3	8
Špenát	45,8	8
Cizrna, vařená	103	19
Tofu	214	39
Sezamová semena	607	110

Tabulka uvádí obsah fosforu ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z německé databáze složení potravin BLS a je třeba je chápat jako orientační, protože skutečný obsah fosforu se může lišit podle druhu a původu potraviny, způsobu chovu nebo pěstování, technologického zpracování, obsahu vody a použité analytické metody. Procentuální vyjádření je vztaženo k hodnotě 550 mg/den, která odpovídá adekvátnímu příjmu AI podle EFSA pro zdravé dospělé osoby, včetně těhotných a kojících žen.

Absorpce fosforu

Fosfor se vstřebává převážně v tenkém střevě dvěma obecnými cestami, jejichž relativní příspěvek závisí na aktuální koncentraci fosfátu ve střevním lumenu.

1. **Pasivní paracelulární transport** probíhá mezi enterocyty paracelulární cestou přes oblast těsných spojů a závisí na koncentračním gradientu fosfátu. Tento mechanismus má nesaturovatelný charakter a za podmínek běžného až vysokého příjmu fosforu, kdy lumenální koncentrace fosfátu výrazně převyšuje hodnoty v plazmě, představuje hlavní cestu absorpce. Na rozdíl od transcelulárního transportu není považován za hlavní cíl přímé hormonální regulace kalcitriolem.
2. **Aktivní transcelulární transport** je zprostředkován přenašečem NaPi-IIb kódovaným genem SLC34A2. Na transportu fosfátu v enterocytech se mohou podílet také transportéry PiT-1 a PiT-2, jejich přesný kvantitativní význam pro intestinální

absorpci u člověka však není zcela objasněn. Tento mechanismus má saturovatelný charakter s vysokou afinitou k fosfátu, a proto nabývá na významu zejména při nízkém příjmu fosforu, kdy lumenální koncentrace klesá pod hodnoty umožňující dostatečnou pasivní absorpci. Expres NaPi-IIb je stimulována kalcitriolem a může se zvyšovat při nízkém příjmu fosforu. U myši je přenašeč lokalizován převážně v ileu, zatímco data z lidských studií naznačují vyšší transportní aktivitu v jejunu, segmentová distribuce u člověka však není dosud jednoznačně objasněna.

Při běžném smíšeném příjmu fosforu dosahuje celková absorpční účinnost přibližně 55–70 %. U vysoce biologicky dostupných anorganických fosfátů z potravinářských aditiv se absorpce může blížit 100 %, zatímco z fytátů je absorpce výrazně omezena, jak bylo uvedeno výše. Na rozdíl od vápníku je absorpce fosforu méně přísně regulována aktuálním stavem organismu, a proto vysoký příjem fosfátů zvyšuje fosfátovou zátěž, kterou u zdravých osob kompenzují ledviny zvýšenou exkrecí. Riziko hyperfosfatémie je proto klinicky relevantní zejména při snížené funkci ledvin.

Obsah v krvi a homeostáza fosforu

V krevní cirkulaci se fosfor vyskytuje jak v organicky vázané formě, zejména jako součást fosfolipidů a lipoproteinů, tak ve formě anorganického fosfátu. Z klinického hlediska se sleduje především koncentrace anorganického fosfátu v séru, označovaná jako fosfatémie. U dospělých se referenční rozmezí pohybuje přibližně mezi 0,8 a 1,5 mmol/l (2,5 až 4,5 mg/dl), přičemž hodnoty se mohou lišit podle věku, denní doby, příjmu potravy a použité analytické metody. Anorganický fosfát se při fyziologickém pH vyskytuje převážně jako $(\text{HPO}_4)^{2-}$ a $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$, menší část je komplexována s kationty Ca^{2+} , Na^+ nebo Mg^{2+} nebo vázána na plazmatické bílkoviny.

Protože značná část přijatého fosforu se vstřebává pasivně a jeho příjem ve stravě běžně převyšuje fyziologickou potřebu, jsou ledviny hlavním regulačním orgánem fosfátové homeostázy. Fosfát je filtrován v glomerulech a z velké části zpětně resorbován v proximálním tubulu prostřednictvím sodíkově závislých kotransportérů NaPi-IIa a NaPi-IIc, kódovaných geny SLC34A1 a SLC34A3. K renální reabsorpci přispívá také transportér PiT-2, kódovaný genem SLC20A2. Změny jejich množství v apikální membráně proximálních tubulárních buněk umožňují rychle regulovat podíl filtrovaného fosfátu, který je zpětně resorbován nebo vyloučen močí.

Fosfátová homeostáza je řízena třemi hlavními regulátory: parathormonem, kalcitriolem a osou FGF23– α -Klotho. Parathormon se uvolňuje z příštítných tělísek primárně v reakci na

pokles sérové koncentrace Ca^{2+} . Jeho sekrece je dále modulována koncentrací fosfátu a kalcitriolu. V ledvinách snižuje zpětnou resorpci fosfátu v proximálním tubulu a tím zvyšuje fosfaturii. Současně stimuluje renální 1α -hydroxylázu (CYP27B1) a podporuje tak tvorbu kalcitriolu, který následně zvyšuje střevní absorpci fosfátu i vápníku. Dostatečná koncentrace kalcitriolu je současně nezbytná pro normální minerální homeostázu a mineralizaci skeletu.

FGF23 je fosfaturický hormon produkovaný převážně osteocyty. V menší míře jej mohou produkovat také další buněčné typy včetně osteoblastů. Jeho sekrece stoupá při zvýšeném příjmu a dostupnosti fosfátu a při vyšší koncentraci kalcitriolu. Pro plný biologický účinek FGF23 je nezbytný koreceptor α -Klotho, který umožňuje signalizaci prostřednictvím receptorů FGFR, zejména FGFR1 v ledvinách. Komplex FGF23– α -Klotho snižuje v proximálním tubulu expresi transportérů NaPi-IIa a NaPi-IIc, čímž omezuje zpětnou resorpci fosfátu a zvyšuje jeho vylučování močí. FGF23 zároveň snižuje expresi CYP27B1 a zvyšuje expresi CYP24A1, čímž snižuje hladinu kalcitriolu dvěma mechanismy a nepřímo omezuje vitamin D-dependentní střevní absorpci fosfátu a vápníku. Za fyziologických podmínek může FGF23 také tlumit syntézu a sekreci parathormonu v příštítných těliscích, tento efekt je však závislý na místní expresi α -Klotho a není ve všech patologických stavech konzistentní.

U chronického onemocnění ledvin bývají hladiny FGF23 výrazně zvýšené a jejich vzestup představuje jednu z časných adaptačních reakcí, která pomáhá udržovat fosfatémii při klesající funkci ledvin. Příštítná tělíska však mohou s progresí chronického onemocnění ledvin ztrácet citlivost vůči tlumivému působení FGF23, k čemuž přispívají mimo jiné změny exprese α -Klotho a FGFR1. Proto může vysoká koncentrace FGF23 koexistovat s vysokou hladinou PTH a prostřednictvím potlačení tvorby kalcitriolu nepřímo podporovat rozvoj sekundární hyperparatyreózy. Chronicky zvýšená koncentrace fosfátu v séru je prokalcifikačním faktorem, který podporuje osteogenní změny cévních buněk a vznik kalcium-fosfátových depozit a je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Poruchy signalizace FGF23 vedou k závažným poruchám fosfátového metabolismu. Bialelické patogenní varianty genů FGF23 nebo GALNT3, které vedou k nedostatku biologicky aktivního FGF23, a patogenní varianty genu KL, které vedou k rezistenci vůči FGF23, mohou způsobit hyperfosfatemickou familiární tumorózní kalcinózu, charakterizovanou hyperfosfatémií, zvýšenou tubulární reabsorpcí fosfátu a ukládáním kalcium-fosfátových depozit v měkkých tkáních, typicky periartikulárně v okolí velkých kloubů.

Fyziologické role fosforu

Fosfor se v organismu vyskytuje převážně ve formě fosfátů a plní široké spektrum nezbytných funkcí. Zásadní význam má v bioenergetice, protože fosforylované sloučeniny ATP, GTP a fosfokreatin hrají klíčovou roli v přenosu energie a udržování energetické rovnováhy v buňce. V ATP a GTP jde především o fosfoanhydridové vazby s vysokým potenciálem přenosu fosforylové skupiny, zatímco u fosfokreatinu o P–N vazbu s vysokým potenciálem přenosu fosforylové skupiny. Fosfokreatin slouží zejména ve svalu jako rychle mobilizovatelný energetický pufr, který prostřednictvím kreatinkinázy umožňuje obnovu ATP z ADP. Tyto sloučeniny umožňují aktivní membránový transport, udržování iontových gradientů, svalovou kontrakci a řadu biosyntetických reakcí. Nukleotidy se kromě toho účastní syntézy zásobních polysacharidů, například prostřednictvím UDP-glukózy při tvorbě glykogenu.

Fosfát také hraje významnou roli v buněčné signalizaci. Je součástí cyklických nukleotidů cAMP a cGMP, které působí jako druzí poslové a regulují aktivitu proteinových kináz. Po aktivaci vybraných membránových receptorů dochází prostřednictvím adenylátcyklázy k přeměně ATP na cAMP, který zprostředkovává buněčnou odpověď. Fosfátové skupiny jsou nezbytné také v dráze inositol-1,4,5-trifosfátu (IP₃), která reguluje uvolňování Ca²⁺ z intracelulárních zásob endoplazmatického retikula. Z hlediska přenosu genetické informace tvoří fosfát strukturní součást DNA a RNA, kde fosfodiesterové vazby spojují jednotlivé nukleotidy a vytvářejí cukr-fosfátovou páteř nukleových kyselin.

Fosfor je dále součástí koenzymových forem některých vitaminů, například pyridoxalfosfátu nebo thiaminpyrofosfátu, které jsou nezbytné pro řadu enzymových reakcí v intermediárním metabolismu. V podobě fosfolipidů se podílí na stavbě buněčných membrán a lipoproteinů. Polární fosfátová část fosfolipidů se podílí na jejich amfipatickém charakteru, který je klíčový pro tvorbu lipidových dvojvrstev i pro stabilitu lipoproteinových částic v krevní plazmě.

V mineralizovaných tkáních se fosfát spolu s vápníkem podílí na tvorbě biologického apatitu, jehož struktura je blízká hydroxyapatitu Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, který dodává kostem a zubům tvrdost a mechanickou odolnost. Dlouhodobé narušení dostupnosti fosfátu nebo vápníku, případně porucha regulace jejich metabolismu, může vést k poruchám mineralizace a kostního obratu.

Anorganický fosfát se uplatňuje také v acidobazické rovnováze. V krevní plazmě je jeho přímý pufrací příspěvek omezený, protože dominantním systémem plazmy je hydrogenuhličitánový pufr. Fosfátový pufr je naproti tomu důležitý intracelulárně a v ledvinách tubulech, kde se podílí na vylučování přebytečných protonů ve formě

titrovatelné acidity. Filtrovaný $(\text{HPO}_4)^{2-}$ se v tubulárním lumen váže na sekretované protony a vzniklý $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$ je vyloučen močí. Tímto mechanismem se část nepřechavé kyselé zátěže vylučuje jako titrovatelná acidita. Exkrece H^+ navázaného na fosfát současně přispívá k tvorbě nového HCO_3^- , který se vrací do systémové cirkulace. Platí rovnováha:



Doporučené hladiny příjmu fosforu

Referenční hodnoty příjmu fosforu v evropském kontextu vycházejí z doporučení EFSA, která pro tento minerál stanovuje hodnoty AI od věku 7 měsíců. Tento přístup odráží skutečnost, že dostupné vědecké podklady neumožňují spolehlivě odvodit průměrnou potřebu ani populační referenční příjem fosforu. EFSA při stanovení AI vycházela z molárního poměru $\text{Ca} : \text{P}$ v tělesném složení zdravých dospělých, který se pohybuje v rozmezí 1,4 : 1 až 1,9 : 1. Jako základ zvolila nižší hranici tohoto rozmezí, tedy poměr 1,4 : 1, a hodnoty pro fosfor odvodila z referenčních hodnot stanovených pro vápník.

U kojenců ve věku 7–11 měsíců je AI stanovena na 160 mg/den. U dětí a dospívajících jsou hodnoty odstupňovány podle věku, a pohybují se od 250 do 640 mg/den. Hodnota AI pro dospívající ve věku 11–17 let dosahuje 640 mg/den. Pro dospělé od 18 let EFSA stanovuje AI na 550 mg fosforu denně. AI představuje úroveň příjmu považovanou za adekvátní na základě dostupných údajů, nikoli přesně stanovenou individuální potřebu. V období těhotenství a laktace EFSA AI pro dospělé nenavysuše, protože při jejím stanovení zohlednila fyziologické adaptační změny metabolismu fosforu v těchto obdobích.

Při běžné evropské smíšené stravě je příjem fosforu obvykle dostatečný až nadbytečný, přičemž populační studie běžně uvádějí průměrné příjmy výrazně převyšující AI. V severských zemích se průměrný příjem v různých populačních skupinách pohybuje přibližně mezi 870 a 1 800 mg/den, tedy výrazně nad hodnotou AI. Z nutričního hlediska proto není rozhodující sledovat pouze absolutní příjem fosforu, ale také jeho zdroj a biologickou dostupnost. Fosfor z přirozených potravin je přítomen v organických sloučeninách nebo, zejména v rostlinných zdrojích, ve formě fytátu, z něhož je jeho biologická dostupnost omezená. Anorganické fosfáty z potravinářských aditiv jsou naopak vstřebávány s vysokou účinností a mohou významně zvyšovat celkovou fosfátovou zátěž.

Pro fosfor nebyl v evropském systému nutričních referenčních hodnot stanoven tolerovatelný horní příjem (UL), protože dostupná data pro jeho odvození nebyla dostatečná. Starší hodnocení uvádělo, že zdraví dospělí tolerovali celkový příjem přibližně do 3000 mg

fosforu denně bez prokázaných systémových nežádoucích účinků; tato hodnota však UL nepředstavuje.

Při přehodnocení bezpečnosti fosfátových potravinářských aditiv stanovila EFSA v roce 2019 skupinový přijatelný denní příjem (ADI) 40 mg fosforu/kg tělesné hmotnosti/den, což odpovídá přibližně 2,8 g/den u osoby o hmotnosti 70 kg. ADI je toxikologická hodnota používaná pro hodnocení expozice fosfátům a nelze ji zaměňovat s doporučeným příjmem ani s nutričním UL. Nevztahuje se na osoby se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, které představují zvlášť citlivou skupinu.

Deficit a toxicita fosforu

Izolovaný dietární deficit fosforu je u člověka vzhledem k jeho širokému zastoupení v potravinách velmi vzácný. Od něj je nutné odlišit hypofosfatémii, tedy snížení koncentrace anorganického fosfátu v krvi, která může vznikat nejen při nedostatečném přívodu nebo absorpci, ale také při přesunu fosfátu do buněk nebo při zvýšených renálních ztrátách. Zvláštní rizikovou situací je refeeding syndrom, který vzniká po opětovném přísunu energie, zejména sacharidů, po delším období hladovění nebo extrémně nízkém příjmu. Vzestup sekrece inzulinu v odpovědi na sacharidovou zátěž podporuje přenos glukózy, fosfátů, draslíku a hořčíku do buněk. Současně prudce roste intracelulární potřeba fosfátu při obnovení metabolismu sacharidů a syntéze ATP a 2,3-bisfosfoglycerátu. Tyto změny mohou vést k prudkému poklesu jeho sérové koncentrace.

Hypofosfatémie může vzniknout také při dlouhodobém nadměrném užívání antacid obsahujících hliník, například hydroxidu hlinitého. Ionty Al^{3+} ve střevním lumen váží fosfáty za vzniku málo rozpustných komplexů a snižují jejich vstřebávání. Podobně mohou fosfátovou dostupnost snižovat některá další léčiva. Hypofosfatémie může vznikat také v důsledku zvýšených renálních ztrát fosfátu, například při hyperparatyreóze, nadměrném působení FGF23 nebo při některých geneticky podmíněných poruchách renálního transportu fosfátu.

Klinické projevy nedostatku fosfátu jsou zpočátku nespecifické a zahrnují svalovou slabost, únavu, nechutenství, bolesti kostí a sníženou toleranci fyzické zátěže. Při těžké hypofosfatémii dochází k poklesu dostupnosti ATP a koncentrace 2,3-bisfosfoglycerátu v erytrocytech. Nedostatek 2,3-bisfosfoglycerátu zvyšuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku a může zhoršovat jeho uvolňování do tkání. Závažné formy mohou vést k respirační slabosti v důsledku poškození bránice, k poruchám srdeční funkce, hemolýze, rabdomyolýze, neurologickým příznakům a poruše funkce leukocytů. Dlouhodobý chronický deficit fosfátu se na skeletu může projevit jako osteomalacie u dospělých nebo rachitida u dětí, jak bylo uvedeno v kontextu vápníku.

Nadměrná fosfátová zátěž je u zdravých osob se zachovanou funkcí ledvin obvykle kompenzována zvýšenou renální exkrecí fosfátu. Akutní hyperfosfatémie způsobená nadměrným příjmem je proto u zdravých jedinců vzácná. Největší klinický význam má porucha fosfátové homeostázy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), u nichž se s poklesem glomerulární filtrace postupně snižuje schopnost ledvin vylučovat fosfát.

Retence fosfátu se zpočátku kompenzuje zejména zvýšenou sekrecí FGF23 a PTH, které podporují renální exkreci fosfátu. FGF23 současně snižuje tvorbu kalcitriolu. S progresí CKD však tyto kompenzační mechanismy přestávají postačovat a může se rozvinout hyperfosfatémie spolu se sekundární hyperparatyreózou a dalšími poruchami minerálního metabolismu. Tyto změny jsou součástí komplexní systémové poruchy označované jako CKD-MBD (chronic kidney disease–mineral and bone disorder). CKD-MBD zahrnuje abnormality metabolismu vápníku, fosfátu, PTH a vitamínu D, poruchy kostního obratu, mineralizace, objemu a pevnosti kosti, a také kalcifikaci cév a měkkých tkání.

Chronicky zvýšené koncentrace fosfátu a další poruchy minerálního metabolismu při CKD podporují rozvoj vaskulární a valvulární kalcifikace. Nejde pouze o pasivní ukládání vápenato-fosfátových depozit, ale o komplexní aktivně regulovaný proces zahrnující mimo jiné fenotypové změny buněk hladké svaloviny cévní stěny a vznik kalciproteinových částic. Vaskulární kalcifikace je u pacientů s CKD spojena s vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Vyšší koncentrace fosfátu jsou rovněž v observačních studiích spojeny s vyšší celkovou mortalitou, přestože samotná asociace neprokazuje, že snížení fosfátu automaticky snižuje kardiovaskulární riziko.

V kontextu současné výživy je důležitý také příjem průmyslově zpracovaných potravin obsahujících fosfátová aditiva, například fosforečnany, hydrogenfosforečnany a polyfosfáty. Tyto anorganické formy fosforu mají vysokou biologickou dostupnost a mohou významně přispívat k celkové fosfátové zátěži. Při hodnocení příjmu je proto vhodné zohlednit nejen celkové množství fosforu, ale také jeho zdroj a biologickou dostupnost, zejména u osob s poruchou funkce ledvin.

6.1.3. Hořčík

Hořčík patří mezi základní makrominerální prvky lidského organismu a v biologických systémech se nachází v oxidačním stavu +II, jako volný Mg^{2+} nebo ve vazbě v komplexech s dalšími molekulami. Je čtvrtým nejhojněji zastoupeným kationtem v těle po vápníku, draslíku a sodíku a zároveň po draslíku druhým nejvýznamnějším intracelulárním kationtem. Tělo dospělého člověka obsahuje přibližně 25 g hořčíku, z čehož asi 50 až 60 % je uloženo v kostní

tkáni. Kostní hořčík se přitom nedistribuuje homogenně. Přibližně jedna třetina kostního hořčíku je relativně výměnná a nachází se především na povrchu minerálních krystalů nebo v jejich hydratační vrstvě. Větší část je pevněji začleněna do minerální fáze kosti a uvolňuje se zejména při kostní resorpci. Výměnná frakce představuje mobilizovatelnou zásobu, která se může podílet na udržování hořčíkové homeostázy při nedostatečném příjmu. Většina zbývajících hořčíku se nachází ve svalech a dalších měkkých tkáních, zatímco méně než 1 % celkového tělesného hořčíku je přítomno v séru.

Z hlediska buněčné fyziologie je hořčík nejdůležitějším intracelulárním dvojmocným kationtem. V buňkách je většina hořčíku vázána na organické molekuly, zejména na ATP, nukleové kyseliny, proteiny a fosfolipidy. Mg^{2+} tvoří s ATP stabilní komplex Mg-ATP, který představuje hlavní formu ATP využívanou jako substrát v mnoha ATP-dependentních enzymatických reakcích. Pouze přibližně 1–5 % intracelulárního hořčíku se nachází ve formě volného Mg^{2+} . Tato malá, přísně regulovaná frakce má významnou regulační úlohu, zatímco většina intracelulárního Mg je vázána nebo komplexována. V séru představuje ionizovaný Mg^{2+} přibližně 55–70 % celkového hořčíku. Zbýající část hořčíku v séru je vázána na proteiny (20 až 30 %) nebo komplexována s anionty v komplexech (5 až 15 %).

Zdroje hořčíku ve stravě

Hořčík je v potravě široce zastoupen, zejména v potravinách rostlinného původu. Mezi nejvýznamnější zdroje patří celozrnné obiloviny, ořechy, semena, luštěniny, kakao a zelená listová zelenina, přičemž k celkovému příjmu mohou přispívat také některé nápoje, včetně kávy a čaje (Tab. 6.6). Zelená listová zelenina zaujímá mezi zdroji hořčíku zvláštní místo, protože hořčík tvoří centrální atom chlorofylové molekuly, kde je koordinačně vázán v tetrapyrolovém chlorinovém jádru. Každá molekula chlorofylu tak obsahuje jeden atom Mg^{2+} , podobně jako hem ve svém tetrapyrolovém jádru obsahuje atom železa. Živočišné potraviny, například maso, ryby, vejce a mléčné výrobky, zpravidla obsahují méně hořčíku než ořechy, semena nebo některé celozrnné obiloviny. Podle množství konzumovaných potravin však mohou k celkovému příjmu hořčíku významně přispívat.

Příjem hořčíku může být v moderní stravě snížen zejména při vysokém podílu rafinovaných obilných výrobků a dalších potravin, u nichž jsou při zpracování odstraněny části bohaté na minerální látky. Při mletí obilovin na bílou mouku nebo při leštění rýže se odstraňují otruby a klíčky, tedy části zrna s nejvyšší koncentrací minerálních látek. Ke ztrátám dochází také při vaření zeleniny ve velkém množství vody, protože se část rozpustného hořčíku vyluhuje do

vody, která se následně odstraní. Důležitý proto není pouze absolutní obsah hořčíku v potravině, ale také způsob jejího zpracování a přípravy.

Tabulka 6.6: Potravinové zdroje hořčíku

Potravina	Obsah Mg mg/100 g)	% AI – muži	% AI – žena
Rýže hnědá	114,3	33	38
Ovesné vločky	121,3	35	40
Pšeničná mouka typ 1050	53,7	15	18
Jáhly	94,2	27	31
Dýňová semínka	284,8	81	95
Slunečnicová semena	336	96	112
Kešu ořechy	258	74	86
Lískové ořechy	163	47	54
Vlašské ořechy	140	40	47
Sójové boby	260	74	87
Fazole zelená, vařené	28	8	9
Cizrna, vařená	23	7	8
Čočka, vařená	22	6	7
Špenát	68	19	23
Brokolice	27	8	9
Kapusta kadeřavá	43	12	14
Tofu	77,7	22	26
Mák	340	97	113
Sezamová semena	347	99	116
Hovězí svíčková	22	6	7
Vepřová panenka	26,1	7	9
Kuřecí prsa	22	6	7
Vejce (celé)	13	4	4
Losos	23,3	7	8
Šproty syrové	20	6	7
Sardinky syrové	32	9	11
Parmezán min 30 % tuku	43,5	12	15
Ementál 45 % tuku	41,1	12	14
Gouda 48 % tuku	31,1	9	10
Čedar min. 50 % tuku	28,3	8	9
Mléko	11,2	3	4
Jogurt bílý	11,2	3	4

Tabulka uvádí obsah hořčíku ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části v uvedeném stavu potravin. Datové hodnoty vycházejí z evropských databází složení potravin, zejména z německé databáze BLS. Pro hodnocení příjmu hořčíku stanovila EFSA adekvátní příjem 350 mg/den pro dospělé muže a 300 mg/den pro dospělé ženy. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl příslušné hodnoty AI pokrytý konzumací 100 g dané potravin.

Obsah hořčíku v potravině přitom není jediným faktorem určujícím jeho nutriční využitelnost. Živočišné potraviny, včetně masa, ryb, vajec a mléčných výrobků, přispívají k celkovému příjmu spíše doplňkově. Skutečný nutriční přínos jednotlivých potravin závisí nejen na celkovém obsahu hořčíku, ale také na jeho biologické dostupnosti, přítomnosti fytoátů a dalších složek stravy, technologickém zpracování a celkovém složení jídelníčku. Fytáty mohou tvorbou komplexů snižovat absorpci Mg^{2+} , jejich přítomnost však neznamená, že potraviny bohaté na fytáty jsou nevhodným zdrojem hořčíku. Právě celozrnné obiloviny, luštěniny, ořechy a semena totiž současně obsahují vysoké množství tohoto minerálu.

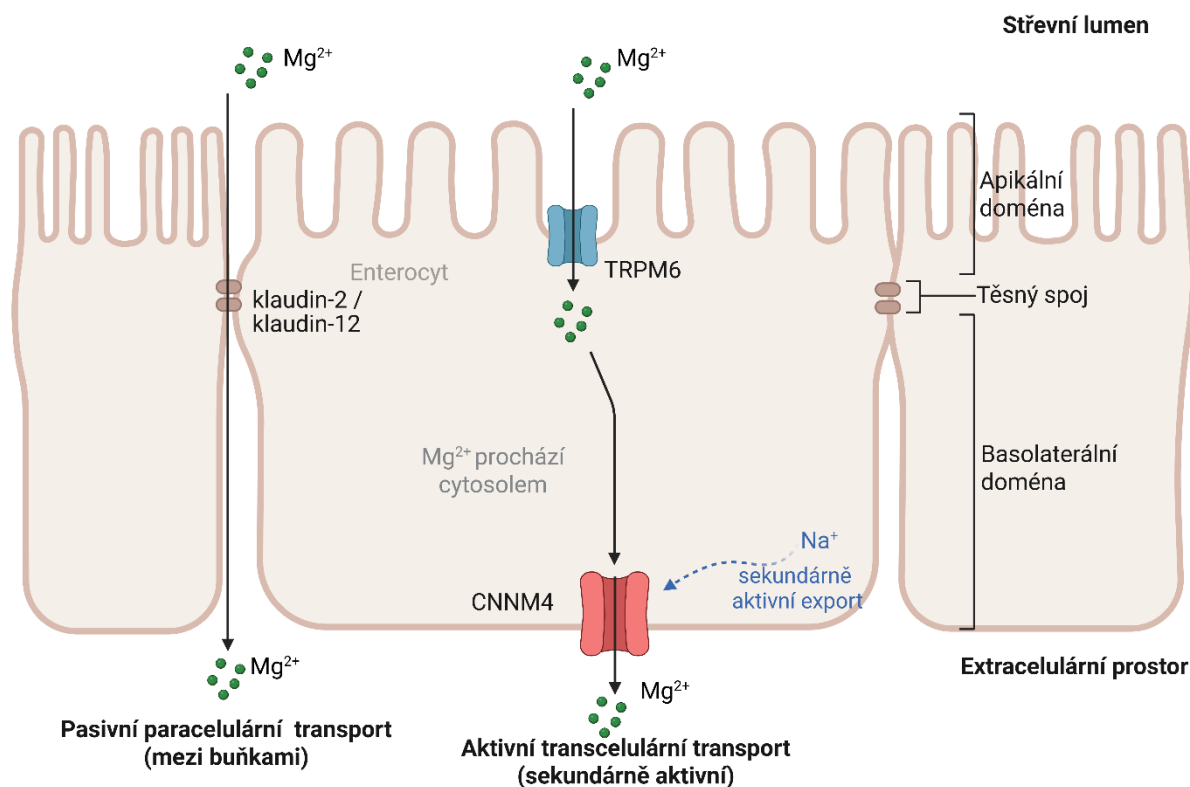
Absorpce hořčíku

Absorpce hořčíku probíhá převážně v tenkém střevě, kde se uplatňuje zejména pasivní paracelulární transport. Významná absorpční kapacita byla popsána v jejunu a ileu. Určitý podíl

absorpce zajišťuje také tlusté střevo, kde nabývá většího významu satureovatelný transcelulární transport zprostředkovaný zejména kanály TRPM6/TRPM7. Tato cesta se významně uplatňuje při nízké dostupnosti hořčíku. Celková účinnost absorpce za běžných podmínek se pohybuje přibližně mezi 30–50 %, přičemž frakční absorpce se při nízkém příjmu zvyšuje a při vyšším příjmu klesá. Ovlivňuje ji také chemická forma hořčíku a složení stravy.

Na vstřebávání hořčíku se podílejí dva hlavní mechanismy. Pasivní paracelulární transport, při němž ionty Mg^{2+} procházejí mezi enterocyty přes těsné spoje podél elektrochemického gradientu, převažuje při vyšší koncentraci hořčíku ve střevním lumen a z kvantitativního hlediska představuje hlavní cestu absorpce za běžných podmínek příjmu. Paracelulární propustnost je ovlivněna složením proteinů těsných spojů. S transportem kationtů ve střevním epitelu jsou spojovány zejména claudiny 2, 7 a 12, jejich specifický a kvantitativní podíl na paracelulárním transportu Mg^{2+} však není dosud jednoznačně vymezen.

Satureovatelný transcelulární transport se uplatňuje především při nízkém příjmu hořčíku. Apikální vstup Mg^{2+} do enterocyty (Obr. 6.5) je zprostředkován kanály TRPM6 a TRPM7, které mohou tvořit funkční heteromerní komplexy TRPM6/TRPM7.



Obrázek 6.5: Absorpce hořčíku enterocyty

Schéma střevní absorpce Mg^{2+} . Pasivní paracelulární transport (vlevo) probíhá podél elektrochemického gradientu přes těsné spoje mezi enterocyty. Satureovatelný transcelulární transport (vpravo) zahrnuje vstup Mg^{2+} přes apikální kanály TRPM6/TRPM7. Tato cesta má význam zejména při nízké dostupnosti hořčíku. Na

bazolaterálním výstupu Mg^{2+} z enterocyty se pravděpodobně podílí CNNM4, přesný molekulární mechanismus tohoto kroku však není u člověka dosud zcela objasněn.

TRPM6 má zásadní význam pro celotělovou homeostázu hořčíku, což dokládají vrozené ztrátové mutace genu TRPM6, které způsobují familiární hypomagnezémii se sekundární hypokalcémií. Toto vzácné autozomálně recesivní onemocnění se typicky projevuje již v časném kojeneckém věku těžkou hypomagnezémií, hypokalcémií, křečemi a neurologickými příznaky. Skutečnost, že pacienti s mutací TRPM6 mohou být léčeni vysokými perorálními dávkami hořečnatých solí, je v souladu s tím, že zvýšení lumenální koncentrace Mg^{2+} umožňuje částečně kompenzovat poruchu saturevatelné transcelulární cesty pasivním paracelulárním transportem.

Bazolaterální výstup hořčíku z enterocyty do extracelulárního prostoru není na molekulární úrovni u člověka dosud zcela objasněn. Významnou úlohu zde pravděpodobně hraje bazolaterálně lokalizovaný protein CNNM4, jehož porucha u myši vede ke snížené intestinální absorpci hořčíku. Navrhovaný mechanismus zahrnuje Na^{+} -dependentní export Mg^{2+} , přesný způsob transportu však není dosud zcela objasněn a mohou se na něm podílet i další transportní proteiny.

Absorpci hořčíku ovlivňuje také složení stravy. Při deficitu hořčíku se účinnost vstřebávání kompenzatorně zvyšuje, zatímco při nadbytku klesá. Z dietárních faktorů snižujících absorpci mají význam zejména vyšší množství fytátů obsažených v obilovinách a luštěninách, které s Mg^{2+} tvoří hůře rozpustné komplexy. Některé typy nefermentovatelné vlákniny mohou rovněž snižovat frakční absorpci hořčíku, tento účinek však závisí na charakteru potravinové matrice a množství vlákniny. Nadbytek nevstřebaných mastných kyselin může vést ke vzniku málo rozpustných hořečnatých mýdel. U velmi vysokého příjmu některých minerálních látek byly popsány interakce s absorpcí Mg^{2+} , avšak klinický význam běžného příjmu vápníku a fosforu pro absorpci hořčíku není jednoznačný. Naopak, fermentace sacharidů střevní mikrobiotou a příjem oligosacharidů, jako jsou inulinové fruktany, mohou podporovat absorpci hořčíku okyselením lumenálního prostředí a zvýšením jeho rozpustnosti. Fermentací vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které snižují pH střevního obsahu a mohou zvyšovat rozpustnost Mg^{2+} a jeho absorpci v tlustém střevě.

Distribuce, tkáňový obsah a vylučování

V organismu dospělého člověka se nachází přibližně 20 až 25 g hořčíku. Distribuce hořčíku v těle je výrazně nerovnoměrná. Přibližně 50 až 60 % je uloženo v kostní tkáni, kde je větší část pevněji spojena s minerální fází kosti a přibližně jedna třetina představuje relativně výměnnou frakci, která se může podílet na udržování homeostázy hořčíku. Většina zbývajících hořčíku se

nachází ve svalech a dalších měkkých tkáních, zatímco extracelulární prostor obsahuje méně než 1 % celkového tělesného hořčíku. V krevní plazmě se hořčík vyskytuje ve třech formách. Přibližně 55 až 70 % je volně ionizováno jako Mg^{2+} a představuje biologicky aktivní frakci, přibližně 20 až 30 % je vázáno na plazmatické proteiny, zejména na albumin, a zbývajících 5 až 15 % tvoří komplexy s nízkomolekulárními anionty, například citrátem, fosfátem, hydrogenuhličitanem nebo sulfátem. Fyziologická koncentrace celkového hořčíku v séru se obvykle pohybuje v rozmezí 0,70 až 1,10 mmol/l, přičemž konkrétní referenční interval závisí na použité laboratorní metodě.

TRPM7 je široce exprimovaný Mg^{2+} -permeabilní kanál s významem pro buněčnou homeostázu hořčíku, zatímco exprese TRPM6 je podstatně více omezena na epitelu zapojeném do regulace celotělové hořčíkové bilance. V enterocytech zprostředkovává spolu s TRPM7 apikální vstup Mg^{2+} při transcelulární absorpci a v distálním stočeném tubulu ledvin se TRPM6/TRPM7 podílejí na jemné regulaci reabsorpce hořčíku v závislosti na aktuálním stavu jeho zásob.

Hlavním regulačním orgánem homeostázy hořčíku jsou ledviny. Hořčík, který není vázán na plazmatické proteiny, volně přechází do glomerulárního ultrafiltrátu, přičemž při normální glomerulární filtraci se denně filtruje přibližně 2,0 až 2,4 g hořčíku. Ledviny reabsorbují 95 až 99 % tohoto množství prostřednictvím koordinovaných transportních mechanismů. Přibližně 15 až 20 % filtrovaného Mg^{2+} se reabsorbuje paracelulárně v proximálním tubulu. Největší část, přibližně 60 až 70 %, je zpětně resorbována v tlustém vzestupném raménku Henleovy kličky. Zde Mg^{2+} prochází paracelulárně přes těsné spoje obsahující komplex claudin-16/claudin-19 a transport je poháněn pozitivním transepiteliálním potenciálem v lumen. Zbývajících přibližně 5 až 10 % se reabsorbuje v distálním stočeném tubulu, který představuje hlavní místo jemné regulace konečné renální exkrece Mg^{2+} . Apikální vstup zde zajišťují TRPM6/TRPM7 a jejich aktivita je ovlivňována hormonálními a metabolickými signály, mimo jiné inzulinem, epidermálním růstovým faktorem a estrogeny. Při deficitu hořčíku ledviny výrazně omezují jeho vylučování močí, zatímco při nadbytku hořčík účinně eliminují. Menší část hořčíku, zejména nevstřebaný podíl z potravy, odchází z těla stolicí.

Fyziologické role hořčíku

Hořčík se v organismu nachází převážně v kostní tkáni a intracelulárním prostoru. V buňkách je hořčík vázán na fosfolipidy, nukleové kyseliny, proteiny a nukleotidy, zatímco pouze malá frakce je přítomna jako volný ionizovaný Mg^{2+} .

Zásadní biochemickou úlohou hořčíku je tvorba komplexu Mg-ATP^{2-} . V této formě je ATP biologicky aktivním substrátem pro velkou část ATP-dependentních enzymových reakcí, protože hořčík stabilizuje fosfátové skupiny a umožňuje přenos fosforylových skupin zejména v reakcích katalyzovaných kinázami. Jako kofaktor se hořčík podílí na činnosti více než 600 enzymatických reakcí zapojených do energetického metabolismu, syntézy nukleových kyselin, proteosyntézy, buněčné signalizace a metabolismu lipidů. Nezbytný je například pro enzymy glykolýzy, jako jsou hexokináza, glukokináza a fosfofruktokináza, dále pro funkci adenylátcyklázy, syntézu DNA a RNA, stabilitu ribozomů a aktivaci aminokyselin při proteosyntéze. V metabolismu lipidů se uplatňuje zejména v reakcích vyžadujících ATP, například při aktivaci mastných kyselin na acyl-CoA a v některých krocích mevalonátové dráhy, včetně činnosti mevalonátkinázy a skvalensyntázy.

Hořčík je nezbytný pro správnou funkci endokrinního systému regulujícího kalcémii. Adekvátní koncentrace Mg^{2+} je důležitá pro normální sekreci parathormonu i odpověď cílových tkání na PTH. Hořčíkový status současně ovlivňuje metabolismus vitaminu D, včetně procesů vedoucích k tvorbě jeho aktivních metabolitů. Těžký deficit hořčíku proto může vést k hypokalcémii v důsledku snížené sekrece PTH a rezistence cílových tkání k jeho účinku. Současně může být narušen metabolismus vitaminu D. Takto vzniklá hypokalcémie špatně reaguje na samotné podávání vápníku nebo vitaminu D, dokud není současně upraven deficit hořčíku.

Nízký hořčíkový status je v observačních studiích spojován s inzulinovou rezistencí, diabetem 2. typu a metabolickým syndromem. Hořčík se podílí na funkci tyrosinkinázové domény inzulinového receptoru, na postreceptorové inzulinové signalizaci a na využití glukózy ve svalové a tukové tkáni. Deficit hořčíku je v experimentálních a klinických studiích dále spojován se zvýšenou zánětlivou aktivitou a oxidačním stresem. Popsána byla mimo jiné aktivace signální dráhy NF- κ B a zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α , IL-1 β a IL-6. Tyto mechanismy jsou zvažovány jako jedny z možných mechanismů propojujících nízký hořčíkový status s metabolickými či kardiovaskulárními poruchami.

V nervovém systému hořčík ovlivňuje excitabilitu neuronů, funkci NMDA receptorů a neuromuskulární přenos. Fyziologická koncentrace Mg^{2+} blokuje NMDA receptorový kanál napětově závislým způsobem při klidovém membránovém potenciálu. Depolarizace postsynaptické membrány tento blok odstraňuje a umožňuje průchod Ca^{2+} . Tento mechanismus je zásadní pro regulaci synaptické plasticity a neuronální excitability. Poruchy hořčíkového metabolismu se zkoumají také v souvislosti s migrénou. U části pacientů s migrénou byly popsány nižší koncentrace hořčíku v séru nebo intracelulárním prostoru a Mg^{2+} může

ovlivňovat několik mechanismů zapojených do patofyziologie migrény, včetně neuronální excitability a glutamátergní neurotransmise.

Doporučený příjem hořčíku

EFSA nestanovuje pro hořčík PRI, ale používá hodnotu AI. Tento přístup odráží skutečnost, že dostupná data neumožňují spolehlivě určit průměrnou potřebu hořčíku, a proto ani PRI. Hodnoty AI proto vycházejí především z pozorovaných příjmů ve zdravé evropské populaci.

Pro kojence ve věku 7 až 11 měsíců je AI stanovena na 80 mg/den. U dětí se hodnoty AI s věkem postupně zvyšují. Pro děti ve věku 1 až 3 roky je AI 170 mg/den, pro věkové rozmezí 3 až 10 let pak 230 mg/den. V období dospívání EFSA poprvé rozlišuje hodnoty podle pohlaví: pro chlapce ve věku 10 až 18 let je AI stanovena na 300 mg/den, zatímco pro dívky stejného věku na 250 mg/den. Pro dospělé muže činí AI 350 mg/den a pro dospělé ženy 300 mg/den. Hodnota AI představuje úroveň příjmu považovanou na základě dostupných údajů za adekvátní, nelze ji však interpretovat jako přesně stanovenou individuální potřebu.

V období těhotenství a laktace EFSA AI pro dospělé ženy nenavýšuje. AI proto zůstává 300 mg/den. EFSA dospěla k závěru, že dostupné údaje neposkytují důkaz o zvýšené potřebě hořčíku během těhotenství nebo laktace.

Z praktického nutričního hlediska je třeba zohlednit, že individuální riziko nízkého hořčíkového statusu může být ovlivněno složením stravy, vysokým podílem rafinovaných potravin, gastrointestinálními nebo renálními ztrátami, některými léčivými a dalšími stavy spojenými se zvýšenými ztrátami hořčíku. Při dlouhodobé intenzivní fyzické zátěži mohou ke ztrátám přispívat také pot a zvýšená renální exkrece. Tyto okolnosti nepředstavují samostatné referenční hodnoty EFSA, ale klinické a dietologické faktory, které je nutné hodnotit individuálně.

Nedostatek a toxicita hořčíku

Nedostatek hořčíku je u zdravé populace s pestrou stravou relativně vzácný, avšak klinicky významná hypomagnezémie se často rozvíjí sekundárně. Mezi hlavní příčiny patří nadměrné ztráty gastrointestinálním traktem při dlouhodobém zvracení, chronických průjmech nebo malabsorpčních syndromech, chronicky vysoká konzumace alkoholu, zvýšené renální ztráty a dlouhodobé užívání některých léčiv. K nejvýznamnějším patří inhibitory protonové pumpy, kličková a thiazidová diuretika, aminoglykosidy, cisplatina nebo inhibitory kalcineurinu. Diagnóza deficitu je ztížena skutečností, že sérová koncentrace hořčíku může zůstat v referenčním rozmezí i při snížení celkových tělesných zásob. Sérový hořčík proto představuje pouze omezený ukazatel celkového hořčíkového statusu.

Deficit hořčíku narušuje buněčnou homeostázu a zvyšuje nervosvalovou dráždivost. Mg^{2+} moduluje aktivitu řady iontových kanálů a receptorů a jeho nedostatek zvyšuje excitabilitu nervových a svalových buněk. Klinicky se deficit projevuje zpočátku nespecificky nechutenstvím, nevolností, zvracením, únavou a svalovou slabostí. Při poklesu sérové koncentrace pod přibližně 0,5 mmol/l se častěji objevují výraznější příznaky, zejména svalové křeče, tetanie, třes, parestázie, hyperreflexie a srdeční arytmie. V závažných případech se mohou objevit také záchvaty, pozitivní Chvostkův nebo Trousseauův příznak a poruchy vědomí.

Hypomagnezémie bývá často provázena hypokalémií a hypokalcémií. Při deficitu hořčíku se zvyšují renální ztráty K^+ , mimo jiné v důsledku inhibice renálních draslíkových kanálů ROMK závislých na Mg^{2+} . K poruše homeostázy K^+ může přispívat také změněná funkce Na^+/K^+ -ATPázy. Výsledkem může být špatně korigovatelná hypokalémie, která nemusí dostatečně reagovat na samotné podávání draslíku, ale vyžaduje současnou úpravu deficitu hořčíku. Hořčík je zároveň nezbytný pro normální sekreci parathormonu a odpověď cílových tkání na jeho účinek. Těžká hypomagnezémie může sekreci PTH paradoxně potlačit a současně vyvolat rezistenci cílových tkání k PTH, což může vést k hypokalcémii. Ta nemusí reagovat na podávání vápníku ani vitaminu D, pokud není současně doplněn hořčík.

Toxicita hořčíku z běžných potravin je u zdravých jedinců se zachovanou funkcí ledvin velmi nepravděpodobná, protože nadbytečný absorbovaný hořčík je ledvinami účinně vylučován. Riziko nežádoucích účinků se týká především vyšších dávek snadno disociovatelných hořečnatých solí a některých dalších forem Mg, které jsou přidávány do doplňků stravy, potravin nebo vody. Pro dospělé EFSA stanovila UL na 250 mg hořčíku denně z těchto doplňkových zdrojů. Hodnota se vztahuje například na snadno disociovatelné soli, jako jsou chlorid, síran, aspartát nebo laktát hořečnatý, a na oxid hořečnatý. Nevztahuje se na hořčík přirozeně přítomný v potravinách a nápojích.

Prvním a nejčastějším projevem nadměrného příjmu snad dostupného doplňkového hořčíku je osmotický průjem, způsobený lokálním působením nevstřebaných hořečnatých solí ve střevním lumen, často doprovázený nevolností a abdominálními křečemi. Skutečná hypermagnezémie se u zdravých osob rozvíjí vzácně a vyskytuje se především při výrazně snížené funkci ledvin nebo při velmi vysokém příjmu hořčíku z laxativ a antacid. Mírná hypermagnezémie může být zcela asymptomatická. Nespecifické příznaky, například nauzea, slabost, závratě nebo zmatenost, se častěji objevují při koncentracích přibližně 2,2–3,5 mmol/l. Při dalším vzestupu dochází k útlumu hlubokých šlachových reflexů, svalové slabosti, hypotenzi a poruchám srdečního vedení. Koncentrace nad přibližně 6,5 mmol/l mohou vést

k paralýze, respirační depresi a závažné hypotenzi, zatímco při extrémní hypermagnezémii hrozí kóma a srdeční zástava.

6.1.4. Sodík, draslík, chlorid

Sodík, draslík a chloridové ionty tvoří v organismu úzce provázaný elektrolytový systém, jehož jednotlivé složky se vzájemně ovlivňují při regulaci objemu tělesných tekutin, osmolality, acidobazické rovnováhy a membránového potenciálu. Elektrolyty jsou látky, jejichž ionty jsou ve vodném prostředí schopné vést elektrický proud. Sodík, draslík a chlorid se v tělesných tekutinách vyskytují převážně jako Na^+ , K^+ a Cl^- . Tato provázanost se projevuje již na úrovni potravinových zdrojů: kuchyňská sůl, tedy chlorid sodný NaCl , sloužící jako dochucovadlo a konzervant, je v průmyslově zpracovaných potravinách současně hlavním zdrojem sodíku i chloridů.

Distribuce těchto iontů v tělesných tekutinách je výrazně asymetrická.

- **Sodík Na^+** je hlavním kationtem extracelulární tekutiny a jeho koncentrace spolu s doprovodnými anionty představuje hlavní determinant extracelulární osmolality. Rozdíly v osmolalitě mezi extracelulárním a intracelulárním prostorem určují přesuny vody přes buněčné membrány a ovlivňují tak objem buněk.
- **Draslík K^+** je naopak dominantním kationtem intracelulární tekutiny, přičemž přibližně 98 % celkového tělesného draslíku se nachází uvnitř buněk, kde je nezbytný pro udržení klidového membránového potenciálu, enzymové reakce, syntézu proteinů a správnou funkci nervové a svalové tkáně.
- **Chlorid Cl^-** je hlavním aniontem extracelulárního prostoru, kde obvykle doprovází sodík a společně s ním se podílí na udržování elektroneutality, objemu extracelulární tekutiny a acidobazické rovnováhy. Specifickou úlohu chloridu představuje také sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludku, při níž Cl^- vstupuje do žaludečního lumenu a společně se sekretovanými H^+ vytváří HCl .

Dietární zdroje sodíku, draslíku a chloridu

Typická evropská strava se vyznačuje vysokým příjmem sodíku (Tab. 6.7), který ve většině zemí Evropské unie přesahuje referenční hodnoty a populační cíle pro jeho příjem. V evropských populačních šetřeních se průměrný příjem u dospělých značně liší podle země, pohlaví a způsobu hodnocení, často se však pohybuje přibližně mezi 2,5 a 4,5 g sodíku denně. Vyšší hodnoty jsou zpravidla zaznamenávány u mužů. To odpovídá přibližně 6–11 g kuchyňské soli denně. Přestože je přirozený obsah sodíku v nezpracovaných potravinách relativně nízký,

většina jeho celkového příjmu pochází z průmyslově zpracovaných potravin. Sodík je do nich přidáván z technologických a senzorických důvodů, zejména pro zvýraznění chuti, konzervaci a ovlivnění textury výrobků. Další podíl tvoří sůl přidávaná při přípravě pokrmů a dosolování u stolu, zatímco pouze menší část pochází z přirozeně přítomného sodíku v základních potravinách, jako jsou mléko, maso, vejce nebo zelenina. K celkovému příjmu sodíku mohou v menší míře přispívat také pitná voda a některé léčivé přípravky obsahující sodné soli.

Tabulka 6.7: Potravinové zdroje sodíku

Potravina	Sodík (mg/100 g)	% SAI	Chlorid (mg/100 g)	% SAI	NaCl (g/100 g)
Kuchyňská sůl (NaCl)	38145	1907,25	57885	1867	95,36*
Chléb pšeničný	568	28,41	1003	32	1,42
Pšeniční rohlík	731	36,55	1100	35	1,83
Parmská šunka	1953	97,65	3991	129	4,88
Vepřová šunka uzená	700	35,00	800	26	1,80
Vídeňský párek	816	40,81	1191	38	2,04
Kapusta kadeřavá	25	1,25	60	2	0,06
Parmezán min 30 % tuku	667	33,35	953	31	1,67
Ementál 45 % tuku	213	10,65	414	13	0,53
Gouda 48 % tuku	868	43,40	1226	40	2,17
Čedar min. 50 % tuku	580	29,01	990	32	1,45
Mléko	35	1,75	95	3	0,09
Jogurt bílý	40	2,00	107	3	0,10
Ovesné vločky	2	0,10	61	2	0,00
Pšeničná mouka typ 1050	1	0,04	58	2	0,00
Vejce (celé)	154	7,70	180	6	0,39
Losos	32	1,60	121	4	0,08
Hovězí svíčková	40	2,00	170	5	0,10
Vepřová panenka	49	2,45			0,12
Kuřecí prsa	51	2,56	85	3	0,13
Šproty syrové	90	4,50	141	5	0,23
Sardinky syrové	136	6,80	200	6	0,34
Mák	21	1,05			0,05
Brokolice	26	1,30	78	3	0,07
Špenát	50	2,50	54	2	0,13
Fazole zelená, vařené	2	0,08	12	0	0,00
Cizrna, vařená	46	2,30	75	2	0,12
Čočka, vařená	<LOQ		16	1	0,00
Tofu	13	0,65	51	2	0,03
Sezamová semena	45	2,25			0,11
Kešu ořechy	10	0,50	17	1	0,03

Tabulka uvádí obsah sodíku (Na), chloridu (Cl⁻) a ekvivalentu chloridu sodného vypočteného z obsahu sodíku ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z evropských databází složení potravin BLS. EFSA z dostupných dat nemohla spolehlivě stanovit PRI pro sodík, a proto definovala úroveň bezpečného a dostatečného příjmu (SAI) ve výši 2 g sodíku denně pro dospívající ve věku 11–17 let a dospělé, což odpovídá přibližně 5 g kuchyňské soli. Pro chlorid stanovila EFSA pro stejné věkové skupiny SAI 3,1 g/den. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této hodnoty pokrytý konzumací 100 g potraviny.

Skutečný příjem NaCl v evropské populaci tuto hodnotu výrazně přesahuje. V řadě evropských populací se denně spotřebuje přibližně 6 až 11 g soli, přičemž významnou část tvoří sůl přidávaná při průmyslové výrobě potravin.

Mezi hlavní dietární zdroje sodíku v evropském kontextu patří pečivo a chléb, uzeniny, sýry, hotová jídla, instantní polévky, konzervované výrobky a slané snacky. Pečivo představuje v mnoha zemích jeden z nejvýznamnějších zdrojů sodíku díky vysoké a pravidelné spotřebě, a to i přes relativně nižší obsah soli na jednotku hmotnosti ve srovnání s uzeninami nebo sýry. Kuchyňská sůl obsahuje hmotnostně přibližně 40 % sodíku a 60 % chloridu. Pro praktické nutriční přepočty se tyto hodnoty obvykle zaokrouhlují na 400 mg sodíku a 600 mg chloridu. Příjem sodíku a chloridů je proto při konzumaci kuchyňské soli úzce propojen. Chlorid obvykle doprovází sodík při udržování elektroneutality a objemu extracelulární tekutiny, zároveň se však samostatně uplatňuje v acidobazické rovnováze a při sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě.

Na rozdíl od sodíku a chloridů není draslík (Tab. 6.8) do potravin přidáván v takovém rozsahu jako NaCl a příjem draslíku proto ve větší míře odráží celkovou skladbu stravy.

Tabulka 6.8: Potravinové zdroje draslíku

Potravina	Draslík (mg/100 g)	% AI
Chléb pšeničný	130	4
Pšeniční rohlík	163	5
Parmská šunka	567	16
Vepřová šunka uzená	242	7
Kapusta kadeřavá	576	16
Parmezán min 30 % tuku	175	5
Ementál 45 % tuku	116	3
Gouda 48 % tuku	101	3
Mléko	154	4
Jogurt bílý	173	5
Ovesné vločky	382	11
Pšeničná mouka typ 1050	246	7
Vejce (celé)	138	4
Losos	396	11
Hovězí svíčková	338	9,7
Vepřová panenka	426	12
Kuřecí prsa	429	12
Šproty syrové	230	7
Sardinky syrové	387	11
Mák	720	21
Brokolice	396	11
Špenát	573	16
Fazole zelená, vařené	304	9
Cizrna, vařená	237	7
Čočka, vařená	211	6
Tofu	135	4
Sezamová semena	458	13
Kešu ořechy	689	20
Lískové ořechy	745	21
Vlašské ořechy	444	13

Tabulka uvádí obsah draslíku (K) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z evropských databází složení potravin BLS. Pro hodnocení příjmu draslíku stanovila EFSA hodnotu AI ve výši 3 500 mg draslíku denně pro dospělé muže.

i ženy. Pro těhotné ženy zůstává AI 3,5 g/den, zatímco v období laktace se zvyšuje na 4,0 g/den, aby byly kompenzovány ztráty draslíku do mateřského mléka. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této hodnoty pokrytý konzumací 100 g potravin.

Na rozdíl od sodíku pochází draslík v potravě převážně z přirozených zdrojů, zejména z rostlinných potravin. Příjem draslíku v mnoha evropských populacích nedosahuje hodnoty AI, přičemž nedostatečný příjem je častější u stravovacích vzorců s nízkým zastoupením zeleniny, ovoce, luštěnin a dalších potravin bohatých na draslík.

Částečná náhrada NaCl chloridem draselným může přispět ke snížení příjmu sodíku a současně zvýšit příjem draslíku. U osob s poruchou funkce ledvin nebo jinými stavy omezujícími renální exkreci draslíku však mohou tyto náhražky zvyšovat riziko hyperkalémie a jejich použití vyžaduje individuální posouzení. Draslík je hojně zastoupen v čerstvých a minimálně zpracovaných potravinách, přičemž nejvýznamnějšími zdroji jsou brambory a další hlízy, luštěniny, zelenina, ovoce, ořechy a některá semena. Významný podíl mohou dodávat také mléčné výrobky, maso, celozrnné obiloviny a nápoje, jako je káva a čaj. Nízký příjem draslíku je typický zejména pro stravovací vzorce s nízkým zastoupením zeleniny, ovoce, luštěnin a dalších přirozeně bohatých zdrojů draslíku. Tento nepoměr mezi vysokým příjmem sodíku a nízkým příjmem draslíku je spojen s vyšším krevním tlakem a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. WHO doporučuje u dospělých příjem draslíku alespoň 3510 mg/den a EFSA stanovuje AI pro dospělé na 3500 mg/den.

Absorpce sodíku, draslíku a chloridu

Sodík a chlorid se za fyziologických podmínek vstřebávají velmi účinně, prakticky téměř úplně, zatímco z přijatého draslíku se absorbuje přibližně 90 %. Hlavním místem jejich dlouhodobé regulace proto nejsou střeva, ale ledviny, které upravují reabsorpci nebo vylučování podle aktuálního stavu hydratace, osmolality, acidobazické rovnováhy a hormonálních signálů.

Sodík se v trávicím traktu vstřebává několika mechanismy, z nichž k hlavním patří transport spojený s absorpcí živin, elektroneutrální absorpce NaCl a elektrogenní absorpce prostřednictvím ENaC.

- První skupinu představují Na^+ -dependentní kotransportní mechanismy spojené s absorpcí živin. Významným příkladem je SGLT1 v tenkém střevě, který transportuje jednu molekulu glukózy nebo galaktózy společně se dvěma ionty Na^+ . Tento mechanismus je podkladem účinku glukózo-elektrolytových orálních rehydratačních roztoků. Na^+ gradient využívají také další transportéry aminokyselin a některých mikronutrientů, nejde však o transport zprostředkovaný SGLT1.
- Druhým mechanismem je elektroneutrální absorpce NaCl, která probíhá převážně v ileu a proximálním tračníku. Nejde o jeden $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ kotransportér, ale o funkčně

spřaženou činnost dvou výměníků: sodíkovo-vodíkového výměníku NHE3 (Na^+/H^+) a chloridovo-bikarbonátového výměníku DRA neboli SLC26A3 ($\text{Cl}^-/(\text{HCO}_3)^-$), jejichž souběžná aktivita zajišťuje společnou absorpci sodíku a chloridu při zachování elektroneutality.

- Třetím mechanismem je elektrogenní absorpce sodíku prostřednictvím epiteliálních sodíkových kanálů ENaC v distálním tračníku. Tento mechanismus je regulován aldosteronem a nabývá na významu zejména při potřebě šetřit sodík. Elektrochemický gradient pro apikální vstup Na^+ je udržován bazolaterální Na^+/K^+ -ATPázou, která aktivně transportuje Na^+ z buňky do intersticia a K^+ do buňky.

Draslík se vstřebává převážně v tenkém střevě pasivní paracelulární cestou. V proximálním tenkém střevě jeho absorpci podporuje také tok vody přes epitel prostřednictvím tzv. solvent drag, zatímco v ileu je pohyb K^+ významně ovlivňován transepiteliálním elektrochemickým gradientem. Tlusté střevo se na bilanci draslíku podílí především regulačně. Tračník má schopnost K^+ jak secernovat, tak absorbovat. Aktivní sekrece probíhá zejména prostřednictvím apikálních BK kanálů a zesiluje například při vysokém příjmu draslíku a zvýšeném působení aldosteronu. Při depleci draslíku se naopak zvyšuje schopnost šetřit K^+ , přičemž na jeho aktivní absorpci se podílí apikální H^+/K^+ -ATPáza.

Chlorid se vstřebává v tenkém i tlustém střevě, přičemž významná čistá absorpce probíhá zejména v distálním tenkém střevě a proximálním tračníku v součinnosti se sodíkem. Jeho absorpce probíhá transcelulárně prostřednictvím výměníků $\text{Cl}^-/(\text{HCO}_3)^-$, zejména DRA/SLC26A3, a paracelulárně přes těsná spojení mezi enterocyty. V tenkém střevě se na výměně $\text{Cl}^-/(\text{HCO}_3)^-$ může podílet také SLC26A6 (PAT-1). Společná absorpce Na^+ a Cl^- přispívá k udržení elektroneutality a současně podporuje vstřebávání vody.

Distribuce a regulace sodíku, draslíku a chloridů

Lidský organismus obsahuje přibližně 1,3 až 1,5 g sodíku na kilogram tělesné hmotnosti, což u dospělého člověka odpovídá celkovému množství 85 až 100 g sodíku. Distribuce sodíku je primárně extracelulární: Na^+ tvoří hlavní kationt extracelulární tekutiny a je hlavním determinantem její osmolality. Fyziologická koncentrace sodíku v séru se pohybuje v rozmezí 135 až 145 mmol/l. Přibližně 35 až 40 % tělesného sodíku je uloženo v kostní tkáni, přičemž část tvoří relativně výměnnou zásobu a část je pevněji vázána v kostní matrice. Další zásoby sodíku se nacházejí v kůži a svalech, kde může být část sodíku vázána na složky extracelulární matrix bez odpovídající retence vody. Tyto tkáňové zásoby mohou přispívat k dlouhodobé

regulaci sodíkové bilance. Koncentrace Na^+ v plazmě však odráží především poměr mezi celkovým výměnným Na^+ a K^+ a množstvím celkové tělesné vody.

Chloridový anion Cl^- se nachází v úzké součinnosti se sodíkem a jeho negativní náboj významně přispívá k zachování elektroneutality extracelulární tekutiny. Přibližně 85 až 90 % celkového tělesného chloridu je lokalizováno extracelulárně. Chlorid se společně se sodíkem podílí na udržování elektroneutality, osmolality extracelulární tekutiny a acidobazické rovnováhy. Obsah sodíku a chloridu v potu je značně variabilní a závisí na intenzitě pocení, délce zátěže, teplotě prostředí, aklimatizaci a hormonální regulaci, zejména na působení aldosteronu při zpětné absorpci NaCl ve vývodech potních žláz. Při dlouhodobé fyzické zátěži v horku mohou ztráty Na^+ a Cl^- dosáhnout nutričně i klinicky významných hodnot.

Na rozdíl od sodíku je draslík K^+ dominantně intracelulárním iontem. Přibližně 97 až 98 % celkového tělesného draslíku se nachází uvnitř buněk, zejména ve svalové tkáni. Celkové množství draslíku v organismu odpovídá přibližně 45 až 55 mmol/kg tělesné hmotnosti. Sérová koncentrace draslíku je udržována ve velmi úzkém rozmezí přibližně 3,5 až 5,2 mmol/l, přičemž konkrétní referenční interval se může mezi laboratořemi mírně lišit. Strmý koncentrační gradient mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem je nezbytný pro klidový membránový potenciál, nervosvalovou dráždivost a srdeční rytmus a jeho udržování zajišťuje především Na^+/K^+ -ATPáza.

Homeostáza sodíku, draslíku a chloridů je regulována především ledvinami. Sodík je volně filtrován v glomerulech a 65–70 % profiltrovaného množství je reabsorbováno v proximálním tubulu kombinací paracelulárních a transcelulárních mechanismů. Hnací silou transcelulární reabsorpce je bazolaterální Na^+/K^+ -ATPáza, která udržuje nízkou intracelulární koncentraci sodíku, čímž umožňuje jeho vstup z tubulárního lumenu sekundárně aktivními mechanismy, zejména přes NHE3 a dále prostřednictvím Na^+ -dependentních kotransportérů glukózy, fosfátu a aminokyselin. V tlustém vzestupném raménku Henleovy kličky se reabsorbuje dalších přibližně 20 až 30 % filtrovaného Na^+ , převážně prostřednictvím kotransportéru NKCC2 ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$). V distálním stočeném tubulu pokračuje reabsorpce NaCl zejména prostřednictvím kotransportéru NCC. Konečné doladění exkrece sodíku a draslíku probíhá v distálním nefronu a v sběracích kanálcích, kde je významným hormonálním regulátorem aldosteron. Aldosteron zvyšuje reabsorpci Na^+ prostřednictvím ENaC a současně vytváří podmínky podporující sekreci K^+ zejména prostřednictvím kanálů ROMK, čímž reguluje objem extracelulární tekutiny, krevní tlak a kalémii.

Vazopresin se váže na V2 receptory v hlavních buněčných sběracích kanálcích a zvyšuje zabudování akvaporinu-2 (AQP2) do apikální membrány, čímž zvyšuje propustnost vody. Tím

reguluje vodní bilanci a osmolalitu plazmy a nepřímo ovlivňuje natrémii. Natriuretické peptidy, zejména ANP, působí proti účinkům systému renin-angiotenzin-aldosteron. ANP podporuje natriurézu a diurézu, tlumí aktivitu RAAS a přispívá ke snížení objemu extracelulární tekutiny a krevního tlaku.

Fyziologické funkce sodíku, draslíku a chloridu

Sodík, draslík a chloridové ionty tvoří v organismu úzce provázaný elektrolytový systém, jehož fyziologické funkce jsou navzájem úzce propojené. Jako elektrolyty se označují proto, že se ve vodném prostředí vyskytují ve formě nabitých iontů, které umožňují vedení elektrického proudu.

Distribuce těchto iontů v tělesných tekutinách je výrazně asymetrická. Sodík je hlavním kationtem extracelulární tekutiny a jeho koncentrace představuje hlavní determinant osmolality extracelulární tekutiny. Prostřednictvím osmotických gradientů se tak Na^+ zásadně podílí na rozdělení vody mezi extracelulární a intracelulární prostor. Draslík K^+ je naopak dominantním kationtem intracelulární tekutiny, přičemž přibližně 98 % celkového tělesného draslíku se nachází uvnitř buněk, kde je nezbytný pro udržení klidového membránového potenciálu, enzymové reakce, syntézu proteinů a správnou funkci nervové a svalové tkáně. Chlorid Cl^- je hlavním aniontem extracelulárního prostoru, kde obvykle doprovází sodík a společně s ním se podílí na udržování elektroneutality, objemu extracelulární tekutiny a acidobazické rovnováhy. Specifickou úlohu chloridu představuje také sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludku.

Rozdílné koncentrace Na^+ a K^+ na obou stranách buněčné membrány jsou udržovány především činností Na^+/K^+ -ATPázy, která při hydrolýze jedné molekuly ATP transportuje tři ionty Na^+ z buňky a dva ionty K^+ do buňky. Ve spojení se selektivní propustností membrány, zejména pro K^+ , takto vytvořené iontové gradienty umožňují vznik a udržování klidového membránového potenciálu, který je nezbytný pro elektrickou excitabilitu neuronů a svalových buněk, vznik akčních potenciálů, svalovou kontrakci a správnou elektrickou činnost srdce. Gradient Na^+ vytvořený Na^+/K^+ -ATPázou současně poskytuje hnací sílu pro řadu sekundárně aktivních transportních mechanismů, například pro absorpci glukózy, aminokyselin a dalších látek v polarizovaných epiteliálních buňkách.

Doporučené hodnoty příjmů

Vědecké stanovisko EFSA z roku 2019 dospělo k závěru, že hodnotu PRI pro sodík nelze odvodit z dostupných dat. Místo toho EFSA stanovila pro sodík úroveň bezpečného a dostatečného příjmu (Safe and Adequate Intake, SAI) ve výši 2,0 g Na/den pro dospívající ve

věku 11–17 let a dospělé. Tato hodnota odpovídá přibližně 5 g kuchyňské soli a je podle EFSA pravděpodobně dostatečná pro udržení sodíkové bilance u většiny dospělé populace a současně představuje úroveň příjmu, u níž existuje dostatečná míra jistoty ohledně nižšího kardiovaskulárního rizika. Pro chlorid stanovila EFSA hodnoty molárně ekvivalentní referenčním hodnotám pro sodík. Pro dospívající ve věku 11–17 let a dospělé tak SAI činí 3,1 g Cl/den. Tento přístup vychází z úzké vazby metabolismu sodíku a chloridu a z toho, že jejich hlavním společným zdrojem v evropské stravě je NaCl. Průměrný příjem soli v řadě evropských populací tyto hodnoty překračuje. Významným zdrojem je sůl přidaná při průmyslové výrobě potravin, zatímco podíl soli přidávané při přípravě pokrmů a u stolu se mezi populacemi liší.

Pro draslík stanovuje EFSA AI ve výši 3,5 g/den pro dospělou populaci. Této hodnoty lze dosáhnout stravou s dostatečným zastoupením zeleniny, ovoce, luštěnin a dalších potravin bohatých na draslík, v řadě evropských populačních skupin však průměrný příjem hodnoty AI nedosahuje. Stravovací vzorce s vysokým příjmem sodíku a současně nízkým příjmem draslíku vedou k nepříznivému poměru příjmu Na/K, který je spojen s vyšším krevním tlakem a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Deficit, toxicita a zdravotní souvislosti

Vzhledem k velmi účinné absorpci v trávicím traktu představuje renální exkrece dominantní mechanismus regulace bilance Na^+ , K^+ a Cl^- v organismu. Současné stravovací vzorce s vysokým příjmem sodíku a nízkým příjmem draslíku mohou vést k nepříznivému poměru Na/K. Vyšší příjem sodíku může zvyšovat renální vylučování vápníku, vyšší příjem draslíku, zejména v rámci stravy bohatší na rostlinné potraviny, může být spojen s nižší kalciiurií. Klinický význam těchto interakcí pro dlouhodobou minerální hustotu kostí a riziko osteoporózy však není jednoznačně stanoven.

Nadměrný příjem sodíku a nepříznivý poměr Na:K patří mezi významné dietární faktory spojené s rozvojem arteriální hypertenze. Zvýšený příjem sodíku může vést k přechodnému zvětšení objemu extracelulární tekutiny a vyžaduje zvýšenou renální exkreci sodíku. Na výsledné tlakové odpovědi se vedle objemových změn podílejí také změny cévní reaktivity, endoteliální funkce a neurohumorální regulace. U jedinců citlivých na příjem soli je vzestup krevního tlaku po vyšším příjmu soli výraznější, protože k dosažení odpovídající natriurézy je potřeba větší vzestup arteriálního tlaku. Draslík působí částečně antagonisticky, jelikož podporuje natriurézu, přispívá k vazodilataci, a snižuje cévní odpověď na presorické podněty. Vyšší příjem draslíku je proto obecně spojován s příznivějším krevním tlakem, zejména u osob s vysokým příjmem sodíku.

Poruchy elektrolytové rovnováhy mohou mít závažné klinické projevy. Nadměrná ztráta sodíku bývá provázena ztrátou vody z extracelulárního prostoru, což vede k hypovolemii a v těžkých případech k riziku oběhového kolapsu. Depleci celkového tělesného sodíku je však třeba odlišovat od hyponatrémie, která vyjadřuje koncentraci Na^+ v plazmě a často vzniká především relativním nadbytkem vody vzhledem k výměnným elektrolytům. Hyponatrémie, tedy pokles koncentrace Na^+ v séru pod 135 mmol/l, může vznikat různými mechanismy. Specifickým příkladem je hyponatrémie spojená s fyzickou zátěží, která vzniká zejména tehdy, pokud příjem hypotonických tekutin převyšuje jejich ztráty a současně je omezena renální exkrece vody, například vlivem neosmotické sekrece vazopresinu. Ztráty sodíku potom mohou k jejímu vzniku dále přispívat. Klinicky se může projevovat nevolností, bolestmi hlavy, slabostí a poruchami pozornosti. Při akutní těžké hyponatrémii mohou v důsledku edému mozku vzniknout zmatenost, křeče, porucha vědomí až kóma. Opačným patologickým stavem je hypernatrémie, definovaná jako zvýšení koncentrace sodíku v krevním séru nad 145 mmol/l. Nejčastěji vzniká v důsledku deficitu vody relativně k obsahu sodíku, typicky při nedostatečném příjmu tekutin, zvýšených ztrátách při pocení, horečce, průjmech, osmotické diuréze nebo při diabetes insipidus. Méně často je příčinou nadměrný přívod sodíku, zejména při iatrogenním podání hypertonických roztoků. Klinické projevy zahrnují intenzivní žízeň, neklid, slabost a známky dehydratace. Při těžké hypernatrémii se rozvíjejí neurologické příznaky způsobené buněčnou dehydratací mozku, jako jsou svalové záškuby, zmatenost, epileptické záchvaty a v závažných případech kóma.

Hypokalémie, definovaná obvykle jako sérová koncentrace K^+ pod 3,5 mmol/l, vzniká zejména při zvýšených ztrátách draslíku gastrointestinálním traktem nebo ledvinami nebo při jeho přesunu z extracelulárního do intracelulárního prostoru. Mezi časté příčiny patří průjmy a abúzus laxativ, léčba kličkovými nebo thiazidovými diuretiky, hyperaldosteronismus, opakované zvracení a intracelulární přesun K^+ při působení inzulínu, β -adrenergní stimulaci nebo alkalémii. Při zvracení se na hypokalémii významně podílejí sekundární renální ztráty K^+ vyvolané objemovou deplecí a metabolickou alkalózou. Klinicky se projevuje svalovou slabostí až paralýzou, poruchou střevní peristaltiky, únavou a poruchami srdečního rytmu, přičemž závažná hypokalémie může vyvolat život ohrožující arytmie.

Renální onemocnění mohou elektrolytovou rovnováhu narušovat v obou směrech. Některá tubulární onemocnění nebo současná léčba mohou vést k renálním ztrátám K^+ , zatímco při pokročilém chronickém onemocnění ledvin se s poklesem funkční renální rezervy zvyšuje riziko hyperkalémie. Riziko dále zvyšují například inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron a kalium šetřící diuretika. Ta je zvlášť nebezpečná pro myokard, protože vysoká

extracelulární koncentrace K^+ posouvá klidový membránový potenciál k méně negativním hodnotám. Při výrazné hyperkalémii dochází k inaktivaci napětově řízených Na^+ kanálů, zpomalení vedení vzruchu a vzniku závažných arytmií, které mohou vyústit v komorovou fibrilaci nebo asystolii. Specifickou situací představuje diabetická ketoacidóza, při níž může být sérový draslík normální nebo zvýšený v důsledku inzulínového deficitu, hyperosmolality a přesunu K^+ z intracelulárního do extracelulárního prostoru, přestože celkové tělesné zásoby draslíku bývají sniženy v důsledku osmotické diurézy a dalších ztrát. Zahájení léčby inzulinem pak podporuje zpětný vstup K^+ do buněk a spolu s korekcí acidobazických a objemových změn vede k poklesu jeho sérové koncentrace, a proto je u těchto stavů nezbytné pečlivé monitorování elektrolytů.

Poruchy koncentrace chloridů jsou obvykle sekundární k poruchám hospodaření se sodíkem a vodou nebo ke změnám acidobazické rovnováhy. Hypochlorémie představuje pokles koncentrace Cl^- pod dolní hranici laboratorního referenčního rozmezí, obvykle přibližně pod 97–98 mmol/l. Vzniká nejčastěji při dlouhodobém zvracení nebo odsávání žaludečního obsahu, při léčbě diuretiky a při dalších stavech spojených se ztrátami chloridu nebo relativním nadbytkem vody. Může být spojena s rozvojem metabolické alkalózy, svalovou slabostí a poruchami nervosvalové dráždivosti. Hyperchlorémie je definována jako zvýšení Cl^- nad horní hranici laboratorního referenčního rozmezí, obvykle přibližně nad 106–107 mmol/l. Bývá pozorována zejména při dehydrataci, některých renálních poruchách a při hyperchloremické metabolické acidóze nebo po nadměrném podání roztoků s vysokým obsahem chloridů (např. fyziologického roztoku). Vysoká chloridová nálož může sama přispět ke vzniku metabolické acidózy s normálním aniontovým rozdílem. Klinické projevy jsou zpravidla dány především základním onemocněním a změnami acidobazické rovnováhy, nikoliv samotnou koncentrací chloridů.

6.2. Mikroprvky

Stopové prvky, v anglosaské literatuře označované jako trace elements, tvoří skupinu minerálních prvků přítomných v organismu ve velmi malém množství a potřebných zpravidla v řádu mikrogramů až několika miligramů denně. V tradiční klasifikaci se mezi stopové prvky řadí prvky zastoupené v těle v množství nižším než přibližně 0,01 % tělesné hmotnosti. Pro některé prvky s velmi nízkým zastoupením a potřebou se používá také označení ultrastopové prvky, hranice mezi těmito kategoriemi však není jednotně definována. Navzdory nízkému kvantitativnímu zastoupení je biologický význam řady stopových prvků zásadní. Slouží jako kofaktory enzymů, jsou součástí biologicky aktivních molekul nebo se podílejí na regulaci

genové exprese, antioxidační ochraně a dalších buněčných procesech. Pro prvky s potřebou zpravidla nižší než 1 mg/den se někdy používá označení ultrastopové prvky. Hranice mezi těmito kategoriemi však není jednotně definována a v odborné literatuře se jednotlivé klasifikace liší. Navzdory nízkému kvantitativnímu zastoupení je biologický význam řady těchto prvků zásadní. Slouží jako nezbytné kofaktory enzymů, tvoří součást některých hormonů a vitaminů nebo se podílejí na regulaci genové exprese, stabilitě DNA, antioxidační ochraně a funkci transkripčních faktorů.

Prokázání esenciálnosti stopového prvku může být metodologicky obtížné. Jelikož deficit se často rozvíjí pomalu, jeho projevy mohou být nespecifické a experimentální navození nedostatku u člověka je eticky omezené. Za důležitý důkaz esenciálnosti se považuje stav, kdy nedostatek prvku vede k reprodukovatelné poruše biologické funkce. Současně jeho doplnění tuto poruchu napraví nebo jí zabrání; významná je také identifikace specifické biochemické funkce daného prvku.

Z nutričního hlediska je zásadní vysoká variabilita obsahu stopových prvků v potravinách. Ta je dána především geologickými, půdními, hydrologickými a zemědělskými podmínkami, tedy obsahem minerálních prvků v půdě, vodě a krmivech v dané lokalitě. Deficity proto nemusí vznikat pouze v důsledku nízkého dietárního příjmu, ale mohou souviset také s malabsorpcí při onemocněních trávicího traktu, zvýšenými ztrátami, interakcemi mezi živinami nebo nízkou geochemickou dostupností daného prvku v určité oblasti, typicky jódu nebo selenu.

Vzhledem k úzkému rozmezí mezi fyziologickou potřebou a toxickou dávkou u některých prvků může být jak chronický nedostatek, tak nadbytek příčinou závažných patologických stavů. Interpretace laboratorních hodnot navíc komplikuje chování stopových prvků během reakce v akutní fázi. Pod vlivem prozánětlivých cytokinů, zejména IL-6 a TNF- α , dochází k jejich redistribuci mezi plazmou, játry, imunitními buňkami a dalšími tkáněmi. Plazmatické koncentrace zinku a železa během zánětu obvykle klesají. U železa se významně uplatňuje IL-6-dependentní zvýšení syntézy hepcidinu. Hepcidin snižuje aktivitu ferroportinu, a tím omezuje uvolňování železa z enterocytů a makrofágů do plazmy. Pokles plazmatické koncentrace zinku souvisí mimo jiné s jeho redistribucí do jater, na níž se podílí IL-6-dependentní zvýšení exprese transportéru ZIP14 a následná intracelulární vazba zinku, mimo jiné na metalothioneiny. Koncentrace mědi naopak často stoupá v důsledku zvýšené syntézy ceruloplazminu, který patří mezi pozitivní reaktanty akutní fáze. Tyto změny jsou fyziologickou součástí zánětlivé odpovědi a nemusí odrážet skutečné tělesné zásoby těchto prvků. Při hodnocení jejich plazmatických koncentrací je proto nutné zohlednit současnou přítomnost a intenzitu zánětu.

Chemická povaha stopových prvků je různorodá, a proto je souhrnné označení „trace metals“, které se v odborné literatuře někdy používá, nepřesné. Některé stopové prvky, například železo, měď, mangan, molybden nebo chrom, jsou kovy a mohou vytvářet koordinační komplexy s biologickými molekulami. U řady z nich se v biologických systémech uplatňuje také více oxidačních stavů. Zinek je rovněž kovový prvek, avšak v biologických systémech se uplatňuje převážně jako redoxně inertní Zn^{2+} a jeho funkce proto spočívá zejména ve strukturální stabilizaci proteinů a katalytické aktivaci enzymů. Naopak selen, jód a fluor jsou nekovové prvky a v organismu se vyskytují v chemických formách s odlišnými biologickými funkcemi. Selen se uplatňuje především jako součást selenoproteinů, jód jako součást hormonů štítné žlázy a fluorid především ve vztahu k mineralizovaným tkáním a prevenci zubního kazu.

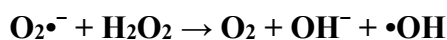
Chemická klasifikace prvku sama o sobě nevypovídá o jeho nutriční esenciálnosti. Některé stopové přítomné prvky mají pro člověka jednoznačně prokázanou esenciální funkci, zatímco u jiných tomu tak není. Esenciálnost chromu pro člověka nebyla spolehlivě prokázána a fluorid není považován za esenciální živinu, přestože má prokazatelný příznivý účinek při prevenci zubního kazu. Rozdílná chemická povaha jednotlivých prvků určuje jejich biologickou dostupnost, transport, ukládání v tkáních, biologické funkce i toxikologický profil. Jednotlivé stopové prvky je proto nutné hodnotit individuálně.

6.2.1. Železo

Železo patří k nejvíce studovaným a biologicky významným stopovým prvkům v lidské výživě. V organismu i v potravě se vyskytuje především ve dvou biologicky významných oxidačních stavech, Fe^{2+} a Fe^{3+} . Schopnost železa reverzibilně přecházet mezi těmito dvěma formami mu umožňuje účastnit se klíčových redoxních reakcí a přenosu elektronů. Reversibilní vazbu molekulárního kyslíku v hemoglobinu a myoglobinu naproti tomu zajišťuje Fe^{2+} koordinované v hemové skupině. Zároveň však činí redoxně aktivní, slabě vázané železo potenciálně nebezpečným pro buňky. Volné Fe^{2+} reaguje s peroxidem vodíku ve Fentonově reakci:



Vzniká přitom vysoce reaktivní hydroxylový radikál, který poškozuje membrány, proteiny a DNA. V přítomnosti redoxně aktivního železa může superoxid redukovat Fe^{3+} zpět na Fe^{2+} , které následně znovu vstupuje do Fentonovy reakce. Celkový proces se označuje jako železem katalyzovaná Haberova–Weissova reakce a lze jej vyjádřit souhrnnou rovnicí:



Z tohoto důvodu se železo v organismu za fyziologických podmínek téměř nevyskytuje jako volné redoxně aktivní železo, ale je vázáno na specifické transportní, zásobní a funkční proteiny, zejména transferin, feritin, hemosiderin, hemoglobin, myoglobin a hemové či železo-sírné proteiny. Omezení dostupnosti železa pro mikroorganismy je důležitou součástí vrozené obrany organismu, označované jako nutriční imunita. Vazebné proteiny, především transferin a laktoferin, udržují koncentraci volného železa na velmi nízké úrovni, a tím omezují růst řady patogenních mikroorganismů. Některé bakterie však dokážou tuto obranu částečně překonat. Využívají k tomu například siderofory, které vážou železo s vysokou afinitou, nebo specifické receptory, které umožňují získávat železo přímo z hostitelských proteinů či hemu.

Z hlediska veřejného zdraví představuje nedostatek železa významný globální nutriční a zdravotní problém. Nedostatek železa je jedním z nejrozšířenějších mikronutričních deficitů celosvětově a zároveň nejčastější nutriční příčinou anémie. Nejvíce ohroženými skupinami jsou kojenci a malé děti, dospívající dívky a menstrující ženy, těhotné ženy a ženy po porodu, osoby se zvýšenými ztrátami krve nebo poruchami vstřebávání. Zatímco z populačního hlediska dominuje problematika nedostatku železa, klinicky významné je také jeho nadměrné hromadění v organismu. Nadbytek železa, například při hereditární hemochromatóze, opakovaných transfuzích nebo poruchách s neefektivní erytropoézou a některých chronických onemocněních jater, může vést k poškození jater, srdce, pankreatu a dalších orgánů v důsledku ukládání železa a zvýšené tvorby reaktivních forem kyslíku.

Zdroje železa ve stravě a jeho absorpce

Účinnost vstřebávání železa je výsledkem komplexní interakce mezi jeho chemickou formou, složením stravy, aktuálními zásobami železa v organismu, intenzitou erytropoézy a přítomností zánětlivé odpovědi. Absorpce železa probíhá především v duodenu a proximální části jejunu. Z nutričního hlediska je zásadní rozdíl mezi dvěma základními formami železa, a to hemové a nehemové.

- **Hemové železo** se vyskytuje v potravinách živočišného původu jako součást hemoglobinu a myoglobinu. Vstřebává se relativně efektivně, přibližně 15–35 %, a jeho absorpce je méně ovlivněna ostatními složkami stravy než absorpce nehemového železa.
- **Nehemové železo** tvoří většinu celkového příjmu železa a nachází se v rostlinných i živočišných potravinách. V rostlinných zdrojích je dominantní formou. Jeho vstřebatelnost je nižší a výrazně variabilní, přibližně od několika procent až po více než 20 % v závislosti na zásobách železa a složení stravy, a výrazně závisí na

rozpustnosti železa ve střevním lumen. Nehemové železo se ve stravě často vyskytuje jako železité železo Fe^{3+} , které musí být před absorpcí redukováno na železnatou formu Fe^{2+} . Kyselé prostředí žaludku napomáhá udržovat železo v rozpustné formě, zatímco askorbová kyselina podporuje jeho redukci a tvorbu rozpustných komplexů.

Absorpci nehemového železa významně zvyšuje askorbová kyselina, která redukuje Fe^{3+} na lépe vstřebatelnou formu Fe^{2+} a zároveň udržuje železo v rozpustných komplexech. Pozitivně působí také tzv. meat factor, tedy dosud ne zcela objasněný účinek složek masa, ryb a drůbeže, které zvyšují absorpci nehemového železa. Naopak inhibičně působí fytáty v obilovinách a luštěninách, polyfenoly v čaji, kávě a některých rostlinných potravinách. Vápník může snižovat absorpci hemového i nehemového železa při současném příjmu v jednom jídle. Tento účinek je dobře patrný v krátkodobých absorpčních studiích, jeho význam pro dlouhodobý stav zásob železa je však podstatně méně jednoznačný.

Dietární železo a jeho dostupnost

Maso, vnitřnosti, ryby a drůbež mohou obsahovat hemové i nehemové železo (Tab. 6.9). Hemové železo je vázáno v molekulách hemu, především v hemoglobinu a myoglobinu, a vyznačuje se vyšší biologickou dostupností, přibližně 15 až 35 %. V trávicím traktu je relativně chráněno před interakcemi s inhibitory absorpce, a proto se obvykle vstřebává účinněji než nehemové železo.

Nehemové železo převažuje v rostlinných potravinách, například v obilovinách, luštěninách, semenech, ořeších a zelenině, ale vyskytuje se také v potravinách živočišného původu, včetně vajec a mléčných výrobků. Jeho biologická dostupnost je nižší a velmi variabilní, přičemž závisí zejména na zásobách železa a složení konkrétního jídla.

Biologickou dostupnost nehemového železa významně ovlivňují dietární faktory. Absorpci podporuje vitamin C, který redukuje Fe^{3+} na Fe^{2+} a vytváří se železem rozpustné komplexy. Podobně příznivě působí tzv. meat factor, tedy dosud ne zcela objasněný účinek složek masa, ryb a drůbeže. Velikost těchto účinků závisí na složení konkrétního jídla, množství železa a výchozím stavu jeho zásob, proto nelze stanovit jednu univerzální dávku vitaminu C nebo masa, která by zajišťovala určité zvýšení absorpce. Prakticky lze absorpci rostlinného železa zvýšit kombinací luštěnin, obilovin nebo zeleniny se zdroji vitaminu C, jako jsou citrusové plody, paprika, kysané zelí nebo další ovoce a zelenina bohaté na vitamin C. Absorpci může za určitých podmínek zvýšit také příprava pokrmů v neemailovaném litinovém nádobí, zejména u kyselých jídel, protože se do pokrmu může uvolňovat železo z povrchu nádoby.

Tabulka 6.9: Potravinové zdroje železa

Potravina	Železo (mg/100 g)	% PRI –muži	% PRI –ženy*
Chléb pšeničný	0,87	8	5
Pšeniční rohlík	0,97	9	6
Parmská šunka	1,41	13	9
Vepřová šunka uzená	0,59	5	4
Vídeňský párek	0,64	6	4
Kapusta kadeřavá	1,10	10	7
Parmezán min 30 % tuku	0,37	3	2
Ementál 45 % tuku	0,21	2	1
Gouda 48 % tuku	0,20	2	1
Čedar min. 50 % tuku	0,50	5	3
Mléko	0,18	2	1
Jogurt bílý	0,02	0	0
Ovesné vločky	4,44	40	28
Pšeničná mouka typ 1050	2,35	21	15
Vejce (celé)	1,80	16	11
Losos	0,24	2	2
Hovězí svíčková	2,30	21	14
Vepřová panenka	0,88	8	6
Kuřecí prsa	0,62	6	4
Šproty syrové	0,67	6	4
Sardinky syrové	1,55	14	10
Mák	4,46	41	28
Brokolice	0,98	9	6
Špenát	2,10	19	13
Fazole zelená, vařené	1,06	10	7
Cizrna, vařená	1,50	14	9
Čočka, vařená	2,12	19	13
Tofu	2,84	26	18
Sezamová semena	10,00	91	63
Kešu ořechy	6,41	58	40
Lískové ořechy	3,43	31	21
Vlašské ořechy	2,78	25	17

Tabulka uvádí obsah železa ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z německé databáze BLS složení potravin. Pro hodnocení příjmu železa stanovila EFSA PRI, který činí 11 mg/den pro dospělé muže a postmenopauzální ženy a 16 mg/den pro premenopauzální ženy. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této hodnoty pokrytý konzumací 100 g potraviny. Tabulka uvádí celkový obsah železa a nerozlišuje jeho hemovou a nehemovou frakci.

* premenopauzální ženy.

Naopak absorpci nehemového železa snižují fytáty v obilovinách a luštěninách, některé polyfenoly, zejména v čaji a kávě, a při současném příjmu také vyšší dávky vápníku. Interakce s dalšími minerálními látkami jsou významnější zejména při užívání vysokých dávek v doplňcích stravy než při běžném příjmu ze smíšené stravy. Fytáty tvoří se železem nerozpustné komplexy, avšak jejich negativní vliv lze významně snížit technologickou úpravou potravin, například namáčením, klíčením, fermentací nebo dlouhým kvašením těsta. Celozrnné potraviny proto nelze zjednodušeně označit za horší zdroj železa než výrobky z bílé mouky. Obsahují sice více fytátů, ale zároveň často více celkového železa a při vhodném zpracování může být jeho využitelnost zvýšena.

Snížená absorpce železa se může také objevovat při dlouhodobém užívání antacid nebo inhibitorů protonové pumpy, protože vyšší pH žaludku zhoršuje uvolnění a rozpustnost nehemového železa. Tyto léky nesnižují fyziologickou potřebu železa, ale mohou snižovat jeho vstřebatelnost. Z praktického hlediska je vhodné omezit současné podávání perorálního železa s čajem, kávou, vysokými dávkami vápníku nebo antacidy. Současné rutinní podávání vysokých dávek vitaminu C k perorálním preparátům železa není pro účinnou léčbu sideropenické anémie nezbytné (Tab. 6.10).

Tabulka 6.10: Faktory ovlivňující absorpci a potřebu železa

Faktory zvyšující absorpci	Faktory snižující absorpci	Stavy spojené se zvýšenou potřebou nebo ztrátami Fe
Vitamin C	Fytáty	Těhotenství
Maso, ryby, drůbež	Třísloviny (taniny) v čaji	Růst
Nízké žaludeční pH	Vyšší jednorázové dávky Ca	Menstruační ztráty
Nízké zásoby Fe / nízký hepcidin	Antacida a dlouhodobá léčba PPI	Chronické krevní ztráty
Zvýšená erythropoetická potřeba	Zánět / zvýšený hepcidin	

Mechanismy a transportní proteiny při absorpci železa

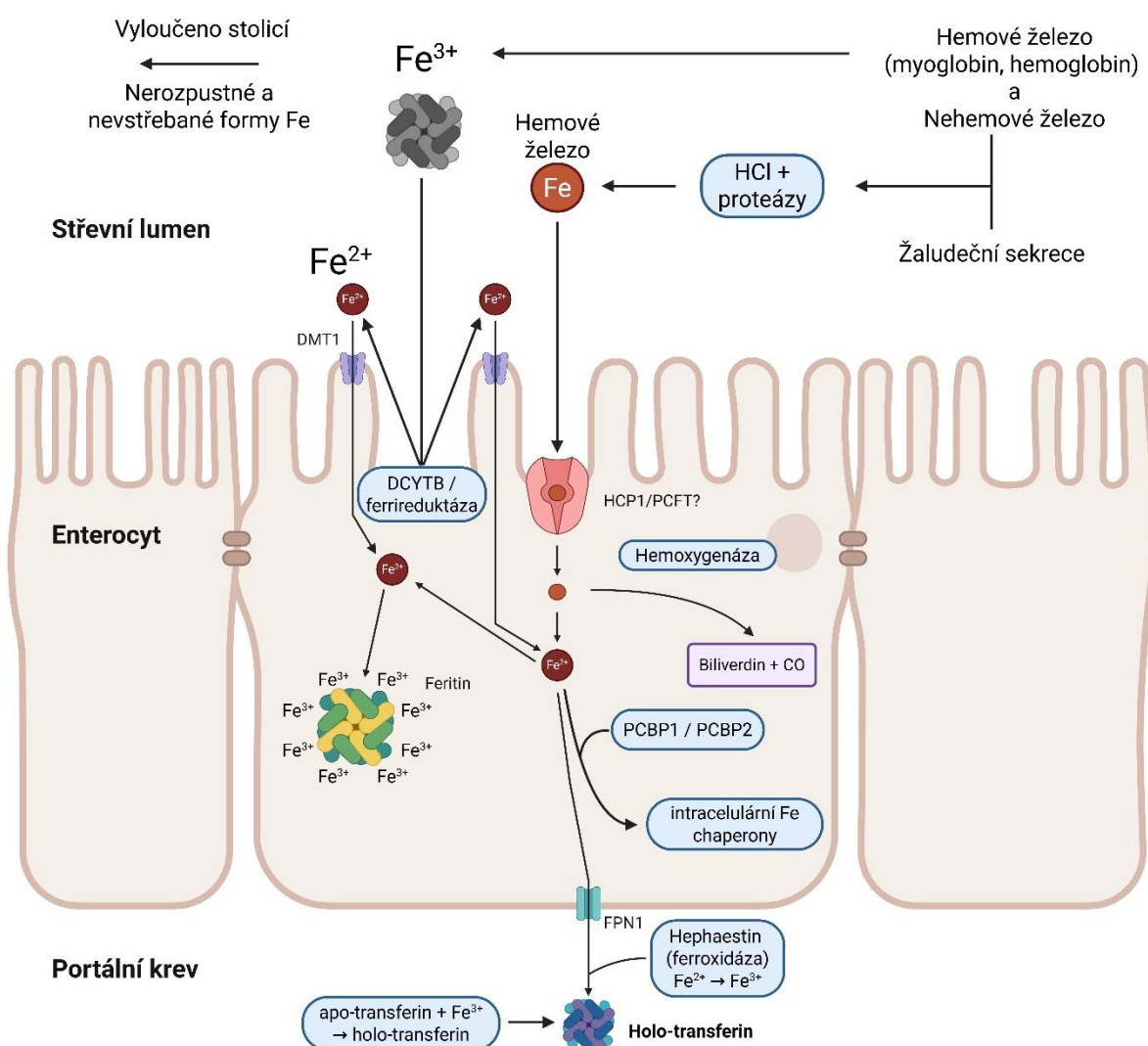
Vlastní proces vstřebávání železa probíhá především v duodenu a horní části jejunu. Mechanismus absorpce se liší podle toho, zda je železo v potravě přítomno ve formě hemové nebo nehemové.

1. Absorpce hemového železa

Hemové železo pochází především z živočišných potravin, kde je součástí hemoproteinů, zejména hemoglobinu a myoglobinu. Před vstřebáním musí být hem uvolněn z proteinové složky působením žaludeční kyseliny a trávicích proteáz. Následně je hem absorbován přes apikální membránu enterocytů jako celistvá molekula. Protein původně označený jako HCP1 byl následně identifikován především jako protonově sprzęžený transportér folátu PCFT/SLC46A1. Jeho fyziologický význam pro absorpci hemu u člověka není jednoznačně prokázán a přesný mechanismus vstupu hemu do enterocytu zůstává ne zcela objasněný. Zvažovány jsou také další transportní a endocytární mechanismy. Po vstupu do enterocytu je hem štěpen hemoxygenázou, čímž se železo uvolňuje z protoporfyrinového kruhu převážně ve formě Fe^{2+} .

2. Absorpce nehemového železa:

Nehemové železo se ve stravě často vyskytuje ve formě Fe^{3+} , která je při fyziologickém pH méně rozpustná a hůře se vstřebává. Kyselé prostředí žaludku napomáhá uvolnění železa z potravinové matrice a zvyšuje jeho rozpustnost, stejně jako některé organické kyseliny přítomné v potravě. Před vstupem do enterocyty musí být Fe^{3+} redukováno na Fe^{2+} . Tuto redukci podporují ferrireduktázy kartáčového lemu enterocytů, zejména duodenální cytochrom b (DCYTB), spolu s redukčními složkami střevního obsahu, například askorbátem. Dvojmocné železo Fe^{2+} je poté transportováno přes apikální membránu pomocí přenašeče DMT1 (divalent metal transporter 1), který funguje jako protonově spřažený transportér, a jeho aktivita je podporována kyselým mikroprostředím na povrchu enterocytů (Obr. 6.6).



Obrázek 6.6: Vstřebávání hemového a nehemového železa v gastrointestinálním traktu

Schéma znázorňuje hlavní mechanismy absorpce hemového a nehemového železa v tenkém střevě. Hemové železo je po uvolnění z hemoproteinů přijímáno enterocytem jako celistvá molekula hemu. Přesný mechanismus vstupu hemu do enterocyty není dosud zcela objasněn. HCP1/PCFT byl navržen jako jeden z možných

transportních mechanismů, jeho fyziologický význam pro absorpci hemu však zůstává nejistý. V enterocyту je hem štěpen hemoxigenázou a železo se uvolňuje ve formě Fe^{2+} .

Nehemové železo je před vstřebáním redukováno z Fe^{3+} na Fe^{2+} za účasti ferrireduktáz kartáčového lemu, zejména DCYTB. Dvojmocné železo je následně transportováno do enterocyту prostřednictvím DMT1. Uvnitř buňky se stává součástí labilního zásobníku železa, odkud může být uloženo do feritinu nebo předáváno intracelulárním proteinům za účasti železových chaperonů, zejména PCBP1 a PCBP2. Export železa přes bazolaterální membránu zajišťuje ferroportin. Před vazbou na apo-transferin je Fe^{2+} oxidováno na Fe^{3+} hephaestinem, čímž je umožněn vznik železem nasyceného holo-transferinu. Regulace tohoto procesu závisí na zásobách železa, aktuální fyziologické potřebě organismu a hladině hepcidinu.

3. Intracelulární osud železa a transport do krve:

Po vstupu do enterocyту se železo stává součástí labilního intracelulárního poolu železa. Při intracelulárním přenosu se uplatňují chaperonové proteiny PCBP1 a PCBP2, které udržují železo v bezpečně vázané formě a podílejí se na jeho předávání intracelulárním proteinům. PCBP1 má významnou úlohu při dodávání železa do feritinu, zatímco PCBP2 se může podílet také na jeho předávání prostřednictvím ferroportinu. Železo uložené ve feritinu zůstává v enterocyту a při přirozené obměně střevních buněk se vylučuje do stolice, což přispívá k omezení vstupu nadbytečného železa do organismu.

Jediným známým fyziologicky významným transmembránovým exportérem iontového železa u savců je ferroportin (FPN1). Přes ferroportin je Fe^{2+} uvolňováno z enterocyту na bazolaterální straně enterocyту. Aby se mohlo navázat na plazmatický transferin, musí být nejprve oxidováno na Fe^{3+} . Tuto oxidaci zajišťuje měď obsahující ferroxidáza hephaestin, lokalizovaná na bazolaterální membráně enterocyту v těsné blízkosti ferroportinu. Při deficitu mědi může být snížena aktivita hephaestinu i ceruloplazminu, což narušuje export a mobilizaci železa a může přispívat k rozvoji anémie i při zachovaných nebo zvýšených tkáňových zásobách železa. Fe^{3+} je v plazmě navázáno na apotransferin za vzniku železem nasyceného holotransferinu, který zajišťuje distribuci železa do tkání.

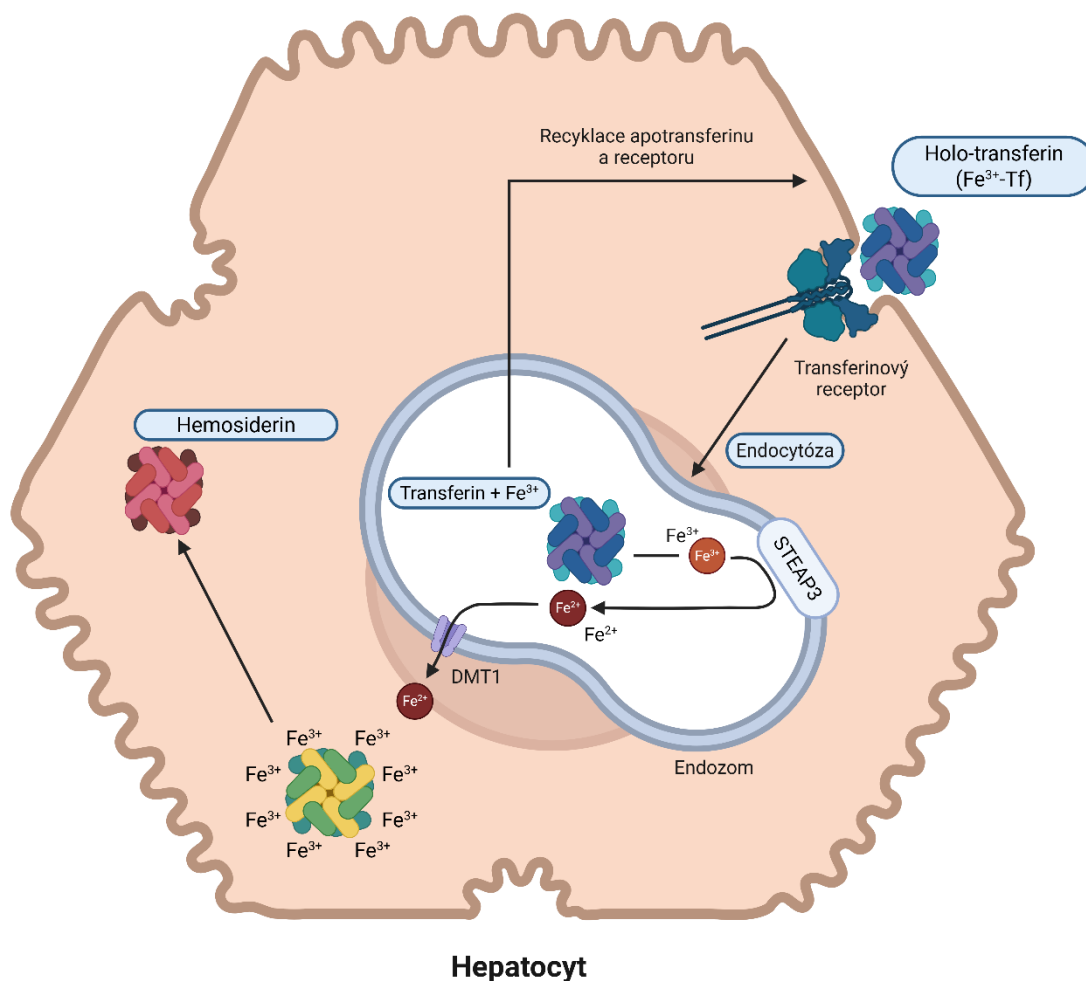
Výstup železa prostřednictvím ferroportinu je systémově regulován hepcidinem. Podrobná regulace osy hepcidin–ferroportin je popsána v následující části věnované systémové homeostáze železa. V enterocytech se při nízké dostupnosti železa stabilizuje HIF-2 α , který zvyšuje expresi DCYTB, DMT1 a ferroportinu a podporuje tak absorpci železa. Systémová hypoxie a zvýšená erytropoéza současně snižují tvorbu hepcidinu především prostřednictvím osy EPO–erytroferron.

Homeostáza a systémová regulace železa

Homeostáza železa v organismu je výsledkem přesné koordinace transportních, zásobních a regulačních proteinů, které zajišťují dostatečnou dodávku železa pro erytropoézu a současně brání toxickému přetížení tkání.

V krevní plazmě je železo transportováno ve vazbě na glykoprotein transferin, který má dvě vazebná místa pro Fe^{3+} . Za fyziologických podmínek je železem obsazeno přibližně 20–45 % vazebných míst transferinu, obvykle kolem 30 %, což vytváří významnou transportní rezervu při zvýšené dostupnosti železa v plazmě.

Vstup železa do cílových buněk probíhá receptorem zprostředkovanou endocytózou (Obr. 6.7). Většina buněk využívá především transferinový receptor 1 (TfR1), který zajišťuje příjem železa pro metabolické potřeby buňky. Holo-transferin, tedy transferin s navázaným Fe^{3+} , se váže na TfR1 a komplex je internalizován do endozomu, kde vlivem kyselého pH dochází k uvolnění železa. Endozomální ferrireduktáza z rodiny STEAP, včetně STEAP3, redukuje Fe^{3+} na Fe^{2+} , které je následně transportováno do cytoplazmy pomocí přenašeče DMT1. V cytoplazmě je železo využito v metabolických reakcích, začleněno do hemu nebo železo-sírných klastrů, případně po oxidaci uloženo do feritinu. Prázdný apotransferin zůstává při nízkém pH navázaný na receptor a po návratu komplexu na povrch buňky je při fyziologickém pH opět uvolněn zpět do plazmy.



Obrázek 6.7: Regulace příjmu železa hepatocyty prostřednictvím transferinového receptoru

Schéma znázorňuje receptorem zprostředkovanou endocytózu železa vázaného na transferin. Holo-transferin se váže na TfR1 a vzniklý komplex je internalizován do endozomu, kde acidifikace podporuje uvolnění železa. Endozomální ferrireduktáza rodiny STEAP, včetně STEAP3, převádě Fe^{3+} na Fe^{2+} , které je transportováno přes DMT1 do cytoplazmy. Železo může být dále využito v metabolismu nebo uloženo do feritinu, kde se nachází převážně ve formě Fe^{3+} . Při nadbytku železa může vznikat hemosiderin jako agregovaná a částečně degradovaná zásobní forma feritinu. Apotransferin a transferinový receptor jsou po uvolnění železa recyklovány zpět na buněčný povrch. V hepatocytech se kromě TfR1 uplatňuje také TfR2, který se spolu s HFE a dalšími složkami jaterního systému podílí na detekci cirkulujícího železa a regulaci syntézy hepcidinu.

Klíčovou roli v systémové kontrole metabolismu železa hraje hepcidin, peptidový hormon produkovaný především hepatocyty. Hepcidin je hlavním negativním regulátorem výdeje železa do plazmy. Při dostatečných nebo zvýšených zásobách železa jeho produkce stoupá. Hepcidin se váže na ferroportin, jediný známý fyziologicky významný transmembránový exportér iontového železa, který je přítomen zejména na bazolaterální membráně enterocytů, na makrofázích recyklujících železo ze starých erytrocytů a na hepatocytech. Vazba hepcidinu rychle omezuje transportní aktivitu ferroportinu a podporuje jeho ubikvitinaci, internalizaci a následnou degradaci, čímž se železo zadržuje v buňkách a sníží se jeho vstup do krevního oběhu.

Naopak při deficitu železa, a zvýšené erytropoetické potřebě hladina hepcidinu klesá. Ferroportin zůstává aktivní na buněčné membráně, což umožňuje zvýšenou absorpci železa ze střeva, uvolňování železa z makrofágů a mobilizaci zásob z jater, takže je více železa dostupné pro kostní dřev a tvorbu hemoglobinu. Při hypoxii se na potlačení hepcidinu významně podílí zvýšená produkce erytropoetinu, stimulace erytropoézy a následná sekrece erytroferronu.

Další úrovně regulace zajišťují vzájemně propojené mechanismy reagující na cirkulující železo, tkáňové zásoby železa a potřebu erytropoetinu. Protein HFE je klíčovou součástí jaterního systému detekujícího železem nasycený transferin. Při nízké saturaci je HFE navázán převážně na TfR1. Při zvýšení koncentrace holo-transferinu dochází ke změnám v interakcích mezi TfR1, HFE a TfR2 a ke stabilizaci TfR2. Tyto signály společně s receptory HJV a BMP potencují dráhu BMP/SMAD a zvyšují transkripci hepcidinu. Současně zvýšené jaterní zásoby železa stimulují produkci BMP2 a BMP6 v jaterních sinusoidálních endoteliálních buňkách, které představují klíčové ligandy této signální dráhy. Mutace genu HFE, zejména varianta C282Y, narušují tuto signalizaci, vedou k neadekvátně nízké produkci hepcidinu vzhledem k zásobám železa a způsobují nekontrolovaně zvýšenou absorpci železa typickou pro dědičnou hemochromatózu.

Hypoxií indukovatelný faktor HIF-2 α reaguje na hypoxii a nedostatek železa. Ve střevní sliznici zvyšuje expresi genů pro DMT1, DCYTB a ferroportin a podporuje absorpci železa. V ledvinách je HIF-2 α klíčovým transkripčním regulátorem produkce erytropoetinu, který zvyšuje erytropoézu v kostní dřev. Erytroferron (ERFE) je produkován erytroblasty v reakci

na erythropoetin při zvýšené erytropoéze. ERFE působí na játra a omezuje dostupnost BMP ligandů, zejména BMP2/6. Tím tlumí signalizaci BMP/SMAD, snižuje syntézu hepcidinu a zvyšuje dostupnost železa pro tvorbu hemoglobinu.

Metabolismus a funkce železa

Celkové množství železa v organismu dospělého člověka se pohybuje přibližně v rozmezí 2–5 g v závislosti na pohlaví, tělesné konstituci a nutričním stavu. Železo je rozděleno mezi transportní, enzymatické, strukturální a zásobní kompartmenty. Přibližně 65–70 % celkového železa je vázáno v hemoglobinu erytrocytů. Jeden zralý erytrocyt obsahuje přibližně 250–270 milionů molekul hemoglobinu, což mu umožňuje navázat a transportovat více než jednu miliardu molekul kyslíku. Další část železa je obsažena v myoglobinu ve svalech, v hemových a nehemových enzymech a v zásobních proteinech.

Klíčový proces biosyntézy hemu probíhá v mitochondriích a cytoplazmě prakticky všech nukleovaných buněk, přičemž je zvláště intenzivní v hepatocytech a erytroidních prekurzorech v kostní dřeni. Prvním krokem je v mitochondrii kondenzace sukcinyl-CoA s glycinem za vzniku δ -aminolevulové kyseliny (ALA), kterou katalyzuje enzym ALA-syntáza. Většina buněk exprimuje izoformu ALAS1, zatímco v erytroidní linii se uplatňuje zejména ALAS2. ALA přechází do cytoplazmy, kde přes porfobilinogen, hydroxymethylbilan a uroporfyrinogen III vzniká koproporfyrinogen III. Ten se vrací do mitochondrie, kde je postupně přeměněn přes protoporfyrinogen IX na protoporfyrin IX. Posledním krokem je včlenění Fe^{2+} do protoporfyrinového kruhu enzymem ferrochelatazou, čímž vzniká funkční molekula hemu.

1. Zásobní formy železa: feritin a hemosiderin

Hlavním zásobním proteinem železa je feritin, který se nachází zejména v játrech, kostní dřeni, střevní sliznici a slezině. Feritin tvoří proteinová schránka složená z 24 podjednotek, jejíž forma bez navázaného železa se označuje jako apoferitin. Vnitřní dutina může pojmout až přibližně 4 500 atomů železa. Rozlišují se dvě hlavní funkční podjednotky. H-feritin má ferroxidázovou aktivitu a rychle oxiduje Fe^{2+} na Fe^{3+} , což umožňuje bezpečné ukládání železa uvnitř molekuly. L-feritin podporuje mineralizaci a stabilní dlouhodobé ukládání železa zejména v játrech a slezině. Hladina sérového feritinu se v klinické praxi používá jako ukazatel tělesných zásob železa. U zdravých dospělých bez zánětu se tradičně používá orientační vztah, podle něhož 1 $\mu\text{g/l}$ sérového feritinu odpovídá přibližně 8–10 mg zásobního železa. Tento vztah však nelze chápat jako přesný individuální přepočít. Je nutné připomenout, že feritin je pozitivní reaktant akutní fáze, a proto může být zvýšen při zánětu, infekci nebo jaterním poškození i bez skutečného nadbytku železa.

Druhou zásobní formou je hemosiderin, méně rozpustný agregovaný komplex vznikající zejména agregací a neúplnou lysozomální degradací feritinu, přičemž jeho množství narůstá při nadbytku železa. Železo uložené ve feritinu a hemosiderinu představuje hlavní zásobní fond organismu, zatímco plazmatický transferin nese v daný okamžik pouze malé množství železa, ale zajišťuje jeho zásadní transport mezi tkáněmi.

2. Transferin a interakce s dalšími kovy

Transferin, syntetizovaný převážně v játrech, je hlavním transportním proteinem železa v krevní plazmě. Každá molekula transferinu má dvě vazebná místa pro Fe^{3+} a jeho saturace se za fyziologických podmínek pohybuje přibližně mezi 20 a 45 %. Tato neúplná saturace vytváří transportní rezervu a zároveň omezuje výskyt nevázaného redoxně aktivního železa v plazmě.

Interakce železa s dalšími stopovými prvky neprobíhá primárně kompeticí o transferin v krvi, ale především na úrovni střevní absorpce a intracelulárního metabolismu. Některé dvojvalentní kovy mohou soutěžit s Fe^{2+} o transportní systémy v enterocytech, zejména o DMT1. Význam této kompetice se však liší podle konkrétního kovu a jeho koncentrace. Nadměrný příjem zinku může navíc indukovat tvorbu metalothioneinu v enterocytech, který silně váže měď a omezuje její dostupnost. Deficit mědi následně narušuje funkci měď-dependentních ferroxidáz, zejména hephaestinu a ceruloplazminu, které se podílejí na oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} a na efektivním exportu a mobilizaci železa. Fe^{3+} se následně může účinně navázat na transferin. Bez této oxidace se železo nemůže účinně navázat na transferin, což může vést k sekundární anémii i při dostatečných zásobách železa v organismu.

3. Buněčná regulace železa

Na molekulární úrovni je rovnováha železa v buňce regulována systémem IRE/IRP, tedy vazbou iron-regulatory proteins (IRP) na iron-responsive elements (IRE) v nekódujících oblastech mRNA. Tento mechanismus umožňuje rychle přizpůsobit syntézu proteinů zapojených do příjmu, ukládání a exportu železa aktuální dostupnosti intracelulárního železa.

Při nedostatku železa mají proteiny IRP vysokou afinitu k IRE sekvencím. Vazba IRP na 5'-UTR mRNA pro feritin blokuje její translaci a snižuje tvorbu zásobního proteinu. Současně se IRP váže na IRE sekvence v 3'-UTR mRNA pro transferinový receptor 1 (TfR1), čímž tuto mRNA stabilizuje a chrání před degradací. Výsledkem je zvýšená syntéza TfR1 a posílený příjem železa z cirkulace.

Při nadbytku železa se vazebná aktivita IRP snižuje. IRP1 získává (4Fe-4S) železo-sírný klastr a mění se na cytosolovou akonitázu, zatímco IRP2 je prostřednictvím železa a kyslíkem regulovaného proteinu FBXL5 ubiquitinován a degradován v proteazomu. Tím se uvolní 5'-

UTR mRNA pro feritin a dojde ke zvýšení jeho translace, takže buňka může přebytečné železo bezpečně uložit. Naopak mRNA pro TfR1 ztrácí ochranu v 3'-UTR, její stabilita klesá a je rychleji degradována, čímž se omezuje další vstup železa do buňky.

4. Enzymatické a metabolické funkce železa

Kromě transportu kyslíku hemoglobinem se železo uplatňuje v mnoha hemových i nehemových proteinech nezbytných pro energetický metabolismus, metabolismus xenobiotik, imunitní obranu a ochranu před oxidativním stresem. Myoglobin slouží jako intracelulární zásobník kyslíku a usnadňuje jeho transport ve svalových buňkách, zejména ve vláknech typu I a v srdečním svalu, kde usnadňuje difuzi kyslíku k mitochondriím a umožňuje plynulou aerobní tvorbu energie. Železo je dále součástí cytochromů a železo-sirných center komplexů dýchacího řetězce v mitochondriích, kde se podílí na přenosu elektronů v komplexu I (NADH-dehydrogenáze), komplexu II (sukcinátdehydrogenáze) a komplexu III (ubichinol-cytochrom c reduktáze), což je nezbytné pro oxidativní fosforylaci a syntézu ATP. Cytochromy P450 jsou hemové monooxygenázy, které se podílejí na metabolismu léčiv, xenobiotik i řady endogenních látek, například steroidních hormonů, mastných kyselin a vitaminů. Jejich reakce mohou vést jak k detoxikaci a usnadnění eliminace látek, tak v některých případech k bioaktivaci prekurzorů na reaktivnější nebo toxičtější metabolity.

Zvláštní skupinu tvoří enzymy využívající železo v aktivním centru k metabolismu peroxidu vodíku H_2O_2 . Kataláza rozkládá peroxid vodíku na vodu a molekulární kyslík podle reakce $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ a chrání buňky před oxidativním stresem. Hemové peroxidázy redukují H_2O_2 na vodu za využití různých donorů elektronů, přičemž je důležité je odlišit od glutathionperoxidáz závislých na selenu. Myeloperoxidáza obsažená v azurofilních granulech neutrofilních leukocytů využívá H_2O_2 k oxidaci chloridových iontů na kyselinu chlornou (HOCl), která patří mezi velmi účinné antimikrobiální látky. Reakcí HOCl s aminy vznikají chloraminy, které jsou stabilnějšími oxidanty než HOCl a mohou prodlužovat antimikrobiální účinek. Současně však mohou při nadměrné tvorbě přispívat k oxidačnímu poškození hostitelských biomolekul.

Doporučený příjem železa

Doporučení pro příjem železa se podle standardů EFSA liší v závislosti na věku, pohlaví a fyziologických nárocích organismu. Referenční hodnoty jsou vyjádřeny jako PRI a zohledňují především bazální ztráty železa, potřebu růstu, u žen také menstruační ztráty a v těhotenství zvýšené nároky spojené s růstem plodu a placenty, expanzí erytrocytární hmoty a změnami absorpce železa.

U dospělých mužů je PRI stanoveno na 11 mg/den. Stejná hodnota platí také pro ženy po menopauze, protože u nich již odpadají pravidelné ztráty železa menstruační krví. U žen v reprodukčním věku je doporučený příjem vyšší, a to 16 mg/den, aby byly pokryty bazální ztráty i ztráty spojené s menstruací.

U dospívajících se potřeba železa zvyšuje v souvislosti s růstem tělesné hmotnosti, expanzí krevního objemu a nárůstem svalové hmoty. Pro chlapce ve věku 12 až 17 let stanovuje EFSA PRI 11 mg/den. U dívek ve věku 12 až 17 let činí PRI 13 mg/den. Tato hodnota odráží vysokou variabilitu potřeb železa během puberty, zejména v souvislosti s nástupem menstruace a individuální intenzitou růstu. U jednotlivých dívek se však skutečná potřeba může lišit podle načasování menarché, intenzity růstu a velikosti ztrát při menstruaci.

V období těhotenství EFSA nestanovuje plošné navýšení příjmu nad hodnotu pro ženy v reprodukčním věku. PRI proto zůstává 16 mg/den, EFSA při stanovení této hodnoty předpokládala, že zásoby železa vytvořené před těhotenstvím spolu se zvýšenou absorpcí železa během gravidity pokryjí dodatečné fyziologické nároky.

V období laktace činí PRI rovněž 16 mg/den. Ztráty železa do mateřského mléka jsou relativně nízké a u řady kojících žen je návrat menstruace v důsledku laktační amenorey oddálen. Proto EFSA nepovažovala za nutné stanovit vyšší referenční příjem než pro netěhotné premenopauzální ženy.

Z hlediska bezpečného příjmu EFSA v roce 2024 dospěla k závěru, že pro železo nelze na základě dostupných dat stanovit tolerovatelnou horní hranici příjmu (UL). Místo ní stanovila pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, bezpečnou úroveň příjmu (safe level of intake) 40 mg/den. Tato hodnota se vztahuje na celkový příjem železa ze všech dietárních zdrojů, včetně běžné stravy, fortifikovaných potravin a doplňků stravy. Byla odvozena konzervativně z dávkově závislého výskytu černého zbarvení stolice při suplementaci železem. Tento příznak sám o sobě není považován za nežádoucí zdravotní účinek, ale svědčí o přítomnosti velkého množství nevstřebaného železa ve střevech. Hodnota 40 mg/den proto nepředstavuje hranici toxicity ani klasický UL.

Nedostatek železa, sideropenická anémie a přetížení železem

Zásobní železo je u dospělého člověka uloženo především ve formě feritinu a hemosiderinu, zejména v játrech, slezině a kostní dřeni. Jeho množství se významně liší podle pohlaví, věku a ztrát během menstruace. U zdravých dospělých mužů se zásoby odhadují orientačně na 800–1000 mg, zatímco u žen v reprodukčním věku bývají v důsledku menstruačních ztrát zpravidla

výrazně nižší. Po postupném vyčerpání zásob se snižuje dostupnost železa pro erythropoézu. Vzniká železem omezená erythropoéza a při dalším prohlubování deficitu sideropenická anémie.

Nedostatečný dietární příjem, zvýšené nároky organismu nebo nadměrné ztráty krve vedou k poklesu dostupnosti železa pro syntézu hemoglobinu. Typickým hematologickým obrazem sideropenické anémie je hypochromní mikrocytární anémie, při níž jsou erytrocyty menší a obsahují méně hemoglobinu. V časných fázích deficitu však mohou být MCV a MCH ještě v referenčním rozmezí. Anémie se diagnosticky definuje jako pokles koncentrace hemoglobinu pod stanovenou referenční hranici pro danou populační skupinu. Za dolní hranici normálních hodnot se u dospělých mužů považuje Hb <130 g/l a u netěhotných žen Hb <120 g/l. Podle aktualizovaných kritérií WHO z roku 2024 je u dospělých ve věku 15–65 let těžká anémie definována koncentrací Hb <80 g/l. Toto diagnostické členění je třeba odlišit od rozhodování o transfuzi. U hemodynamicky stabilních hospitalizovaných dospělých doporučují současné transfuzní guidelines restriktivní přístup, kdy se podání erytrocytů obvykle zvažuje při Hb <70 g/l, vždy však s ohledem na klinický stav pacienta.

Laboratorní diagnostika nedostatku železa vychází z kombinace krevního obrazu a parametrů metabolismu železa. Nejcitlivějším běžně používaným ukazatelem vyčerpání zásob je sérový feritin. WHO považuje u jinak zdravých dospělých za známku nedostatku železa koncentraci feritinu <15 µg/l. Feritin je však pozitivním reaktantem akutní fáze a při zánětu může být jeho koncentrace zvýšená i při současném deficitu železa. U dospělých s infekcí nebo zánětem WHO uvádí, že deficit může indikovat feritin <70 µg/l, přičemž je vhodné současně hodnotit marker zánětu, například CRP. Důležitým doplňkovým ukazatelem je saturace transferinu (TSAT), která při nedostatku železa klesá, často pod přibližně 20 %. V diferenciální diagnostice lze využít také koncentraci solubilního transferinového receptoru (sTfR), která stoupá při zvýšené buněčné potřebě železa a je méně ovlivněna zánětlivou odpovědí. S postupující sideropenií následně klesají koncentrace hemoglobinu, MCV a MCH.

Klinické projevy nedostatku železa a sideropenické anémie zahrnují únavu, sníženou výkonnost, dušnost při námaze, bledost, poruchy termoregulace a sníženou toleranci fyzické zátěže. Při rozvoji anémie pokles koncentrace hemoglobinu snižuje kapacitu krve pro transport kyslíku a může omezovat aerobní metabolismus tkání. Deficit železa však nepostihuje pouze erythropoézu, ale také další enzymové systémy závislé na železe, včetně proteinů dýchacího řetězce, enzymů podílejících se na syntéze a metabolismu DNA a řady oxidoreduktáz.

K přetížení organismu železem mohou vést také některé vrozené anémie spojené s neefektivní erythropoézou, zejména β -talasémie a některé formy α -talasémie, včetně HbH nemoci.

U transfuzně závislých forem anémie představují opakované transfuze erytrocytů další významný zdroj železa a mohou vést k sekundárnímu transfuznímu přetížení organismu. Nadbytečné železo se ukládá zejména v játrech a při progresivním přetížení také v srdci, pankreatu a dalších orgánech. Při překročení vazebné kapacity transferinu vznikají redoxně aktivní formy železa, které podporují tvorbu reaktivních forem kyslíku a tkáňové poškození. Podobný obraz hemosiderózy lze pozorovat u vrozených dyserythropoetických anémií nebo u sideroblastických anémií, kde je narušeno zabudování železa do hemu, což vede k jeho hromadění v mitochondriích prekurzorů erytrocytů. Systémové přetížení železem se u těchto stavů může dále rozvíjet v důsledku neefektivní erythropoézy, zvýšené střevní absorpce a případně opakovaných transfuzí.

Toxicita a přetížení železem

1. Formy a příčiny patologického přetížení železem

Patologické přetížení železem vzniká tehdy, když se železo v organismu hromadí nad úroveň, kterou dokážou regulační, transportní a zásobní systémy bezpečně zvládat. Se zvyšující se saturací transferinu se v plazmě objevuje železo nevázané na transferin (NTBI) a jeho redoxně aktivní frakce, které významně přispívají k toxicitě. Výsledkem je vznik katalyticky aktivních forem železa, které poškozují tkáň oxidačním stresem. Přetížení může být primárně genetické, sekundární při poruchách krve tvorby nebo navozené opakovanými transfuzemi či dlouhodobým nadměrným příívodem železa, zejména při suplementaci nebo při současné porušené regulaci jeho absorpce.

Nejčastější genetickou formou u osob evropského původu je HFE-hemochromatóza neboli hemochromatóza typu 1, nejčastěji spojená s homozygotní variantou p.C282Y (p.Cys282Tyr) v genu HFE. Jde o autosomálně recesivní onemocnění, kdy je produkce hepcidinu neadekvátně nízká vzhledem k množství železa v organismu. Nízká účinnost hepcidinové regulace vede k nadměrné aktivitě ferroportinu, zvýšené absorpci železa ve střevě a nadměrnému uvolňování železa z makrofágů. Železo se ukládá především v parenchymových buňkách jater, pankreatu a srdce, zatímco retikuloendotelový systém může být relativně chudý na železo. Klinická penetrance p.C282Y homozygotnosti je však neúplná, a ne u všech nositelů se rozvine klinicky významné přetížení železem. Vedle HFE-hemochromatózy existují také non-HFE formy hemochromatózy způsobené mutacemi v genech pro hepcidin, hemojuvelin, transferinový receptor 2 (TFR2). Poruchy genu SLC40A1 pro ferroportin tvoří odlišnou skupinu. Varianty vedoucí ke ztrátě funkce ferroportinu způsobují tzv. ferroportinovou nemoc, při níž se železo hromadí zejména v makrofázích a saturace transferinu bývá normální nebo snižená. Naproti

tomu varianty způsobující rezistenci ferroportinu vůči hepcidinu vedou k vysoké saturaci transferinu a parenchymovému přetížení podobnému klasické hemochromatóze.

Extrémně vzácnou genetickou poruchou je vrozená atransferinémie, charakterizovaná téměř úplnou absencí transferinu. Při tomto stavu vzniká paradoxní kombinace těžké hypochromní anémie a současného orgánového přetížení železem. Absorbované železo přechází do formy NTBI, tedy železa nevázaného na transferin, které není efektivně využitelné pro erythropoézu, ale je nekontrolovaně vychytáváno hepatocyty, kardiomyocyty a buňkami pankreatu prostřednictvím transferin-independentních transportních mechanismů, mezi které patří například ZIP14. Důsledkem je těžká anémie v souvislosti se současným toxickým poškozením orgánů.

V klinické praxi je časté sekundární přetížení železem u pacientů s chronickými poruchami krve tvorby, například u transfuzně závislé i netransfuzně závislé β -talasémie, myelodysplastického syndromu, aplastické anémie, srpkovité anémie nebo sideroblastické anémie. Mechanismus přetížení se však mezi jednotlivými onemocněními liší. U β -talasémie a některých forem myelodysplastického nebo sideroblastického syndromu přispívá neefektivní erythropoéza, která prostřednictvím zvýšené produkce erytroferronu tlumí hepcidin a zvyšuje střevní absorpci železa. U srpkovité anémie nebo aplastické anémie je naproti tomu hlavním zdrojem přetížení především opakovaná transfuzní léčba. Železo z transfuzních erytrocytů se postupně ukládá v makrofázích, játrech, srdci a endokrinních orgánech, kde může vyvolat závažnou orgánovou toxicitu.

2. Mechanismus toxicity železa: Fentonova reakce a lipidová peroxidace

Za hlavní mechanismus toxicity železa je považována přítomnost redoxně aktivního, slabě vázaného železa, které není bezpečně uloženo v transportních či zásobních proteinech. Takové železo je katalyticky aktivní a účastní se Fentonovy reakce, při níž reaguje Fe^{2+} s peroxidem vodíku za vzniku Fe^{3+} , hydroxylového aniontu OH^- a vysoce reaktivního hydroxylového radikálu $\bullet\text{OH}$:



Hydroxylový radikál patří mezi nejagresivnější reaktivní formy kyslíku. Poškozuje lipidy, proteiny i nukleové kyseliny a spouští řetězovou lipidovou peroxidaci v biologických membránách. Za fyziologických podmínek je toxický potenciál železa minimalizován jeho vazbou na transferin, feritin, hemové proteiny a železo-sírné enzymy. Při přetížení organismu se zvyšuje množství NTBI v plazmě a labilního intracelulárního železa, čímž narůstá riziko tvorby reaktivních forem kyslíku a lipidové peroxidace.

Toxicita železa se projevuje zejména v orgánech s vysokým příjmem nebo ukládáním železa, tedy v játrech, srdci, pankreatu a dalších endokrinních orgánech. Na buněčné úrovni dochází k poškození mitochondrií, narušení dýchacího řetězce, poklesu produkce ATP, poruchám intracelulární homeostázy Ca^{2+} a poškození lysozomů. Labilní železo v mitochondriích a lysozomech může dále zesilovat oxidační poškození membrán a přispívat k buněčné smrti.

3. Akutní otrava železem

Akutní otrava vzniká nejčastěji po požití většího množství léčivých přípravků nebo doplňků obsahujících železo a představuje zvláštní riziko zejména u malých dětí. Závažnost se hodnotí podle dávky elementárního železa v poměru k tělesné hmotnosti. Příjem do přibližně 20 mg/kg bývá zpravidla bez významné toxicity, dávky 20–60 mg/kg mohou vyvolat převážně gastrointestinální projevy a při příjmu nad přibližně 60 mg/kg již hrozí závažná systémová toxicita. Po počátečním zvracení, bolestech břicha a průjmu může následovat přechodné zdánlivé zlepšení, po němž se u těžkých otrav mohou rozvinout metabolická acidóza, oběhový šok, porucha vědomí a akutní poškození jater. Závažná intoxikace vyžaduje urgentní lékařské a toxikologické vyšetření a při systémové toxicitě se používá intravenózní chelátor deferoxamin. Aktivní uhlí železo neváže.

4. Železo, fibróza, karcinogeneze a kardiovaskulární riziko

Chronické přetížení železem vede v játrech k aktivaci hvězdovitých buněk, zvýšené tvorbě kolagenu typu I a rozvoji jaterní fibrózy. U neléčené hemochromatózy může dlouhodobé ukládání železa vyústit v cirhózu a zejména při rozvoji pokročilé fibrózy nebo cirhózy významně zvyšuje riziko hepatocelulárního karcinomu. Karcinogenní působení železa souvisí především s oxidativním poškozením DNA, lipidovou peroxidací, zánětlivou aktivací jaterního mikroprostředí a poruchami buněčné signalizace.

Redoxně aktivní železo může v experimentálních systémech podporovat oxidaci LDL, lipidovou peroxidaci, endoteliální dysfunkci a změny fenotypu makrofágů, tedy procesy zapojené do aterogeneze. Dřívější epidemiologické studie naznačovaly souvislost mezi vyšší koncentrací sérového feritinu a rizikem infarktu myokardu, avšak tato interpretace je dnes hodnocena opatrněji. Feritin je pozitivní reaktant akutní fáze a jeho zvýšení proto nemusí vždy odrážet skutečné přetížení železem, ale může být markerem zánětu, metabolického syndromu, jaterní steatózy nebo vyšší konzumace alkoholu. Experimentální data tedy podporují biologickou plausibilitu vztahu mezi železem a aterogenezí, zatímco význam systémových zásob železa jako nezávislého kauzálního rizikového faktoru aterosklerózy u člověka zůstává méně jednoznačný.

Poruchy lokální homeostázy železa a jeho regionální akumulace v mozku jsou zkoumány v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními, například Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou a amyotrofickou laterální sklerózou. V postižených oblastech nervové tkáně bývají nacházeny zvýšené koncentrace železa, které mohou prostřednictvím oxidativního stresu, mitochondriální dysfunkce a neurozánětu přispívat k poškození neuronů. Tento vztah je nutné chápat jako součást multifaktoriální patogeneze, nikoli jako jedinou příčinu neurodegenerace ani jako prostý důsledek vysokého dietárního příjmu nebo systémového přetížení železem.

6.2.2. Zinek

Zinek patří k nejdůležitějším stopovým prvkům v lidském organismu. V biologických systémech se vyskytuje prakticky výhradně v oxidačním stavu +II, tedy jako Zn^{2+} , nikoli však převážně jako volný akvatovaný kation. Koncentrace volného, resp. labilního Zn^{2+} v cytoplazmě je udržována na velmi nízké úrovni, protože nadbytek labilního Zn^{2+} je pro buňku toxický. V organismu je proto zinek převážně koordinován v komplexech s proteiny, zejména prostřednictvím cysteinových, histidinových a karboxylátových skupin aminokyselin, nebo vázán na nízkomolekulární ligandy.

Na rozdíl od redoxně aktivních kovů, jako jsou železo a měď, zinek za fyziologických podmínek nemění svůj oxidační stav. Nepodléhá tedy cyklickým redoxním přeměnám a nekatalyzuje vznik reaktivních forem kyslíku Fentonovým typem reakce. Tato redoxní inertnost umožňuje jeho využití v katalytických, strukturálních a regulačních funkcích bez přímé účasti Zn^{2+} v redoxních cyklech.

Zinek je nezbytným kofaktorem stovek enzymů a současně strukturní nebo regulační součástí velkého množství dalších proteinů. Odhaduje se, že vazebná místa pro Zn^{2+} obsahuje přibližně 10 % lidského proteomu, tedy více než 3000 proteinů. V enzymatickém kontextu zinek buď přímo působí v katalytickém centru, nebo stabilizuje terciární strukturu proteinu vazbou na aminokyselinové zbytky. Uplatňuje se jako strukturní nebo katalytický kofaktor v řadě enzymů, včetně některých dehydrogenáz, hydroláz, jako jsou proteázy a fosfatázy, transferáz a polymeráz zapojených do metabolismu sacharidů, lipidů, bílkovin a nukleových kyselin. Ve Cu/Zn-superoxiddismutáze zinek zastává strukturní roli stabilizující stavbu aktivního místa, zatímco katalytická redoxní funkce přísluší mědi.

Mimořádný význam má zinek také v regulaci genové exprese. Je součástí tzv. zinkových prstů, malých strukturních domén přítomných v mnoha transkripčních a dalších regulačních proteinech. Zinkové prsty mohou zprostředkovávat vazbu na DNA, RNA, proteiny nebo jiné

buněčné struktury v závislosti na typu domény. Tímto mechanismem se zinek prostřednictvím svých katalytických, strukturních a regulačních funkcí podílí na buněčné proliferaci, diferenciaci, růstu, vývoji, imunitní odpovědi, hojení ran a regeneraci tkání. Jeho biologická funkce proto závisí nejen na celkovém množství zinku v organismu, ale také na přesné regulaci jeho dostupnosti a distribuce v buňkách.

Dietární zinek a jeho absorpce

Zinek je v potravinách vázán na různé složky potravinové matrice, zejména proteiny, peptidy a další organické ligandy; v rostlinných potravinách významně interaguje také s fytátem. Nejvýznamnějšími zdroji jsou proto potraviny s vyšším obsahem zinku a jeho dobrou biologickou dostupností. Nejkoncentrovanějším zdrojem zinku jsou mlži, zejména ústřice (Tab. 6.11).

Tabulka 6.11: Potravinové zdroje zinku

Potravina	Zinek (mg/100 g)	% PRI – muži	% PRI – ženy
Chléb pšeničný	0,67	5	6
Pšeničný rohlík	0,80	6	7
Parmská šunka	4,30	31	39
Vepřová šunka uzená	1,29	9	12
Vídeňský párek	1,15	8	10
Kapusta kadeřavá	0,92	7	8
Parmezán min 30 % tuku	5,94	42	54
Ementál 45 % tuku	4,80	34	44
Gouda 48 % tuku	3,59	26	33
Čedar min. 50 % tuku	4,16	30	38
Mléko	0,34	2	3
Jogurt bílý	0,39	3	3
Ovesné vločky	3,64	26	33
Pšeničná mouka typ 1050	1,75	13	15
Vejce (celé)	1,28	9	11
Losos	0,32	2	3
Hovězí svíčková	4,41	32	40
Vepřová panenka	1,79	13	16
Kuřecí prsa	0,62	4	5
Šproty syrové	1,60	12	14
Sardinky syrové	1,16	8	10
Mák	5,86	42	53
Brokolice	0,66	5	6
Špenát	0,72	5	6
Fazole zelená, vařené	0,38	3	3
Cizrna, vařená	0,73	5	6
Čočka, vařená	0,90	7	8
Tofu	2,46	18	22
Sezamová semena	5,95	43	54
Kešu ořechy	5,15	37	47
Lískové ořechy	2,08	15	18
Vlašské ořechy	2,64	19	23

Tabulka uvádí obsah zinku ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z německé databáze složení potravin BLS. Pro orientační hodnocení příjmu byly použity referenční hodnoty EFSA odpovídající příjmu fyátu 900 mg/den, tedy PRI 14,0 mg/den pro dospělé muže a 11,0 mg/den pro dospělé ženy. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují přibližný podíl tohoto referenčního příjmu, který je pokryt konzumací 100 g dané potraviny.

V běžné středoevropské stravě představují hlavní praktické zdroje červené maso, vnitřnosti, drůbež, sýry, vejce, olejnatá semena, ořechy, celozrnné obiloviny a luštěniny. Ovoce a většina zeleniny obsahují zinku podstatně méně. Ve smíšené evropské stravě přispívají k příjmu zinku významně jak potraviny živočišného původu, zejména maso a mléčné výrobky, tak obiloviny. Jejich relativní podíl se mezi populacemi liší podle stravovacích zvyklostí.

Obsah a biologická dostupnost zinku v potravinách mohou být ovlivněny technologickým zpracováním. Účinek tepelného zpracování na biologickou dostupnost zinku není jednoznačný a závisí na charakteru potravinové matrice a podmínkách zpracování. Některé studie naznačují, že intenzivní zahřívání a Maillardovy reakce mohou ovlivňovat vazbu zinku na složky potravin, avšak význam tohoto mechanismu pro absorpci zinku u člověka není dostatečně doložen. Naopak, rafinace obilovin, při níž se odstraňují otruby a klíček, které jsou bohaté na zinek, může být spojena se značnými ztrátami. Fermentace, klíčení nebo namáčení mohou naopak snížit obsah fyátu a tím zvýšit dostupnost zinku.

Při trávení je zinek uvolňován z potravinové matrice enzymatickou hydrolýzou a změnami fyzikálně-chemických podmínek v trávicím traktu. Kyselé prostředí žaludku podporuje solubilizaci a uvolňování zinku z některých složek potravinové matrice. Následně pokračuje trávení v proximálním tenkém střevě, kde je chymus neutralizován pankreatickými hydrogenuhličitany a kde probíhá hlavní část absorpce zinku. Vedle zinku přijatého potravou se v intestinálním lumen nachází také endogenní zinek pocházející z pankreatických, žlučových a střevních sekretů, a z odlupujících se buněk střevní sliznice. Množství endogenně secernovaného a následně vyloučeného zinku není konstantní, ale mění se podle příjmu, množství absorbovaného zinku a stavu jeho zásob. Významná část endogenního zinku je ve střevě znovu absorbována, takže regulace střevní absorpce a endogenního vylučování představuje hlavní mechanismus celotělové homeostázy zinku.

Z hlediska výživového hodnocení nelze potravinové zdroje zinku posuzovat pouze podle absolutního obsahu minerálu. Potraviny živočišného původu poskytují zinek obvykle s vyšší biologickou dostupností, zatímco rostlinné zdroje, zejména obiloviny, luštěniny a semena, mohou být kvantitativně významné, ale jejich využitelnost je více ovlivněna složením potravinové matrice, zejména obsahem fyátu.

Dietární faktory ovlivňující absorpci zinku

Absorpce zinku probíhá převážně v tenkém střevě, zejména v duodenu a jejunu. Účinnost vstřebávání je značně variabilní, u běžné stravy se obvykle pohybuje přibližně mezi 15 a 50 %, a závisí na aktuálním zinkovém stavu organismu, množství zinku v potravě a složení potravinové matrice. Při nízkých zásobách zinku se frakční absorpce zvyšuje, zatímco při dostatečném nebo vysokém příjmu klesá. Tato homeostatická regulace je zprostředkována především změnami v expresi transportních proteinů rodin ZIP a ZnT.

Absorpci zinku podporují složky potravy, které udržují zinek v rozpustné a biologicky dostupné formě. Patří mezi ně zejména bílkoviny a produkty jejich trávení, přičemž některé aminokyseliny a peptidy mohou vytvářet se zinkem rozpustné komplexy. U kaseinofosfopeptidů vznikajícím trávením kaseinu byla prokázána schopnost vázat zinek experimentálně, jejich význam pro zvýšení absorpce zinku u člověka však není jednoznačně doložen. Podobně mohou působit některé organické kyseliny a nízkomolekulární ligandy, například citrát. Pikolinová kyselina bývá v literatuře rovněž zmiňována jako látka zvyšující absorpci zinku, avšak její klinický přínos u lidí není jednoznačně doložen. U některých forem používaných v doplňcích stravy byly v menších humánních studiích zjištěny rozdíly v absorpci. Například zinek ve formě glycinátu či bisglycinátu vykazoval v některých studiích vyšší biologickou dostupnost než některé jiné formy, nelze je však obecně označit za univerzálně optimální zdroj, protože rozhodující je dávka elementárního zinku, rozpustnost sloučeniny, složení stravy a individuální tolerance.

Nejdůležitějším dietárním inhibitelem absorpce zinku jsou fytáty obsažené v celozrnných obilovinách, luštěninách, semenech a ořechích. Fytáty se ve střevním lumen tvoří s zinkem málo rozpustné komplexy a výrazně snižují jeho dostupnost pro absorpci. V experimentálních systémech bylo navrženo, že vápník může tvorbou komplexů s fytátem ovlivňovat dostupnost zinku. Humánní studie však neprokazují, že by vyšší příjem vápníku sám o sobě významně zhoršoval absorpci zinku ani že by konzistentně zesiloval inhibiční účinek fytátu. Význam fytátů je natolik zásadní, že EFSA odvozuje referenční hodnoty příjmu zinku přímo z odhadovaného denního příjmu fytátu v potravě. PRI pro dospělé se tak pohybuje v rozmezí 9,4 až 16,3 mg/den u mužů a 7,5 až 12,7 mg/den u žen, v závislosti na fytátové zátěži stravy.

Ve srovnání s fytátem mají ostatní složky potravy na absorpci zinku podstatně méně konzistentní účinky. Samotná nerozpustná vláknina není považována za významný inhibitor absorpce zinku; její zdroje však často současně obsahují fytát. Také důkazy o klinicky významné inhibici zinku oxaláty nebo polyfenoly jsou podstatně slabší než u fytátu. Interakce mezi železem a zinkem není jen prostou konkurencí o jeden společný transportér, protože

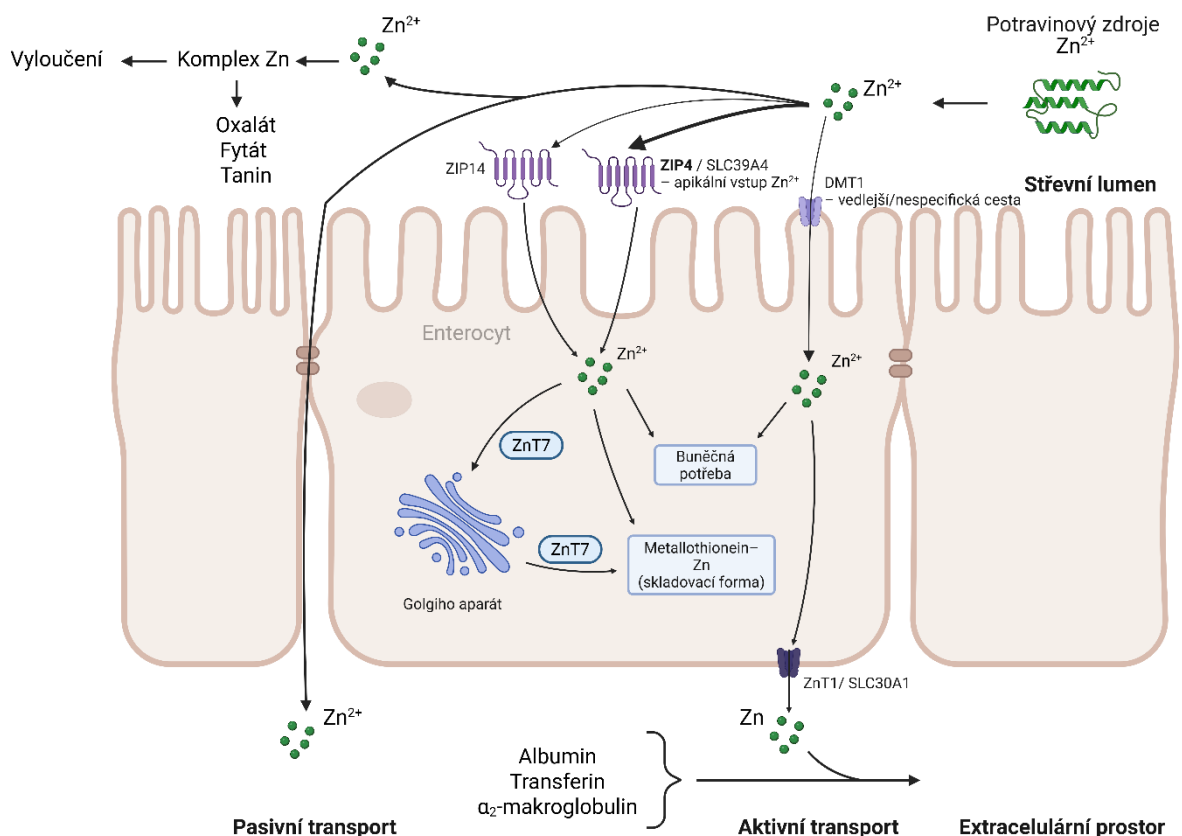
hlavním apikálním přenašečem nehemového železa je DMT1, zatímco hlavním apikálním transportérem zinku je ZIP4. Vysoké dávky suplementárního železa podané současně se zinkem mohou absorpci zinku přesto snižovat, přičemž přesný mechanismus této interakce není zcela objasněn. Tento efekt je nejvýraznější při současném podání ve formě doplňků stravy, zejména nalačno, zatímco při podání s jídlem nebo při fortifikaci potravin se významný pokles absorpce zinku většinou neproazuje.

Z praktického hlediska lze dostupnost zinku z rostlinných potravin zvýšit technologickými postupy snižujícími obsah fyátů, například namáčením, klíčením nebo fermentací, jako je dlouhé kvašení těsta. Výhodná je také kombinace rostlinných zdrojů zinku s potravinami obsahujícími bílkoviny, které mohou příznivě ovlivnit jeho využitelnost. Doplňky zinku je vhodné při snaze maximalizovat absorpci neužívat současně s vysokými dávkami železa nalačno nebo s výrazně fyátově bohatým jídlem.

Transport zinku přes střevní epitel a jeho distribuce

Transport zinku přes střevní epitel zahrnuje dvě hlavní složky, a to saturabilní přenašečově zprostředkovaný transport a nesaturabilní pasivní složku, která je při vyšších koncentracích zinku v lumen pravděpodobně zčásti zprostředkována paracelulární cestou. Při běžném a nízkém příjmu zinku převažuje regulovaný transcelulární transport přes enterocyty, který vykazuje saturační kinetiku a závisí na expresi specifických transportérů. Při vysokém dietárním příjmu se ve větší míře uplatňuje také nesaturabilní pasivní absorpce.

Klíčovým apikálním přenašečem zinku ve střevní sliznici je ZIP4, specializovaný transportní protein lokalizovaný na apikální membráně enterocytů (Obr. 6.8). Při nedostatku zinku dochází ke zvýšení dostupnosti ZIP4 a jeho akumulaci na apikální membráně, čímž se zvyšuje absorpční kapacita střeva. Při dostatečné nebo vysoké dostupnosti zinku je ZIP4 naopak internalizován a jeho množství na apikální membráně klesá. Mutace genu SLC39A4, který kóduje ZIP4, vedou k těžké dědičné poruše acrodermatitis enteropathica, která se projevuje poruchou vstřebávání zinku, dermatitidou, průjmy, alopecií a poruchami růstu a imunity. Vedle ZIP4 se na apikálním transportu zinku může podílet také splice varianta ZnT5B, která byla nalezena na apikální membráně střevních buněk a vykazuje schopnost obousměrného transportu Zn^{2+} . Její fyziologický příspěvek k absorpci zinku však není zdaleka tak dobře doložen jako u ZIP4. DMT1 se nepovažuje za významnou fyziologickou cestu absorpce zinku u člověka; interakce mezi železem a zinkem proto nelze vysvětlit prostou kompeticí o jeden společný apikální transportér.



Obrázek 6.8: Mechanismy absorpce zinku v enterocytech

Schéma znázorňuje hlavní mechanismy absorpce Zn^{2+} v tenkém střevě a jeho následný transport v enterocyту. Zinek se během trávení uvolňuje z potravinové matrice a ve střevním lumen se nachází ve formě Zn^{2+} a v komplexech s různými organickými ligandy. Jeho biologickou dostupnost významně snižuje zejména fytát, který se se zinkem může vytvářet v málo rozpustných komplexech. Vliv dalších složek potravy, například oxalátů a tříslovin, je ve srovnání s fytátem méně jednoznačný.

Hlavní regulovanou cestou vstupu Zn^{2+} do enterocyту je apikální transportér ZIP4 (SLC39A4). Jeho zastoupení na apikální membráně se zvyšuje při nedostatku zinku a při jeho dostatečné dostupnosti naopak klesá. Na transportu zinku se mohou za určitých podmínek podílet také další transportní proteiny, včetně ZIP14 a DMT1. Jejich přímý příspěvek k absorpci dietárního zinku u člověka je však ve srovnání s ZIP4 menší nebo není jednoznačně vymezen. Při vyšších koncentracích zinku v lumen se na celkové absorpci ve větší míře uplatňuje také nesaturabilní pasivní složka, pravděpodobně zahrnující paracelulární transport mezi enterocyty.

Po vstupu do enterocyту je Zn^{2+} udržován ve velmi nízké volné koncentraci a váže se na intracelulární proteiny a další ligandy. Část zinku je využita pro buněčné metabolické a regulační funkce, část se váže na metalothionein, který se podílí na pufování a regulaci jeho intracelulární dostupnosti. Transportéry rodiny ZnT zajišťují transport zinku z cytoplazmy do intracelulárních kompartmentů. ZnT7 například transportuje Zn^{2+} do Golgiho aparátu.

Hlavním bazolaterálním exportérem zinku z enterocyту je ZnT1 (SLC30A1), který zajišťuje jeho transport do extracelulárního prostoru a následně do portální krve. V plazmě je zinek transportován především ve vazbě na albumin, další část je vázána na α_2 -makroglobulin a menší frakce se nachází v nízkomolekulárních komplexech s organickými ligandy.

Po vstupu do enterocyту se zinek nestává volným iontem ve vysoké koncentraci, ale je vázán na intracelulární proteiny a nízkomolekulární ligandy. Může být využit jako kofaktor enzymů a regulačních proteinů, transportován do organel, navázan na metalothionein nebo exportován přes bazolaterální membránu do portální krve. Hlavním bazolaterálním exportérem zinku je

ZnT1 (SLC30A1), který transportuje zinek z cytoplazmy enterocyту do extracelulárního prostoru.

Metalothionein je nízkomolekulární protein bohatý na cysteinové zbytky, jejichž thiolové skupiny koordinují kovové ionty, zejména Zn^{2+} a Cu^+ . Jeho exprese se zvyšuje při vysoké intracelulární koncentraci zinku. Část zinku navázaného na metalothionein zůstává v enterocytech a při jejich přirozené exfoliaci do střevního lumenu je ztracena, čímž tento mechanismus přispívá k omezení systémového přívodu zinku při jeho vysokém příjmu.

V portální krvi je zinek transportován především ve vazbě na albumin, který představuje hlavní plazmatický vazebný protein. Další významná frakce je vázána na α_2 -makroglobulin a menší podíl cirkuluje v nízkomolekulárních komplexech s aminokyselinami, například histidinem a dalšími ligandy.

Nitrobuňková distribuce zinku je řízena rozsáhlou sítí transportérů dvou hlavních rodin, ZIP a ZnT, jejichž zastoupení je tkáňově a subcelulárně specifické. Proteiny rodiny ZIP zvyšují koncentraci zinku v cytoplazmě tím, že zajišťují jeho vstup z extracelulárního prostoru nebo z intracelulárních organel. Například ZIP7 uvolňuje zinek z endoplazmatického retikula a podle buněčného typu také z Golgiho aparátu do cytoplazmy. Proteiny rodiny ZnT naopak snižují cytosolovou koncentraci zinku tím, že zajišťují jeho export z buňky nebo přesun do intracelulárních kompartmentů. ZnT-1 exportuje zinek přes plazmatickou membránu, ZnT-7 ho transportuje do Golgiho aparátu a ZnT-2 transportuje zinek do intracelulárních vezikul, zejména v sekrečních buněčných typech.

Nadměrný příjem zinku může narušit metabolismus mědi. Vysoká koncentrace zinku v enterocytech stimuluje syntézu metalothioneinu, který má vyšší afinitu k mědi než k zinku. Měď se proto v enterocytech pevně váže na metalothionein a je ztracena při jejich odlučování do střevního lumen. Dlouhodobě vysoký příjem zinku, zejména z doplňků stravy, může vyvolat sekundární deficit mědi, projevující se anémií, neutropenií a neurologickými poruchami.

Metabolismus a funkce zinku

1) Celkový metabolismus a distribuce zinku

Zinek je přítomen v každé lidské buňce. Celkový obsah zinku v těle dospělého člověka činí přibližně 1 až 3 g, přičemž naprostá většina z něj se nachází intracelulárně. Největší podíl je uložen v kosterním svalstvu, přibližně 60 %, a v kostní tkáni, přibližně 30 %. Významné funkční koncentrace zinku se nacházejí také v játrech, ledvinách, srdci, mozku, kůži a u mužů v prostatě.

V průběhu fetálního vývoje představují játra významné místo akumulace zinku a mohou obsahovat až přibližně 25 % celkového tělesného zinku plodu. Tato jaterní rezerva přetrvává i v časném postnatálním období a přispívá k udržení homeostázy zinku během prvních měsíců života.

Transport zinku do buněk je řízen specializovanými transportními systémy rodin ZIP a ZnT, které podléhají hormonální, nutriční a stresové regulaci. Při akutní zánětlivé odpovědi zvyšuje zejména IL-6 expresi transportéru ZIP14 v hepatocytech a podporuje redistribuci zinku z plazmy do jater. Současně se zvyšuje exprese metalothioneinu, který se podílí na intracelulární vazbě zinku. Tento mechanismus přispívá k poklesu plazmatické koncentrace zinku během infekce a akutní systémové zánětlivé odpovědi. Sérový zinek proto nemusí přesně odrazet celkové tělesné zásoby, zejména v přítomnosti zánětu.

2) Enzymatické funkce zinku

Zinek je nezbytnou součástí stovek enzymů (Tab. 6.12) a zároveň strukturním prvkem mnoha dalších proteinů. Odhaduje se, že potenciální vazebná místa pro Zn^{2+} obsahují přibližně 10 % proteinů kódovaných lidským genomem. Zinkové metaloenzymy se podílejí na acidobazické rovnováze, metabolismu alkoholu, mineralizaci kostí, trávení proteinů, metabolismu nukleotidů, antioxidační ochraně, imunitní odpovědi, metabolismu nukleových kyselin a buněčné signalizaci. V některých enzymech je zinek přímo součástí katalytického centra, zatímco v jiných působí jako strukturní stabilizátor. Typickým příkladem je cytosolová Cu/Zn-superoxiddismutáza (SOD-1), kde katalytickou redoxní funkci zajišťuje měď, zatímco zinek stabilizuje prostorovou architekturu enzymu.

Tabulka 6.12: Enzymy závislé na zinku a jejich funkce

Enzym	Obecná funkce
Alkoholdehydrogenáza	Oxidace ethanolu a dalších alkoholů, zejména v hepatocytech
Karboanhydráza	Reverzibilní přeměna CO_2 a H_2O na H_2CO_3 ; regulace acidobazické rovnováhy a transportu CO_2
Alkalická fosfatáza	Hydrolýza fosfátových esterů; významná úloha v mineralizaci kostní matrix
Angiotenzin-konvertující enzym (ACE)	Přeměna angiotenzinu I na angiotenzin II a degradace bradykininu
Karboxypeptidázy A a B	Odštěpování C-koncových aminokyselin při trávení proteinů
Matrixové metaloproteinázy (MMP)	Proteolýza složek extracelulární matrix, remodelace tkání a hojení ran
Cu/Zn-superoxiddismutáza (SOD-1)	Cytosolová antioxidační ochrana; dismutace superoxidového aniontového radikálu na H_2O_2 a O_2
Fosfodiesterázy	Hydrolýza fosfodiesterových vazeb; některé izoformy obsahují bimetalické centrum zahrnující Zn^{2+}
Dihydroorotasa	Přeměna karbamoylaspartátu na dihydroorotát v <i>de novo</i> biosyntéze pyrimidinů
Leukotrien A_4 hydroláza	Přeměna leukotrienu A_4 na leukotrien B_4

3) Regulace na genetické úrovni a zinkové prsty

Zinek hraje zásadní roli v regulaci genové exprese prostřednictvím tzv. zinkových prstů. Jde o strukturní motivy mnoha transkripčních a regulačních proteinů, v nichž je atom zinku koordinován nejčastěji cysteinovými a histidinovými zbytky. Tato koordinace stabilizuje prostorovou strukturu proteinu a umožňuje jeho specifickou vazbu na DNA, RNA nebo jiné proteinové partnery. Zinkové prsty patří k nejrozšířenějším regulačním motivům lidského proteomu a uplatňují se při řízení transkripce, diferenciaci, buněčného cyklu, opravy DNA, vývoje tkání a odpovědi na stres.

Při nedostatku zinku se zvyšuje množství transportéru ZIP4 na apikální membráně enterocytů, v důsledku zvýšené stability jeho mRNA a regulace lokalizace a obratu samotného proteinu. Tím se zvyšuje absorpční kapacita střeva. Při nadbytku zinku se aktivuje transkripční faktor MTF-1, který se váže na MRE v promotorových oblastech cílových genů a stimuluje expresi metalothioneinu a exportního transportéru ZnT1, čímž podporuje vazbu nadbytečného zinku a jeho export z buňky.

4) Vylučování zinku

Hlavní cestou vylučování zinku z organismu je stolice. Fekální zinek zahrnuje nevstřebaný dietární zinek, endogenní zinek vyloučený do gastrointestinálního traktu, včetně pankreatických, biliárních a střevních sekretů, a zinek obsažený v odloučených enterocytech. Právě intestinální sekrece a ztráta enterocytů představují významnou součást regulace celotělové bilance zinku spolu se změnami jeho střevní absorpce. Další ztráty probíhají kůží, močí, potem, odlupováním kožních buněk, vlasy a dalšími cestami. Za běžných podmínek činí ztráty močí přibližně 0,5–0,8 mg/den a kožní ztráty jsou obvykle řádově kolem 0,5–0,7 mg/den. Ztráty potem však mohou výrazně narůstat při vysoké fyzické aktivitě nebo při pobytu v horkém prostředí.

Z hlediska homeostázy je důležité, že zinek nemá specializovaný zásobní orgán s rychle mobilizovatelnou rezervou. Organismus proto reguluje jeho rovnováhu především změnami absorpce ve střevě, endogenním vylučováním a zpětnou absorpcí v gastrointestinálním traktu, vazbou na metalothionein a řízenou expresí transportérů rodin ZIP a ZnT.

Doporučené množství zinku v potravě

Doporučený příjem zinku je v evropském systému EFSA vyjádřen jako PRI. U zinku je tato hodnota přímo ovlivněna obsahem fytátů ve stravě, protože fytáty významně snižují jeho biologickou dostupnost. EFSA proto pro dospělé neuvádí jedno univerzální číslo, ale hodnoty

odstupňované podle odhadovaného denního příjmu fyťátů ve stravě, konkrétně pro 300, 600, 900 a 1 200 mg fyťátu denně.

U dospělých mužů se PRI pohybuje v rozmezí 9,4 až 16,3 mg/den a u dospělých žen 7,5–12,7 mg/den. Nižší hodnoty odpovídají dietě s nízkým obsahem fyťátů, zatímco vyšší hodnoty se vztahují ke stravě s vysokým podílem celozrnných obilovin, luštěnin, semen a ořechů. Například při modelovém příjmu fyťátu 600 mg/den odpovídá PRI 11,7 mg/den u dospělých mužů a 9,3 mg/den u dospělých žen.

V období těhotenství EFSA stanovuje dodatečný PRI pro zinek na +1,6 mg/den a v období laktace na +2,9 mg/den. Tyto hodnoty představují navýšení nad PRI netěhotné a nekojící ženy a zohledňují dodatečnou potřebu zinku pro tvorbu fetálních a mateřských tkání v těhotenství a ztráty zinku mateřským mlékem během laktace.

Tolerovatelná horní hranice příjmu (UL) zinku byla v evropském systému stanovena na 25 mg/den pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen. Dlouhodobé překračování této hodnoty může zvyšovat riziko nežádoucích účinků, zejména narušení metabolismu mědi, které může vést k sekundárnímu deficitu mědi.

Nedostatek zinku

Deficit zinku může vyvolat širokou škálu příznaků, protože zinek je nezbytný pro funkci stovek enzymů, transkripčních faktorů a regulačních proteinů. Mezi hlavní projevy patří poruchy růstu, opožděné sexuální zrání, snížená reprodukční funkce, poruchy vývoje a metabolismu kostní tkáně, zhoršené hojení ran a abnormality vlasů, kůže a nehtů. Typickým příznakem je hypogeuzie, tedy snížené vnímání chuti. Kožní a slizniční projevy souvisejí mimo jiné s významem zinku pro proliferaci a diferenciaci rychle se obnovujících epitelálních buněk. Deficit zinku současně narušuje vrozenou i adaptivní imunitu. Při závažném nedostatku může docházet k atrofii thymu, snížení biologické aktivity zinek-dependentního thymulinu, poruchám vývoje a funkce T-lymfocytů a zvýšené apoptóze thymocytů. Výsledkem je oslabení buněčné imunitní odpovědi a zvýšená náchylnost k infekcím.

Na metabolické úrovni může nedostatek zinku narušovat funkci trávicího traktu a některé enzymové procesy související s trávením a využíváním živin. Dietární foláty jsou z velké části přítomny jako polyglutamáty a před absorpcí musí být v kartáčovém lemu tenkého střeva hydrolyzovány na monoglutamátové formy. Tento proces zajišťuje glutamátkarboxypeptidáza II (GCPII/FOLH1), označovaná také jako folátová hydroláza, která patří mezi Zn-dependentní metallopeptidázy. Experimentální deplece zinku byla v malé humánní studii spojena se zhoršenou absorpcí polyglutamátových folátů, klinický význam tohoto mechanismu při běžném

nutričním deficitu zinku však není dobře doložen. V experimentálních zvířecích modelech byly při deficitu zinku popsány také změny metabolismu apolipoproteinu B a tvorby chylomikronů, jejich význam pro člověka však není dostatečně prokázán.

Dietární deficit zinku se častěji vyskytuje u populací s vysokým podílem obilovin a luštěnin ve stravě, nízkým příjmem živočišných potravin a vysokým obsahem fytátů. Historickým příkladem byly populace na Blízkém východě, jejichž strava byla založena převážně na nekvašeném celozrnném pšeničném chlebu s vysokým obsahem fytátu a velmi nízkým příjmem živočišných potravin. Při absenci fermentace dochází k menšímu rozkladu fytátu než při dostatečně dlouhém kvašení těsta. Fytáty pak ve střevním lumen vážou zinek do málo rozpustných komplexů a výrazně snižují jeho absorpci.

Závažnou vrozenou formou nedostatku zinku je acrodermatitis enteropathica, vzácné autosomálně recesivní onemocnění způsobené patogenními variantami genu SLC39A4, který kóduje apikální transportér ZIP4. Porucha ZIP4 vede k těžké malabsorpci zinku a klinicky se projevuje dermatitidou, průjmy, alopecií, poruchami růstu a imunity. Bez léčby může být stav život ohrožující. Léčba vyžaduje celoživotní perorální suplementaci elementárního zinku. Obvykle se doporučuje přibližně 3 mg/kg tělesné hmotnosti denně, přičemž dávka se upravuje podle klinické odpovědi a koncentrace zinku a je nutné sledovat také stav mědi. Vysoké koncentrace zinku v lumen umožňují dostatečnou absorpci i přes poruchu ZIP4, pravděpodobně díky zvýšenému podílu nesaturabilního paracelulárního transportu a případně i dalším cestám nezávislým na ZIP4.

Toxicita zinku

Akutní toxicita zinku je u člověka vzácná a vzniká obvykle po jednorázovém požití vysokých dávek zinku, nejčastěji z doplňků stravy nebo jiných přípravků obsahujících zinek. Typickými projevy jsou kovová chuť v ústech, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, bolesti hlavy a celková slabost. Tyto příznaky jsou většinou přechodné a souvisejí především s akutním působením vysoké dávky zinku na gastrointestinální trakt. Při velmi vysoké expozici se mohou rozvinout i závažnější systémové projevy.

Klinicky závažnější je dlouhodobý nadměrný příjem zinku, zejména při pravidelném užívání vysokodávkových doplňků stravy. Hlavním mechanismem jednoho z nejlépe doložených chronických nežádoucích účinků je indukce metalothioneinu v enterocytech. Metalothionein má vyšší afinitu k mědi než k zinku, a proto se při nadbytku zinku měď pevně váže v enterocytech na metalothionein a je ztracena při jejich přirozené exfoliaci do střevního lumenu. Výsledkem je snížená absorpce mědi a vznik sekundárního deficitu.

Deficit mědi vyvolaný nadměrným příjmem zinku narušuje metabolismus železa a hematopoézu. Měď je nezbytnou součástí ferroxidáz, zejména ceruloplazminu, které se podílejí na oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} a tím podporují export a mobilizaci železa a jeho následnou vazbu na transferin. Při nedostatku mědi jsou mobilizace a využití železa pro erytropoézu narušeny. Důsledkem může být anémie různého morfologického typu, často doprovázená neutropenií nebo leukopenií. V kostní dřeni se mohou objevit vakuolizované prekursorů a prstenčité sideroblasty, takže stav může napodobovat myelodysplastický syndrom. Tento stav může napodobovat deficit železa, ale na samotné podávání železa nereaguje dostatečně.

Dalšími projevy chronického nadbytku zinku mohou být snížení hladiny HDL-cholesterolu, poruchy imunity a gastrointestinální obtíže. Při déletrvajícím deficitu mědi se mohou rozvinout neurologické příznaky, například parestézie, ataxie nebo poruchy chůze.

Z diagnostického hlediska je při podezření na nadměrný příjem zinku důležité hodnotit nejen sérový zinek, ale také sérovou měď, ceruloplazmin a krevní obraz. Při zinkem navozeném deficitu mědi bývá typická snížená koncentrace sérové mědi a ceruloplazminu spolu s anémií a často neutropenií nebo leukopenií. Zvýšená koncentrace zinku podporuje diagnózu, její interpretace však musí vždy vycházet také z anamnézy expozice. V anamnéze je nutné cíleně pátrat po užívání doplňků stravy se zinkem, pastilek, přípravků s vysokým obsahem zinku nebo zinkem obsahujících fixačních krémů na zubní náhrady.

V evropském systému je pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, stanoven UL zinku na 25 mg/den ze všech zdrojů. Dlouhodobé překračování této hodnoty může zvyšovat riziko nežádoucích účinků, přičemž metabolismus mědi představuje hlavní podklad, z něhož byla stanovena evropská horní hranice. Zvláštní opatrnost je vhodná u osob s poruchami absorpce nebo již sníženým stavem mědi a u osob při dlouhodobém užívání vysokodávkových doplňků stravy.

Poznámka: Při dlouhodobém nadměrném příjmu zinku je jedním z hlavních klinických rizik sekundární deficit mědi. Může se projevit anémií, neutropenií a při dlouhodobém deficitu také neurologickým postižením. Při nevysvětlených cytopeniích je proto vhodné ověřit užívání zinkových přípravků a současně stanovit koncentraci mědi a ceruloplazminu.

6.2.3. Jód

Zájem o úlohu jódu ve výživě člověka i zvířat sahá hluboko do minulosti. Nedostatek jódu byl v minulosti rozšířený celosvětově a Evropa patřila k významně postiženým regionům. Zejména v horských oblastech, například v Alpách a Karpatech, a ve vnitrozemí s půdami chudými na jód byl výskyt strumy a s ní spojených poruch růstu a neurovývoje po staletí

závažným zdravotním problémem. Nedostatek jódu a jeho následky se v mezinárodní literatuře souhrnně označují jako poruchy z nedostatku jódu, tedy jako IDD (iodine deficiency disorders).

Deficit jódu vede ke snížené tvorbě hormonů štítné žlázy a ke kompenzační stimulaci TSH. Důsledkem je hypertrofie a hyperplazie štítné žlázy, označované jako struma. Historie její léčby je ukázkou empirické medicíny předcházející vědeckému pochopení. Již starověké čínské prameny popisují používání mořských řas a spálených mořských hub k léčbě strumy. Podobné prostředky se později objevovaly i v evropské medicíně, aniž by byl znám jejich účinný princip. Jód objevil Bernard Courtois v roce 1811, přičemž jako nový chemický prvek byl charakterizován v roce 1813. Krátce poté švýcarský lékař Jean-François Coindet spojil účinek tradičních prostředků proti strumě s jejich obsahem jódu a začal jód používat terapeuticky. Ve 30. letech 19. století Jean-Baptiste Boussingault doporučoval k prevenci strumy používání přirozeně na jód bohaté soli. Adolphe Chatin následně studoval obsah jódu ve vodě a potravinách a v roce 1851 formuloval hypotézu, že hlavní příčinou endemické strumy je jeho nedostatek.

Zásadní praktické řešení přinesla plošná prevence prostřednictvím jodizace soli. Průkopnickým evropským příkladem bylo Švýcarsko, kde byl program jodidace soli zahájen v roce 1922 a dlouhodobě přispěl k eliminaci endemické strumy a závažných neurovývojových následků nedostatku jódu jako významného populačního problému v alpských oblastech. V tehdejší Československu byla jodizace kuchyňské soli zavedena v roce 1947, což spolu s dalšími opatřeními významně přispělo k postupnému odstranění jódového deficitu jako celopopulačního problému.

Přesto jód zůstává sledovaným prvkem i v současnosti. Změny stravovacích návyků, nižší používání jodované soli, pokles konzumace mléka, mléčných výrobků a ryb a rostoucí spotřeba rostlinných alternativ, které často nejsou jodem fortifikovány, mohou zvyšovat riziko nedostatečného příjmu zejména u těhotných žen, kojících žen a dětí. WHO/Europe a Iodine Global Network upozorňují, že v evropském regionu může riziko nedostatečného příjmu jódu přetrvávat nebo znovu narůstat právě v souvislosti se změnami stravovacích návyků.

Chemické vlastnosti: jód vs. jodid

Z chemického hlediska patří jód mezi halogeny. Podobně jako ostatní prvky této skupiny, tedy fluor, chlor a brom, má tendenci přijímat elektron a v prostředí se vyskytuje v několika anorganických i organických formách. Z biologického hlediska jsou významné zejména jodid I^- , v němž má jód oxidační číslo $-I$, a jodičnan IO_3^- , který je rovněž využíván například při

jodizaci soli. Po požití je jodičnan v gastrointestinálním traktu redukován na jodid, který představuje hlavní absorbovanou anorganickou formu jódu.

V biologii a výživě je proto nutné rozlišovat mezi elementárním jódem I_2 a jodidem I^- . Elementární jód I_2 je reaktivní forma, která může být ve vyšších koncentracích toxická a používá se zejména pro své antiseptické účinky. Jodid I^- naproti tomu představuje hlavní cirkulující a biologicky dostupnou anorganickou formu jódu v organismu a bezprostřední substrát pro syntézu hormonů štítné žlázy.

Jodid je klíčovým substrátem pro syntézu hormonů štítné žlázy. Po vstřebání z trávicího traktu je aktivně transportován do folikulárních buněk štítné žlázy prostřednictvím sodíko-jodidového symportéru NIS (SLC5A5), který na bazolaterální membráně tyreocytů kotransportuje dva ionty Na^+ s jedním I^- . Jodid je následně transportován přes apikální membránu do folikulárního lumen, přičemž se na tomto kroku podílí mimo jiné pendrin (SLC26A4). V buňce je jodid oxidován enzymem tyreoperoxidázou a následně zabudován do tyrosinových zbytků tyreoglobulinu v koloidu. Tento proces, označovaný jako organifikace jódu, vede ke vzniku monojodtyrosinu (MIT) a dijodtyrosinu (DIT), jejichž následnou kondenzací vznikají hormony trijodtyronin (T_3) a tyroxin (T_4).

Dietární zdroje jódu

Obsah jódu v potravinách vykazuje značnou přirozenou variabilitu a odráží geochemické podmínky dané oblasti, zejména množství jódu v půdě, vodě a prostředí. U živočišných potravin závisí také na složení krmiv hospodářských zvířat a na technologických postupech v potravinářské výrobě. V databázích složení potravin může být obsah tohoto prvku uváděn jako jód nebo jodid v závislosti na použité databázi a způsobu analytického vyjádření. Referenční hodnoty příjmu se však vztahují k celkovému množství jódu bez ohledu na jeho chemickou formu. Hodnoty uvedené v tabulce 6.13 vycházejí ze zdrojové databáze, v níž je příslušná položka označena jako jodid.

Nejbohatšími přirozenými zdroji jódu jsou mořské ryby, mořské plody a mořské řasy. Obsah jódu v řasách však může být velmi vysoký a výrazně kolísá podle biologického druhu, geografického původu a způsobu zpracování. Jejich konzumaci nelze z nutričního hlediska hodnotit stejně jako běžné rybí zdroje, protože u některých druhů mořských řas může i relativně malá porce vést k velmi vysokému příjmu jódu.

V evropské smíšené stravě patří mezi nejvýznamnější praktické zdroje jódu mléko, mléčné výrobky a vejce. Obsah jódu v těchto živočišných produktech závisí především na obsahu jódu v krmivech a používaných krmných doplňcích. K výslednému obsahu mléka mohou přispívat

také podmínky chovu, sezóna a používání jodoforových dezinfekčních prostředků při dojení. Rostlinné potraviny obvykle obsahují jód pouze v nízkých a velmi proměnlivých koncentracích, protože jeho obsah závisí především na množství jódu v půdě a podmínkách pěstování.

Tabulka 6.13: Potravinové zdroje jodidu

Potravina	Jodid ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	% AI – dospělí	% AI – těhotné ženy
Chléb pšeničný	5,80	3,87	2,90
Pšeničný rohlík	10,00	6,67	5,00
Parmská šunka	3,00	2,00	1,50
Vepřová šunka uzená	0,07	0,05	0,04
Kapusta kadeřavá	4,46	2,98	2,23
Parmezán min 30 % tuku	80,64	53,76	40,32
Ementál 45 % tuku	10,43	6,95	5,22
Gouda 48 % tuku	11,80	7,87	5,90
Čedar min. 50 % tuku	44,00	29,33	22,00
Mléko	14,00	9,33	7,00
Jogurt bílý	0,39	0,26	0,20
Ovesné vločky	0,79	0,53	0,40
Vejce (celé)	43,50	29,00	21,75
Losos	5,00	3,33	2,50
Hovězí svíčková	2,70	1,80	1,35
Vepřová panenka	1,10	0,73	0,55
Šproty syrové	48,00	32,00	24,00
Sardinky syrové	79,00	52,67	39,50
Brokolice	2,00	1,33	1,00
Špenát	4,00	2,67	2,00
Fazole zelená, vařené	2,00	1,33	1,00
Cizrna, vařená	2,00	1,33	1,00
Čočka, vařená	1,00	0,67	0,50
Tofu	6,00	4,00	3,00
Kešu ořechy	5,00	3,33	2,50
Lískové ořechy	1,00	0,67	0,50
Vlašské ořechy	3,00	2,00	1,50

Tabulka uvádí obsah jodidu podle klasifikace zdrojové databáze ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z německé databáze složení potravin BLS. Pro hodnocení příjmu jódu stanovila EFSA hodnotu AI ve výši 150 $\mu\text{g}/\text{den}$ pro dospělé muže i ženy a 200 $\mu\text{g}/\text{den}$ pro těhotné ženy. Stejnou hodnotu 200 $\mu\text{g}/\text{den}$ stanovila EFSA také pro kojící ženy. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této referenční hodnoty, který pokrývá konzumaci 100 g dané potraviny. Protože AI je stanovena pro celkový příjem jódu, mají procentuální hodnoty pouze orientační charakter ve vztahu k analyticky vykázanému obsahu jodidu v databázi BLS.

U osob s eliminací nebo výrazným omezením konzumace ryb, mléčných výrobků a vajec, zejména u veganů a některých striktních vegetariánů, může být riziko nedostatečného příjmu jódu zvýšené i v zemích, kde je běžně dostupná jodovaná sůl. Riziko může dále zvyšovat nahrazování mléčných výrobků rostlinnými alternativami, pokud nejsou tyto alternativy fortifikovány jódem.

V České republice představuje významný populační zdroj jódu jodovaná kuchyňská sůl. Současná legislativa stanovuje pro jedlou sůl s jódem obsah $27 \pm 7\text{ mg}$ jódu na 1 kg soli, tedy

reálné rozmezí přibližně 20–34 mg/kg. K obohacování se používají jodové sloučeniny, zejména stabilnější jodičnan draselný KIO_3 , případně jodid draselný KI .

Z hlediska veřejného zdraví zůstává jodizace soli jedním z nejúčinnějších nástrojů prevence jodového deficitu. Současně je však nutné sledovat i opačné riziko, tedy nadměrný příjem jódu u osob s vysokou konzumací jodované soli, potravin vyráběných s použitím jodované soli, některých mořských řas nebo doplňků stravy obsahujících jód. Praktické hodnocení příjmu jódu proto musí zohlednit nejen přirozené potravinové zdroje, ale také používání jodované soli v domácnosti a při výrobě potravin.

Absorpce jodidu

Kromě jódu přijatého potravou se do trávicího traktu dostává také endogenní jodid I^- , především prostřednictvím slin a žaludeční šťávy. Slinné žlázy a žaludeční sliznice exprimují sodíko-jodidový symportér NIS, který umožňuje aktivní vychytávání jodidu z krve a jeho následný transport do slin a žaludečního lumen. Koncentrace jodidu ve slinách a žaludeční šťávě může být proto výrazně vyšší než v plazmě. Tento endogenně secernovaný jodid je následně v tenkém střevě znovu vstřebán a podílí se na vnitřní recyklaci jódu.

Žluč se na oběhu jódu podílí odlišným mechanismem. Do žluči se vylučují především některé konjugované metabolity tyreoidálních hormonů, zejména jejich glukuronidy a v menší či proměnlivé míře také sulfátované deriváty. Ty mohou být ve střevě částečně dekonjugovány enzymy střevní mikrobioty a znovu vstřebány, čímž se uplatňuje enterohepatální oběh tyreoidálních hormonů. Pro samotný anorganický jodid I^- však žluč nepředstavuje hlavní cestu sekrece do trávicího traktu.

Vlastní absorpce jodidu probíhá velmi účinně především v tenkém střevě, zejména v duodenu a proximálních úsecích tenkého střeva. Na apikální membráně enterocytů se na příjem I^- podílí NIS, přičemž byly navrženy i další transportní mechanismy. Na rozdíl od stopových prvků, jako jsou železo nebo zinek, jejichž absorpce je podstatně více ovlivněna regulačními a dietárními faktory, je absorpce jodidu za fyziologických podmínek vyšší než 90 %.

Díky vysoké účinnosti absorpce je množství jodidu ztraceného stolicí za fyziologických okolností velmi nízké. Hlavními orgány určujícími osud cirkulujícího jodidu jsou především štítná žláza a ledviny. Po vstupu do krevního oběhu se jodid volně rozpouští v plazmě a je rychle dostupný pro tkáň exprimující NIS, zejména pro štítnou žlázu, slinné žlázy, žaludeční sliznici, placentu a laktující mléčnou žlázu.

Organismus nemá významný mechanismus dlouhodobého ukládání nadbytečného jodidu mimo štítnou žlázu. Přebytký jodid je proto primárně vylučován ledvinami do moči, přestože část filtrovaného jodidu podléhá tubulární reabsorpci. Fekální exkrece jódu je za fyziologických podmínek nízká, přičemž EFSA uvádí, že většina naměřených hodnot se pohybuje přibližně mezi 10 a 30 µg/den. Močová exkrece jódu je z tohoto důvodu důležitým ukazatelem nedávného příjmu jódu při populačním hodnocení, i když u jednotlivce může významně kolísat v závislosti na krátkodobém příjmu potravy a tekutin.

Metabolismus a funkce jodidu

V těle dospělého člověka se nachází přibližně 15–20 mg jódu, přičemž jeho největší část, asi 70–80 %, je koncentrována ve štítné žláze. Menší, ale funkčně významné množství jódu akumulují také slinné žlázy, žaludeční sliznice, placenta a laktující mléčná žláza. Ve štítné žláze je jodid I^- aktivně vychytáván z krve pomocí sodíko-jodidového symportéru NIS. Intracelulární koncentrace jodidu ve folikulárních buňkách štítné žlázy může být mnohonásobně vyšší než v extracelulární tekutině, což vyžaduje vysoce efektivní transportní systém. Denní obrat jódu ve štítné žláze se u dospělých při dostatečném příjmu odhaduje přibližně na 60–95 µg.

1. Syntéza a transport hormonů štítné žlázy

Ve štítné žláze je jód inkorporován do velkého glykoproteinu zvaného tyreoglobulin, který slouží jako zásobní a prekurzorová forma hormonů štítné žlázy. Jodid je po vstupu do folikulární buňky transportován do koloidu, kde je za účasti tyreoperoxidázy (TPO) oxidován a navázán na tyrosinové zbytky tyreoglobulinu. Tento proces se označuje jako organifikace jódu.

Jodací tyrosylových zbytků vznikají nejprve monojodtyrosin (MIT) a diiodtyrosin (DIT). Následnou kondenzační reakcí dvou molekul zbytků DIT vzniká tyroxin T_4 , zatímco spojením MIT a DIT vzniká triiodtyronin T_3 . Tyroxin T_4 obsahuje čtyři atomy jódu, zatímco triiodtyronin T_3 obsahuje tři atomy jódu.

Štítná žláza uvolňuje do krve převážně T_4 , který tvoří přibližně 80 až 90 % uvolněných hormonů. Menší část představuje T_3 , který je však biologicky účinnější. Přibližně 80 % cirkulujícího T_3 vzniká až v periferních tkáních dejodací T_4 . V krevním oběhu jsou hormony štítné žlázy transportovány převážně ve vazbě na tyroxin vázající globulin (TBG), dále na transthyretin, dříve označovaný jako prealbumin, a také na albumin. Pouze malá volná frakce hormonů je přímo dostupná pro vstup do cílových buněk a biologický účinek, zatímco proteinově vázaná frakce vytváří cirkulující rezervoár.

2. Regulace a mechanismus účinku na genové úrovni

Produkce hormonů štítné žlázy je řízena hypotalamo-hypofyzární osou. Hypotalamus uvolňuje tyreoliberin (TRH), který stimuluje adenohypofýzu k sekreci TSH. TSH následně podporuje vychytávání jodidu štítnou žlázou, syntézu tyreoglobulinu, aktivitu tyreoperoxidázy, proteolýzu tyreoglobulinu a uvolňování T_3 a T_4 do krve. Celý systém je regulován negativní zpětnou vazbou: zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy tlumí sekreci TRH i TSH.

V periferních tkáních je T_4 podle potřeby přeměňován dejodázami na aktivní T_3 , případně na biologicky neaktivní reverzní T_3 (rT_3). Dejodázy D1 a D2 mohou aktivovat T_4 na T_3 , zatímco D3 se významně podílí na inaktivaci hormonů a přeměně T_4 na rT_3 . Aktivní T_3 je po vstupu do cílové buňky dostupný jadernému receptoru a váže se na jaderné tyreoidální receptory. Tyto receptory nejčastěji tvoří heterodimery s retinoid X receptorem (RXR) a vážou se na specifické sekvence DNA označované jako thyroid response elements (TRE). V nepřítomnosti T_3 bývají na receptorový komplex navázány korepresory, které tlumí transkripci cílových genů. Po navázání T_3 dochází ke změně konformace receptoru, uvolnění korepresorů a náboru koaktivátorů, což vede k aktivaci nebo útlumu exprese genů odpovědných za energetický metabolismus, růst, diferenciaci, termogenezi a vývoj nervové soustavy.

Klinická poznámka: Jodová profylaxe při radiačních haváriích

Při některých jaderných a radiačních haváriích může dojít k uvolnění radioaktivních izotopů jódu do životního prostředí, z nichž má z hlediska vnitřní kontaminace význam zejména izotop ^{131}I . Tento radioizotop se po vdechnutí nebo požití kontaminované potravy či vody účinně vstřebává a vstupuje do krevního oběhu. Transportér NIS na bazolaterální membráně tyreocytů nedokáže odlišit stabilní izotop od radioaktivního, a proto štítná žláza aktivně akumuluje radioaktivní jód. Záření emitované nahromaděným ^{131}I zvyšuje radiační dávku štítné žlázy a může zvýšit riziko karcinomu štítné žlázy. Nejvyšší citlivost je u dětí a riziko klesá s věkem při expozici.

Účinnou ochranou je včasné podání stabilního jódu, obvykle ve formě jodidu draselného (KI), který se používá k bloádě štítné žlázy. Vysoká dávka stabilního jodidu výrazně snižuje frakční vychytávání radioaktivního jódu štítnou žlázou a vede k nasycení jódového zásobníku štítné žlázy. Radioaktivní jód, který štítná žláza nezachytí, je následně převážně vyloučen ledvinami. K ochrannému účinku přispívá také akutní Wolffův–Chaikoffův efekt, při němž vysoká koncentrace jodidu přechodně inhibuje organifikaci jódu a syntézu hormonů štítné žlázy. Při pokračující vysoké expozici se během přibližně 24–48 hodin rozvíjí adaptační „únik“

z tohoto efektu, spojený mimo jiné se snížením exprese NIS a poklesem vstupu jodidu do tyreocytů.

Z toxikologického hlediska je nutné zdůraznit, že profylaktické tablety obsahují řádově vyšší dávky jódu ve srovnání s běžnými doplňky stravy. Zatímco standardní AI pro dospělé činí 150 $\mu\text{g}/\text{den}$, doporučená jednorázová dávka pro dospělého podle WHO činí 130 mg KI, což odpovídá přibližně 100 mg stabilního jodidu. Jde tedy o množství přibližně 670krát vyšší než AI 150 μg jódu pro dospělého. KI se proto užívá pouze tehdy, pokud jej doporučí příslušné orgány v souvislosti s rizikem expozice radioaktivnímu jódu. Nevhodné nebo opakované podávání může vyvolat poruchu funkce štítné žlázy, zejména u predisponovaných osob. KI zároveň nechrání před jinými radionuklidy ani před zevním ozářením.

3. Fyziologické funkce a klinický význam

Hormony štítné žlázy ovlivňují metabolismus většiny tkání, i když citlivost jednotlivých orgánů na ně není stejná. Zvyšují bazální metabolický výdej, spotřebu kyslíku, produkci tepla a ovlivňují metabolismus sacharidů, lipidů i proteinů (Tab. 6.14). Jsou nezbytné pro normální růst, zrání skeletu, vývoj centrální nervové soustavy a správnou funkci kardiovaskulárního, trávicího a nervového systému.

V dětském věku jsou hormony štítné žlázy nezbytné pro růst a vývoj, mimo jiné tím, že podporují tvorbu a účinek růstového hormonu a zvyšují citlivost tkání na růstové signály. V období nitroděložního vývoje a raného dětství je dostatek jódu a hormonů štítné žlázy kritický pro vývoj mozku.

Přípravky obsahující syntetické hormony štítné žlázy byly a mohou být zneužívány ke snižování tělesné hmotnosti, protože zvyšují energetický výdej. Toto použití je nevhodné a rizikové, protože může vést k tachykardii, arytmiím, zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku, úzkosti, nespavosti, svalové slabosti a úbytku kostní hmoty. V současné medicíně je jejich hlavním terapeutickým využitím léčba hypotyreózy.

Tabulka 6.14: Účinky hormonů štítné žlázy na specifické mechanismy

Systém / Mechanismus	Účinek hormonů štítné žlázy
Metabolismus sacharidů	Zvyšují střevní absorpci glukózy a ovlivňují její využití v periferních tkáních. V játrech stimulují glykogenolýzu a glukoneogenezi. Při nadbytku hormonů může zvýšená tvorba glukózy přispívat k hyperglykémii, hyperinzulinémii a inzulinové rezistenci.
Metabolismus tuků	Zvyšují lipolýzu a oxidaci mastných kyselin a významně ovlivňují metabolismus cholesterolu. Zvyšují expresi LDL receptorů v hepatocytech, a tím podporují clearance LDL-cholesterolu z cirkulace. Ovlivňují také syntézu a přeměnu cholesterolu na žlučové kyseliny.
Syntéza proteinů	Ve fyziologickém rozmezí podporují proteosyntézu, růst a diferenciaci tkání. Nadbytek hormonů však vede k proteinovému katabolismu, svalové slabosti a úbytku svalové hmoty.
Bazální metabolismus	Zvyšují metabolickou aktivitu většiny tkání, spotřebu kyslíku, produkci tepla a energetický výdej. Nedostatek hormonů může výrazně snížit bazální metabolismus.
Kardiovaskulární systém	Zvyšují srdeční frekvenci, sílu kontrakce a srdeční výdej. Mohou zvyšovat systolický tlak, zatímco diastolický tlak bývá relativně nižší v důsledku snížení periferní cévní rezistence.
Dýchací systém	Zvyšují ventilaci v návaznosti na vyšší metabolickou aktivitu tkání, vyšší spotřebu kyslíku a zvýšenou tvorbu oxidu uhličitého.
Trávení a zažívání	Zvyšují chuť k jídlu, sekreci trávicích šťáv a motilitu trávicího traktu. Nedostatek hormonů často vede ke zpomalení motility a k zácpě.
Kosterní svalstvo	Fyziologické koncentrace jsou nezbytné pro normální svalovou funkci a energetický metabolismus. Nadbytek hormonů může způsobit tremor, svalovou slabost, zvýšený katabolismus proteinů a tyreotoxickou myopatii.
Centrální nervová soustava	Jsou nezbytné pro vývoj CNS v prenatálním a časném postnatálním období. U dospělých ovlivňují bdělost, rychlost reakcí, náladu a psychomotorické tempo; nadbytek vede k nervozitě, úzkosti a nespavosti.
Endokrinní žlázy	Ovlivňují sekreci, transport, metabolismus a periferní účinky dalších hormonů a mohou měnit citlivost cílových tkání na hormonální signály.

Doporučené množství jódu

Podle EFSA se pro jód používá hodnota AI, která pro dospělé muže i ženy ve věku 18 let a starší činí 150 µg/den. Pro těhotné ženy je AI stanovena na 200 µg/den s ohledem na zvýšenou tvorbu hormonů štítné žlázy a přísun jódu pro plod, placentu a plodovou vodu. Pro kojící ženy je AI rovněž 200 µg/den. Referenční hodnota se vztahuje k celkovému dennímu příjmu jódu ze všech dietárních zdrojů.

V praxi je v evropských zemích hlavním populačním nástrojem prevence nedostatku jódu jodizace jodlé soli. Míra využívání jodované soli, zejména v průmyslově vyráběných potravinách, jako je pečivo, hotová jídla nebo masné výrobky, se však mezi jednotlivými státy liší. Nedostatečný příjem jódu zůstává v řadě populací problémem veřejného zdraví a jeho prevence vyžaduje dlouhodobé sledování jódového statusu a účinné fortifikační programy. Na mezinárodní úrovni se této problematice věnují zejména WHO, UNICEF a Iodine Global Network. WHO/Europe a Iodine Global Network zároveň upozorňují, že změny stravování,

zejména pokles konzumace mléka, mléčných výrobků a ryb nebo přechod na nefortifikované rostlinné alternativy, mohou zvyšovat riziko nedostatečného příjmu jódu i v evropském regionu.

Tolerovatelná horní hranice příjmu (UL) jódu je v evropském systému stanovena na 600 µg/den u dospělých. Pro děti jsou UL nižší a s věkem stoupají: 200 µg/den pro věk 1–3 roky, 250 µg/den pro 4–6 let, 300 µg/den pro 7–10 let, 450 µg/den pro 11–14 let a 500 µg/den pro dospívající ve věku 15–17 let. Pro těhotné a kojící ženy platí stejná hodnota UL jako pro dospělé, tedy 600 µg/den.

U osob s poruchami štítné žlázy, autoimunitní tyreoiditidou, autonomními uzly štítné žlázy nebo po dlouhodobém nedostatku jódu může být tolerance vyšších dávek jódu nižší než u zdravé populace. Nadměrný příjem jódu může u citlivých osob vyvolat hypotyreózu i hypertyreózu. Při dlouhodobé suplementaci je proto vhodné zohlednit celkový příjem jódu ze stravy, jodované soli, doplňků stravy a mořských řas i individuální stav štítné žlázy.

Deficit jódu a klinické projevy

Nedostatek jódu v organismu může omezit syntézu hormonů štítné žlázy, což vede k široké škále klinických projevů označovaných souhrnně jako poruchy z nedostatku jódu (IDD). U dětí se deficit může projevit poruchami růstu, opožděným zráním a vývojem, opožděným nástupem puberty a poruchami neurokognitivního vývoje. Jódový deficit je celosvětově jednou z nejlépe preventabilních příčin poruch vývoje mozku a kognitivních funkcí.

Nejnápadnějším znakem nedostatku jódu je struma, tedy zvětšení štítné žlázy. Vzniká jako kompenzační odpověď na nedostatečnou dostupnost jódu. Při poklesu produkce T_4 se může zvýšit sekrece TSH, který stimuluje růst a aktivitu štítné žlázy ve snaze zachytit co nejvíce dostupného jodidu I^- z krve. Současně se zvyšuje exprese NIS a štítná žláza při nedostatku jódu relativně preferuje tvorbu T^3 , který obsahuje o jeden atom jódu méně než T^4 . Výrazná hypertrofie žlázy může způsobit mechanické obtíže, například kompresi průdušnice, jícnu nebo laryngeálních nervů.

Zvláště závažné následky má nedostatek jódu v těhotenství. Pokud má těhotná žena nízký příjem jódu, je ohrožen vývoj plodu, zejména centrální nervové soustavy. Kritický je zejména časný vývoj, kdy je plod do značné míry závislý na mateřských hormonech štítné žlázy. Mateřský T_4 je důležitý pro neurogenezi, migraci a diferenciaci neuronů a další procesy vývoje mozku. Význam hormonů štítné žlázy pokračuje i v pozdní gestaci a v časném postnatálním období, mimo jiné při synaptogenezi a myelinizaci. Těžký deficit jódu může vést k závažnému a nevratnému neurovývojovému postižení, které bylo historicky označováno jako endemický

kretenismus a mohlo zahrnovat těžké kognitivní postižení, poruchy růstu, sluchové vady a neurologické abnormality. Také u mírnějšího nedostatku jódu v těhotenství byly v observačních studiích popsány nepříznivé asociace s neurovývojem dítěte, jejich velikost a klinický význam však nejsou tak jednoznačně doloženy jako u těžkého deficitu.

Epidemiologická situace v Evropě je heterogenní a výrazně závisí na nastavení národních programů jodizace soli. V zemích s účinnou a systematickou fortifikací bývá jódový status dětí zpravidla adekvátní, zatímco v zemích s dobrovolnou nebo nedostatečně využívanou jodizací může přetrvávat riziko nízkého příjmu jódu. Mezi nejzranitelnější skupiny patří těhotné a kojící ženy, u nichž zvýšené nároky na jód souvisejí s vyšší produkcí mateřských hormonů štítné žlázy, potřebami plodu, zvýšenou renální exkrecí jódu v těhotenství a během laktace s jeho sekrecí do mateřského mléka.

Pro hodnocení jódového statusu se v populačních studiích používá především koncentrace jódu v moči (UIC, urinary iodine concentration), tedy jodurie. U školních dětí je medián UIC 100–199 $\mu\text{g/l}$ považován za známku adekvátního příjmu. Hodnoty 50–99 $\mu\text{g/l}$ odpovídají mírnému, 20–49 $\mu\text{g/l}$ středně závažnému a <20 $\mu\text{g/l}$ těžkému nedostatku jódu na populační úrovni. V těhotenství se používají odlišné hranice, přičemž za adekvátní je považován populační medián UIC 150–249 $\mu\text{g/l}$. U jednotlivce může jodurie výrazně kolísat podle aktuálního příjmu a hydratace, proto jednorázová UIC není vhodná pro stanovení dlouhodobého jódového statusu jednotlivce. Funkce štítné žlázy se klinicky hodnotí především pomocí TSH a fT_4 , případně dalších vyšetření podle klinické situace. Tyreoglobulin lze využít jako doplňkový biomarker jódového statusu zejména v populačních studiích.

Do metabolismu jódu mohou zasahovat také goitrogeny, tedy látky schopné narušovat funkci štítné žlázy. Vyskytují se například v brukvovité zelenině, jako je brokolice, kapusta, květák nebo růžičková kapusta. Tyto potraviny obsahují glukosinoláty, jejichž metabolity, zejména thiokyanát a goitrin, mohou ovlivňovat metabolismus jódu prostřednictvím různých mechanismů. Thiokyanát kompetitivně omezuje vychytávání jodidu prostřednictvím NIS, zatímco některé další metabolity glukosinolátů mohou zasahovat do syntézy hormonů štítné žlázy. Za běžných dietárních podmínek však tyto potraviny nepředstavují významné riziko pro osoby s dostatečným příjmem jódu. Klinicky významný goitrogenní účinek je pravděpodobnější při velmi vysoké konzumaci některých syrových brukvovitých druhů a současném nedostatku jódu.

Moderní screeningové a diagnostické nástroje umožňují včas zachytit poruchy funkce štítné žlázy. V celoplošném novorozeneckém screeningu kongenitální hypotyreózy je v programech zaměřených na záchyt primární formy základním vyšetřením stanovení TSH ze suché krevní

kapky. TSH je nejcitlivějším screeningovým ukazatelem primární kongenitální hypotyreózy. Některé screeningové programy současně stanovují celkový nebo volný T₄, což umožňuje lépe zachytit i centrální formy kongenitální hypotyreózy.

6.2.4. Měď

Měď je esenciální stopový prvek, který v lidském organismu přechází mezi dvěma oxidačními stavy, Cu(I) tedy Cu⁺, a Cu(II), tedy Cu²⁺. Tato schopnost reverzibilní redoxní přeměny je základem biologické funkce mědi, ale zároveň vyžaduje přísnou kontrolu jejího transportu a vazby na proteiny. Redoxně aktivní, labilní měď může v přítomnosti peroxidu vodíku katalyzovat Fentonově podobné reakce vedoucí ke vzniku vysoce reaktivních forem kyslíku, například:



Nekontrolovaná přítomnost labilní mědi proto představuje pro buňku riziko oxidačního poškození.

Rozložení obou forem závisí na buněčném kompartmentu. V oxidovaném extracelulárním prostředí, například v krevní plazmě, je měď převážně přítomna jako Cu(II) a většina sérové mědi je vázána na ceruloplazmin. V redukčním intracelulárním prostředí se naopak měď vyskytuje převážně jako Cu⁺, pevně vázaná na specifické proteiny, nízkomolekulární ligandy a metalochaperony. Intracelulární distribuce mědi ke specifickým cílovým proteinům a buněčným kompartmentům je zajišťována metalochaperonami, zejména ATOX1, CCS a COX17, které směřují Cu⁺ k příslušným cílovým proteinům. Koncentrace nevázané, volně dostupné mědi v buňce je extrémně nízká.

Většina biologických účinků mědi je zprostředkována její úlohou kofaktoru cuproenzymů. Ty se účastní oxidačně-redukčních reakcí, metabolismu železa, mitochondriální respirace, antioxidační ochrany, tvorby a stabilizace pojivových tkání, pigmentace, syntézy neurotransmiterů a funkce nervového systému.

Měď je zásadní pro metabolismus železa prostřednictvím měď-dependentních ferroxidáz hephaestinu a ceruloplazminu. Hephaestin je lokalizován zejména na bazolaterální membráně enterocytů, kde podporuje oxidaci Fe²⁺ exportovaného ferroportinem na Fe³⁺ a následnou vazbu Fe³⁺ na transferin. Ceruloplazmin působí především jako cirkulující ferroxidáza a podílí se na mobilizaci železa z buněk a tkáňových zásob. Měď je zásadní pro metabolismus železa prostřednictvím ferroxidázové aktivity ceruloplazminu a hephaestinu na bazolaterální membráně enterocytů. Obě multicopper ferroxidázy podporují oxidaci Fe²⁺ exportovaného ferroportinem na Fe³⁺, které se může v extracelulárním prostoru vázat na transferin. Hephaestin

je významný zejména při exportu železa z enterocytů, zatímco ceruloplazmin podporuje mobilizaci železa z dalších buněčných a tkáňových poolů. Geneticky podmíněná absence funkčního ceruloplazminu při aceruloplazminémii narušuje export železa z buněk. Typickými nálezy jsou nízké sérové železo a nízká saturace transferinu při současném zvýšení ferritinu a hromadění železa v tkáních, zejména v játrech, pankreatu a mozku. Při nutričním deficitu mědi může proto vzniknout porucha mobilizace a využití železa pro erythropézu, což může vést k anémii.

Měď je nezbytná pro správnou maturaci a stabilizaci kolagenu a elastinu. Klíčovým enzymem je lisyloxidáza, cuproenzym katalyzující oxidativní deaminaci vybraných lysinových a hydroxylysinových zbytků kolagenu a elastinu. Vzniklé aldehydové deriváty následně umožňují tvorbu kovalentních příčných vazeb, které stabilizují extracelulární matrix. Deficit mědi narušuje integritu pojivové tkáně, cév, kostí a kůže. Dalšími funkčně důležitými cuproenzymy jsou dopamin- β -hydroxyláza (dopamin- β -monooxygenáza), která katalyzuje přeměnu dopaminu na noradrenalin, tyrozináza podílející se na klíčových počátečních reakcích syntézy melaninu, cytochrom c oxidáza nezbytná pro mitochondriální respiraci, a Cu/Zn-superoxiddismutáza (SOD1) zajišťující antioxidační ochranu.

Dietární měď a její absorpce

V potravě je zastoupena v širokém spektru potravin a její zdroje jsou nutričně poměrně různorodé. Mezi relativně bohaté zdroje patří zejména vnitřnosti, především játra, měkkýši, korýši, ořechy, semena, luštěniny a výrobky z kaka. K celkovému příjmu mohou významně přispívat také celozrnné obiloviny a některé druhy zeleniny. Konkrétní příklady obsahu mědi ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru uvádí tabulka 6.15.

Skutečná využitelnost mědi z potravy závisí nejen na jejím absolutním obsahu, ale také na složení potravinové matrice. Fytáty a některé další ligandy mohou snižovat absorpci mědi tvorbou komplexů v gastrointestinálním traktu, jejich význam je však u mědi méně výrazný a méně dobře kvantifikovaný než například u zinku. Technologické postupy, jako jsou namáčení, klíčení nebo fermentace, snižují obsah fytátů a mohou tím zvýšit dostupnost některých minerálních látek. Významným antagonistou mědi je nadměrný příjem zinku, který indukuje tvorbu metalothioneinu v enterocytech.

Obsah mědi v jednotlivých potravinách přirozeně kolísá podle geochemických podmínek půdy, složení krmiv, obsahu mědi ve vodě a podmínek živočišné produkce a technologického

zpracování potravin. Hodnoty uvedené v databázích složení potravin je proto nutné chápat jako orientační průměry, nikoli jako konstanty.

Tabulka 6.15: Potravinové zdroje mědi

Potravina	Měď (µg/100 g)	% AI –muži	% AI –ženy
Chléb pšeničný	110	6,88	8,46
Pšeniční rohlík	130	8,13	10,00
Parmská šunka	39	2,44	3,00
Vepřová šunka uzená	47	2,96	3,65
Vídeňský párek	46	2,84	3,50
Kapusta kadeřavá	60	3,75	4,62
Parmezán min 30 % tuku	860	53,75	66,15
Ementál 45 % tuku	208	13,00	16,00
Gouda 48 % tuku	40	2,49	3,06
Čedar min. 50 % tuku	50	3,13	3,85
Mléko	6,4	0,40	0,49
Jogurt bílý	12	0,77	0,95
Ovesné vločky	410	25,60	31,51
Pšeničná mouka typ 1050	246	15,36	18,90
Vejce (celé)	59	3,69	4,54
Losos	41	2,56	3,15
Hovězí svíčková	76	4,75	5,85
Vepřová panenka	84	5,23	6,44
Kuřecí prsa	26	1,64	2,02
Šproty syrové	48	3,00	3,69
Sardinky syrové	130	8,13	10,00
Mák	1661	103,81	127,77
Brokolice	66	4,13	5,08
Špenát	110	6,88	8,46
Fazole zelená, vařené	69	4,31	5,31
Cizrna, vařená	210	13,13	16,15
Čočka, vařená	220	13,75	16,92
Tofu	270	16,88	20,77
Sezamová semena	1656	103,50	127,38
Kešu ořechy	2060	128,75	158,46
Lískové ořechy	1600	100,00	123,08
Vlašské ořechy	1340	83,75	103,08

Tabulka uvádí obsah mědi ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z německé databáze složení potravin BLS. Pro hodnocení příjmu mědi stanovila EFSA hodnotu AI ve výši 1,6 mg/den pro dospělé muže a 1,3 mg/den pro dospělé ženy, protože nejsou k dispozici dostatečně spolehlivé biomarkery stavu mědi a dostupné bilanční studie neumožňují odvodit AR a následně PRI. Uvedené procentuální hodnoty vyjadřují orientační podíl této referenční hodnoty, který je pokryt konzumací 100 g dané potraviny. Hodnoty vztažené na 100 g slouží ke srovnání potravin a neodpovídají vždy běžné velikosti konzumované porce. Překročení 100 % AI proto samo o sobě neznamena nadměrný příjem nebo překročení horní bezpečné hranice.

Absorpce a transport mědi

Významnou interakcí ovlivňující absorpci mědi je antagonismus mezi mědí a zinkem. Nadměrný příjem zinku stimuluje v enterocytech syntézu metalothioneinu, který váže kovy prostřednictvím sulfhydrylových skupin. Metalothionein má vyšší afinitu k mědi než k zinku, a proto při vysokém příjmu zinku dochází k preferenčnímu zachycení mědi v enterocytech. Při fyziologické obměně střevní sliznice jsou tyto buňky odlučovány do střevního lumenu a měď

je ztrácena stolicí. Měď může ve střevním lumen vytvářet komplexy s aminokyselinami a dalšími nízkomolekulárními ligandy, které ovlivňují její rozpustnost a dostupnost pro absorpci. U některých Cu–aminokyselinových komplexů byla popsána zvýšená absorpce v experimentálních modelech, jejich význam pro absorpci mědi z běžné lidské stravy však není přesně kvantifikován. Fytáty mají na absorpci mědi obecně méně výrazný inhibiční účinek než u železa nebo zinku.

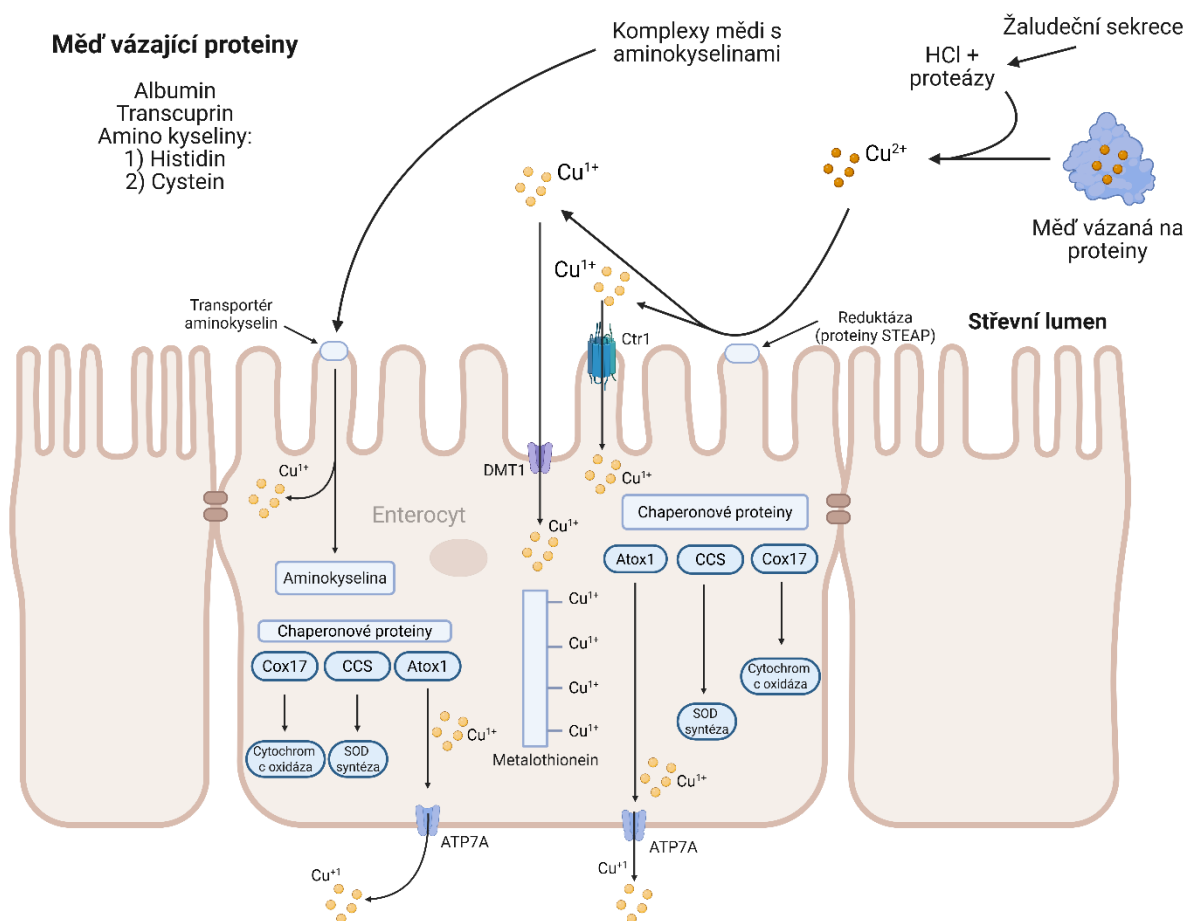
Menší část mědi může být absorbována již v žaludku, hlavním místem absorpce je však horní část tenkého střeva. Účinnost vstřebávání je inverzně závislá na příjmu a při běžném příjmu se absorbuje přibližně polovina přijaté mědi, přičemž frakční absorpce se při nízkém příjmu zvyšuje a při vysokém příjmu klesá. Po uvolnění mědi z potravinové matrice je Cu^{2+} před buněčným příjmem redukována na Cu^+ , pravděpodobně za účasti povrchových metaloreduktáz, mezi které patří proteiny rodiny STEAP. Na buněčném příjmu Cu^+ se významně podílí transportér CTR1 (SLC31A1), jehož lokalizace v enterocytech je dynamická a závisí na dostupnosti mědi. Alternativní transportní cesty pravděpodobně přispívají k absorpci také, jejich fyziologický význam však není zcela objasněn. DMT1 byl jako možný transportér mědi studován experimentálně, současné důkazy však nepodporují jeho významnou úlohu v běžné intestinální absorpci mědi.

Po vstupu do enterocyty je měď rychle vázána na specifické intracelulární chaperony a další ligandy, které ji směřují k cílovým proteinům a organelám (Obr. 6.9). Chaperon ATOX1 dopravuje měď k transportéru ATP7A, který zajišťuje její export z enterocyty do portální cirkulace. CCS dodává cytosolové Cu/Zn-superoxiddismutáze měď a COX17 se podílí na mitochondriální cestě dodávky mědi pro cytochrom-c oxidázu. Při nadbytku se část mědi váže na metalothionein, čímž se snižuje její dostupnost a podporuje její eliminace odloučenými enterocyty.

Z enterocytů je měď exportována do portální krve transportérem ATP7A a v portální cirkulaci se váže především na albumin a nízkomolekulární ligandy, včetně histidinu, a následně je transportována do jater. Jako další vazebný protein byl popsán také transkuprein, jeho přesný podíl na fyziologickém transportu mědi však není jednoznačně vymezen. V hepatocytech je měď využita pro syntézu cuproenzymů, prostřednictvím ATP7B začleňována do ceruloplazminu nebo vylučována do žluči. Ceruloplazmin představuje hlavní formu mědi v systémové cirkulaci a zároveň plní ferroxidázovou funkci nezbytnou pro metabolismus železa.

Homeostáza mědi je udržována především regulací jejího vylučování do žluči, které v hepatocytech zajišťuje transportér ATP7B. Při nadbytku mědi se ATP7B přesouvá směrem

k vezikulám a kanalikulárnímu pólu hepatocytu a podporuje biliární exkreci. Genetická porucha ATP7B vede k Wilsonově chorobě, při níž se měď nedostatečně vylučuje žlučí a hromadí se v játrech, mozku a dalších tkáních. Naopak porucha ATP7A vede k Menkesově chorobě, kdy je narušen export mědi z enterocytů a její distribuce do řady tkání, což vede k závažnému systémovému deficitu mědi.



Obrázek 6.9: Schéma absorpce a vnitrobuněčného transportu mědi v enterocyty

Schéma znázorňuje hlavní mechanismy absorpce a následného zpracování mědi v enterocyty. Měď se z potravinové matrice uvolňuje působením žaludeční kyseliny a proteáz a ve střevním lumen se může nacházet jako volný iont nebo v komplexech s aminokyselinami a dalšími ligandy. Iont Cu^{2+} je redukován na Cu^+ , přičemž na této redukci se mohou podílet membránové metaloreduktázy rodiny STEAP. Hlavní cestou apikálního příjmu Cu^+ je transportér CTR1. Doplnkově se mohou uplatnit také další méně specifické transportní mechanismy, včetně transportu komplexů mědi s aminokyselinami.

Po vstupu do enterocytu je Cu^+ vázána na intracelulární ligandy a chaperonové proteiny, které omezují výskyt volné redoxně aktivní mědi a směřují ji k jednotlivým buněčným cílům. ATOX1 předává měď transportéru ATP7A, který zajišťuje její bazolaterální export z enterocytu do portální cirkulace. CCS se podílí na dodávce mědi pro Cu/Zn-superoxiddismutázu a COX17 na transportu mědi k mitochondriálnímu systému cytochrom-c oxidázy. Při vyšší intracelulární koncentraci se část mědi váže na metalothionein, který se podílí na její vazbě a pufování.

Po exportu z enterocytu je měď v portální krvi transportována především ve vazbě na albumin a nízkomolekulární ligandy, zejména aminokyseliny, a směřuje do jater a dalších tkání. Nadměrný příjem zinku zvyšuje syntézu metalothioneinu v enterocytech. Vzhledem k vysoké afinitě metalothioneinu k mědi může být Cu zachycena ve střevních buňkách a následně ztracena při jejich odlučování, čímž se při dlouhodobě vysokém příjmu zinku snižuje její systémová dostupnost.

Metabolismus a funkce mědi

Po absorpci je měď transportována z enterocytů do portální krve a rychle transportována především do jater. Nově absorbovaná měď se v portální krvi váže na albumin a další plazmatické ligandy. Ve starší literatuře je jako součást tohoto výměnného poolu popisován také transkuprein, jeho přesný význam pro transport mědi u člověka však není jednoznačně vymezen. Vazba mědi na albumin je relativně krátkodobá a slouží především k rychlému transportu nově absorbované mědi do hepatocytů. V játrech je měď buď využita pro syntézu cuproenzymů, pufrována a vázána na intracelulární proteiny, vyloučena do žluči nebo zabudována do ceruloplazminu a uvolněna do systémové cirkulace.

Ceruloplazmin je hlavním měď obsahujícím proteinem systémové plazmy. Jedná se o α_2 -globulin, který váže většinu cirkulující mědi a současně plní významnou enzymatickou funkci. Za fyziologických podmínek je na ceruloplazmin vázána převážná část sérové mědi, podle současných analytických údajů přibližně 85 %. Menší část tvoří neceruloplazminový pool zahrnující albumin a nízkomolekulární ligandy. Normální koncentrace mědi v plazmě se obvykle pohybuje v rozmezí 0,7–1,4 mg/l, přičemž koncentrace ceruloplazminu závisí na použité laboratorní metodě, věku, pohlaví a fyziologickém stavu. Ceruloplazmin má významnou ferroxidázovou aktivitu a katalyzuje oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} , které se následně může vázat na transferin. Při nedostatku mědi je snížena aktivita Cu-dependentních ferroxidáz ceruloplazminu a hefaestinu, což narušuje export a mobilizaci železa z buněk a jeho následné využití pro erytropoézu. Deficit mědi může proto vést k anémii, která nemusí odpovídat typickému obrazu nedostatku železa.

Celkové množství mědi v těle dospělého člověka se odhaduje na přibližně 50–120 mg. Nejvyšší koncentrace se nacházejí v játrech, mozku, srdci a ledvinách. Vzhledem k velké hmotnosti kosterního svalstva a kostry je však značná část celkového tělesného poolu mědi přítomna právě v těchto tkáních. Relativní obsah mědi vztažený k tělesné hmotnosti je u kojenců a malých dětí vyšší než u dospělých, což souvisí s intenzivním růstem, vývojem nervové soustavy a potřebou vytvořit funkční zásoby mědi pro časné období života.

Hlavní cestou exkrece mědi je žluč. Biliární vylučování zajišťuje v hepatocytech transportér ATP7B a představuje klíčový mechanismus ochrany organismu před nadbytkem mědi. Močí se za fyziologických podmínek vylučuje přibližně 10–50 $\mu\text{g}/\text{den}$. Zvýšená močová exkrece mědi je klinicky významná zejména u Wilsonovy choroby. Při zvýšené intracelulární koncentraci je část mědi pufrována vazbou na metalothioneiny MT1 a MT2 a glutathion, což omezuje velikost labilního a potenciálně toxického poolu mědi.

Většina fyziologických funkcí mědi je zprostředkována její rolí kofaktoru v cuproenzymech. Cytochrom-c-oxidáza, komplex IV mitochondriálního dýchacího řetězce, obsahuje měď ve

svých redoxních centrech a katalyzuje konečnou redukci kyslíku na vodu. Její aktivita je nezbytná pro efektivní tvorbu ATP, zejména v energeticky náročných tkáních, jako jsou srdce, mozek a kosterní sval. Lysyloxidáza katalyzuje oxidační deaminaci vybraných lysinových a hydroxylysinových zbytků v kolagenu a elastinu a vytváří reaktivní aldehydové deriváty, které následně umožňují vznik příčných kovalentních vazeb, na nichž závisí pevnost a pružnost pojivových tkání, cévní stěny, kůže, kostí a chrupavek. Deficit mědi může proto vést k poruchám struktury kolagenu, zvýšené fragilitě cév a oslabení pojivové tkáně.

Měď je nezbytná také pro antioxidační ochranu. Cytosolová Cu/Zn-superoxiddismutáza (SOD1) katalyzuje dismutaci superoxidového aniontového radikálu na peroxid vodíku a kyslík. Vzniklý peroxid vodíku je následně odbouráván katalázou nebo selen-dependentní glutathionperoxidázou. Extracelulární superoxiddismutáza (SOD3) rovněž obsahuje měď i zinek a chrání extracelulární matrix, cévní stěnu a plicní tkáň před oxidačním poškozením. Mitochondriální superoxiddismutáza (SOD2) neobsahuje měď, protože jako kofaktor využívá mangan.

Měď se dále účastní metabolismu neurotransmiterů a biogenních aminů. Dopamin- β -hydroxyláza, cuproenzym závislý také na askorbátu jako donorovi elektronů, katalyzuje přeměnu dopaminu na noradrenalin. Diaminooxidáza se podílí na odbourávání histaminu zejména ve střevě, ledvinách a placentě. Jde rovněž o Cu-dependentní aminoxidázu, jejíž aktivní centrum obsahuje měď a topachinon (TPQ). Monoaminooxidázy sice odbourávají katecholaminy a serotonin, ale nejsou cuproenzymy, protože se jedná o flavoproteiny závislé na FAD. Tyrosináza, cuproenzym přítomný v melanocytech, katalyzuje klíčové reakce syntézy melaninu z tyrosinu a při deficitu mědi může klesnout její aktivita, což se projevuje sníženou pigmentací vlasů, kůže nebo očí. V nervové soustavě se měď uplatňuje prostřednictvím mitochondriální energetiky, metabolismu neurotransmiterů a procesů myelinizace, přičemž těžký deficit mědi může vést k neurologickým projevům a demyelinizaci.

Transportní proteiny a buněčná distribuce mědi

Nitrobuněčný transport mědi v hepatocytech, neuronech i dalších buňkách probíhá prostřednictvím přísně kontrolovaných transportérů a chaperonových proteinů. Měď vstupuje do buněk především prostřednictvím transportéru CTR1 (SLC31A1). Po vstupu do cytoplazmy je měď součástí přísně regulovaného intracelulárního poolu a je předávána chaperonovým a dalším vazebným proteinům, které zajišťují její distribuci k cílovým proteinům a organelám. Koncentrace labilní redoxně aktivní mědi je za fyziologických podmínek udržována velmi nízká, protože její nadbytek může podporovat tvorbu ROS a poškození buněčných struktur.

Mezi hlavní proteiny zajišťující intracelulární distribuci mědi patří chaperony CCS a ATOX1 a proteiny podílející se na distribuci mědi v mitochondriích, včetně COX17:

- CCS dopravuje měď k cytosolové Cu/Zn-superoxiddismutáze, kde je nezbytná pro maturaci a antioxidační funkci enzymu, (SOD1) a podílí se na její maturaci a aktivaci.
- ATOX1 přenáší měď k transportérům rodiny ATP7, přičemž v hepatocytech je hlavním cílem ATP7B, který zajišťuje zabudování mědi do ceruloplazminu v sekreční dráze a při nadbytku mědi její transport do žluči. Defekt ATP7B je příčinou Wilsonovy choroby, při níž se měď hromadí zejména v játrech, mozku a dalších tkáních. ATP7A se uplatňuje ve většině ostatních tkání a má významnou úlohu také v distribuci mědi v nervovém systému a jejím přenosu přes bariérová rozhraní mezi krví a centrálním nervovým systémem. Závažná porucha funkce ATP7A vede k Menkesově chorobě, charakterizované systémovým nedostatkem mědi a výrazným neurologickým postižením.
- COX17 se podílí na distribuci mědi v mitochondriálním mezimembránovém prostoru a na jejím předávání proteinům potřebným pro sestavení měď obsahujících center cytochrom-c-oxidázy. Ve spolupráci s proteiny SCO1, SCO2, COA6 a COX11 tak přispívá k maturaci cytochrom-c-oxidázy, komplexu IV mitochondriálního dýchacího řetězce, který je nezbytný pro oxidativní fosforylaci a tvorbu ATP.

Tato síť transportérů, chaperonů a dalších vazebných proteinů udržuje koncentraci labilní mědi v cytoplazmě velmi nízkou a současně zajišťuje její distribuci do cílových proteinů a buněčných kompartmentů. Přebytková měď, která není okamžitě využita nebo exportována, může být vázána na metalothionein, nízkomolekulární protein bohatý na cysteinové zbytky, který váže měď s vysokou afinitou a přispívá k puffrování jejího nadbytku a omezení toxicity.

Doporučený příjem mědi

Stanovení referenčních hodnot příjmu mědi se v evropském systému liší od přístupu uplatňovaného u jiných minerálních látek. Vědecký panel EFSA pro výživu a alergen (NDA) dospěl k závěru, že dostupná vědecká data neumožňují spolehlivě odvodit AR ani PRI, a to především z důvodu absence validovaných biomarkerů nutričního stavu mědi a metodologických omezení bilančních studií. EFSA proto stanovila AI pro jednotlivé věkové skupiny od 7 měsíců věku, přičemž vycházela především z průměrných pozorovaných příjmů

v evropských zemích a z toho, že v evropské populaci nejsou patrné projevy zjevného deficitu mědi. Výsledky bilančních studií byly použity jako podpůrné údaje.

Pro dospělé muže (≥ 18 let) EFSA stanovila AI na 1,6 mg/den; pro dospělé ženy stejné věkové kategorie na 1,3 mg/den. Pro těhotné a kojící ženy činí AI 1,5 mg/den. V těhotenství odpovídá zvýšení o 0,2 mg/den potřebám souvisejícím s ukládáním mědi v plodu a placentě a se zohledněním následných potřeb při laktaci; během kojení má toto zvýšení částečně kompenzovat měď vylučovanou do mateřského mléka. Pro adolescenty ve věku 10 až 17 let jsou hodnoty AI definovány na 1,3 mg/den pro chlapce a 1,1 mg/den pro dívky; pro děti ve věku 3 až 9 let platí AI 1,0 mg/den a pro nejmenší děti od 1 do 2 let činí AI 0,7 mg/den. Pro kojence ve věku 7–11 měsíců stanovila EFSA AI na 0,4 mg/den.

Pro dospělé stanovil Vědecký výbor pro potraviny (SCF) v roce 2003 UL 5 mg/den; tato hodnota je nadále uváděna v přehledu UL používaném EFSA. UL nebyl stanoven pro těhotné a kojící ženy z důvodu nedostatečného množství vhodných dat. Původní UL vycházel z jaterní toxicity jako kritického účinku a z NOAEL 10 mg/den, na který byl aplikován faktor nejistoty 2. Pro srovnání, americký Institut medicíny (IOM) stanovil UL pro dospělé na vyšší hodnotu 10 mg/den. Rozdíl oproti evropské hodnotě vyplývá z odlišného způsobu hodnocení dostupných údajů a z aplikace faktorů nejistoty při odvozování horního limitu. V roce 2023 EFSA v rámci harmonizovaného hodnocení zdravotně založených referenčních hodnot pro měď stanovila ADI na 0,07 mg/kg tělesné hmotnosti za den, což odpovídá přibližně 5 mg/den u dospělého člověka o hmotnosti 70 kg. Nová hodnota nahradila předchozí ADI 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti za den používanou při hodnocení mědi jako účinné látky v přípravcích na ochranu rostlin. ADI byl odvozen s ohledem na celkovou expozici mědi ze všech zdrojů a jako klíčový časný ukazatel potenciální toxicity byla použita retence mědi v játrech.

Průměrné příjmy mědi u dospělých v evropských populačních šetřeních, z nichž EFSA vycházela při stanovení AI, se pohybovaly přibližně v rozmezí 1,15–2,07 mg/den. Tyto hodnoty se pohybují v rozsahu, který EFSA použila jako jeden z hlavních podkladů pro stanovení AI.

Deficit mědi

Ačkoliv je u zdravých dospělých osob s pestrá stravou klinicky zjevný deficit mědi vzácný, existují specifické klinické stavy a rizikové skupiny, u nichž se nedostatek tohoto prvku může projevit klinicky významně. Deficit byl popsán zejména u předčasně narozených dětí, které mají omezené jaterní zásoby vytvořené v prenatálním období, dále u kojenců s malnutrií a u dětí se syndromem krátkého střeva, zejména při nedostatečném přívodu mědi enterální nebo parenterální výživou nebo při zvýšených gastrointestinálních ztrátách.

U závažného deficitu mědi v kojeneckém a dětském věku byly popsány osteopenie, metafyzární změny, zvýšená křehkost kostí a patologické zlomeniny, které mohou klinicky připomínat některé projevy osteogenesis imperfecta. Patofyziologickým podkladem je snížená aktivita lisyloxydázy, cuproenzymu nezbytného pro tvorbu intermolekulárních příčných vazeb v kolagenu a elastinu. Při deficitu mědi je proto narušena mechanická pevnost kostní matrix i ostatních pojivových tkání.

Další skupinu ohroženou deficitem mědi tvoří pacienti s malabsorpčními syndromy, zejména s celiakií, ale také s dalšími onemocněními spojenými s chronickou malabsorpcí nebo rozsáhlejší resekcí tenkého střeva. Relativně častým a klinicky závažným problémem je deficit mědi po gastrickém bypassu metodou Roux-en-Y. Potrava je vedena mimo většinu žaludku, duodenum a část proximálního jejunu, tedy oblasti významné pro absorpci mědi. Laboratorní nález snížené koncentrace sérové mědi a ceruloplazminu může předcházet plně vyjádřeným klinickým příznakům, což zdůrazňuje potřebu pravidelného monitorování u těchto pacientů.

U dospělých se deficit mědi může rozvinout rovněž při dlouhodobé parenterální výživě bez adekvátní suplementace nebo při chronickém užívání vysokých dávek zinku. Nadbytek zinku indukuje v enterocytech syntézu metalothioneinu, který váže měď s podstatně vyšší afinitou než zinek. Takto navázaná měď zůstává sekvestrována uvnitř enterocytů a je ztracena při jejich fyziologickém odlučování do střevního lumenu, čímž se snižuje množství mědi exportované z enterocytů do portální cirkulace.

Klinicky se deficit mědi u dospělých projevuje zejména hematologickými a neurologickými poruchami. Z hematologických projevů jsou typické anémie a neutropenie, vzácněji pancytopenie. Anémie může být mikrocytární, normocytární i makrocytární a může být refrakterní k samotné suplementaci železem. K rozvoji anémie přispívá snížená aktivita měď-dependentních ferroxidáz ceruloplazminu a hefaestinu, které se podílejí na oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} a na mobilizaci a exportu železa z buněk. Při jejich nedostatečné aktivitě je narušena dostupnost železa pro erytropoézu. Na hematologických projevech deficitu mědi se však pravděpodobně podílejí i další mechanismy související s poruchou hematopoézy.

Neurologickým projevem deficitu mědi je myeloneuropatie, klinicky připomínající subakutní kombinovanou degeneraci míchy při deficitu vitamínu B_{12} . Projevuje se parestéziemi, poruchami hlubokého citu, ataxií, poruchami chůze, spasticitou a slabostí dolních končetin. Patogeneze neurologického poškození není zcela objasněna. Pravděpodobně se na ní podílí porucha funkce několika cuproenzymů a následné změny mitochondriální energetiky, oxidačně-redukční homeostázy a udržování myelinu; mezi zvažované mechanismy patří také snížená aktivita cytochrom-c-oxidázy. Neurologické postižení může být při pozdním záchytu

jen částečně reverzibilní, proto je včasná diagnostika deficitu mědi zvláště důležitá u pacientů po bariatrických výkonech, při dlouhodobé suplementaci zinkem a u osob s nevysvětlitelnou anémií a neutropenií.

Patofyziologické důsledky deficitu mědi jsou dobře dokumentovány v animálních modelech. U zvířat krmených dietou chudou na měď byly popsány srdeční abnormality, hypertrofie myokardu, změny elektrokardiogramu, zvýšená fragilita cévní stěny a poruchy metabolismu lipidů i glukózy. Přenos těchto poznatků na člověka je však omezený a klinický význam mírného nutričního deficitu mědi při vzniku kardiovaskulárních onemocnění není jednoznačně prokázán. Experimentální data přesto dobře dokumentují význam mědi pro mitochondriální energetiku, antioxidační systémy a strukturální integritu pojivové tkáně.

Nutriční a genetické aspekty metabolismu mědi a jejich klinické projevy

V posledních desetiletích se diskutuje, zda může marginální deficit mědi přispívat k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Tato otázka zůstává otevřená také vzhledem k nejistotám při stanovení optimálního příjmu a hodnocení nutričního stavu mědi. Starší americké doporučení z roku 1989 uvádělo odhadovaný bezpečný a adekvátní denní příjem 1,5–3,0 mg, zatímco současná americká RDA činí 900 µg/den a evropská AI 1,6 mg/den pro muže a 1,3 mg/den pro ženy.

Identifikace mírného, subklinického deficitu mědi v populaci je metodicky obtížná z několika důvodů. Stanovení skutečného příjmu mědi je zatíženo nejistotou související s variabilním obsahem mědi v potravinách a s neúplným zohledněním některých zdrojů, včetně pitné vody. Zároveň dosud není k dispozici dostatečně citlivý a specifický biochemický marker časného deficitu. Ceruloplazmin je jako ukazatel stavu mědi využitelný u těžších stavů, avšak pro spolehlivou detekci marginálního nedostatku není dostatečně citlivý — jeho plazmatická koncentrace je ovlivněna také zánětem, hormonálním stavem a dalšími faktory nesouvisejícími přímo se zásobením mědí.

Poznatky z experimentálních modelů u zvířat ukazují, že výrazný deficit mědi může vést k závažným kardiovaskulárním změnám. U zvířat krmených dietou chudou na měď byly popsány hypertrofie myokardu, abnormální nálezy na elektrokardiogramu a zvýšení hladin cholesterolu, triacylglycerolů i glukózy v krvi. Charakteristickým nálezem v experimentálních modelech jsou zvýšená mitochondriální biogeneze a současně strukturální abnormality mitochondrií v myokardu. Deficit mědi snižuje aktivitu cytochrom-c-oxidázy a ovlivňuje i další složky oxidativní fosforylace. Současně byla popsána zvýšená exprese PGC-1α a dalších

regulátorů mitochondriální biogeneze, což může představovat adaptační odpověď na poruchu funkce mitochondrií.

Přes tyto nálezy u zvířat nebyla u lidí dosud prokázána jednoznačná kauzální souvislost mezi běžným dietárním deficitem mědi a vznikem srdečních chorob. Výsledky observačních studií hodnotících příjem nebo stav mědi ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku jsou nekonzistentní a intervenční studie neposkytují dostatečné důkazy, že zvýšení příjmu mědi snižuje kardiovaskulární riziko. U člověka je proto vhodnější chápat měď jako prvek nezbytný pro mitochondriální energetiku, metabolismus železa, antioxidační ochranu a integritu pojivových tkání, nikoliv jako samostatně prokázaný preventivní faktor kardiovaskulárních onemocnění.

Současně je nutné zohlednit i opačné riziko spojené s nadbytkem mědi. Redoxně aktivní ionty mědi mohou za experimentálních podmínek katalyzovat oxidativní modifikaci LDL, a model oxidace LDL pomocí Cu^{2+} se proto běžně používá v experimentálních studiích. Za fyziologických podmínek je však měď v organismu pevně vázána na transportní a vazebné proteiny, takže výsledky těchto pokusů nelze jednoduše převádět na reálné dietární podmínky. Není prokázáno, že běžný vyšší dietární příjem mědi v rámci fyziologického rozmezí podporuje oxidaci LDL nebo progresi aterosklerózy u člověka.

Nejsilnější důkazy o klinickém významu narušené homeostázy mědi u lidí poskytují dvě klasické dědičné choroby, **Menkesova choroba** a **Wilsonova choroba**, které názorně ilustrují klíčovou roli P-typ ATPáz v transportu mědi, její distribuci mezi tkáněmi a ochraně organismu před deficitem nebo toxicitou.

Menkesova choroba, označovaná také jako kinky hair disease, je vzácná X-vázaná genetická porucha způsobená patogenními variantami genu ATP7A. Protein ATP7A zajišťuje transport mědi přes buněčné membrány a její distribuci k měď-dependentním proteinům. V enterocytech se podílí na bazolaterálním exportu absorbované mědi. Porucha jeho funkce proto vede k retenci mědi ve střevní sliznici a k nedostatečnému zásobení řady dalších tkání, zejména centrálního nervového systému. Výsledkem je těžký systémový deficit mědi navzdory adekvátnímu dietárnímu příjmu.

Klinicky se Menkesova choroba projevuje již v kojeneckém věku, zpravidla okolo druhého až třetího měsíce života. Typické jsou poruchy růstu, svalová hypotonie, progresivní neurodegenerace, záchvaty, poruchy pojivové tkáně a charakteristické změny vlasů ve formě pili torti — vlasů světlých, křehkých, řídkých a zkroucených. Defekty cév, kostí a kůže jsou důsledkem snížené aktivity lisyloxydázy a dalších cuproenzymů závislých na dostupnosti mědi. Anémie a neutropenie, typické pro získaný nutriční deficit mědi, u Menkesovy choroby nebývají dominantním projevem. Velmi časně zahájená subkutánní léčba měďnatým

histidinátem může u části pacientů zlepšit přežití a neurologický vývoj, přičemž odpověď závisí mimo jiné na konkrétní patogenní variantě ATP7A a zachované reziduální funkci proteinu. Nejlepší výsledky jsou popisovány již v prvních týdnech života při zahájení léčby. U klasických těžkých forem však může závažné neurologické postižení přetrvávat i přes léčbu.

Wilsonova choroba představuje opačný extrém porušené homeostázy mědi. Jde o autosomálně recesivní onemocnění způsobené bialelickými patogenními variantami genu ATP7B na chromozomu 13. Protein ATP7B v hepatocytech je nezbytný pro zabudování mědi do ceruloplazminu a pro vylučování přebytečné mědi do žluči. Při jeho dysfunkci se měď hromadí v játrech, postupně poškozuje hepatocyty a způsobuje jaterní dysfunkci, která může vyústit v cirhózu nebo akutní jaterní selhání.

Při progresivním hromadění mědi v játrech se zvyšuje také neceruloplazminová, labilnější frakce mědi v cirkulaci, která přispívá k jejímu ukládání a toxicitě v dalších orgánech, zejména v mozku, rohovce a ledvinách. Neurologické projevy zahrnují třes, dysartrii, poruchy koordinace, dystonii, parkinsonský syndrom a poruchy chůze. Časté jsou rovněž psychiatrické příznaky, jako jsou změny osobnosti, deprese, podrážděnost nebo kognitivní poruchy. Typickým klinickým znakem jsou Kayser-Fleischerovy prstence – hnědozelená depozita mědi v Descemetově membráně rohovky. Renální postižení může zahrnovat nefrolitiazu a proximální tubulární dysfunkci. V těžších případech může být přítomen obraz Fanconiho syndromu s aminoacidurií, glykosurií, fosfaturií a poruchou acidobazické rovnováhy.

Léčba Wilsonovy choroby je celoživotní a jejím cílem je snížit toxickou zátěž mědi a zabránit její další akumulaci. Používají se chelatační léčiva D-penicilamin a trientin, která podporují mobilizaci mědi a její vylučování močí, a soli zinku, které snižují absorpci mědi ve střevě. Zinek indukuje v enterocytech syntézu metalothioneinu, který váže měď a omezuje její export do portální cirkulace; navázaná měď je následně odstraněna při fyziologickém odlučování enterocytů. Podle současných doporučení jsou chelátory preferovanou léčbou u pacientů s významným jaterním postižením. U asymptomatických pacientů bez významného jaterního postižení lze použít zinek nebo chelatační léčbu a zinek se rovněž uplatňuje v dlouhodobé udržovací terapii po dosažení kontroly onemocnění. U neurologických forem lze podle klinické situace použít zinek i chelátory. Při Wilsonově akutním jaterním selhání může být nezbytná transplantace jater.

6.2.5. Selen

Selen vzbudil celosvětovou pozornost jako esenciální mikroprvek, jehož závažný nedostatek je úzce spojen s Keshanovou chorobou, endemickou kardiomyopatií poprvé popsanou v roce

1935 v severovýchodní Číně, která postihovala především děti a ženy v reprodukčním věku. Nízký příjem selenu je považován za významný etiologický faktor tohoto onemocnění, pravděpodobně však není jeho jedinou příčinou. Pozornost se později zaměřila také na možný vztah mezi hladinou selenu a rizikem nádorových onemocnění. Přestože některé observační studie naznačily inverzní asociace, randomizované intervenční studie neprokázaly, že suplementace selenem snižuje celkové riziko nádorových onemocnění.

Mezi nejznámější biologické funkce selenu patří jeho úloha v antioxidačních a redoxních systémech organismu. Selen je ve formě aminokyseliny selenocysteinu součástí aktivního centra několika glutathionperoxidáz. U člověka obsahují selenocystein GPX1, GPX2, GPX3, GPX4 a GPX6, zatímco GPX5, GPX7 a GPX8 obsahují v odpovídajících místech cystein. Selen-dependentní glutathionperoxidázy katalyzují redukci peroxidu vodíku a organických hydroperoxidů a podílejí se tak na ochraně buněk před oxidačním poškozením. GPX4 má zvláštní význam při redukci fosfolipidových hydroperoxidů v biologických membránách.

Současně přibývá poznatků o dalších selenoproteinech a jejich specifických funkcích v jednotlivých tkáních. Významnou roli hrají jodtyronindejodázy DIO1, DIO2 a DIO3, které regulují aktivaci a inaktivaci hormonů štítné žlázy. DIO1 a DIO2 se podílejí na přeměně tyroxinu (T_4) na biologicky aktivní trijodtyronin (T_3), zatímco DIO3 katalyzuje inaktivaci T_4 na reverzní T_3 (rT_3) a T_3 na 3,3'-dijodtyronin (T_2). Thioredoxinreduktázy se podílejí na udržování buněčné redoxní homeostázy a regulaci redoxně citlivých signálních drah. Za využití NADPH redukují oxidovaný thioredoxin, který následně poskytuje redukční ekvivalenty řadě enzymů a dalších cílových proteinů. Savčí thioredoxinreduktázy mají zároveň širší substrátovou specifitu a mohou přímo redukovat i některé další nízkomolekulární a proteinové substráty.

Dietární zdroje selenu

Podobně jako u jiných stopových prvků je obsah selenu v potravinách výrazně závislý na geologických podmínkách, zejména na množství selenu v půdě, na níž byly plodiny pěstovány nebo kde se pásla hospodářská zvířata. Dostupnost selenu pro rostliny ovlivňuje také pH půdy, její redoxní stav, obsah organické hmoty a přítomnost konkurenčních iontů, například síranů. V kyselých nebo silně redukčních půdách může být selen vázán ve formách méně dostupných pro rostliny, což snižuje jeho vstup do potravního řetězce.

V populacích odkázaných převážně na lokální potraviny z oblastí s výrazně nízkým nebo naopak vysokým obsahem selenu v půdě může vzniknout riziko deficitu nebo toxicity. V populacích s geograficky různorodým zásobováním potravinami může být vazba mezi

lokálním obsahem selenu v půdě a celkovým dietárním příjmem méně těsná, protože část potravin pochází z oblastí s odlišným obsahem selenu v půdě.

Mezi významné dietární zdroje selenu patří ryby a další mořské produkty, maso a vnitřnosti, vejce, mléčné výrobky a obiloviny a výrobky z nich. Obsah selenu v rostlinných potravinách kolísá nejvíce, protože výrazně závisí na jeho množství, chemické formě a biologické dostupnosti v půdě. U živočišných produktů je obsah selenu významně ovlivněn jeho množstvím a chemickou formou v krmivu. Suplementace krmiv selenem proto může zvyšovat jeho koncentraci v mase, mléce a vejcích, přičemž míra ukládání závisí také na použité formě selenu.

Specifickým a extrémně bohatým zdrojem selenu jsou para ořechy. Jejich obsah selenu může velmi výrazně kolísat podle geografického původu a koncentrace selenu v půdě, přičemž značné rozdíly byly zaznamenány nejen mezi oblastmi původu, ale také mezi jednotlivými ořechy v jedné šarži. EFSA uvádí průměrné koncentrace přibližně 5–72 µg/g sušiny a v některých případech byly popsány hodnoty až kolem 400 µg selenu v jednom ořechu. I relativně malá porce para ořechů může významně přispět k dennímu příjmu selenu a při pravidelné konzumaci může vést k překročení tolerovatelného horního limitu příjmu.

Absorpce selenu

Selen se v gastrointestinálním traktu vstřebává relativně účinně, přičemž míra absorpce závisí především na jeho chemické formě. V potravě se vyskytuje zejména v organicky vázaných formách, především jako selenomethionin a selenocystein, zatímco v doplňcích stravy a některých fortifikovaných produktech se mohou uplatňovat také anorganické formy, zejména seleničitan (SeO_3)²⁻ a selenan (SeO_4)²⁻.

Selenomethionin je analog sírné aminokyseliny methioninu, v němž je atom síry nahrazen atomem selenu. Tato záměna je možná díky chemické podobnosti síry a selenu. Selenomethionin využívá pro vstup do enterocytů transportní systémy aminokyselin společné nebo podobné transportním systémům využívaným methioninem. Jeho absorpce je vysoká a v humánních studiích se obvykle pohybuje přibližně kolem 90 % nebo výše. Po absorpci může být nespecificky zabudován do tělesných proteinů místo methioninu, čímž vytváří nespecifický tělesný pool selenu v organismu.

Absorpce selenu probíhá převážně v tenkém střevě a její mechanismus závisí na jeho chemické formě. Selenomethionin a další selenoaminokyseliny využívají transportní systémy aminokyselin. Seleničitan je absorbován převážně pasivním, Na^+ -nezávislým mechanismem, zatímco selenan využívá transportní mechanismy společné se síranem, jejichž součástí může

být Na^+ -dependentní transport. Většina rozpustných forem selenu se u člověka absorbuje relativně účinně, přibližně v rozmezí 50–90 %, přičemž selenomethionin a selenan patří mezi nejlépe absorbované formy. V enterocytech může být seleničitan redukován glutathionem nebo jinými thiolovými sloučeninami na selenid, který představuje centrální metabolický intermediát. Ze selenidu vzniká selenofosfát, který poskytuje selen pro biosyntézu selenocysteinu a jeho následné specifické zabudování do selenoproteinů.

Na rozdíl od některých jiných stopových prvků nebyl u selenu popsán přísný regulační mechanismus střevní absorpce reagující na aktuální zásoby organismu. Homeostáza selenu je proto řízena především jeho metabolismem, zabudováváním do selenoproteinů a vylučováním. Klíčovou cestou eliminace je renální exkrece, která se zvyšuje při nadbytku selenu. Při běžném příjmu se selen vylučuje močí především ve formě selenosacharidů a dalších metabolitů. Se zvyšujícím se příjmem se zvyšuje renální exkrece a při velmi vysoké expozici se uplatňuje také tvorba těkavého dimethylselenidu vylučovaného dechem, který přispívá k charakteristickému česnekovému zápachu při selenóze.

Po absorpci přecházejí jednotlivé formy selenu portální krví do jater, kde jsou dále metabolizovány a odkud je selen distribuován do dalších tkání. Selenomethionin může vstupovat do cirkulace v nezměněné podobě, zatímco seleničitan je ve významné míře metabolizován již v enterocytech a játrech. Hlavním transportním proteinem selenu v plazmě je selenoprotein P, glykoprotein syntetizovaný převážně v játrech, který obsahuje až 10 zbytků selenocysteinu a zajišťuje přibližně 50–60 % selenu přítomného v plazmě u osob s dostatečným stavem selenu. Příjem SELENOP do buněk je zprostředkován specifickými receptory. Významný je zejména receptor LRP8/ApoER2, který se podílí na zásobování mozku a varlat selenem, zatímco v proximálních tubulech ledvin se na zpětném vychytávání SELENOP podílí LRP2/megalin. Experimentální modely ukazují, že systém SELENOP–LRP8 pomáhá při nízkém příjmu selenu přednostně zachovávat jeho dostupnost pro mozek a varlata.

Metabolismus a funkce selenu

Po absorpci je selen metabolicky zpracován podle chemické formy, v níž byl přijat. Selenomethionin může být nespecificky zabudován do tělesných proteinů místo methioninu, čímž vytváří nespecifický tělesný pool selenu, který může být při proteolýze znovu mobilizován. Pro specifickou syntézu selenoproteinů je selen z různých metabolických zdrojů převáděn na selenid (HSe^-), který představuje centrální metabolický intermediát. Ze selenidu vzniká selenofosfát využívaný při syntéze selenocysteinu přímo na specifické tRNA; selenocystein je následně kotranslačně zabudováván do selenoproteinů.

Klíčovou transportní formou selenu v plazmě je selenoprotein P (SELENOP). Jeho hlavním místem syntézy jsou játra, která jsou také hlavním zdrojem cirkulujícího SELENOP. Tento protein slouží jako transportní forma selenu, vykazuje také redoxní aktivitu a je zásadní pro udržování selenové homeostázy v některých tkáních, zejména v mozku a varlatech, kde prostřednictvím receptoru LRP8/ApoER2 významně přispívá k zachování dostupnosti selenu při jeho nízkém příjmu.

Anorganické formy selenu, například seleničitan, jsou po absorpci redukovány a metabolicky převedeny na selenid, který vstupuje do syntézy selenocysteinu. Selenid je prostřednictvím selenofosfátu využit k syntéze selenocysteinyl-tRNA, z níž je selenocystein kotranslačně zabudován do selenoproteinů, mezi něž patří glutathionperoxidázy, thioredoxinreduktázy a jodtyronindejodázy. Glutathionperoxidázy proto není vhodné označovat jako metaloenzymy, ale přesněji jako selenoenzymy.

Vylučování selenu probíhá především močí, přičemž ledviny představují hlavní regulační orgán selenové homeostázy. Při vyšším příjmu se renální exkrece adaptivně zvyšuje. Část selenu se ztrácí také stolicí, zejména ve formě nevstřebaného selenu a endogenního selenu pocházejícího z gastrointestinálních sekretů a odloučených buněk střevního epitelu. Fekální exkrece není považována za hlavní mechanismus regulace celotělové homeostázy selenu. Při toxických dávkách vznikají také těkavé methylované sloučeniny selenu, například dimethylselenid, které jsou vylučovány dechem a mohou být zodpovědné za typický česnekový zápach dechu.

Významná část fyziologického účinku selenu je zprostředkována enzymovou rodinou glutathionperoxidáz (GPx). U člověka patří mezi selen-dependentní izoformy GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 a GPx6, které se liší tkáňovou distribucí, substrátovou specifitou i fyziologickým redukčním systémem. GPx1 a GPx2 redukují zejména peroxid vodíku a nízkomolekulární organické hydroperoxidy za využití glutathionu, zatímco GPx4 je schopna přímo redukovat komplexní fosfolipidové a cholesterolové hydroperoxidy v biologických membránách. GPx1 je ubiquitárně exprimována v cytosolu a mitochondriích mnoha tkání a vysokou aktivitu vykazuje mimo jiné v játrech, ledvinách a erytrocytech, GPx4 se vyznačuje schopností redukovat membránově vázané fosfolipidové hydroperoxidy a má zásadní význam také pro spermatogenezi a funkci mužských zárodečných buněk, GPx2 je lokalizována převážně v epitelu gastrointestinálního traktu a GPx3 je extracelulární izoforma produkovaná významně v ledvinách a sekretovaná do plazmy, kde představuje přibližně 10–25 % celkového plazmatického selenu. GPx6 je u člověka exprimována zejména v čichovém epitelu a její fyziologická funkce zůstává méně objasněná.

Glutathionperoxidázy jsou důležité zejména v buňkách vystavených vysoké oxidační zátěži. Ve fagocytujících buňkách, jako jsou neutrofily a makrofágy, se podílejí na regulaci intracelulární redoxní rovnováhy a omezování poškození vlastních buněčných struktur vznikajícího v souvislosti s tvorbou ROS během respiračního vzplanutí. V erytrocytech chrání membrány před oxidativním poškozením a pomáhají předcházet hemolýze. V trombocytech mohou ovlivňovat rovnováhu mezi lipidovými peroxidy, eikosanoidovou signalizací a agregací destiček, přestože je nutné přímé klinické závěry o prevenci trombózy formulovat s opatrností.

Další významnou skupinou selenoenzymů jsou thioredoxinreduktázy. Cytosolová forma se označuje jako TrxR1 (TXNRD1), mitochondriální TrxR2 (TXNRD2) a třetí izoforma TrxR3, označovaná také jako TGR (thioredoxin-glutathione reductase), je výrazně zastoupena zejména ve varlatech. Tyto enzymy obnovují redukovanou formu thioredoxinu a podílejí se na udržování buněčného redoxního prostředí, regulaci redoxně citlivých signálních drah a zásobování dalších redukčních reakcí elektrony prostřednictvím thioredoxinového systému. Mechanisticky thioredoxinreduktázy přenášejí redukční ekvivalenty z NADPH prostřednictvím vázaného FAD na vlastní redoxní centra enzymu a následně především na oxidovaný thioredoxin. Redukovaný thioredoxin pak předává elektrony řadě cílových proteinů, včetně peroxiredoxinů a ribonukleotidreduktázy, a podílí se na redoxní regulaci transkripčních a signálních proteinů.

Selen je rovněž nezbytnou součástí jodotyroninových dejodáz. Všechny tři známé typy, DIO1, DIO2 a DIO3, jsou selenoproteiny obsahující selenocystein v aktivním místě. DIO1, exprimovaná především v játrech, ledvinách a štítné žláze, se podílí na aktivaci i inaktivaci tyreoidálních hormonů a na jejich systémovém metabolismu. DIO2 katalyzuje přeměnu T_4 na T_3 a je významná pro lokální dostupnost T_3 například v mozku, hypofýze, hnědé tukové tkáni a kosterním svalu; současně může významně přispívat také k tvorbě cirkulujícího T_3 . DIO3 naopak katalyzuje inaktivaci T_4 na reverzní T_3 a T_3 na T_2 . Při závažném nedostatku selenu může aktivita dejodáz v některých tkáních klesat a ovlivnit metabolismus tyreoidálních hormonů. Odpověď je však tkáňově specifická a organismus při nedostatku selenu přednostně zachovává selenoproteiny ve štítné žláze, mozku a dalších funkčně významných tkáních. U člověka proto mírný deficit selenu nemusí vést k jednoznačně měřitelným změnám koncentrací tyreoidálních hormonů.

Selenoprotein W, dnes označovaný jako SELENOW, je malý selenoprotein hojně zastoupený zejména ve svalové tkáni. U hospodářských zvířat se deficit selenu a vitamínu E spojuje s tzv. onemocněním bílých svalů, tedy nutriční svalovou dystrofií. SELENOW byl historicky identifikován v souvislosti s onemocněním bílých svalů a jeho exprese je při selenovém deficitu výrazně ovlivněna. Přímá kauzální role SELENOW v tomto onemocnění

však není jednoznačně prokázána a jeho fyziologické funkce u člověka, včetně úlohy v redoxní regulaci a svalové homeostáze, nejsou dosud plně objasněny.

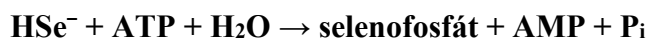
Začlenění selenu do proteinů

Selenoproteiny se od běžných metaloproteinů zásadně liší mechanismem svého vzniku. Zatímco u většiny metaloproteinů jsou kovové ionty do struktury proteinu vázány až po ukončení translace, u selenoproteinů je selen zabudován přímo do rostoucího polypeptidového řetězce během translace. Selen je do selenoproteinů zabudováván ve formě selenocysteinu (Sec), který je označován jako 21. geneticky kódovaná proteinogenní aminokyselina.

Začlenění selenocysteinu je mimořádně přesně řízený proces, protože využívá kodon UGA, který za běžných okolností slouží jako terminační kodon. V mRNA selenoproteinů může být UGA za přítomnosti specifických cis-regulačních struktur a translačních faktorů předefinován z terminačního signálu na místo vkládání selenocysteinu.

Pro tento proces je nezbytná součinnost několika specializovaných molekulárních komponent:

- Selenofosfát syntetáza 2 (SEPHS2) katalyzuje tvorbu selenofosfátu, který slouží jako aktivovaný donor selenu při biosyntéze selenocysteinu. U člověka existují homologní proteiny SEPHS1 a SEPHS2, avšak vlastní selenofosfát syntetázovou aktivitu má SEPHS2. Zjednodušeně lze reakci zapsat jako:



Selenofosfát pak slouží jako donor selenu při syntéze selenocysteinu.

- Selenocystein-specifická tRNA, tRNA^{Sec}, je specializovaná přenašečová RNA určená pro kotranslační vložení selenocysteinu. Na rozdíl od většiny proteinogenních aminokyselin však neexistuje samostatná selenocystein-tRNA syntetáza, která by na tRNA^{Sec} přímo navázala hotový selenocystein. Selenocystein se místo toho syntetizuje přímo na této tRNA.
- Nejprve je na tRNA^{Sec} navázán běžný serin, čímž vzniká seryl-tRNA^{Sec}. Tento krok zajišťuje seryl-tRNA syntetáza.
- U eukaryot, včetně člověka, následuje nezbytný mezikrok — enzym PSTK (O-phosphoseryl-tRNA kinase) fosforyluje serin navázaný na tRNA^{Sec}, čímž vzniká O-fosfoseryl-tRNA^{Sec}.
- Následně O-fosfoseryl-tRNA:selenocysteinylyl-tRNA syntáza (SepSecS; SEPSECS), enzym závislý na pyridoxalfosfátu (PLP), využije selenofosfát jako donor selenu a

převeďte Sep-tRNA^{Sec} na Sec-tRNA^{Sec}. Tato dvoustupňová přeměna Ser-tRNA^{Sec} přes Sep-tRNA^{Sec} je charakteristická pro eukaryota a archea. U bakterií enzym Sela převádí Ser-tRNA^{Sec} přímo na Sec-tRNA^{Sec}, rovněž za využití selenofosfátu jako donoru selenu.

- Kodon UGA je v běžném genetickém kódu stop kodonem, ale v mRNA selenoproteinů je za specifických podmínek interpretován jako místo pro inkorporaci selenocysteinu.
- SECIS prvek (selenocysteine insertion sequence) je specifická vlásenkovitá struktura mRNA umístěná u eukaryot v 3'-nekódující oblasti, tedy v 3'-UTR. Spolu se specifickými vazebnými proteiny umožňuje SECIS prvek translačnímu aparátu rozpoznat UGA v kódující sekvenci jako místo pro inkorporaci selenocysteinu namísto terminace translace.

Vlastní inkorporace selenocysteinu do rostoucího polypeptidu vyžaduje koordinaci dalších proteinových faktorů. SECISBP2, tradičně označovaný jako SBP2 (SECIS-binding protein 2) se váže na SECIS prvek a zprostředkovává správné rozpoznání této regulační struktury. EEFSEC (eEFSec) je specializovaný elongační faktor, který v komplexu s GTP váže Sec-tRNA^{Sec} a dopravuje ji k ribozomu. Souhra SECIS, SECISBP2 a EEFSEC umožňuje dekódování příslušného UGA jako selenocysteinu namísto ukončení translace.

Díky této specializované molekulární mašinérii je selenocystein přesně zabudován na geneticky určená místa selenoproteinů. U selenoenzymů, například glutathionperoxidáz, thioredoxinreduktáz a jodtyronindejodáz, je Sec součástí katalytického aparátu a jeho chemické vlastnosti významně ovlivňují aktivitu enzymu. Ve srovnání s cysteinem má selenocystein při fyziologickém pH vyšší podíl deprotonované, nukleofilní formy a jeho redoxní reakce jsou zpravidla rychlejší a lépe reverzibilní. Náhrada Sec cysteinem proto u řady selenoenzymů výrazně snižuje katalytickou účinnost, nemusí však vždy vést k úplné ztrátě funkce.

Vztahy selenu k dalším nutrientům

Vztah organismu k selenu je významně ovlivňován dalšími složkami stravy i expozicí některým toxickým látkám. Nejvýznamnější nutriční interakce existuje mezi selenem a vitaminem E. Vitamin E jako lipofilní antioxidant přerušuje řetězové reakce lipidové peroxidace v biologických membránách, zatímco selen-dependentní glutathionperoxidázy, zejména GPX4, redukují vzniklé lipidové hydroperoxydy. Oba systémy se tak funkčně doplňují. V experimentálních modelech může dostatečný stav vitaminu E částečně zmírnit některé

projevy deficitu selenu a naopak kombinovaný deficit obou nutrientů vede k výraznějšímu oxidačnímu poškození než izolovaný deficit jednoho z nich.

Metabolismus organických forem selenu je propojen s metabolismem sirných aminokyselin. Selenomethionin využívá část metabolických drah methioninu, může být nespecificky zabudován do tělesných proteinů místo methioninu a prostřednictvím transsulfuračních reakcí může být dále metabolizován na další sloučeniny selenu. Vitamin B₆ se jako kofaktor enzymů transsulfurační dráhy může podílet na využití selenu ze selenomethioninu. Tento vztah je však doložen především experimentálními studiemi na zvířatech a jeho význam pro stav selenu u člověka není přesně kvantifikován.

Při vyšším příjmu selenu se zvyšuje jeho přeměna na methylované metabolity, což představuje jednu z cest jeho detoxikace a eliminace. Centrálním donorem methylových skupin v těchto reakcích je S-adenosylmethionin (SAM). Metabolismus SAM je propojen s jednouhlíkovým metabolismem, na němž se podílejí methionin, folát, vitamin B₁₂, vitamin B₆, riboflavin, cholin a betain. Jednotlivé nutrienty však mají rozdílné funkce: methionin je prekurzorem SAM, betain a 5-methyltetrahydrofolát poskytují methylové skupiny při remetylaci homocysteinu a vitaminy B₆, B₁₂ a riboflavin působí jako kofaktory příslušných metabolických reakcí. Mezi produkty methylace selenu patří methylované intermediáty a konečné metabolity, například trimethylselenoniový ion vylučovaný močí a těkavý dimethylselenid vylučovaný dechem.

Selen vykazuje komplexní interakce s některými toxickými prvky, nejlépe charakterizovaná je interakce s rtutí. Selen může za určitých podmínek snižovat toxicitu rtuti tvorbou biologicky méně dostupných komplexů, včetně velmi stabilního HgSe, zatímco vysoká expozice rtuti může současně snižovat dostupnost selenu pro syntézu selenoproteinů a ovlivňovat aktivitu selenoenzymů. Interakce byly experimentálně popsány také pro kadmium, stříbro, olovo a další prvky, jejich mechanismy však nejsou jednotné a zahrnují vedle přímých vazeb také změny distribuce prvků, oxidačního stresu a aktivity selenoproteinů. Většina mechanistických údajů pochází z buněčných a zvířecích modelů a jejich význam pro běžnou expozici člověka nelze jednoduše kvantifikovat.

Interakce mezi mědí a selenem byla popsána také v experimentálních modelech. U potkanů vedl deficit mědi ke snížení aktivity jaterní glutathionperoxidázy a ke změně tkáňové distribuce selenu, včetně nižší retence selenu v játrech. V daném modelu byla zvýšena fekální ztráta selenu, zatímco biliární exkrece byla naopak snížena. Mechanismus snížené aktivity glutathionperoxidázy nebyl objasněn. Klinický význam této interakce pro nutriční stav selenu u člověka není dobře doložen.

Syntetické antioxidanty, zejména DPPD (N,N'-diphenyl-p-fenylendiamin), byly historicky využívány v experimentálních studiích k odlišení specifických účinků vitamínu E a selenu od obecného antioxidačního působení. Podobně byl v některých experimentálních modelech používán BHT. Tyto látky však nemají význam pro hodnocení nutriční potřeby selenu u člověka.

Doporučený příjem selenu

V evropském systému dietárních referenčních hodnot stanovila EFSA pro selen hodnoty AI. Na rozdíl od amerických doporučení, kde je pro dospělé stanovena RDA na 55 µg/den, používá EFSA hodnotu AI. Pro dospělé populaci, tedy muže i ženy ve věku ≥ 18 let, je AI stanovena na 70 µg/den. Při jejím odvození vycházela EFSA z ustálení plazmatické koncentrace selenoproteinu P (SELENOP) při rostoucím příjmu selenu. Dosažení tohoto plateau bylo považováno za indikátor dostatečného zásobení tkání a saturace selenu v funkčním tělesném poolu.

V období těhotenství zůstává AI na úrovni 70 µg/den. EFSA při jejím stanovení zohlednila adaptivní změny metabolismu selenu během těhotenství a neshledala dostatečné podklady pro stanovení vyšší hodnoty než u netěhotných žen. Během laktace se hodnota zvyšuje na 85 µg/den, aby byl pokryt výdej selenu do mateřského mléka odhadovaný na přibližně 15 µg/den navíc oproti potřebě netěhotné ženy.

U dětí a dospívajících jsou hodnoty AI odstupňovány podle věku a pro děti a dospívající byly odvozeny z hodnoty pro dospělé isometrickým škálováním s použitím růstového faktoru. Výjimkou jsou kojenci ve věku 7–11 měsíců, pro které byla AI 15 µg/den extrapolována z odhadovaného příjmu selenu mateřským mlékem u mladších plně kojených kojenců s přihlédnutím k rozdílu v referenční tělesné hmotnosti. Pro děti ve věku 1–3 let činí AI 15 µg/den, pro děti ve věku 4–6 let 20 µg/den, pro děti ve věku 7–10 let 35 µg/den, pro děti ve věku 11–14 let 55 µg/den a pro adolescenty ve věku 15–17 let 70 µg/den.

Horní tolerovatelný limit příjmu (UL), tedy nejvyšší dlouhodobý denní příjem selenu ze všech zdrojů, u něhož se neočekává riziko nepříznivých účinků na zdraví, je pro dospělé populaci, včetně těhotných a kojících žen, stanoven na 255 µg/den. EFSA tuto hodnotu v roce 2023 snížila z předchozího UL 300 µg/den stanoveného SCF. Jako kritický nežádoucí účinek byla zvolena alopecie, časný a dobře doložený projev nadměrného příjmu selenu. Na základě studie SELECT byl stanoven LOAEL 330 µg/den a po použití faktoru nejistoty 1,3 odvozen UL 255 µg/den. Za rizikové zdroje nadměrného příjmu se považují zejména vysokodávkové

doplňky stravy a pravidelná konzumace potravin s extrémně vysokým obsahem selenu, například paraořechů.

Nedostatek selenu

Klinicky významný nedostatek selenu je v rozvinutých zemích vzácný a bývá popisován především u specifických rizikových skupin, například u předčasně narozených dětí, pacientů na dlouhodobé totální parenterální výživě bez adekvátní suplementace selenu, osob s těžkou malabsorpcí nebo u populací dlouhodobě závislých na lokálních potravinách z oblastí s velmi nízkým obsahem selenu v půdě.

Klinické projevy závažného deficitu selenu závisí na jeho příčině a době trvání. U člověka byly dobře popsány zejména poruchy kosterního svalstva, včetně svalové slabosti, myalgie a v některých případech zvýšené aktivity kreatinkinázy. Snížení aktivity selenoproteinů současně narušuje buněčnou redoxní homeostázu a může ovlivňovat funkci imunitního systému, přestože klinický význam mírného deficitu pro imunitní odpověď není jednoznačně vymezen. Deficit selenu může rovněž snižovat expresi nebo aktivitu některých selenoproteinů, zejména glutathionperoxidáz, thioredoxinreduktáz a jodotyroninových dekodáz.

1. Keshanova choroba

Typickým onemocněním spojeným s hlubokým deficitem selenu je Keshanova choroba, endemická kardiomyopatie popsaná v oblastech Číny s velmi nízkým obsahem selenu v půdě. Postihovala především děti a ženy v reprodukčním věku a klinicky se projevovala akutním nebo chronickým postižením myokardu, které mohlo vést ke kardiomegalii, poruchám srdečního rytmu a srdečnímu selhání.

Samotný nedostatek selenu pravděpodobně není jediným faktorem vzniku Keshanovy choroby. Mezi navrhované kofaktory patří virové infekce, zejména enteroviry skupiny Cocksackie B, genetická susceptibilita a další environmentální faktory. Experimentální studie ukázaly, že deficit selenu může při infekci coxsackieviry zvyšovat oxidační stres a za určitých podmínek také patogenitu viru. Význam tohoto mechanismu pro vznik Keshanovy choroby u člověka však není definitivně objasněn. Suplementace selenem v postižených oblastech významně snížila výskyt této choroby.

2. Kashin-Beckova choroba

Další endemickou jednotkou je Kashin-Beckova choroba, chronická endemická osteochondropatie postihující především děti a dospívající. Zasahuje růstovou ploténku a kloubní chrupavku a je charakterizována především nekrózou chondrocytů. Následkem mohou být poruchy enchondrální osifikace, zpomalení růstu, deformity kostí, zvětšení

a omezení pohyblivosti kloubů a sekundární osteoartróza; u těžkých forem může vzniknout výrazně nízký vzrůst a trvalé funkční postižení.

Etiologie Kashin-Beckovy choroby je multifaktoriální. S onemocněním jsou spojovány zejména nízké hladiny selenu a jódu. Mezi další dlouhodobě diskutované hypotézy patří kontaminace obilovin mykotoxiny, například T-2 toxinem, a expozice organickým látkám v pitné vodě včetně fulvokyselin. Žádný z těchto faktorů však sám o sobě nevysvětluje výskyt onemocnění a jeho přesná etiologie zůstává neobjasněná. Možný synergický význam nízkého stavu selenu a jódu je biologicky dobře zdůvodnitelný. Selenoproteiny, včetně glutathionperoxidáz, se podílejí na ochraně chondrocytů před oxidačním poškozením, zatímco selen-dependentní jodtyronindejodázy regulují aktivaci a inaktivaci hormonů štítné žlázy, které hrají významnou roli v růstu a kostním metabolismu. Experimentální a observační studie naznačují, že kombinovaný nedostatek obou prvků může zvyšovat vulnerabilitu růstové a kloubní chrupavky, přesný podíl tohoto mechanismu na vzniku Kashin-Beckovy choroby však není definitivně stanoven.

Toxicita selenu

Toxicita selenu, označovaná jako selenóza, závisí na chemické formě selenu, dávce, délce expozice a individuální citlivosti organismu. Z praktického hlediska je vhodné rozlišovat akutní intoxikaci po jednorázové vysoké dávce a chronickou selenózu vznikající při dlouhodobém nadměrném příjmu. EFSA v roce 2023 stanovila horní tolerovatelný příjem selenu pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen, na 255 µg/den.

Akutní intoxikace u člověka vzniká obvykle po požití velmi vysokých dávek selenu, například koncentrovaných přípravků obsahujících selen nebo chybně formulovaných doplňků stravy. Projevuje se rychlým nástupem gastrointestinálních příznaků, jako jsou nevolnost, zvracení, průjem a bolesti břicha, často s kovovou chutí a česnekovým zápachem dechu. U těžkých intoxikací se mohou rozvinout hypotenze, tachykardie, neurologické poruchy včetně třesu, svalových spasmů, zmatenosti nebo kómatu, plicní edém, akutní respirační selhání, poškození ledvin a závažná kardiovaskulární dysfunkce a v krajním případě smrt.

Veterinární popisy akutní selenózy u hospodářských zvířat mohou zahrnovat rychlou kardiovaskulární a respirační deterioraci a další orgánové projevy, jejichž charakter závisí na druhu zvířete a dávce selenu. Tyto nálezy je však nutné v humánní učebnici jasně oddělit od klinického obrazu akutní intoxikace u člověka. Eroze dlouhých kostí nebo endokarditida nepatří mezi typické akutní projevy humánní selenózy.

Ve veterinární literatuře se tradičně rozlišují akutní a chronické formy selenové toxikózy. Chronická forma, označovaná také jako **alkali disease**, vzniká při dlouhodobém příjmu krmiv s vysokým obsahem biologicky dostupného selenu a projevuje se zejména změnami srsti a kopyt, úbytkem hmotnosti a poklesem užitkovosti. Historicky popisovaný neurologický syndrom „blind staggers“ byl dříve připisován nadbytku selenu, jeho přímá souvislost se selenovou toxicitou však byla později zpochybněna. U člověka se samostatná „subakutní selenóza“ jako standardní klinická jednotka běžně nerozlišuje.

Chronická selenóza vzniká při dlouhodobém nadměrném příjmu selenu, nejčastěji z vysokodávkových doplňků stravy nebo při pravidelné konzumaci potravin s extrémně vysokým obsahem selenu, například para ořechů. U lidí se projevuje typicky česnekovým zápachem dechu, kovovou chutí, únavou, podrážděností, gastrointestinálními obtížemi, kožními projevy, alopecií a změnami nehtů, zejména jejich křehkostí, lámavostí, pruhováním nebo ztrátou. Mohou se objevit také periferní neurologické příznaky, například parestézie, bolesti končetin nebo poruchy citlivosti.

V historických endemických oblastech Číny byly klinické projevy chronické selenózy pozorovány při dlouhodobém příjmu selenu přibližně v řádu 1 mg/den a vyšším, přičemž expozice v nejvíce zasažených oblastech dosahovala i několika miligramů denně. Tyto situace jsou však odlišné od běžné evropské expozice a v praxi jsou dnes nejrizikovějšími zdroji nadměrného příjmu zejména suplementy s vysokou dávkou selenu a pravidelná konzumace para ořechů.

Selen a riziko nádorových onemocnění

Řada observačních studií popsala inverzní asociace mezi selenovým statutem a rizikem některých nádorových onemocnění, zejména karcinomu prostaty, močového měchýře, plic, kolorekta, jícnu a žaludku. Jistota těchto observačních důkazů je však nízká a u jednotlivých nádorů se výsledky liší. Tyto vztahy však nelze automaticky interpretovat jako důkaz kauzálního ochranného účinku suplementace. Selenový status může být markerem celkové kvality stravy, geografického původu potravin, zánětlivého stavu nebo dalších faktorů životního stylu.

Historicky největší pozornost vzbudila studie Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPC), v níž suplementace 200 µg selenu denně ve formě selenizovaných kvasnic neovlivnila primární cílový ukazatel, kterým byla rekurence nemelanomových kožních nádorů, ale v sekundárních analýzách byla spojena s nižším výskytem některých nádorových onemocnění, zejména karcinomu prostaty. Tento výsledek však vznikl v populaci s relativně nižším výchozím

statusem selenu a samotná studie nebyla primárně navržena jako studie prevence karcinomu prostaty. Pozdější analýzy ukázaly, že snížení incidence karcinomu prostaty bylo nejvýraznější u mužů s nižší výchozí koncentrací selenu v plazmě, zatímco u osob s vyšším výchozím statusem nebyl preventivní účinek prokázán.

Zásadní obrat přinesla velká randomizovaná studie SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), která sledovala více než 35000 relativně zdravých mužů. Suplementace 200 µg selenu denně ve formě L-selenomethioninu nesnížila riziko karcinomu prostaty, a to ani samostatně, ani v kombinaci s vitaminem E. Výsledky tak neposkytly podporu pro použití selenu jako prostředku chemoprevence karcinomu prostaty u populace s převážně dostatečným selenovým statusem.

Následná case-cohort analýza SELECT ukázala, že vztah suplementace k riziku se lišil podle výchozího selenového statusu. U mužů s nízkým výchozím stavem selenu suplementace riziko karcinomu prostaty nesnížila, zatímco u mužů s vyšší koncentrací selenu v nehtech byla spojena se zvýšeným rizikem high-grade karcinomu prostaty. Možným nežádoucím účinkem dlouhodobé suplementace vyššími dávkami selenu je také zvýšení rizika diabetu 2. typu, i když výsledky jednotlivých studií nejsou zcela konzistentní. V sekundární analýze NPC byla suplementace 200 µg Se/den spojena s vyšší incidencí diabetu, přičemž nejvyšší riziko bylo pozorováno u osob s nejvyšším výchozím selenovým statusem. Metaanalýzy randomizovaných studií naznačují nanejvýš mírné zvýšení rizika a výsledky se mezi jednotlivými analýzami liší.

Pozitivní výsledky byly popsány také v čínské Linxian General Population Nutrition Intervention Trial, kde kombinace selenu, vitaminu E a β-karotenu („factor D“) během intervence snížila celkovou mortalitu a mortalitu z nádorových onemocnění, přičemž nejlépe doložen byl pokles mortality z karcinomu žaludku. Tento výsledek je však nutné interpretovat v kontextu dané populace, protože Linxian byl region s extrémně vysokým výskytem karcinomu jícnu a žaludeční kardie a s nízkým příjmem mikronutrientů. Závěry z této specifické nutričně a epidemiologicky rizikové oblasti proto nelze přímo přenášet na běžnou evropskou populaci s adekvátním příjmem živin.

Současné systematické přehledy a metaanalýzy ukazují, že randomizované studie neposkytují důkaz, že suplementace selenem snižuje celkovou incidenci nádorových onemocnění ani riziko nejčastěji studovaných jednotlivých nádorů. Naopak, některé studie naznačují možné nežádoucí účinky při suplementaci u osob bez deficitu. Selen je tedy nutné chápat jako esenciální mikroživinu, nikoli jako prokázaný chemopreventivní prostředek.

Genetické varianty v genech kódujících selenoproteiny, například GPX, TXNRD nebo SELENOP, mohou ovlivňovat expresi nebo funkci těchto proteinů a některé studie popsaly

jejich asociaci s rizikem nádorových onemocnění nebo s odpovědí na stav selenu. Výsledky však nejsou dostatečně konzistentní, aby bylo možné genetické polymorfismy v současnosti využívat k rozhodování o suplementaci selenu za účelem prevence nádorových onemocnění.

Z hlediska primární prevence nádorových onemocnění není suplementace selenem doporučena. Nutričním cílem je zajistit dostatečný, nikoli nadměrný příjem selenu, přednostně prostřednictvím pestré stravy. Pokud je u konkrétní osoby prokázán nedostatečný příjem nebo deficit selenu, jeho korekce představuje nutriční či klinickou indikaci, nikoli specifickou strategii chemoprevence nádorových onemocnění. Samotný pobyt v oblasti s nízkým obsahem selenu v půdě není bez zhodnocení skutečného příjmu nebo selenového statusu důvodem k vysokodávkové suplementaci.

6.2.6. Fluor

Vzhledem k mimořádně vysoké reaktivitě se fluor v přírodě prakticky nevyskytuje v elementární formě F_2 , ale převážně ve formě fluoridů. V biologických tekutinách se vyskytuje zejména jako fluoridový ion F^- , zatímco v mineralizovaných tkáních může být začleněn do struktury apatitu. Podobně jako v případě jódu, který je v biologických systémech zastoupen převážně jako jodid, nebo chloru ve formě chloridu, se v kontextu výživy a metabolismu používá především termín fluorid.

Historické poznání fluoru bylo zpočátku spojeno především s mimořádnou chemickou reaktivitou elementárního fluoru a později také s toxickými účinky nadměrné expozice fluoridům. Toxické účinky nadměrného příjmu fluoridů byly popsány již v souvislosti s raným chemickým výzkumem tohoto prvku i s chronickými intoxikacemi u lidí a zvířat v oblastech s vysokou environmentální expozicí. V první polovině 20. století se významným tématem veterinární toxikologie stala také chronická fluoróza hospodářských zvířat, mimo jiné v souvislosti s používáním surových fosfátových hornin jako minerálních doplňků a s průmyslovou kontaminací krmiv fluoridy. Tyto případy představují důležitý příklad chronické fluoridové intoxikace v zemědělské praxi, nikoli však úplný počátek vědeckého poznání toxicity fluoru.

Zásadní obrat v hodnocení zdravotních účinků fluoridu nastal ve 30. a na počátku 40. let 20. století díky epidemiologickým studiím H. Trendleyho Deana a dalších výzkumníků. Bylo zjištěno, že populace žijící v oblastech s vyšším přirozeným obsahem fluoridu v pitné vodě vykazuje nižší výskyt zubního kazu. Tato pozorování vedla k vymezení vztahu mezi expozicí fluoridu, dentální fluorózou a výskytem zubního kazu a později se stala základem pro využití fluoridů v prevenci zubního kazu. Současné poznatky ukazují, že kariostatický účinek fluoridu

je zprostředkován především jeho lokálním působením na povrchu již prořezaných zubů, kde omezuje demineralizaci a podporuje remineralizaci skloviny.

Dietární zdroje fluoridu

V evropském prostředí se spektrum zdrojů fluoridu liší od Spojených států, kde je komunitní fluoridace pitné vody podstatně rozšířenější. V EU se fluoridace veřejných vodovodů používá pouze v několika členských státech. Většina běžných potravin obsahuje fluorid pouze v nízkých koncentracích (Tab. 6.16), přičemž významným zdrojem dietární expozice může být pitná voda, jejíž obsah fluoridu závisí zejména na geochemických vlastnostech vodního zdroje. K celkové orální expozici však mohou přispívat také potraviny a nápoje, fluoridovaná sůl a spolknuté fluoridované přípravky na ústní hygienu. Pro vodu určenou k lidské spotřebě je v Evropské unii stanovena parametrická hodnota fluoridu 1,5 mg/l. V České republice byla plošná fluoridace vodovodní vody ukončena, v Praze v roce 1988 a od roku 1993 již nebyla prováděna v celé České republice, což přesunulo preventivní strategie zejména k topickému používání fluoridů, především ve fluoridovaných zubních pastách, a k dalším individuálním preventivním postupům.

Tabulka 6.16: Potravinové zdroje fluoridu

Potravina	Fluorid ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Chléb pšeničný	106
Pšeniční rohlík	71
Kapusta kadeřavá	20
Parmezán min 30 % tuku	160
Ementál 45 % tuku	60
Gouda 48 % tuku	115
Čedar min. 50 % tuku	140
Mléko	17
Jogurt bílý	14
Ovesné vločky	80
Pšeničná mouka typ 1050	12
Vejce (celé)	4,7
Losos	30
Hovězí svíčková	100
Kuřecí prsa	33
Šprotý syrové	170
Sardinky syrové	100
Brokolice	10
Špenát	75
Fazole zelená, vařené	12
Čočka, vařená	10
Tofu	170
Lískové ořechy	8
Vlašské ořechy	345

Tabulka uvádí obsah fluoridu (F^-) ve vybraných potravinách běžně konzumovaných ve středoevropském prostoru, vztažený na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí z evropských databází složení potravin, zejména

z německé databáze BLS. Obsah fluoridu v potravinách může vykazovat značnou variabilitu podle původu suroviny, obsahu fluoridu ve vodě použité při výrobě nebo přípravě a technologického zpracování. Údaje databáze je proto nutné chápat jako orientační; navíc nemusí všechny hodnoty představovat přímé analytické stanovení, ale mohou zahrnovat také agregované, převzaté nebo vypočtené údaje.

Pro hodnocení celkového příjmu fluoridu EFSA nestanovila hodnotu PRI, ale používá hodnotu AI odvozenou na základě tělesné hmotnosti, přičemž AI činí 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Tato hodnota se vztahuje na celkový příjem fluoridu ze všech zdrojů, včetně spolkutého fluoridu z přípravků na dentální hygienu. Při ilustrativním přepočtu na dospělé osobu o tělesné hmotnosti 70 kg odpovídá 3,5 mg fluoridu denně.

V některých evropských zemích může k příjmu fluoridu přispívat také fluoridovaná kuchyňská sůl a potraviny připravené s jejím použitím. Specifické postavení zaujímá čajovník (*Camellia sinensis*), jehož listy mohou ve vysoké míře akumulovat fluorid ze substrátu, a některé mořské produkty, zejména pokud jsou konzumovány včetně kostní tkáně, například malé ryby nebo konzervované ryby. U dětské populace je nutné do celkové expozice zahrnout také neúmyslné polykání fluoridu z fluoridovaných zubních past a dalších přípravků na ústní hygienu.

Důležitým preventivním nástrojem v EU je rovněž regulace balených přírodních minerálních vod. Pokud koncentrace fluoridu přesahuje 1,5 mg/l, musí být voda označena upozorněním, že obsahuje více než 1,5 mg/l fluoridu a není vhodná pro pravidelnou konzumaci kojenci a dětmi do 7 let. Toto označení je důležité zejména kvůli prevenci dentální fluorózy v období vývoje a mineralizace stálých zubů. Současně platí, že přírodní minerální voda s obsahem fluoridu vyšším než 5,0 mg/l nesplňuje maximální limit stanovený pro přírodní minerální vody uváděné na trh v EU.

Absorpce fluoridu

Fluorid se vyznačuje vysokou biologickou dostupností z většiny rozpustných perorálně přijatých zdrojů. Rozpustné formy fluoridu přítomné například v pitné vodě a nápojích se vstřebávají velmi účinně, přičemž rozpustné fluoridové soli mohou být téměř zcela absorbovány. Naproti tomu fluorid pevněji vázaný v potravinové matici nebo přítomný v málo rozpustných sloučeninách může vykazovat nižší míru absorpce. Biologickou dostupnost fluoridu mohou snižovat vícemocné kationty, zejména Ca^{2+} , Mg^{2+} nebo Al^{3+} , které mohou s fluoridem vytvářet málo rozpustné sloučeniny nebo komplexy a snižovat jeho absorpci.

Specifickou vlastností fluoridu, která jej odlišuje od většiny ostatních minerálních látek, je schopnost významné absorpce již v žaludku. Tento proces je umožněn kyselým prostředím žaludečního obsahu. Fluorovodík má pK_a přibližně 3,4, a proto se s poklesem pH žaludečního obsahu zvyšuje podíl nedisociované formy HF oproti fluoridovému aniontu F^- . Tato elektricky neutrální molekula může snadno prostupovat lipidovou dvojvrstvou žaludeční sliznice pasivní difuzí.

Díky tomuto mechanismu se fluorid objevuje v systémové cirkulaci již během několika minut po požití a maximální plazmatické koncentrace obvykle dosahuje během přibližně 20–60 minut. Absorpce dále pokračuje v tenkém střevě, kde rovněž převažují pasivní transportní mechanismy, přičemž na rozdíl od žaludku není střevní absorpce významně závislá na pH luminu. Celková míra absorpce závisí především na rozpustnosti přijaté formy fluoridu, složení potravy a přítomnosti kationtů schopných s fluoridem tvořit nerozpustné komplexy.

Na rozdíl od některých dalších minerálních látek, například vápníku nebo železa, není vstřebávání fluoridu významně regulováno podle aktuálního stavu zásob v organismu. Plazmatická koncentrace fluoridu proto není udržována klasickým homeostatickým mechanismem, ale odráží rovnováhu mezi příjmem, ukládáním do kalcifikovaných tkání a renální exkrecí. Při zvýšeném příjmu tak nelze očekávat účinné snížení intestinální absorpce analogické regulaci některých esenciálních minerálních látek.

Po vstupu do krve se fluorid rychle distribuuje prostřednictvím plazmy do extracelulárních tekutin a tkání. Významná část absorbovaného fluoridu je během několika hodin zachycena v kalcifikovaných tkáních, zejména v kostech a zubech, kde se fluorid váže na minerální fázi apatitu a může nahrazovat část hydroxylových skupin za vzniku fluoridovaného hydroxyapatitu. Podle současného hodnocení EFSA se do kalcifikovaných tkání ukládá přibližně 36 % absorbovaného fluoridu u zdravých dospělých a přibližně 55 % u dětí. Větší retence v dětském věku souvisí především s aktivním růstem a remodelací skeletu a vývojem mineralizovaných zubních tkání.

Klíčovým orgánem pro dlouhodobou regulaci fluoridové bilance jsou ledviny. Renální exkrece je relativně rychlá a účinná, závisí však mimo jiné na glomerulární filtraci, průtoku moči, jejím pH a systémové acidobazické rovnováze. Kalcifikované tkáně současně představují hlavní tělesný rezervoár fluoridu. Fluorid uložený zejména v kostní tkáni může být při kostní resorpci a remodelaci znovu uvolňován do cirkulace.

Metabolismus a funkce fluoridu

Koncentrace fluoridu v krevní plazmě jsou při běžné expozici nízké, zpravidla v řádu jednotek až desítek µg/l, nejsou však homeostaticky udržovány na konstantní hodnotě. Odrážejí aktuální příjem fluoridu, jeho ukládání do kalcifikovaných tkání a renální exkreci. Po absorpci je fluorid rychle distribuován do extracelulární tekutiny, odkud je buď vyloučen ledvinami, nebo zachycen v mineralizovaných tkáních. Přibližně 99 % celkového tělesného fluoridu se nachází v kalcifikovaných tkáních, především v kostech. Rozsah tohoto ukládání závisí

především na dlouhodobém příjmu fluoridu, věku, rychlosti kostní remodelace a stavu mineralizace tkání.

1. Kinetika a bilance v organismu

Hlavní cestou eliminace fluoridu je renální exkrece močí. Stolicí odchází především nevstřebaná část přijatého fluoridu. U zdravých jedinců je bilance fluoridu často mírně pozitivní, zejména v období růstu, což vede k postupné akumulaci fluoridu v mineralizovaných tkáních.

Fluorid prochází placentou z mateřské do fetální cirkulace a je přítomen také ve fetálních kalcifikovaných tkáních. Koncentrace v pupečnickové krvi bývají v řadě studií nižší než v krvi matky, jejich vzájemný poměr je však značně variabilní a přesný mechanismus placentárního transportu fluoridu není objasněn. Po narození se retence fluoridu zvyšuje zejména v souvislosti s růstem a mineralizací skeletu a vývojem zubů.

V měkkých tkáních se fluorid za fyziologických podmínek významně neakumuluje. Při dlouhodobě vysoké expozici však může docházet k rozvoji skeletální fluorózy a k narušení struktury kostní tkáně. Koncentrace fluoridu v kostní tkáni se při dlouhodobé expozici zvyšuje, avšak mezi její hodnotou a klinickým stupněm skeletální fluorózy neexistuje jednoduchá prahová závislost. Historická data uvádějí u preklinické fluorózy přibližně 3 500–5 500 mg fluoridu/kg kostního popela, u stadia I přibližně 6000–7000 mg/kg a u pokročilejších stadií často hodnoty nad 7 500 mg/kg kostního popela; jednotlivá rozmezí se však výrazně překrývají.

2. Mechanismus ochrany zubní skloviny

Fluorid má zásadní význam v prevenci zubního kazu. Zubní kaz vzniká při opakovaných epizodách poklesu pH v zubním biofilmu, kdy kyseliny vznikající bakteriální fermentací sacharidů posouvají rovnováhu mezi demineralizací a remineralizací ve prospěch ztráty minerálu ze skloviny. Hlavní kariostatický účinek fluoridu je post-eruptivní a lokální. Nízké koncentrace fluoridu ve slinách a tekuté fázi zubního biofilmu během kyselé ataky inhibují demineralizaci apatitu a při následném vzestupu pH urychlují remineralizaci časných kariézních lézí.

Při remineralizaci může být fluorid začleněn do apatické minerální fáze, kde částečně nahrazuje hydroxylové skupiny. Zjednodušeně lze tuto substituci vyjádřit reakcí:



Takto vznikající fluoridovaný hydroxyapatit má při stejných podmínkách nižší rozpustnost než více hydroxylovaný a karbonátem bohatší apatit skloviny. Tento efekt se uplatňuje zejména

při remineralizaci částečně demineralizovaných oblastí, není však jediným ani hlavním vysvětlením klinického kariostatického účinku fluoridu. Pro hydroxyapatit se jako orientační kritické pH často uvádí hodnota kolem 5,5. Přítomnost fluoridu snižuje rozpustnost vznikajícího fluoridovaného apatitu a umožňuje jeho precipitaci či remineralizaci i při nižším pH; v klasických experimentálních modelech se pro fluorapatit uvádí kritická oblast přibližně kolem pH 4,5. Tyto hodnoty však nejsou pevnými fyziologickými konstantami, protože skutečné kritické pH závisí také na koncentracích vápníku, fosfátu a fluoridu v tekuté fázi biofilmu a slin.

Fluorid zároveň podporuje remineralizaci časných kariézních lézí tím, že při návratu pH podporuje precipitaci vápníku a fosfátu na částečně demineralizovaných apatických krystalech. Nově vznikající minerál přitom obsahuje více fluoridu a méně karbonátu a je vůči další kyselé atace méně rozpustný. Fluorid může rovněž ovlivňovat metabolismus kariogenních bakterií, například inhibicí enolázy, narušením protonového gradientu a snížením acidogenní aktivity. Tyto účinky jsou dobře doloženy in vitro, jejich příspěvek ke klinickému kariostatickému účinku při běžných koncentracích fluoridu v biofilmu je však pravděpodobně menší než jeho vliv na demineralizaci a remineralizaci. Nejvýznamnější preventivní účinek fluoridu je proto lokální, tedy přímo v prostředí dutiny ústní na rozhraní sliny, zubního biofilmu a povrchu skloviny.

Doporučené hladiny příjmu a toxicita fluoridu

V evropském systému hodnocení nutričního příjmu EFSA stanovila hodnotu AI pro fluorid. Fluorid není považován za esenciální nutrient v klasickém smyslu, protože jeho absence nevede k prokázanému deficitnímu syndromu ani k selhání základních životních funkcí. Jeho význam spočívá především v kariostatickém účinku, který je zprostředkován lokálním působením fluoridu na povrchu zubu, a to omezením demineralizace a podporou remineralizace časných kariézních lézí. EFSA stanovila AI na 0,05 mg fluoridu/kg tělesné hmotnosti za den pro děti od 7 měsíců, dospívající i dospělé, včetně těhotných a kojících žen; hodnota zahrnuje příjem ze všech zdrojů, tedy i spolknutý fluorid ze zubních past a dalších dentálních přípravků.

Pro dospělou populaci tato hodnota odpovídá přibližně 3,4 mg/den u mužů a 2,9 mg/den u žen. U dětí se referenční hodnoty odvozují podle tělesné hmotnosti a věku. Praktické hodnocení příjmu fluoridu musí zahrnovat nejen potraviny a vodu, ale také fluoridovanou sůl, čaj, minerální vody, mořské ryby a neúmyslné polykání zubní pasty, zejména u malých dětí.

Z hlediska bezpečnosti je nutné zohlednit aktualizované hodnocení rizik, které EFSA provedla v roce 2025. EFSA nově stanovila bezpečnou úroveň příjmu na 3,3 mg/den pro těhotné

ženy a následně tuto hodnotu vztáhla také na ostatní dospělé a děti starší 8 let. Tato hodnota byla odvozena na základě možných nežádoucích účinků prenatální expozice fluoridu na vývoj centrálního nervového systému potomstva a zároveň je považována za ochrannou vůči účinkům na kosti a štítnou žlázu. Pro mladší děti byly stanoveny tolerovatelné horní příjmy odvozené od rizika dentální fluorózy jako nejcitlivějšího účinku, a to 1,0 mg/den pro kojence mladší 1 roku, 1,6 mg/den pro děti ve věku 1–3 roky a 2,0 mg/den pro děti ve věku 4–8 let.

V zubní sklovině může fluorid vstupovat do apatické minerální fáze a částečně nahrazovat hydroxylové skupiny, čímž vzniká fluoridovaný hydroxyapatit s nižší rozpustností v kyselém prostředí. Pro prevenci zubního kazu je však důležitější průběžná přítomnost nízkých koncentrací fluoridu ve slinách a zubním biofilmu. Fluorid při poklesu pH omezuje demineralizaci a při následném vzestupu pH podporuje remineralizaci částečně demineralizované skloviny.

Klinicky významná chronická toxicita fluoridu je při běžné evropské dietární expozici vzácná. Při hodnocení rizika je však nutné zohlednit celkovou orální expozici ze všech zdrojů. Riziko stoupá při dlouhodobé expozici vodě s vysokým přirozeným obsahem fluoridu, při pravidelné konzumaci minerálních vod s vysokou koncentrací fluoridu, při vysokém celkovém příjmu z více zdrojů, včetně fluoridované soli, nebo při opakovaném polykání dentálních přípravků dětmi. U malých dětí je nejcitlivějším nežádoucím účinkem dentální fluoróza, protože v tomto období probíhá vývoj a mineralizace stálých zubů. Dentální fluoróza vzniká při nadměrné expozici fluoridu během amelogeneze a projevuje se podle závažnosti od jemných bělavých linií a opacit až po hnědé zbarvení, důlkování a další strukturální defekty skloviny.

Druhou formou chronické toxicity je skeletální fluoróza, která vzniká při dlouhodobě vysokém příjmu fluoridu, typicky v oblastech s vysokým obsahem fluoridu ve vodě. Dlouhodobá vysoká expozice vede ke zvýšené akumulaci fluoridu v kostní tkáni a k poruchám kostní remodelace. Podle závažnosti se mohou rozvíjet osteosklerotické změny, exostózy či hyperostóza a kalcifikace nebo osifikace vazů a šlach. Klinicky se může projevit bolestmi kostí a kloubů, ztuhlostí, omezenou hybností a deformitami skeletu. V pokročilých případech může docházet také ke svalové atrofii a neurologickým komplikacím v důsledku komprese nervových struktur.

Při akutní intoxikaci vysokou dávkou fluoridu se uplatňuje kombinace gastrointestinálního dráždění, poruch minerálové a elektrolytové homeostázy a inhibice některých buněčných enzymů. Fluorid váže Ca^{2+} a Mg^{2+} a může vyvolat hypokalcémii a hypomagnezémii; současně může vyvolat hyperkalémii. Tyto změny mohou vést ke svalové dráždivosti, tetanii, snížení kontraktility myokardu, závažným srdečním arytmiím a kardiovaskulárnímu kolapsu. Součástí

klinického obrazu mohou být také nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, metabolická acidóza, neurologické projevy a při těžké intoxikaci respirační selhání a smrt. Za tzv. probably toxic dose (PTD), tedy dávku fluoridu vyžadující bezodkladné lékařské zhodnocení a léčbu, se tradičně považuje dávka přibližně 5 mg F⁻/kg tělesné hmotnosti. Historické toxikologické údaje uvádějí pro neléčeného dospělého člověka „certainly lethal dose“ přibližně 5–10 g fluoridu sodného, což odpovídá přibližně 32–64 mg fluoridu/kg tělesné hmotnosti u 70kg dospělého. Tyto hodnoty však představují orientační toxikologické odhady, nikoli přesné prahy toxicity, protože závažnost otravy závisí na chemické formě, dávce, rychlosti absorpce, věku a včasnosti léčby.

6.2.7. Chrom

Chrom byl ve starší nutriční literatuře považován za esenciální stopový prvek pro savce, zejména v souvislosti s metabolismem glukózy a účinkem inzulínu. V současné evropské nutriční biochemii je však jeho status hodnocen opatrněji. EFSA dospěla k závěru, že přesvědčivé důkazy o esencialitě trojmocného chromu pro člověka nejsou k dispozici. Proto nebylo možné stanovit AR ani PRI a EFSA současně nepovažovala za vhodné stanovit ani AI.

Chrom se může vyskytovat v širokém spektru oxidačních stavů přibližně od -2 do +6, přičemž z biologického a toxikologického hlediska jsou nejvýznamnější oxidační stavy +3 a +6. Z hlediska humánní výživy je relevantní především trojmocný chrom Cr(III), který je hlavní formou chromu běžně spojovanou s potravinami a používanou v doplňcích stravy. Naproti tomu šestimocný chrom Cr(VI) je silně oxidační, toxická a karcinogenní forma, která je spojena především s pracovní a environmentální expozicí; relevantním zdrojem orální expozice může být také kontaminovaná voda nebo potraviny, nejde však o běžnou nutriční formu chromu.

Historicky byl chrom spojován s tzv. faktorem glukózové tolerance, o němž se předpokládalo, že podporuje účinek inzulínu. Tento koncept je dnes považován za nedostatečně definovaný a biochemicky problematický. Později byla navržena existence nízkomolekulární látky vázající chrom, označované jako LMWCr (low-molecular-weight chromium-binding substance), někdy též chromodulin. Podle navrženého modelu by LMWCr po navázání Cr(III) mohl interagovat s aktivovaným inzulínovým receptorem a zesilovat jeho tyrosinkinázovou aktivitu. Existence tohoto komplexu jako fyziologicky relevantní chrom-vazebné biomolekuly a jeho funkce *in vivo* však nebyly jednoznačně potvrzeny. Tento mechanismus však nelze chápat jako definitivní důkaz esenciality chromu u člověka.

Je také nutné používat pojem deficitu chromu velmi opatrně. Starší kazuistiky u pacientů na dlouhodobé parenterální výživě popisovaly poruchy glukózové tolerance a zlepšení po podání

chromu, ale pozdější hodnocení upozornilo na metodické nejistoty těchto pozorování. U zdravých osob nebyl popsán reprodukovatelný specifický syndrom nedostatku chromu a není k dispozici validovaný biomarker, který by umožňoval diagnostikovat nutriční deficit chromu. Proto není vhodné tvrdit, že deficit chromu běžně vede k hyperglykémii nebo dyslipidémii ve stejném smyslu, jako například deficit železa vede k sideropenické anémii.

Z praktického hlediska je proto vhodné chrom prezentovat jako stopový prvek s historicky předpokládanou, ale neprokázanou esenciální funkcí v metabolismu glukózy a účinku inzulinu. V evropském nutričním systému není Cr(III) v současnosti považován za prvek, pro který lze stanovit fyziologickou potřebu nebo referenční příjem. Supranutriční dávky Cr(III) byly zkoumány pro možné metabolické a farmakologické účinky, zejména v souvislosti s inzulinovou rezistencí a diabetem 2. typu, dostupné výsledky jsou však heterogenní a neprokazují fyziologickou potřebu chromu u zdravého člověka.

Dietární zdroje chromu

Chrom přítomný v běžné stravě je obecně spojován především s trojmocnou formou Cr(III), která představuje hlavní formu nutriční expozice. Běžné databáze složení potravin však zpravidla uvádějí celkový obsah chromu a nerozlišují jeho jednotlivé chemické formy. Na rozdíl od šestimocného chromu Cr(VI), spojovaného především s průmyslovou expozicí a toxickými účinky, není Cr³⁺ v potravinách považován za srovnatelně rizikovou formu.

Obsah chromu v potravinách (Tab. 6.17) je velmi proměnlivý a jeho spolehlivé stanovení je analyticky náročné. Relativně vyšší koncentrace bývají uváděny například u celozrnných obilovin, ořechů a semen, luštěnin, některých druhů ryb, koření, zpracovaných masných výrobků a pivovarského droždí. Mléko a většina běžných mléčných výrobků patří mezi chudší zdroje chromu. U rostlinných komodit se obsah chromu liší podle geochemického složení půdy, regionálního původu a způsobu pěstování, významný vliv však může mít také následné zpracování potravin.

Specifickým rysem chromu je výrazný vliv technologického zpracování. Část naměřeného chromu v konečném produktu nemusí pocházet pouze z původní suroviny, ale také z kontaktu s průmyslovým zařízením, mléčími systémy, kuchyňským náčiním nebo nádobami z nerezové oceli, zejména při zpracování kyselých potravin. Vedle skutečných rozdílů způsobených původem a zpracováním mohou výsledky ovlivnit také kontaminace vzorku během odběru, přípravy nebo laboratorní analýzy. Hodnoty chromu v databázích složení potravin je proto nutné interpretovat s větší opatrností než u řady běžně stanovovaných minerálních látek.

Tabulka 6.17: Potravinové zdroje chromu

Potravina	Chrom ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Chléb pšeničný	2
Parmská šunka	9,9
Vídeňský párek	7,2
Parmezán min 30 % tuku	3,5
Ementál 45 % tuku	3,5
Gouda 48 % tuku	1,8
Čedar min. 50 % tuku	3,5
Mléko	0,05
Ovesné vločky	2,5
Vejce (celé)	0,5
Hovězí svíčková	4
Kuřecí prsa	3
Šproty syrové	1
Sardinky syrové	2
Brokolice	1
Špenát	10
Fazole zelená, vařené	1
Cizrna, vařená	3
Čočka, vařená	3,5
Sezamová semena	12
Kešu ořechy	86,5
Lískové ořechy	68
Vlašské ořechy	145,4

Tabulka uvádí orientační koncentrace chromu (Cr) ve vybraných potravinách běžně zastoupených ve střeoevropské dietě, přepočtené na 100 g jedlé části. Prezentované hodnoty vycházejí z analýz evropských databází složení potravin, zejména z německého systému BLS. EFSA pro chrom nestanovila žádnou dietární referenční hodnotu příjmu. Pokud jsou v tabulce uvedeny procentuální hodnoty, vztahují se výhradně k legislativní referenční výživové hodnotě 40 $\mu\text{g}/\text{den}$ stanovené v EU pro účely označování potravin. Tato hodnota není dietární referenční hodnotou EFSA a nelze ji interpretovat jako prokázanou fyziologickou potřebu člověka. Při interpretaci tabulky je nutné zohlednit značnou variabilitu naměřených hodnot — obsah chromu v konečném produktu je determinován nejen geochemickými faktory a geografickým původem surovin, ale také technologickými postupy při výrobě. Technologické zpracování a kontakt s nerezovou ocelí mohou u některých potravin přispívat ke zvýšení naměřeného obsahu chromu, z jednotlivé databázové hodnoty však nelze bez znalosti analytického původu údaje určit, jak velká část chromu pochází z původní suroviny a jaká část byla získána během zpracování. Všechny hodnoty je proto nutné chápat jako orientační databázové hodnoty, jejichž reprezentativnost může být u chromu omezená.

Absorpce chromu, transport a eliminace chromu

Absorpce trojmocného chromu Cr(III) z gastrointestinálního traktu je velmi nízká. Z běžného dietárního příjmu se vstřebává zpravidla pouze přibližně 0,4–2,5 %, zatímco převážná část přijatého chromu odchází stolicí. Absorpce probíhá převážně pasivními mechanismy a závisí na chemické formě chromu i složení potravy. Některé dietární složky, například kyselina askorbová, mohou absorpci zvýšit, zatímco jiné látky ji mohou snižovat.

Po vstupu do systémové cirkulace se trojmocný chrom Cr(III) váže na plazmatické transportní proteiny. Hlavním nosičem je transferin. Tento protein má dvě hlavní vazebná místa pro Fe(III), která mohou vázat také Cr(III). Vzhledem k tomu, že transferin není za běžných podmínek železem plně saturován, může vznikat také smíšený komplex obsahující současně

Fe(III) a Cr(III). Menší část chromu může být transportována také ve vazbě na albumin a nízkomolekulární ligandy.

Při výrazném přetížení železem může být vazba a distribuce Cr(III) prostřednictvím transferinu změněna, protože oba kovy využívají vazebná místa tohoto proteinu. Starší humánní studie u pacientů s hemochromatózou popsaly nižší retenci podaného radioaktivně značeného Cr(III), zatímco experimentální studie potvrzují, že vysoká saturace transferinu Fe(III) může omezovat vazbu Cr(III). Klinický význam této interakce pro metabolismus chromu u člověka však není dostatečně objasněn.

Z krevního řečiště je chrom distribuován do tkání, přičemž starší humánní tracerové studie po intravenózním podání Cr(III) prokázaly jeho distribuci zejména do jater, sleziny, kostí a dalších tkáňových kompartmentů. Interpretace koncentrací chromu v jednotlivých tkáních je však obtížná vzhledem k velmi nízkým koncentracím a možnému vlivu expozice z prostředí. Výjimkou jsou zejména plíce, kde se chrom může akumulovat v důsledku environmentální nebo profesní expozice prachovým částicím obsahujícím chrom, nikoli jako důsledek běžného dietárního příjmu.

Vylučování chromu z organismu probíhá převážně ledvinami do moči. Močová exkrece se může měnit v závislosti na aktuální expozici a některých metabolických podmínkách, nelze ji však považovat za spolehlivý biomarker nutričního stavu chromu. Starší metabolické studie ukázaly, že strava bohatá na jednoduché sacharidy může zvyšovat ztráty chromu v moči. V kontrolovaných humánních studiích bylo po stravě s vysokým podílem jednoduchých cukrů nebo po glukózové zátěži pozorováno zvýšené močové vylučování chromu. Tento jev koreloval v některých studiích s inzulinovou odpovědí, jeho mechanismus a fyziologický význam však nejsou jednoznačně objasněny. Starší hypotéza jej spojovala s inzulinem řízenou mobilizací Cr(III) a následným vylučováním nízkomolekulárního Cr-vazebného komplexu označovaného jako LMWCr/chromodulin. Tento model však nelze považovat za potvrzený mechanismus lidské fyziologie.

Z praktického hlediska lze metabolismus absorbovaného Cr(III) charakterizovat jeho vazbou převážně na transferin, distribucí do tkání a následnou eliminací především ledvinami. Vazba Cr(III) na transferin současně vytváří možnost interakcí s metabolismem železa, jejich fyziologický význam při běžném dietárním příjmu však není dostatečně objasněn. Interpretace metabolismu Cr musí být obecně opatrná, protože jeho fyziologická esencialita u člověka nebyla prokázána a není znám specifický homeostatický systém regulující nutriční stav chromu.

Metabolismus a biologické účinky chromu

Odhady celkového množství chromu v lidském organismu jsou značně nejisté. Starší literatura uváděla přibližně 0,4–6 mg, přičemž horní hodnoty vycházely z historických analytických stanovení zatížených rizikem kontaminace a skutečné množství chromu v těle může být podstatně nižší. Absorbovaný Cr(III) je distribuován do více tkání, včetně jater, sleziny, měkkých tkání a kostí, nelze však vymezit specifický zásobní orgán ani fyziologicky regulovaný tělesný pool chromu. Dominantní cestou vylučování chromu je renální exkrece močí, která reaguje na aktuální příjem a expozici, není však spolehlivým ukazatelem tělesných zásob chromu.

Jedním z historicky navrhovaných mechanismů biologického působení Cr(III) je model nízkomolekulární látky vázající chrom, označované jako LMWCr (low-molecular-weight chromium-binding substance), někdy též chromodulin. Tato nízkomolekulární Cr-vazebná frakce byla izolována z živočišných tkání a byla popisována jako látka o molekulové hmotnosti přibližně 1,5 kDa, bohatá zejména na aspartát, glutamát, glycin a cystein, schopná vázat několik iontů Cr(III). Její přesná fyziologická identita a biologická funkce však nejsou jednoznačně vymezeny. Novější práce podporují možnost, že LMWCr může být zapojen spíše do intracelulárního transportu a následné eliminace Cr(III) než představovat specifický fyziologický kofaktor inzulinové signalizace.

Absorbovaný Cr(III) se v krvi váže především na transferin, přičemž tento komplex je internalizován prostřednictvím transferinového receptoru. Acidifikace endozomu následně podporuje uvolnění Cr(III) z vazby. Mechanismus dalšího transportu Cr(III) z endozomu však dosud není definitivně objasněn. Experimentální studie naznačují, že uvolněný iont může vázat apofórmu LMWCr, která tak přispívá k jeho přesunu z endozomálního kompartmentu a k následné eliminaci z organismu.

Historický chromodulinový model předpokládal, že Cr(III)-vázaný LMWCr interaguje s intracelulární částí aktivovaného inzulinového receptoru a zesiluje jeho tyrosinkinázovou aktivitu, čímž potencuje následnou inzulinovou signalizaci. Tento mechanismus byl podpořen především experimenty *in vitro* a na zvířecích modelech, nebyl však přesvědčivě potvrzen jako fyziologický mechanismus u člověka. Vedle tohoto modelu byly navrženy také účinky Cr(III) na další signální dráhy, například AMPK, ani pro ty však současná data neposkytují konzistentní mechanistické vysvětlení klinických účinků suplementace chromem.

Předpokládaný vliv chromu na metabolismus glukózy vedl k jeho rozsáhlému využívání v doplňcích stravy, zejména ve sportovní výživě a v přípravcích zaměřených na redukci tělesné hmotnosti. Chrom byl propagován jako látka schopná zvyšovat podíl svalové hmoty, snižovat

množství tělesného tuku a zlepšovat inzulinovou senzitivitu. Časné studie naznačovaly možné příznivé účinky na tělesné složení, následné kontrolované studie však neposkytly přesvědčivé důkazy o zvýšení svalové hmoty ani sportovní výkonnosti. Metaanalýzy u osob s nadváhou nebo obezitou sice nacházejí malé statisticky významné snížení tělesné hmotnosti a podílu tělesného tuku, ale velikost účinku je malá a jeho klinický význam omezený.

Současné hodnocení Cr(III) v evropském nutričním kontextu proto jeho fyziologickou esencialitu nepodporuje. Supranutriční dávky Cr(III) byly zkoumány pro možné farmakologické účinky, zejména u osob s inzulinovou rezistencí nebo diabetem 2. typu. Některé randomizované studie a metaanalýzy popsaly malé zlepšení vybraných ukazatelů glykemické kontroly, výsledky jsou však heterogenní a jejich klinický význam zůstává nejistý. Rutinní suplementaci chromem za účelem zlepšení glykemické kontroly proto současná doporučení nepodporují. Tyto možné farmakologické účinky nelze navíc použít jako důkaz fyziologické potřeby nebo esenciality chromu u zdravého člověka.

Doporučené příjmy chromu a poruchy metabolismu chromu

V evropském systému hodnocení nutričních potřeb není chrom v současnosti považován za prvek s jednoznačně prokázanou esencialitou u člověka. EFSA dospěla k závěru, že dostupné důkazy neumožňují prokázat esencialitu Cr(III) ani stanovit fyziologickou potřebu člověka. Proto nebylo možné stanovit AR ani PRI a EFSA nepovažovala za vhodné stanovit ani AI. Tím se chrom liší od většiny klasických stopových prvků, u nichž lze fyziologickou potřebu odvodit z klinických, metabolických nebo populačních dat.

Je důležité odlišovat dietární referenční hodnoty EFSA od legislativních hodnot používaných pro nutriční značení. V Evropské unii je pro chrom v rámci označování potravin a doplňků stravy stanovena referenční výživová hodnota (NRV) na úrovni 40 µg/den. Tato hodnota však nesmí být interpretována jako adekvátní příjem podle EFSA ani jako experimentálně prokázaná fyziologická potřeba.

Pro Cr(III) nebyla stanovena tolerovatelná horní úroveň příjmu (UL), protože dostupná data neumožnila odvodit dostatečně spolehlivý vztah mezi dávkou a nežádoucími účinky. Absenci UL proto nelze interpretovat jako důkaz neomezené bezpečnosti suplementace. EFSA však při samostatném hodnocení bezpečnosti Cr(III) dospěla k závěru, že příjem do 250 µg/den z přidáných zdrojů, včetně doplňků stravy, na základě dostupných údajů nepředstavuje bezpečnostní problém. Tato hodnota není UL ani doporučeným příjmem. Zcela odlišně je nutné hodnotit šestimocný chrom Cr(VI), který je toxický a jeho sloučeniny jsou karcinogenní, přičemž nejlépe doloženým rizikem je karcinogenita při inhalační profesní expozici. S Cr(VI)

je spojena především průmyslová a environmentální expozice, nikoli běžná nutriční expozice. Obavy existují rovněž u orální expozice, například z kontaminované pitné vody, humánní data jsou však podstatně omezenější než pro inhalační expozici.

U zdravé populace nebyl spolehlivě prokázán specifický klinický syndrom deficitu chromu. Většina historických poznatků pochází z ojedinělých kazuistik pacientů na dlouhodobé totální parenterální výživě, u nichž byly popsány hyperglykémie nebo poruchy glukózové tolerance a v některých případech také úbytek tělesné hmotnosti, periferní neuropatie či další neurologické projevy. Po farmakologickém podání chromu se některé z těchto abnormalit upravily, a případy proto byly historicky interpretovány jako deficit chromu. Pozdější hodnocení však upozornilo, že skutečný obsah chromu v používaných parenterálních směsích nebyl dostatečně charakterizován a samotné kazuistiky neprokazují existenci specifického chrom-deficitního syndromu.

Historicky byly tyto nálezy dávány do souvislosti s předpokládaným vlivem Cr(III) na inzulinovou signalizaci, mimo jiné prostřednictvím hypotetického modelu LMWCr/chromodulinu. Tento mechanismus však nebyl přesvědčivě potvrzen jako fyziologická funkce chromu u člověka a neposkytuje důkaz jeho esenciality.

Navzdory častému používání chromu v doplňcích stravy nejsou důkazy o jeho metabolickém přínosu u zdravých osob konzistentní. Studie popisující asociace mezi koncentracemi chromu v biologických materiálech a inzulinovou rezistencí, diabetem nebo metabolickým syndromem je nutné interpretovat opatrně, protože není k dispozici validovaný biomarker nutričního stavu chromu. Z naměřené koncentrace chromu v krvi, moči nebo jiném biologickém materiálu proto nelze spolehlivě diagnostikovat jeho nedostatek.

Z praktického hlediska je proto vhodné chrom prezentovat nikoli jako klasický esenciální stopový prvek s definovanou evropskou doporučenou dávkou, ale jako prvek s historicky předpokládanou, avšak neprokázanou esenciální funkcí v metabolismu glukózy. Supranutriční dávky Cr(III) byly zkoumány pro možné farmakologické účinky například u diabetu 2. typu, nadváhy a obezity, výsledky jsou však heterogenní a jejich klinický význam je omezený nebo nejistý. U zdravé populace nejsou důkazy podporující rutinní suplementaci chromem.

6.2.8. Mangan

Mangan byl jako esenciální nutriční prvek rozpoznán již v první třetině 20. století; experimentální projevy jeho nedostatku u zvířat byly popsány na přelomu 20. a 30. let a jeho esencialita byla následně potvrzena u řady živočišných druhů. Přestože je v přírodě široce rozšířen, v lidských tkáních se vyskytuje pouze ve velmi malých koncentracích. Celkové tělesné

zásoby se odhadují na přibližně 10–20 mg. Jeho fyziologický význam však spočívá v účasti na řadě enzymatických reakcí.

V enzymových systémech plní mangan dvojí roli. Může působit jako relativně nespecifický aktivátor některých enzymů, přičemž za určitých okolností může být částečně nahrazen jinými dvojmocnými kationty, zejména hořčíkem. Současně je však specifickým kofaktorem některých metaloenzymů, u nichž je mangan přímo součástí katalytického centra a má zásadní význam pro enzymovou aktivitu.

Biologicky nejvýznamnějšími oxidačními stavy manganu jsou Mn(II) a Mn(III), přičemž v řadě intracelulárních nízkomolekulárních komplexů a enzymových systémů převládá Mn(II). V aktivních centrech manganových enzymů může kov plnit katalytickou funkci například aktivací molekuly vody, stabilizací nabitých meziproduktů nebo koordinací substrátu. Typickým příkladem je argináza, jejíž aktivní centrum obsahuje dva ionty Mn(II). Přechod mezi Mn(II) a Mn(III) je významný zejména u redoxně aktivních enzymů, především u mitochondriální mangan-superoxiddismutázy (MnSOD, SOD2), která během dismutace superoxidového radikálu cyklicky mění oxidační stav manganu.

Mezi nejvýznamnější mangan-dependentní enzymy patří právě mitochondriální mangan-superoxiddismutáza, která představuje klíčovou složku antioxidační ochrany mitochondrií. Další enzymové systémy závislé na manganu nebo manganem aktivované se podílejí na metabolismu aminokyselin a sacharidů, močovinovém cyklu a metabolismu dusíku, glukoneogenezi a syntéze glykoproteinů a proteoglykanů pojivové tkáně.

Dietární zdroje manganu

Hlavními dietárními zdroji manganu v evropské stravě jsou především celozrnné obiloviny, luštěniny, ořechy, čaj, zelenina, ovoce a další rostlinné potraviny. Potraviny živočišného původu přispívají k celkovému příjmu manganu zpravidla méně, výjimkou mohou být některé mořské produkty, zejména měkkýši. Obsah manganu v rostlinných potravinách je obecně vyšší, avšak jeho biologická dostupnost může být významně ovlivněna složením stravy.

Biologickou dostupnost manganu může ovlivňovat potravinová matrice. Nejlépe doloženým rostlinným faktorem je fytát, který může mangan vázat a snižovat jeho absorpci. Absorpci mohou ovlivňovat také jiné minerální látky, zejména železo a za některých podmínek vápník, dostupná humánní data jsou však poměrně omezená a jednotlivé studie nejsou zcela konzistentní.

Absorpce manganu

O přesném mechanismu absorpce manganu u člověka je známo méně než o železe nebo zinku. Vstřebávání probíhá především v tenkém střevě a zahrnuje přenašečově zprostředkované mechanismy i pasivní transport. Na apikálním příjmu Mn(II) z intestinálního lumina se může podílet ZIP8 (SLC39A8) a za určitých podmínek také DMT1 (SLC11A2), který transportuje dvojmocné kationty včetně Fe^{2+} a Mn(II). ZIP14 (SLC39A14) je naproti tomu v enterocytech lokalizován převážně na bazolaterální membráně a podílí se především na transportu Mn z krve zpět do enterocyty, čímž přispívá k jeho intestinální exkreci. Relativní význam jednotlivých transportních cest u člověka však není dosud jednoznačně vymezen.

Absorpce manganu je u zdravých dospělých nízká a obvykle nepřesahuje 10 % přijatého množství; v kontrolovaných humánních studiích se nejčastěji pohybovala v rozmezí 1–5 %. Míru absorpce ovlivňují chemická forma a množství přijatého manganu, složení potravy, stav železa a pravděpodobně také regulační změny v intestinálním transportu. Na rozdíl od železa není vstřebávání manganu řízeno mechanismem srovnatelným s hepcidinem.

Významným determinantem absorpce manganu je stav železa. U osob s nízkými zásobami železa nebo sideropenickou anémií byla v humánních studiích opakovaně zjištěna vyšší frakční absorpce Mn. Tento vztah pravděpodobně souvisí s částečným překryvem transportních a regulačních drah Fe a Mn; zvýšená exprese DMT1 při nedostatku železa může být jedním z mechanismů, nelze ji však považovat za jediné prokázané vysvětlení. Vyšší příjem nehemového železa může za určitých podmínek absorpci manganu snižovat, velikost tohoto účinku však závisí na dávce a složení potravy.

Přestože je regulace intestinální absorpce součástí homeostázy Mn, hlavním mechanismem ochrany před jeho nadbytkem je exkrece, především hepatobiliární a částečně i intestinální. Játra aktivně vychytávají Mn z portální a systémové krve a následně jej vylučují do žluči. Při zvýšeném příjmu manganu se biliární exkrece zvyšuje, zatímco při poruše jaterních funkcí nebo cholestáze může clearance manganu klesat a zvyšuje se riziko jeho retence a neurotoxicity. Nízký stav železa tak může při současně zvýšené expozici manganu představovat faktor zvyšující jeho systémovou dostupnost. Klinický význam této interakce při běžné dietární expozici však zůstává nejistý.

Metabolismus a distribuce v organismu

Celkové množství manganu v organismu dospělého člověka se odhaduje přibližně na 10–20 mg. Mangan je v těle rozložen v nízkých koncentracích, přičemž relativně vyšší obsah se nachází v játrech, pankreatu, ledvinách a některých dalších metabolicky aktivních tkáních.

Významné množství je přítomno také v kostní tkáni. Podle některých odhadů může kost obsahovat přibližně čtvrtinu až dvě pětiny celkového tělesného manganu, její úloha jako dlouhodobého zásobního rezervoáru však není jednoznačně vymezena. Mangan může být asociován s minerální i organickou složkou kostní tkáně a podílí se na procesech její tvorby a remodelace. Kosterní svalovina patří vzhledem k nízké koncentraci manganu mezi méně bohaté tkáně, přesto může vzhledem ke své hmotnosti přispívat k celkovému tělesnému obsahu manganu.

Na buněčné úrovni je mangan distribuován mezi několik kompartmentů, včetně mitochondrií, Golgiho aparátu, endozomálně-lysozomálního systému a cytosolu. Mitochondrie představují významný intracelulární pool Mn a mangan je zde nezbytný pro funkci mitochondriální superoxiddismutázy SOD2. Akumulace Mn byla popsána také v buněčném jádře, její význam jako fyziologického zásobního kompartmentu však není jednoznačně prokázán. V krvi se většina manganu nachází v buněčných složkách, zejména v erytrocytech. Pouze malá část je přítomna v plazmě. Plazmatický Mn(II) je vázán především na albumin, α_2 -makroglobulin a nízkomolekulární ligandy, například citrát, zatímco menší frakce Mn(III) může být transportována vázaná na transferin. Koncentrace manganu v plné krvi zdravých dospělých se obvykle pohybuje přibližně mezi 4 a 15 $\mu\text{g/l}$, zatímco koncentrace v plazmě nebo séru je přibližně 5–10 $\times$ nižší. Vyšší hodnoty se mohou objevovat při poruše hepatobiliární exkrece nebo při zvýšené environmentální či profesní expozici.

Transport manganu přes buněčné membrány je zprostředkován několika transportními systémy, jejichž význam se liší podle tkáně a buněčného kompartmentu. Mezi hlavní transportéry patří ZIP8 (SLC39A8), ZIP14 (SLC39A14) a DMT1 (SLC11A2), zatímco SLC30A10/ZnT10 zajišťuje významnou část buněčného exportu Mn. Menší frakce Mn(III) vázaného na transferin může vstupovat do buněk prostřednictvím transferinového receptoru. Lokalizace a relativní význam jednotlivých transportních cest jsou tkáňově specifické.

Regulace tělesné bilance manganu probíhá převážně na úrovni exkrece, přičemž hlavní exkreční cestou je vylučování stolicí. Touto cestou je odstraňován jak nevstřebaný mangan z potravy, tak mangan aktivně vylučovaný do střeva především hepatobiliární cestou a také přímo prostřednictvím střevního epitelu. Pankreatická sekrece přispívá k eliminaci pouze v menší míře. Renální exkrece močí má za fyziologických podmínek pouze minoritní význam. Játra představují významný regulační uzel homeostázy manganu: prostřednictvím ZIP14 vychytávají Mn z krve a SLC30A10 jej exportuje přes kanalikulární membránu do žluči. Část vyloučené žluči může být opět reabsorbována, většina je však odstraněna stolicí. Při poruše

aterních funkcí nebo cholestáze může clearance manganu klesnout, což zvyšuje riziko jeho retence a neurotoxicity.

- **Biochemické a funkční role manganu**

Z funkčního hlediska působí mangan především jako aktivátor enzymů nebo jako specifický kovový kofaktor metaloenzymů, čímž zasahuje do širokého spektra metabolických procesů, včetně metabolismu sacharidů, aminokyselin, dusíku a močovinového cyklu, antioxidační ochrany a tvorby extracelulární matrix.

Zásadní je jeho role při tvorbě a remodelaci chrupavky. Řada Mn-dependentních nebo Mn-aktivovaných glykosyltransferáz se podílí na syntéze oligosacharidových struktur a proteoglykanů, včetně biosyntézy glykosaminoglykanových řetězců, které tvoří klíčové složky extracelulární matrix chrupavky a dalších pojivových tkání. Mangan se uplatňuje také v metabolismu kolagenu prostřednictvím prolidázy (PEPD), metaloenzymu, který jako kofaktor preferuje Mn. Prolidáza katalyzuje závěrečný krok degradace peptidů obsahujících C-terminální prolin nebo hydroxyprolin a podílí se tak na obratu kolagenu a recyklaci těchto aminokyselin.

Mangan může ovlivňovat aktivitu některých enzymů intermediárního metabolismu, jeho role však není u všech těchto enzymů specifická. Pyruvátkarboxyláza, tradičně uváděná mezi enzymy spojenými s manganem, katalyzuje mitochondriální přeměnu pyruvátu na oxalacetát a je důležitá pro glukoneogenezi a anaplerózu citrátového cyklu; její reakce je však MgATP-dependentní a nelze ji u člověka jednoduše označit za specifický manganový metaloenzym. V metabolismu dusíku je mangan nezbytný pro funkci arginázy, enzymu močovinového cyklu, který obsahuje binukleární manganové centrum a katalyzuje přeměnu argininu na ornitin a močovinu.

Z hlediska buněčné ochrany má mimořádný význam mitochondriální mangan-superoxiddismutáza (MnSOD, SOD2). Tento mangan-dependentní enzym katalyzuje dismutaci superoxidového aniontového radikálu $O_2^{\bullet-}$ na H_2O_2 a O_2 a chrání mitochondrie před oxidačním poškozením. Vedle klasické role enzymového kofaktoru se v posledních letech ukazuje, že Mn může fungovat také jako regulační signál. Experimentální studie například prokázaly schopnost Mn^{2+} zesilovat aktivaci dráhy cGAS–STING vrozené imunity a ovlivňovat některé další buněčné signalizační a transportní procesy. Fyziologický význam těchto nově popsanych mechanismů pro nutriční účinky manganu u člověka však zatím není zcela vymezen.

Doporučené příjmy a poruchy metabolismu manganu

V evropském systému hodnocení příjmu živin stanovila EFSA pro mangan hodnotu AI ve výši 3,0 mg/den pro dospělé muže i ženy, včetně těhotných a kojících žen. Tato referenční hodnota vychází především z průměrných příjmů pozorovaných v evropské populaci a z bilančních studií, v nichž byly při příjmu nad přibližně 2,5 mg/den opakovaně pozorovány nulové nebo pozitivní bilance manganu, a neodráží tedy přesně definovanou minimální fyziologickou potřebu. Procentuální podíl na AI lze u manganu orientačně uvádět, je však nutné jej interpretovat s vědomím, že AI nebyla odvozena z přesně stanovené fyziologické potřeby a obsah manganu v některých potravinách vykazuje značnou variabilitu.

Klinicky manifestní deficit manganu je u člověka mimořádně vzácný a u běžné populace nebyl charakterizován specifický deficitní syndrom. Dostupné humánní údaje pocházejí především z experimentálních deplečních studií, v nichž byl příjem manganu po omezenou dobu výrazně snížen. Současná hodnocení neidentifikují konkrétní populační skupiny s běžně zvýšeným rizikem nutričního deficitu manganu. V experimentálních deplečních studiích u člověka byly popsány zejména kožní projevy, například přechodná dermatitida, dále depigmentace vlasů, pokles koncentrace cholesterolu v séru a některé změny laboratorních ukazatelů metabolismu. Tyto údaje pocházejí z malých studií s velmi nízkým příjmem Mn a nelze z nich odvodit typický klinický syndrom jeho deficitu. U zvířat, zejména u kuřat, je deficit manganu dobře dokumentován a může vyvolat perózu a chondrodystrofii, charakterizované poruchami vývoje dlouhých kostí, deformacemi hlezenní oblasti a v těžkých případech dislokacemi šlachy gastrocnemia.

Toxicita manganu je při běžném dietárním příjmu neobvyklá, protože organismus disponuje efektivní regulací prostřednictvím hepatobiliární exkrece. EFSA však v roce 2023 konstatovala, že dostupná data nejsou dostatečná pro stanovení klasického UL, a proto stanovila bezpečnou úroveň příjmu na 8 mg/den pro dospělé osoby včetně těhotných a kojících žen. Tato hodnota byla odvozena z vysokých běžných příjmů Mn v evropských populacích, u nichž nebyly zjištěny známky nežádoucích účinků, a představuje nejvyšší úroveň příjmu, pro kterou má EFSA na základě dostupných dat rozumnou jistotu absence nežádoucích účinků. Nelze ji však interpretovat stejně jako klasický UL, protože přesná hranice, od níž začíná riziko stoupat, nebyla stanovena.

Závažné zdravotní riziko představuje zejména chronická inhalační expozice vysokým koncentracím manganových aerosolů nebo prachu, historicky popisovaná zejména u horníků a pracovníků hutního průmyslu a možná také při vysoké expozici manganovým dýmům během svařování. Tato expozice může vyústit v neurologický syndrom označovaný jako

manganismus, který se projevuje kombinací motorických, neurobehaviorálních a psychiatrických příznaků a v pokročilých stádiích může mít parkinsonský fenotyp. Manganismus také není jednoduše „Parkinsonova nemoc způsobená manganem“. Může zahrnovat poruchy nálady a chování, zpomalení psychomotoriky, dystonii, rigiditu, poruchy chůze a posturální nestabilitu. Typická je významná akumulace Mn zejména v globus pallidus, zatímco patofyziologie idiopatické Parkinsonovy nemoci je odlišná. Zvýšená opatrnost je namístě také u osob s poruchou jaterních funkcí, cholestázou nebo dlouhodobě sníženou biliární exkrecí, protože právě játra a žluč představují hlavní cestu eliminace manganu. U těchto pacientů může být riziko retence a neurotoxicity vyšší vzhledem k omezené schopnosti Mn eliminovat, zejména pokud je jeho expozice současně zvýšená.

6.3. Ultrastopové minerální látky

6.3.1. Kobalt

Kobalt je stopový prvek široce rozšířený v přírodním prostředí a v nízkých koncentracích se nachází v rostlinných i živočišných tkáních. U člověka je jeho prokázaná esenciální nutriční role spojena s tím, že tvoří centrální atom molekuly vitamínu B₁₂, tedy kobalaminu. Název kobalamin je odvozen právě od přítomnosti kobaltu v korinovém kruhu této molekuly, kde kobalt představuje přibližně 4 % její molekulové hmotnosti.

Z hlediska výživy proto kobalt u člověka nepředstavuje samostatnou esenciální živinu ve smyslu nezávislého doporučeného příjmu. Fyziologická potřeba kobaltu je krytá příjmem vitamínu B₁₂, nikoli příjmem anorganických solí kobaltu. Nutriční potřeba kobaltu je tedy u člověka vázána na příjem již syntetizovaného kobalaminu; lidské buňky nedokážou z anorganického Co syntetizovat korinový skelet vitamínu B₁₂. Samotný anorganický kobalt proto nelze považovat za nutričně rovnocenný zdroj vitamínu B₁₂. Lidský organismus není schopen syntetizovat vitamin B₁₂ *de novo* a je odkázán na jeho příjem z potravy, fortifikovaných potravin nebo doplňků stravy.

Z hlediska esenciální nutriční funkce je kobalt přijímán jako součást vitamínu B₁₂, jehož přirozenými dietárními zdroji jsou především potraviny živočišného původu, zejména vnitřnosti, maso, ryby a mořské plody, vejce, mléko a mléčné výrobky. Dalším zdrojem mohou být potraviny fortifikované vitaminem B₁₂ a doplňky stravy. Rostlinné potraviny mohou obsahovat stopová množství anorganického kobaltu z půdy, ale samy o sobě nejsou spolehlivým zdrojem vitamínu B₁₂. Absorpce vitamínu B₁₂ ze střeva je závislá na přítomnosti vnitřního faktoru produkovaného parietálními buňkami žaludku; komplex vitamínu B₁₂ s vnitřním faktorem je následně receptorově absorbován především v terminálním ileu.

Absorpce anorganického kobaltu probíhá odlišným mechanismem. U rozpustných sloučenin je variabilita značná a ovlivňuje ji mimo jiné chemická forma a stav železa. Absorbovaný kobalt je následně ve značné míře vylučován močí. U člověka není popsán samostatný deficitní syndrom anorganického kobaltu; klinické projevy nedostatečného přívodu jeho esenciální formy odpovídají deficitu vitamínu B₁₂. Naproti tomu je dobře popsán u přežvýkavců, kteří jsou závislí na přívodu kobaltu z krmiva jako substrátu pro bachorové mikroorganismy syntetizující vitamin B₁₂. Jeho nedostatek se u těchto zvířat může projevovat úbytkem tělesné hmotnosti, slabostí a anémií.

Při nadměrné exogenní expozici může kobalt vykazovat závažné toxické účinky, jejichž charakter závisí na množství absorbované dávky. Supranutriční expozice rozpustným sloučeninám Co(II) může stimulovat erytropoézu a při dostatečně vysokém příjmu vést ke zvýšení počtu erytrocytů, koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Právě schopnost stimulovat erytropoézu vedla ke zneužívání kobaltu ve sportu s cílem zvýšit hemoglobinovou masu a kyslíkovou transportní kapacitu krve. Mechanismus tohoto účinku souvisí s aktivací buněčné odpovědi na hypoxii.

Kobaltnaté ionty Co²⁺ mohou v organismu působit jako chemické mimetikum hypoxie. Za normálních podmínek jsou podjednotky HIF- α hydroxylovány prolylhydroxylázami, PHD1–3, jejichž aktivita vyžaduje Fe(II), 2-oxoglutarát a molekulární kyslík. Hydroxylovaný HIF- α je následně rozpoznán komplexem obsahujícím von Hippelův–Lindauův protein, ubiquitinován a degradován v proteasomu. Co(II) může inhibovat aktivitu HIF-prolylhydroxyláz, mimo jiné interferencí s Fe(II) v jejich katalytickém centru. Výsledkem je omezení hydroxylace a stabilizace HIF- α , který se přesouvá do buněčného jádra, dimerizace s HIF- β a aktivace transkripce genů zapojených do odpovědi na hypoxii.

Z hlediska erytropoézy je významná zejména aktivace transkripce genu pro erytropoetin, na níž se u dospělého organismu podílí především HIF-2 α . Zvýšená produkce erytropoetinu může stimulovat tvorbu erytrocytů, zvýšit hemoglobinovou masu a tím i kyslíkovou kapacitu krve. Tento efekt může teoreticky zvýhodnit zejména vytrvalostní výkon, současně je však spojen s významnými zdravotními riziky. Nadměrný příjem kobaltu může být spojen s toxickými účinky, včetně poruch funkce štítné žlázy, kardiomyopatie, erytrocytózy a dalších systémových nežádoucích účinků. Kobalt je proto ve sportu zakázán jako látka aktivující HIF.

Při vysoké systémové expozici může kobalt narušovat energetický metabolismus mitochondrií. Experimentální práce popisují inhibici některých mitochondriálních enzymů, včetně pyruvátdehydrogenázového a α -ketoglutarátdehydrogenázového komplexu, poruchu respiračního řetězce, tvorbu reaktivních forem kyslíku a narušení homeostázy Ca²⁺. Tyto

mechanismy mohou přispívat zejména ke kardiotoxicitě, jejich relativní význam u člověka však není přesně vymezen. Při chronické intoxikaci byly dále popsány neurologické změny včetně poškození sluchového a zrakového nervu a poruchy funkce štítné žlázy. Vyšší orální expozice kobaltu byla historicky spojena se sníženým vychytáváním radioaktivního jódu štítnou žlázou, strumou a hypotyreózou. Přesný mechanismus není jednoznačně vymezen. Starší studie navrhovaly narušení vychytávání a organifikace jódu. Historicky známým příkladem vysoké orální expozice je tzv. kobaltová pivní kardiomyopatie, popsaná v 60. letech 20. století u těžkých konzumentů piva. Některé pivovary v Kanadě, USA a Evropě tehdy záměrně přidávaly soli kobaltu jako stabilizátory pěny. U části velmi vysokých konzumentů se rozvinula závažná kardiomyopatie až kongestivní selhání srdce. Na jejím vzniku se však pravděpodobně podílelo více faktorů, protože pacienti současně konzumovali velká množství alkoholu a často měli nutričně nedostatečnou, zejména proteinově chudou stravu.

Popsané systémové toxické účinky se vztahují k expozicím výrazně převyšujícím běžný dietární příjem, například k historickému terapeutickému podávání solí kobaltu, profesní expozici nebo uvolňování kobaltu z některých kovových implantátů. Běžná dietární expozice kobaltu nepředstavuje s těmito situacemi srovnatelnou toxikologickou zátěž.

6.3.2. Bor

Bor je ultrastopový prvek s možným biologickým významem, jeho esencialita u člověka však dosud nebyla prokázána a není známa specifická biochemická funkce, která by umožnila jednoznačně definovat jeho fyziologickou potřebu. Proto pro něj nebyly stanoveny standardní referenční hodnoty příjmu, jako jsou AR, PRI nebo AI. Zatímco u rostlin je bor považován za esenciální prvek již od první poloviny 20. století, jeho možné funkce v lidské výživě se začaly systematicky zkoumat zejména od 80. let. Experimentální a omezená humánní data naznačují možné působení boru na metabolismus minerálních látek a kostní tkáň, steroidních hormonů a některé funkce centrálního nervového systému. Tyto nálezy však dosud nestačí k prokázání jeho esenciality ani k definování specifické fyziologické funkce u člověka.

Nejvýznamnějšími zdroji boru v lidské stravě jsou rostlinné potraviny, zejména ovoce, zelenina, luštěniny, ořechy a semena. Naopak, maso, mléko a většina živočišných produktů obvykle obsahují nižší koncentrace boru, jejich příspěvek k celkovému příjmu však závisí také na konzumovaném množství. U dospělé populace mohou k celkovému příjmu boru přispívat také nápoje, například káva, víno, cider nebo pivo. V potravinách se bor vyskytuje jako kyselina boritá, boritany a estery boru s polyhydroxylovanými sloučeninami, například sacharidy. Po požití se většina těchto forem v gastrointestinálním traktu převádí na kyselinu boritou. Bor se

z gastrointestinálního traktu vstřebává velmi účinně. Odhaduje se, že se absorbuje přibližně 85–90 % přijatého množství. Hlavní absorbovanou formou je kyselina boritá H_3BO_3 , přesný mechanismus intestinální absorpce však není zcela objasněn.

V krevním oběhu se bor vyskytuje převážně jako nedisociovaná kyselina boritá H_3BO_3 , případně v nízkomolekulárních komplexech. Důvodem je vysoká hodnota pK_a kyseliny borité, přibližně 9,2–9,3, takže za fyziologických podmínek zůstává většina boru v nedisociované formě. Vylučování probíhá převážně ledvinami a zvýšení močové exkrece pravděpodobně představuje hlavní mechanismus, kterým organismus omezuje akumulaci boru při vyšším příjmu. Specifický homeostatický regulační systém však dosud nebyl jednoznačně identifikován. Buněčný transport boru je oblastí probíhajícího výzkumu a jeho mechanismy nejsou dosud definitivně objasněny.

Nejvíce humánních nutričních studií se zaměřilo na možné vztahy boru k metabolismu minerálních látek a ke kostní tkáni. Experimentální depleční a repleční studie naznačily, že změny příjmu boru mohou ovlivnit metabolismus vápníku, hořčíku a některých ukazatelů souvisejících s vitamínem D a steroidními hormony. Přímý příznivý účinek běžného příjmu nebo suplementace boru na kostní denzitu, riziko osteoporózy nebo riziko zlomenin však nebyl přesvědčivě prokázán. V některých malých kontrolovaných studiích vedl velmi nízký příjem boru k vyšším močovým ztrátám vápníku nebo hořčíku a suplementace boru tyto ukazatele za určitých podmínek ovlivnila. Účinek se mohl měnit podle současného příjmu hořčíku a dalších nutričních podmínek, proto se výsledky nelze zobecnit jako specifický klinický projev nedostatku boru. Jednou z navrhovaných molekulárních hypotéz účinku boru je jeho schopnost reverzibilně vytvářet estery nebo komplexy s biomolekulami obsahujícími sousední cis-hydroxylové skupiny. Mezi potenciálně ovlivnitelné molekuly patří také ribózu obsahující metabolity, například S-adenosylmethionin a NAD^+ . Na tomto základě byly navrženy možné účinky na buněčnou signalizaci, redoxní procesy nebo metabolismus methylových skupin. Fyziologický význam těchto mechanismů při běžném příjmu boru u člověka však není jednoznačně prokázán. Vedle kostní tkáně byl bor zkoumán také ve vztahu k imunitním funkcím a centrálnímu nervovému systému. Experimentální studie na buněčných a zvířecích modelech naznačují možné účinky boru na imunitní a zánětlivé procesy, humánní důkazy však zůstávají omezené a nekonzistentní. V několika malých kontrolovaných studiích u lidí byl velmi nízký příjem boru spojen se změnami elektroencefalografické aktivity a s horším výkonem v některých testech pozornosti, psychomotorických funkcí a paměti. Tyto poznatky však zatím nelze interpretovat jako podklad pro specifické terapeutické dávkování u zdravé populace.

Pro bor nebyla stanovena hodnota ani pro PRI, ani pro AI. Běžný příjem boru se u dospělých zpravidla pohybuje přibližně kolem 1 mg/den, s výraznou variabilitou v závislosti na složení stravy. Dostupné americké populační údaje uvádějí medián dietárního příjmu přibližně 0,9–1,4 mg/den u dospělých a celkový medián příjmu z potravy a doplňků přibližně 1,0–1,5 mg/den. Tyto hodnoty popisují běžnou expozici populace a nelze je interpretovat jako fyziologickou potřebu ani jako doporučený příjem. Jasně definovaný klinický deficit boru u člověka nebyl popsán. Experimentálně velmi nízký příjem byl v malých humánních studiích spojen se změnami některých ukazatelů minerálního metabolismu a funkcí CNS, tyto změny jsou však nespecifické a nepředstavují definovaný syndrom nedostatku boru. Při akutní expozici vysokým dávkám kyseliny borité nebo boritanů byly popsány zejména nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, kožní erytém nebo vyrážka a při závažné intoxikaci také neurologické projevy včetně křečí, útlumu a oběhového selhání. Při opakované vysoké expozici mohou být postiženy také ledviny a další orgánové systémy. Při vysokých dávkách jsou z toxikologického hlediska významné zejména možné účinky na reprodukční funkce a vývoj plodu. Právě reprodukční a vývojová toxicita pozorovaná v experimentálních studiích na zvířatech byla základem pro odvození evropského UL. V evropském kontextu je pro bor stanovena UL 10 mg/den pro dospělé včetně těhotných a kojících žen, přičemž se tato evropská hodnota vztahuje na bor přijímaný jako kyselina boritá a boritany. UL byl odvozen z NOAEL 9,6 mg B/kg tělesné hmotnosti/den pro snížení hmotnosti plodu u potkanů a po použití faktoru nejistoty 60 odpovídá přibližně 0,16 mg/kg tělesné hmotnosti/den, tedy 10 mg/den pro dospělého. Americký Food and Nutrition Board stanovil pro dospělé, včetně těhotných a kojících žen od 19 let, UL ve výši 20 mg/den.

6.3.3. Molybden

Biologická esencialita molybdenu se začala objasňovat v 50. letech 20. století v souvislosti s identifikací molybdenu v několika enzymech; v roce 1958 byla experimentálně doložena také jeho dietární role u jehňat. Molybden patří mezi esenciální stopové prvky s velmi nízkou fyziologickou potřebou. V lidských tkáních se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích, přičemž relativně vyšší hodnoty bývají nalezeny zejména v játrech a ledvinách. Pokusy navodit jeho deficit u experimentálních zvířat jsou obtížné, protože fyziologická potřeba molybdenu je velmi nízká a stopová množství tohoto prvku se z experimentálních diet odstraňují jen s obtížemi.

Biologický význam molybdenu nespočívá ve výskytu volných iontů, ale v jeho zabudování do specifického pterinového komplexu označovaného jako molybdenový kofaktor (Moco,

molybdenum cofactor). Tento kofaktor je nezbytný pro aktivitu čtyř hlavních molybden-dependentních enzymových systémů člověka: sulfitoxidázy, xanthinoxidoreduktázy, aldehydoxidázy a mitochondriální amidoxim-redukující komponenty mARC. Přestože je celková potřeba molybdenu velmi nízká, porucha syntézy molybdenového kofaktoru má závažné klinické důsledky. Vrozený deficit Moco vede zejména u těžkých časných forem k závažné novorozenecké encefalopatii, refrakterním křečím, progresivnímu neurologickému poškození a vysoké časné mortalitě. Toto onemocnění dokládá zásadní význam Moco-dependentních enzymových reakcí, nelze je však zaměňovat s nutričním deficitem molybdenu.

Molybden cofactor deficiency (MoCD) není způsobena nízkým příjmem molybdenu, ale genetickou poruchou biosyntézy kofaktoru.

Dietární zdroje a mechanismy absorpce

Mnoho běžných potravin obsahuje měřitelná množství molybdenu, přičemž jejich obsah výrazně závisí na geochemických vlastnostech půdy, podmínkách pěstování a u rostlinných potravin také na schopnosti konkrétního druhu molybden přijímat. Mezi významné dietární zdroje patří především luštěniny, celozrnné obiloviny, ovesné vločky, některé ořechy, cereálie a vnitřnosti. Potraviny živočišného původu obvykle přispívají k příjmu molybdenu variabilně, přičemž vyšší hodnoty se očekávají spíše u jater a dalších orgánových tkání než u svaloviny. Přehled orientačních koncentrací molybdenu ve vybraných potravinách středoevropské stravy uvádí tabulka 6.18.

Tabulka 6.18: Potravinové zdroje molybdenu

Potravina	Molybden (µg/100 g)	% AI –dospělí
Chléb pšeničný	16,5	25,4
Parmská šunka	1,2	1,8
Vepřová šunka uzená	0,0	0,0
Parmezán min 30 % tuku	7,6	11,7
Ementál 45 % tuku	4,6	7,1
Gouda 48 % tuku	8,2	12,6
Čedar min. 50 % tuku	7,6	11,7
Mléko	3,6	5,5
Jogurt bílý	4,3	6,6
Ovesné vločky	70,0	107,7
Kuřecí prsa	3,0	4,6
Brokolice	4,6	7,0
Fazole zelená, vařené	19,0	29,2
Kešu ořechy	6,6	10,2
Lískové ořechy	37,5	57,7
Vlašské ořechy	26,0	40,0

Tabulka uvádí orientační koncentrace molybdenu (Mo) ve vybraných potravinách běžně zastoupených ve středoevropské stravě, vztažené na 100 g jedlé části. Datové hodnoty vycházejí zejména z německého systému BLS. EFSA stanovila pro molybden hodnotu AI 65 µg/den pro dospělou populaci bez rozdílu pohlaví, protože

dostupná data nebyla dostatečná pro stanovení AR a z něj odvozeného PRI. Stejnou hodnotu AI EFSA vztahuje také na těhotné a kojící ženy. Procentuální podíly v tabulce vyjadřují, jakou měrou přispívá konzumace 100 g dané potraviny k dosažení této referenční hodnoty. Obsah molybdenu v rostlinných potravinách je významně ovlivněn geochemickým profilem půdy a jejím pH, přičemž s rostoucím pH půdy se jeho dostupnost pro rostliny obecně zvyšuje; v kyselých půdách je molybdenan silněji adsorbován zejména na oxidy železa a hliníku a je proto pro rostliny méně dostupný. Uváděné hodnoty je proto nutné chápat jako orientační hodnoty platné pro daný geografický a potravinářský zdroj.

Molybden se z gastrointestinálního traktu vstřebává rychle a poměrně účinně, přesné místo ani molekulární mechanismus absorpce však nejsou u člověka dostatečně objasněny. V potravě se molybden vyskytuje převážně jako Mo(VI), přičemž významnou rozpustnou formou je molybdenanový anion $(\text{MoO}_4)_2^-$. Dostupná humánní data podporují převážně velmi účinnou absorpci, která se u dospělých pohybuje přibližně mezi 40 a 100 % v závislosti na dávce, chemické formě a potravinové matrici. Rozpustný molybdenan podaný nalačno může být absorbován z přibližně 80–100 %, zatímco absorpce z jídla nebo některých rostlinných matric bývá nižší. Přesné zastoupení pasivního a přenašečově zprostředkovaného transportu u člověka není spolehlivě vymezeno.

Interakce mezi molybdenem a měďí je významná především ve veterinární medicíně u přežvýkavců. V bacheru skotu a ovcí mohou za přítomnosti síry vznikat thiomolybdáty, které silně vážou měď a mohou vyvolat sekundární deficit mědi. Tento mechanismus však nelze přímo přenášet na člověka. U člověka nejsou přesvědčivé důkazy, že by variace běžného dietárního příjmu molybdenu významně narušovaly homeostázu mědi. V malé kontrolované studii například zvýšení příjmu Mo ze 166 na 540 $\mu\text{g}/\text{den}$ neovlivnilo zjevnou absorpci ani fekální vylučování mědi. V humánní výživě je proto vhodné tuto interakci uvádět spíše jako veterinárně významný model než jako běžný nutriční problém člověka. To však neznamená, že Mo–Cu interakce u člověka biologicky neexistuje: farmakologické thiomolybdáty silně vážou měď a byly využívány jako chelatační látky, tedy při expozicích a chemických formách nesrovnatelných s běžným dietárním příjmem molybdenu.

Metabolismus a enzymatické funkce

Molybden se v organismu nachází v nízkých koncentracích v řadě tkání, přičemž nejvyšší koncentrace jsou obvykle přítomny v játrech a ledvinách. V ostatních orgánech a tkáních, včetně svaloviny a mozku, jsou koncentrace zpravidla nižší. Celkové tělesné množství molybdenu je nízké. Metabolické modely u zdravých dospělých odhadují tělesné zásoby přibližně na 2 mg.

V molybdoenzymech je molybden součástí molybdenového kofaktoru (Moco) a v katalytickém centru se přímo účastní redoxních přeměn substrátu, například přenosu atomu kyslíku nebo redukčních reakcí podle typu enzymu.

Mezi hlavní lidské molybdoenzymy patří:

- **Xanthinoxidoreduktáza** zahrnuje dvě funkčně příbuzné formy, xanthindehydrogenázu a xanthinoxidázu, které katalyzují přeměnu hypoxanthinu na xanthin a následně xanthinu na močovou kyselinu. Tento enzym je proto klíčový pro katabolismus purinů. XDH využívá jako akceptor elektronů převážně NAD^+ , zatímco XO využívá molekulární kyslík a při reakci může vznikat superoxid a peroxid vodíku.
- **Sulfitoxidáza** je mitochondriální enzym zajišťující terminální krok odbourávání sirných aminokyselin, zejména cysteinu a methioninu, a katalyzuje oxidaci toxického sulfitu na síran. Porucha aktivity sulfitoxidázy nebo syntézy molybdenového kofaktoru vede k hromadění sulfidů a má závažné neurologické důsledky.
- **Aldehydoxidáza** je cytosolový enzym podílející se na oxidaci řady aldehydů a heterocyklických sloučenin a má význam v biotransformaci některých léčiv, xenobiotik a endogenních metabolitů.
- U člověka jsou přítomny dva příbuzné molybdoenzymy **mARC1** a **mARC2**, kódované geny MTARC1 a MTARC2 a lokalizované na vnější mitochondriální membráně. Společně s cytochromem b_5 a NADH-dependentní cytochrom- b_5 -reduktázou katalyzují redukci řady N-hydroxylovaných sloučenin. Podílejí se například na aktivaci některých amidoximových proléčiv a na metabolismu N-oxygenovaných xenobiotik i endogenních metabolitů. Přesná fyziologická funkce těchto enzymů není dosud plně objasněna; zejména mARC1 je v současnosti zkoumán také v souvislosti s jaterním lipidovým metabolismem.

Z klinického hlediska je mimořádně důležité, že vrozený deficit molybdenového kofaktoru nepostihuje pouze jeden enzym, ale současně narušuje funkci více molybdoenzymů. Nejzávažnější důsledky vyplývají především ze ztráty aktivity sulfitoxidázy, následné akumulace sulfitu a S-sulfocysteinu a jejich neurotoxických účinků. Referenční příjem a klinické souvislosti

Dle aktuálních doporučení EFSA je pro dospělé muže i ženy stanoven AI molybdenu na úrovni 65 $\mu\text{g}/\text{den}$. Tato hodnota se vztahuje také na období těhotenství a laktace. Nutriční deficit molybdenu nebyl u zdravé populace popsán a nejsou známy populační skupiny s běžně zvýšeným rizikem jeho nedostatečného příjmu. Získaný deficit byl popsán pouze v ojedinělé

kazuistice pacienta na dlouhodobé totální parenterální výživě bez molybdenu, u něhož se rozvinuly poruchy metabolismu sirných aminokyselin a purinů spolu s neurologickými a dalšími klinickými projevy. Stav se upravil po podání molybdenanu.

Molybden je považován za relativně málo toxický prvek, protože při vyšším příjmu je účinně vylučován močí. V evropském kontextu je pro hodnocení bezpečnosti důležité uvést UL, který činí 600 µg/den (0,6 mg/den) u dospělých, včetně těhotných a kojících žen. Tato hodnota převyšuje obvyklý průměrný dietární příjem, není však od něj vzdálena o řády; evropské odhady běžného příjmu se pohybovaly přibližně mezi 70 a 110 µg/den a vysoké odhady dietárního příjmu dosahovaly v některých souborech několika set mikrogramů denně. UL je proto relevantní zejména při posuzování celkového příjmu z běžné stravy, fortifikovaných potravin a doplňků stravy.

Při mimořádně vysoké expozici molybdenu byly u člověka popsány zvýšené koncentrace kyseliny močové a dně podobné kloubní obtíže. Klasické observační údaje pocházejí z oblasti Arménie s odhadovaným příjmem přibližně 10–15 mg Mo/den. Kvalita těchto historických dat je však omezená a nelze z nich spolehlivě odvodit, že vysoký příjem Mo přímo zvyšuje aktivitu xanthinoxidoreduktázy a tím způsobuje hyperurikémii nebo dnu. Tyto expozice navíc řádově převyšovaly běžný dietární příjem i evropský UL.

Specifickou kapitolu představují thiomolybdatové sloučeniny, nikoli běžný dietární molybden. Tetrathiomolybdáty jsou vysoce účinné látky, které vázají měď. Tiomolibdat cholinu, označovaný také jako bis-cholin tetrathiomolybdat nebo ALXN1840, vytváří stabilní komplexy s mědí a byl klinicky studován jako léčivo pro Wilsonovu chorobu. Jeho klinický vývoj v této indikaci pokračuje, látka však zatím nepředstavuje standardní schválenou nutriční léčbu. Tetrathiomolybdáty byly zkoumány také pro možné protinádorové a antiangiogenní účinky založené na omezení biologické dostupnosti mědi, tato použití však zůstávají experimentální.

6.3.4. Vanad

Vanad se v přírodě a biologických systémech vyskytuje v několika oxidačních stavech, zejména od +II do +V, přičemž z biologického hlediska jsou nejvýznamnější oxidační stavy +IV a +V. Z hlediska humánní výživy však nejde o prvek s jednoznačně prokázanou esencialitou. EFSA uvádí, že vanad nebyl prokázán jako esenciální prvek pro člověka. U člověka nebyl popsán specifický deficitní syndrom, nebyla stanovena ani fyziologická potřeba ani dietární referenční hodnota příjmu.

V biologickém prostředí se diskutují především dvě formy vanadu: pentavalentní vanadanové formy V(V), například $(\text{H}_2\text{VO}_4)^-$ a $(\text{HVO}_4)^{2-}$, a tetravalentní oxovanadiový („vanadylový“) iont VO^{2+} . Zápis $(\text{VO}_3)^-$ odpovídá metavanadanu a není nejvhodnějším obecným označením pro fyziologické vanadanové formy.

Z biochemického hlediska je vanad zajímavý především proto, že vanadan V(V) je strukturním a chemickým analogem fosfátu a může zasahovat do reakcí fosforylace a defosforylace. Tím může ovlivňovat aktivitu některých enzymů, zejména proteinových tyrosinfosfatáz a dalších fosfát-dependentních enzymových systémů, a experimentálně vykazovat inzulínu podobné účinky. Tyto poznatky však nelze interpretovat jako důkaz, že vanad je pro člověka esenciální živina.

V doplňcích stravy, zejména ve sportovní výživě, byl vanad propagován především ve formě vanadylsulfátu s tvrzením, že může podporovat účinek inzulínu, ukládání glykogenu a růst svalové hmoty. Kontrolované studie u zdravých a fyzicky aktivních osob však neprokázaly konzistentní zlepšení inzulínové senzitivity, tělesného složení ani sportovní výkonnosti. Vyšší orální expozice vanadovým sloučeninám, včetně vanadylsulfátu, je spojena především s gastrointestinálními nežádoucími účinky, jako jsou nauzea, bolesti nebo křeče břicha a průjem. Při vysoké expozici bylo popsáno také charakteristické zelenavé zbarvení jazyka. Experimentální a profesní expoziční studie naznačují možné interakce vanadu s metabolismem železa a hemu, tento účinek však nebyl konzistentně potvrzen při kontrolované suplementaci vanadylsulfátem u člověka. Pro vanad nebyla v evropském systému stanovena dietární referenční hodnota ani tolerovatelná horní úroveň příjmu (UL). EFSA dospěla k závěru, že dostupná toxikologická data nejsou pro stanovení UL dostatečná a že bezpečnost vysokých příjmů vanadu z doplňků stravy nelze spolehlivě určit. Vanad proto nemá v současném evropském nutričním systému postavení esenciálního minerálního nutrientu a jeho suplementace nemá pro zdravou populaci prokázané nutriční opodstatnění.

Dietární zdroje a absorpce

Obsah vanadu v jednotlivých potravinách je obecně velmi nízký a jeho celkový příjem z běžné stravy se obvykle pohybuje v řádu jednotek až desítek mikrogramů denně. K potravinám, které mohou k příjmu vanadu přispívat relativně více, patří obiloviny a výrobky z obilovin, některé snídaňové cereálie, houby, měkkýši, petržel, kopr, černý pepř, některé nápoje včetně piva a vína a vybrané průmyslově zpracované potraviny. U některých databázových hodnot je třeba počítat s výraznou variabilitou danou geologickým původem

surovin, technologickým zpracováním a případným příspěvkem z technologického zpracování nebo kontaktu s výrobními materiály.

Vstřebávání vanadu v trávicím traktu je nízké. Pro běžně přijímaný anorganický vanad se obvykle uvádí absorpce nižší než 5 %, přičemž některé starší humánní odhady uvádějí pouze přibližně 0,1–1 %. Rozsah absorpce závisí na chemické formě a oxidačním stavu vanadu, dávce a podmínkách v gastrointestinálním traktu. Většina perorálně přijatého vanadu proto odchází nevstřebaná stolicí. Absorbovaná frakce vanadu je v krvi transportována převážně v plazmě, mimo jiné ve vazbě na transferin. Následně je distribuována do tkání a převážná část absorbovaného vanadu je vylučována ledvinami. Experimentální studie na zvířatech ukazují relativně vyšší retenci zejména v kostní tkáni a dále v ledvinách a játrech; u člověka je však distribuce vanadu po běžném perorálním příjmu charakterizována jen zčásti.

Metabolismus a otázka esenciálnosti

Vanad je ve stopových koncentracích detekovatelný v řadě lidských tkání, samotná přítomnost prvku v organismu však není důkazem jeho esenciálnosti. Specifická nutriční funkce vanadu u člověka nebyla dosud jednoznačně prokázána a nebyl popsán spolehlivý klinický syndrom deficitu.

Starší experimentální studie u zvířat popisovaly změny růstu, reprodukce, hematologických ukazatelů a metabolismu štítné žlázy při velmi nízkém příjmu vanadu. Tyto nálezy je však nutné interpretovat opatrně, protože pocházejí z experimentálních modelů s uměle purifikovanými dietami a nelze je přímo převést na člověka. Pro výuku je proto vhodnější uvádět je jako historické a experimentální poznatky, nikoliv jako prokázaný nutriční deficit vanadu u člověka. IOM konstatuje, že biologická role vanadu u člověka nebyla identifikována a že pro stanovení EAR, RDA ani AI nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Ve farmakologických dávkách vykazuje vanad, zejména ve formě sloučenin V(V) a V(IV), včetně vanadanů a vanadylových sloučenin, inzulinu podobné účinky a může ovlivňovat metabolismus glukózy mimo jiné prostřednictvím inhibice fosfatáz a dalších enzymů. Tyto účinky však nastávají při dávkách mnohonásobně převyšujících obvyklý dietární příjem a nelze je považovat za důkaz nutriční esenciálnosti.

Doporučený příjem a toxicita

Pro vanad nejsou v evropském systému EFSA stanoveny dietární referenční hodnoty, jako jsou AR, PRI nebo AI. Obvyklý dietární příjem se podle dostupných dat pohybuje přibližně v řádu jednotek až desítek $\mu\text{g}/\text{den}$, přičemž starší americké odhady uváděly u dospělých přibližně 6–18 $\mu\text{g}/\text{den}$ a ATSDR uvádí z potravy přibližně 0,01–0,02 mg/den , tedy 10–20

µg/den. Vanad nemá v EU stanovenou referenční hodnotu příjmu pro nutriční značení potravin podle přílohy XIII nařízení (EU) č. 1169/2011.

Příjem vanadu z běžné potravy není považován za toxikologicky významný. Riziko se týká především suplementární nebo farmakologické expozice, která může zvýšit příjem elementárního vanadu do řádu jednotek až desítek miligramů denně. U lidí při podávání sloučenin vanadu byly popsány zejména gastrointestinální obtíže, jako jsou nauzea, abdominální křeče, řídká stolice a průjem, zatímco únava, letargie a zelenavé zbarvení jazyka byly popisovány méně konzistentně a bez jasného vztahu k dávce.

EFSA pro vanad nestanovila UL, protože dostupná data nebyla dostatečná. Americký IOM stanovil pro dospělé UL 1,8 mg/den elementárního vanadu; tato hodnota však vychází převážně z animálních toxikologických dat a nesmí být prezentována jako evropská hodnota EFSA. IOM navíc UL stanovil pouze pro dospělé; pro děti a dospívající, těhotné a kojící ženy nebyl z důvodu nedostatečného množství údajů stanoven. Při následném hodnocení šesti zdrojů vanadu navrhovaných pro použití v potravinách a doplňcích stravy EFSA v roce 2008 dospěla k závěru, že na základě dostupných údajů nelze stanovit jejich bezpečné použití. Posuzované zdroje proto nebyly zahrnuty mezi harmonizovaně povolené zdroje minerálních nutričních látek v doplňcích stravy.

6.3.5. Nikl

Nikl je stopový prvek přirozeně přítomný v životním prostředí a v potravinách. U mikroorganismů je součástí některých metaloenzymů, u člověka však nebyla jednoznačně prokázána jeho specifická esenciální biochemická funkce ani spolehlivý syndrom deficitu. Starší experimentální studie u zvířat naznačovaly možné ovlivnění růstu, reprodukce, krvetvorby nebo metabolismu vitamínu B₁₂ a folátu. Tyto poznatky však nelze přímo interpretovat jako důkaz nutriční esenciálnosti niklu u člověka. Proto není vhodné uvádět nikl jako prokázaný kofaktor metabolismu větvených aminokyselin nebo mastných kyselin s lichým počtem uhlíků.

Dietární zdroje a absorpce

Rostlinné potraviny jsou obecně významnějším zdrojem niklu než potraviny živočišného původu. Vyšší koncentrace se nacházejí zejména v ořeších, luštěninách, olejnatých semenech, obilovinách, kakau a čokoládě, některých druzích zeleniny, mořských řasách a nápojích připravovaných z rostlinných surovin. Ryby, mléko, vejce a většina dalších živočišných potravin obvykle přispívají k příjmu niklu podstatně méně než rostlinné zdroje. Obsah niklu

v potravinách je výrazně ovlivněn geologickým původem surovin, složením půdy, technologickým zpracováním a kontaktem s kovovými materiály během výroby.

Absorpce niklu v trávicím traktu je proměnlivá a závisí především na chemické formě niklu a na potravinové matrici. Při příjmu společně s potravou se u člověka obvykle vstřebává jen přibližně 0,7–5 % niklu, zatímco při podání rozpustných solí niklu ve vodě nalačno může absorpce dosahovat přibližně 10–30 % a v některých studiích i vyšších hodnot. Vstřebaný nikl se vylučuje převážně močí, zatímco nevstřebaná frakce odchází stolicí. Biologická dostupnost niklu je ovlivňována chemickou formou, složením stravy, časovým odstupem od jídla a dalšími složkami potravy.

Referenční příjem a toxicita

Pro nikl nejsou v evropském systému stanoveny nutriční referenční hodnoty, jako jsou AR, PRI nebo AI. Nikl zároveň není uveden mezi vitamíny a minerálními látkami s hodnotou NRV pro nutriční značení potravin podle přílohy XIII nařízení (EU) č. 1169/2011. Není proto správné uvádět procenta referenčního příjmu ani prezentovat hodnotu 35 µg/den jako doporučený nebo adekvátní příjem v Evropě.

Evropský Vědecký výbor pro potraviny (SCF) pro nikl nutriční UL nestanovil, protože dostupná data neumožňovala spolehlivě odvodit tolerovatelný horní příjem. To je nutné odlišit od toxikologického hodnocení niklu jako kontaminantu potravin, pro který EFSA později stanovila tolerovatelný denní příjem (TDI). Americký Institute of Medicine stanovil pro dospělé UL 1,0 mg/den pro rozpustné soli niklu; tato hodnota však nepředstavuje evropskou referenční hodnotu.

Z hlediska bezpečnosti je nikl v potravinách posuzován především jako kontaminant. EFSA v aktualizovaném hodnocení rizik z roku 2020 stanovila pro chronickou orální expozici tolerovatelný denní příjem 13 µg/kg tělesné hmotnosti za den, přičemž kritickým účinkem byla zvýšená incidence postimplantačních ztrát v experimentálních studiích na potkanech.

TDI 13 µg/kg tělesné hmotnosti/den je zdravotně založená hodnota pro hodnocení chronické dietární expozice niklu a nelze ji interpretovat jako hranici, pod níž je vyloučena akutní reakce u osob již senzibilizovaných na nikl. Pro akutní perorální expozici EFSA hodnotila samostatně riziko exacerpace ekzému u senzibilizovaných osob.

Z klinického hlediska je nikl jedním z nejvýznamnějších kontaktních alergenů. Senzibilizace vzniká převážně po kožním kontaktu s materiály uvolňujícími ionty niklu, například se šperky, součástmi oděvu nebo při profesní expozici. U senzibilizovaného jedince může opakovaný

kožní kontakt vyvolat alergickou kontaktní dermatitidu, která představuje převážně T-lymfocyty zprostředkovanou hypersenzitivní reakci pozdního typu.

U již senzibilizovaných osob může dostatečně vysoká perorální expozice niklu vyvolat systémovou exacerbaci ekzému, označovanou jako systémová kontaktní dermatitida. Jde o imunologickou odpověď navazující na předchozí senzibilizaci, při níž se uplatňují nikl-specifické T-lymfocyty. Kožní projevy se mohou objevit jak v místech předchozích ekzematózních lézí, tak i mimo místa přímého kontaktu s niklem.

V literatuře se používá také pojem systemic nickel allergy syndrome (SNAS), který zahrnuje kromě kožních projevů i gastrointestinální a další symptomy. Tato jednotka však není tak jednoznačně definována a validována jako alergická kontaktní dermatitida a systémová exacerbace ekzému po perorální expozici niklu.

6.3.6. Arsen

Arsen je metaloid přirozeně přítomný v horninách, půdách a podzemní vodě. Do potravního řetězce vstupuje především v závislosti na geochemickém složení prostředí, kvalitě závlahové a pitné vody a na historické nebo průmyslové kontaminaci. Z hlediska lidské výživy není arsen považován za prvek s prokázanou esenciální funkcí. V experimentálních studiích na zvířatech byly popsány účinky velmi nízkého příjmu arsenu na růst a reprodukci, u člověka však nebyl popsán spolehlivý syndrom deficitu a EFSA nestanovila pro arsen referenční hodnoty příjmu (PRI) ani AI.

Dietární zdroje a expozice

Vysoké koncentrace celkového arsenu se vyskytují zejména v mořských rybách, korýších, měkkýších a některých mořských řasách. U mořských živočichů obvykle výrazně převažuje arsenobetain, který představuje hlavní organickou formu arsenu a při běžné dietární expozici není považován za významné zdravotní riziko. Ostatní organické formy arsenu nelze z toxikologického hlediska hodnotit jednotně. Z hlediska zdravotního rizika je rozhodující především anorganický arsen, zejména sloučeniny As(III), jako arsenitany, a As(V), jako arsenany. V evropské dietě k expozici anorganickému arsenu významně přispívají rýže a výrobky z rýže, další obiloviny a obilné výrobky a pitná voda. U kojenců a malých dětí mohou být významným zdrojem také cereální výrobky pro kojence a malé děti, zejména výrobky obsahující rýži, dále rýžové chlebičky a podobné snacky a pitná voda. Děti do tří let patří k nejvíce exponovaným věkovým skupinám vzhledem k vyššímu příjmu potravy a tekutin přepočtenému na kilogram tělesné hmotnosti.

Vysoká akumulace arsenu v rýži souvisí s pěstováním na zaplavovaných polích. V anaerobních podmínkách dochází mimo jiné k redukčnímu rozpouštění oxidů železa, na něž může být arsen v půdě vázán, a ke zvýšení mobility zejména As(III), což podporuje jeho přijímání rostlinami. Proto je u rýže nutné rozlišovat celkový arsen a toxikologicky významnější anorganický arsen.

Odhad potřeby a otázka esenciálnosti

Dietární požadavky na arsen nejsou oficiálně stanoveny. Starší odhady možné potřeby člověka, přibližně 12–25 µg/den, vycházejí z extrapolací z animálních studií a nemají charakter ani doporučeného, ani adekvátního příjmu. IOM pro arsen nestanovilo EAR ani RDA ani AI, protože dostupné údaje nejsou dostatečné pro určení nutričních potřeb.

Předpokládané zapojení arsenu do metabolismu methioninu, argininu nebo reprodukčních funkcí je třeba chápat jako experimentální hypotézu, nikoli jako prokázanou fyziologickou funkci u člověka. Pro výukový text je proto vhodné arsen uvádět především v kontextu toxikologie a expozice, nikoli jako standardní esenciální mikroprvek.

Toxicita a bezpečnostní limity

Toxicita arsenu výrazně závisí na jeho chemické formě. Anorganické sloučeniny arsenu jsou obecně podstatně toxičtější než většina organických forem přítomných v mořských organismech. Z anorganických forem jsou sloučeniny As(III) obecně reaktivnější a při srovnatelných podmínkách často toxičtější než sloučeniny As(V), toxicita však závisí také na chemické formě, dávce a cestě expozice. Akutně toxické jsou zejména rozpustné anorganické sloučeniny, například oxid arsenitý (historicky známý jako utrejch či arsenik).

Akutní toxicita anorganického arsenu je výsledkem několika souběžných mechanismů. As(III) má vysokou afinitu k sulfhydrylovým skupinám, zejména vicinálním dithiolovým skupinám proteinů, a může inhibovat řadu enzymů, včetně lipoát-dependentních mitochondriálních komplexů, jako je komplex pyruvátdehydrogenázy. As(V) může naproti tomu díky podobnosti s fosfátem zasahovat do fosfát-dependentních reakcí a do energetického metabolismu. Výsledkem může být mitochondriální dysfunkce, porucha tvorby ATP, oxidační stres a poškození buněk. Při těžké intoxikaci mohou tyto mechanismy spolu s výraznými ztrátami tekutin a oběhovým selháním přispívat k metabolické acidóze a multiorgánové dysfunkci.

Klinicky se akutní otrava anorganickým arsenem projevuje obvykle během několika minut až hodin po požití. Typické je výrazné postižení gastrointestinálního traktu s nauzeou, intenzivním zvracením, bolestmi a křečemi břicha a profúzními vodnatými nebo

hemoragickými průjmy, které mohou mít charakter tzv. rýžovité stolice („rice-water diarrhea“). Těžké ztráty tekutin a elektrolytů mohou rychle vést k dehydrataci, hypotenzi, hypovolemickému šoku, srdečním dysrytmiím, poruše vědomí a multiorgánovému selhání. Bez včasné intenzivní podpůrné léčby může těžká akutní otrava skončit smrtelně.

Základem terapie je rychlá stabilizace pacienta, náhrada tekutin a elektrolytů, monitorace kardiovaskulárních funkcí a konzultace s toxikologickým centrem. U klinicky významných akutních otrav může být indikována chelatační léčba dithiolovými chelátory, například dimerkaprolem, DMPS nebo sukimerem (DMSA). Volba přípravku a indikace chelatace závisí na závažnosti intoxikace a musí být provedeny klinickým toxikologem; účinnost je obecně nejvyšší při časném zahájení léčby.

Chronický příjem anorganického arsenu z potravy a pitné vody je spojen se zvýšeným rizikem nádorů kůže, močového měchýře a plic a dále s kožními lézemi, vývojovou toxicitou, neurotoxicitou, kardiovaskulárními účinky, poruchami metabolismu glukózy a diabetem. EFSA považuje anorganický arsen za genotoxický a karcinogenní, a proto pro něj nestanovila UL, ale používá přístup margin of exposure. V aktualizovaném hodnocení rizika z roku 2024 stanovil panel CONTAM jako referenční bod $BMDL_{05} = 0,06 \mu\text{g}$ anorganického As/kg tělesné hmotnosti/den, odvozený z epidemiologické studie spinocelulárního karcinomu kůže. Hodnota odpovídá dolní hranici mezi dávkami spojenou s 5% relativním zvýšením incidence oproti pozadí po zohlednění konfuzních faktorů. Tento referenční bod EFSA považuje za dostatečně protektivní také pro další významné nepříznivé účinky.

V Evropské unii jsou maximální limity arsenu v potravinách stanoveny nařízením Komise (EU) 2023/915 v platném znění. Pro anorganický arsen jsou stanoveny mimo jiné limity pro rýži a rýžové výrobky, kojeneckou a dětskou výživu, ovocné šťávy a od roku 2025 také pro vybrané ryby, korýše, mlže a hlavonožce. Například u nepředpařené leštěné bílé rýže činí maximální limit 0,15 mg/kg, u rýže určené pro výrobu potravin pro kojence a malé děti 0,10 mg/kg u většiny druhů ryb. Pro sůl je samostatně stanoven maximální limit celkového arsenu 0,50 mg/kg.

6.3.7. Křemík

Křemík je v přírodě velmi rozšířený prvek, především ve formě křemičitanů a oxidu křemičitého (SiO_2). V lidském organismu je přítomen pouze ve stopových množstvích. Jeho esenciálnost pro člověka nebyla jednoznačně prokázána a specifická, nezastupitelná biochemická funkce u člověka dosud nebyla definována. Experimentální a observační údaje však naznačují možnou souvislost mezi příjmem a metabolismem křemíku a tvorbou

a homeostázou pojivových tkání, chrupavky a kostní matrix. Klinický význam těchto vztahů však není dostatečně objasněn.

Dietární zdroje a biologická dostupnost

Obsah křemíku v potravinách závisí na původu suroviny, technologickém zpracování a chemické formě křemíku. Rostlinné potraviny jsou obecně významnějším zdrojem než potraviny živočišného původu. K hlavním dietárním zdrojům patří celozrnné obiloviny, výrobky z obilovin, některé druhy zeleniny a nápoje, zejména pitná voda a pivo. Odhadovaný běžný příjem křemíku ve stravě se pohybuje přibližně v rozmezí 20–50 mg/den.

Pro absorpci je rozhodující chemická forma. Biologicky dostupnou formou je především kyselina orthokřemičitá H_4SiO_4 , která se ve vodě a některých nápojích vyskytuje v rozpustné formě. Naproti tomu polymerované a částicové formy oxidu křemičitého a křemičitanů jsou obecně podstatně méně biologicky dostupné. Krystalický oxid křemičitý, například křemen, nepředstavuje významný zdroj absorbovatelného dietárního křemíku. Křemík přítomný jako monomerní kyselina orthokřemičitá se vstřebává poměrně dobře. V malých humánních studiích byla na základě následné močové exkrece odhadnuta absorpce přibližně 40–65 % z roztoků kyseliny orthokřemičité a z piva, přičemž mezi jednotlivci byla značná variabilita. S rostoucí polymerací a klesající rozpustností forem křemíku se biologická dostupnost výrazně snižuje.

Možné funkce v pojivových tkáních a kostře

Vyšší koncentrace křemíku byly historicky popsány v některých pojivových a mineralizovaných tkáních, například v kostech, chrupavce, kůži a cévní stěně. Samotná tkáňová distribuce však neprokazuje specifickou fyziologickou funkci. Experimentální práce na zvířatech ukázaly, že velmi nízký příjem křemíku může u zvířat být spojen s poruchami vývoje kostí a chrupavky. Na základě těchto experimentů byla navržena možná úloha křemíku při tvorbě nebo organizaci extracelulární matrix a mineralizaci kostní tkáně, zejména ve vztahu ke kolagenu, proteoglykanům a glykosaminoglykanům. Přesný molekulární mechanismus však nebyl u člověka prokázán.

V popisu kolagenu je nutné odlišit syntézu polypeptidového řetězce od jeho posttranslačních úprav. Hydroxyprolin nevzniká jako samostatně syntetizovaná aminokyselina určená k zabudování do kolagenu, ale hydroxylací prolinových zbytků již zabudovaných v prokolagenu. Tuto reakci katalyzuje prolyl-4-hydroxyláza, která vyžaduje Fe^{2+} , 2-oxoglutarát, O_2 a askorbát. Křemík není kofaktorem této reakce. Pokud má křemík v metabolismu pojivové tkáně fyziologickou úlohu, pravděpodobně nespočívá v přímé katalýze hydroxylace prolinu. Navrhovány jsou spíše účinky na tvorbu, stabilizaci nebo organizaci

kolagenní a proteoglykanové matrix a na proces mineralizace, tyto mechanismy však u člověka nejsou jednoznačně prokázány.

Deficit, toxicita a referenční hodnoty

U člověka nebyl popsán jednoznačný klinický syndrom deficitu křemíku. Nálezy poruch růstu, abnormalit kostí a chrupavky pocházejí převážně z experimentálních animálních modelů a nemají být přímo interpretovány jako běžný deficitní stav u člověka.

EFSA nestanovila pro křemík PŘI ani AI. Křemík také není uveden mezi vitaminy a minerálními látkami s hodnotou NRV pro nutriční značení podle přílohy XIII nařízení (EU) č. 1169/2011.

Pro křemík nebyl stanoven UL, protože dostupná data neumožňují určit spolehlivý vztah mezi dávkou a nežádoucím účinkem. EFSA uvádí, že běžný dietární příjem přibližně 20–50 mg/den pravděpodobně nepředstavuje zdravotní riziko. Absorbovaný křemík ve formě kyseliny orthokřemičité je rychle eliminován převážně ledvinami. Při snížené renální funkci byly popsány zvýšené koncentrace křemíku v plazmě, proto je u vysokých suplementačních dávek při závažné renální insuficienci vhodné zvýšené opatrnost. Nejde však o formálně stanovenou kontraindikaci ani o horní limit EFSA.

6.4. Klinické souvislosti: nutriční rizika těhotenství po bariatrických výkonech

Metabolická a bariatrická chirurgie patří mezi nejúčinnější dlouhodobé způsoby léčby těžké obezity. Jednotlivé výkony se liší mechanismem účinku i dopadem na příjem a absorpci živin. Nastavitelná gastrická bandáž omezuje především množství přijímané potravy, zatímco sleeve gastrektomie kromě zmenšení objemu žaludku významně mění také gastrointestinální fyziologii a hormonální regulaci příjmu potravy. Roux-en-Y gastrický bypass (RYGB) kombinuje snížení funkčního objemu žaludku se změnou průchodu živin gastrointestinálním traktem, hormonálními změnami a částečným omezením absorpce. Výraznější malabsorpce se uplatňuje zejména u biliopankreatické diverze s duodenálním switchem. Tyto zákroky mohou vést k dlouhodobě sníženému příjmu potravy a podle typu výkonu také ke snížené absorpci živin, což zvyšuje riziko nedostatku železa, vitamínu B₁₂, folátu, vitamínu D a vápníku a u výkonů s výraznější malabsorpcí také vitaminů A, E a K, zinku, mědi a selenu. Při opakovaném nebo dlouhodobém zvracení představuje zvláštní riziko také deficit thiaminu.

Vzhledem k častému provádění těchto výkonů u žen v reprodukčním věku je důležité zohlednit jejich následný vliv na nutriční stav během těhotenství. Nároky na řadu živin se během gravidity zvyšují a fyziologická hemodiluce současně ovlivňuje koncentrace některých laboratorních markerů. Pokud žena vstupuje do těhotenství s již sníženými zásobami živin nebo

nedostatečnou pooperační suplementací, může se deficit během gravidity dále prohloubit. Současné doporučení proto zdůrazňuje plánování gravidity až po stabilizaci tělesné hmotnosti, optimalizaci nutričního stavu před početím a pravidelné laboratorní kontroly během těhotenství.

Deficit železa a anémie patří mezi nejčastější nutriční problémy v těhotenství po bariatrických výkonech. Časté jsou rovněž nízké koncentrace vitamínu B₁₂ a podle typu výkonu se mohou vyskytovat také deficity folátu, vitamínu D, vitamínu A a dalších mikronutrientů. Riziko je obecně vyšší po výkonech s výraznější malabsorpční složkou.

Anatomickým podkladem zvýšeného rizika nedostatku železa po RYGB je mimo jiné vyřazení duodena a části proximálního jejunu z přímého kontaktu s potravou. Tyto úseky hrají významnou roli v absorpci nehemového železa, jehož apikální vstup do enterocytu zprostředkovává transportér DMT1. RYGB zároveň výrazně mění funkční anatomii žaludku a snižuje kontakt potravy se žaludeční kyselinou. Snižovaná acidifikace omezuje uvolnění a solubilizaci nehemového železa z potravinové matrice a může snižovat jeho dostupnost pro redukci na Fe²⁺ a následnou absorpci. Změněná žaludeční anatomie a sekrece po RYGB současně omezují uvolňování vitamínu B₁₂ vázaného na potravinové bílkoviny a mění jeho následné promísení s vnitřním faktorem a dalšími gastrointestinálními sekrety. Spolu se sníženým příjmem potravy tak mohou přispívat ke zhoršenému využití vitamínu B₁₂.

Absorpce zinku zahrnuje především apikální transportér ZIP4, avšak probíhá v širším úseku tenkého střeva a nelze ji lokalizovat pouze na duodenu ani na proximálním jejunu. Zvýšené riziko nedostatku zinku po bariatrických výkonech proto souvisí spíše s kombinací nižšího příjmu, změněné anatomie gastrointestinálního traktu a, podle typu výkonu, také malabsorpce. Deficity zinku, mědi a selenu jsou ve studiích těhotných žen po bariatrických výkonech méně konzistentní než deficit železa nebo vitamínu B₁₂, klinicky závažné případy však byly popsány zejména po výkonech s výraznější malabsorpcí.

U žen plánujících těhotenství po bariatrickém výkonu je proto doporučeno zhodnotit a upravit nutriční stav již před početím a laboratorní kontroly opakovat v každém trimestru. Mezi základní sledované parametry patří krevní obraz, ferritin a další ukazatele metabolismu železa, folát, vitamin B₁₂, vitamin D spolu s vápníkem, fosforem, hořčíkem a parathormonem, vitamin A, celková bílkovina a albumin. Podle typu výkonu a klinické situace se sledují také vitamin K, vitamin E, zinek, měď a selen.

Při kombinované suplementaci je nutné zohlednit také možné interakce mezi minerálními látkami. Vysoké dávky anorganického železa podané současně se zinkem mohou za určitých podmínek snižovat absorpci zinku, klinický význam tohoto efektu však závisí na dávce, potravinové matici a načasování suplementace. Přesvědčivé humánní důkazy, že vysoké dávky

železa obdobně inhibují absorpci mědi, nejsou k dispozici. Z praktického hlediska je u bariatrických pacientek důležitější zachování vhodného poměru suplementace zinku a mědi, protože vysoké dávky zinku mohou prostřednictvím indukce enterocytárního metallothioneinu zvýšit vazbu mědi v enterocytech a při dlouhodobém nadbytku zinku přispět k sekundárnímu deficitu mědi. Bariatrická doporučení proto obvykle pracují s poměrem přibližně 8–15 mg zinku na 1 mg mědi.

Těhotenství po bariatrických výkonech je stavem se zvýšeným rizikem nutričních deficitů a vyžaduje individuálně nastavenou a systematicky monitorovanou suplementaci. Ta má vycházet z typu bariatrického výkonu, laboratorních výsledků a fyziologických potřeb spojených s těhotenstvím. Zvláštní pozornost vyžadují železo, folát, vitamin B₁₂, vitamin D a vápník a podle typu výkonu také vitaminy rozpustné v tucích a stopové prvky. Vitamin A má být během těhotenství v případě suplementace podáván ve formě β -karotenu, nikoli ve formě vysokých dávek preformovaného retinolu, vzhledem k jeho teratogennímu potenciálu.

Zvláštní klinické riziko představuje protrahované zvracení, při němž může vzhledem k omezeným tělesným zásobám rychle vzniknout deficit thiaminu. U těhotných žen po bariatrické operaci s hyperemézou nebo dlouhodobě omezeným příjmem potravy je proto nutné suplementaci thiaminem zahájit bezodkladně již při klinickém podezření na jeho deficit a nečekat na laboratorní potvrzení. Při nemožnosti dostatečného perorálního příjmu může být nutné parenterální podání. Neléčený deficit může progredovat až do Wernickeovy encefalopatie.

Těhotenství po bariatrickém výkonu proto vyžaduje individualizovanou suplementaci a pravidelné laboratorní monitorování podle typu výkonu, aktuálního nutričního stavu a průběhu gravidity. Zvláštní pozornost je nutné věnovat zejména železu, folátu, vitaminu B₁₂, vitaminu D, vápníku a thiaminu a podle typu výkonu také vitaminům rozpustným v tucích a stopovým prvkům. Péče by měla probíhat ve spolupráci multidisciplinárního týmu se zkušeností s bariatrickou a perinatální problematikou.

7. Literatura

Vybraná literatura

- Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, Alexander J. 2024. The importance of vitamin K and the combination of vitamins K and D for calcium metabolism and bone health: a review. *Nutrients* 16:2420.
- Abioye AI, Okuneye TA, Odesanya AO, Adisa O, Abioye AI, Soipe AI, Ismail KA, Yang JF, Fasehun LK, Omotayo MO. 2021. Calcium intake and iron status in human studies: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized trials and crossover studies. *Journal of Nutrition* 151:1084–1101.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2012. Toxicological profile for vanadium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia.
- Agoro R, White KE. 2023. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nature Reviews Nephrology* 19:185–193.
- Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. 2019. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: a clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis* 81:227–241.
- Alberts A, Moldoveanu E, Niculescu A, Grumezescu A. 2025. Vitamin C: a comprehensive review of its role in health, disease prevention, and therapeutic potential. *Molecules* 30:748.
- Alexander J, Olsen AK. 2023. Selenium – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10320.
- Aragao MA, Pires L, Santos-Buelga C, Barros L, Calhella RC. 2024. Revitalising riboflavin: unveiling its timeless significance in human physiology and health. *Foods* 13:2255.
- Atwal PS, Scaglia F. 2016. Molybdenum cofactor deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 117:1–4.
- Auerbach M, DeLoughery TG, Tirnauer JS. 2025. Iron deficiency in adults: a review. *JAMA* 333:1813–1823.
- Bath SC et al. 2022. A systematic review of iodine intake in children, adults, and pregnant women in Europe – comparison against dietary recommendations and evaluation of dietary iodine sources. *Nutrition Reviews* 80:2154–2177.
- Belot A, Puy H, Hamza I, Bonkovsky HL. 2024. Update on heme biosynthesis, tissue-specific regulation, heme transport, relation to iron metabolism and cellular energy. *Liver International* 44:2235–2250.

- Bílek R. 2025. Iodine intake and iodine status in the Czech Republic – past, present, future. *Physiological Research* 74:189–209.
- Bjorke-Monsen AL, Ueland PM. 2023. Folate – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10258.
- Bjørke-Monsen AL, Lysne V. 2023. Vitamin B12 – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10257.
- Black HS, Boehm F, Edge R, Truscott TG. 2020. The benefits and risks of certain dietary carotenoids that exhibit both anti- and pro-oxidative mechanisms – a comprehensive review. *Antioxidants* 9:264.
- Blaner WS, Brun PJ, Calderon RM, Goleczak M. 2020. Retinol-binding protein 2 (RBP2): biology and pathobiology. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 55:197–218.
- Borel P, Preveraud D, Desmarchelier C. 2013. Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutrition Reviews* 71:319–331.
- Brito S, Kim J, Bin BH. 2026. Zinc as a master regulator of intracellular organelle homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine* 58:1341–1357.
- Calvo MS, Uribarri J. 2025. Phosphorus. *Advances in Nutrition* 16:100555.
- Campos I, Faul C. 2025. Elevated phosphate levels in CKD – a direct threat for the heart. *Nephrology Dialysis Transplantation* 40:1294–1309.
- Carazo A, Macakova K, Matousova K, Krcmova LK, Protti M, Mladenka P. 2021. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients* 13:1703.
- Castiblanco-Rubio GA, Martinez-Mier EA. 2022. Fluoride metabolism in pregnant women: a narrative review of the literature. *Metabolites* 12:324.
- Chamniansawat S, Suksridechacin N, Thongon N. 2023. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. *World Journal of Gastroenterology* 29:332–342.
- Chen B et al. 2024. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9:6.
- Chen JW, Zeoli T, Hughes NC, Lane A, Berkman RA. 2024. Copper deficiency myelopathy mimicking cervical spondylitic myelopathy: a systematic review of the literature with case report. *Spine Journal* 24:2026–2034.
- Chondrou T, Adamidi N, Lygouras D, Hirota SA, Androutsos O, Svolos V. 2024. Dietary phytic acid, dephytinization, and phytase supplementation alter trace element bioavailability – a narrative review of human interventions. *Nutrients* 16:4069.

- Chung SWC. 2024. Update on chromium speciation analysis in foods: a review of advances in analytical methods and dietary exposure assessment. *Food Additives & Contaminants: Part A* 41:782–789.
- Chungchunlam SM, Moughan PJ. 2024. Comparative bioavailability of vitamins in human foods sourced from animals and plants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 64:11590–11625.
- Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Hurst R, Brown TJ, Ansett J, King M, Fairweather-Tait SJ. 2013. The absorption of iron from whole diets: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition* 98:65–81.
- Correnti M, Gammella E, Cairo G, Recalcatti S. 2024. Iron absorption: molecular and pathophysiological aspects. *Metabolites* 14:228.
- Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. 2021. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 22:119–141.
- Delić T, Karanović Štambuk S. 2026. Iodine in health and disease: a comprehensive review. *Nutrients* 18:1262.
- Deluque AL, Dimke H, Alexander RT. 2025. Biology of calcium homeostasis regulation in intestine and kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation* 40:435–445.
- Demay MB et al. 2024. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109:1907–1947.
- Devarshi PP, Mao Q, Grant RW, Hazels Mitmesser S. 2024. Comparative absorption and bioavailability of various chemical forms of zinc in humans: a narrative review. *Nutrients* 16:4269.
- Domellof M, Sjoberg A. 2024. Iron – a background article for the Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 68:10451.
- Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P. 2021. Vitamin C – sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients* 13:615.
- Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. 2022. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism. *Annual Review of Nutrition* 42:311–335.
- Dutta A, Chaudhary V, Kumari S, Sharma KK, Pal B. 2026. Zinc-induced hematologic toxicities: a systematic review of descriptive studies. *Biological Trace Element Research* 204:6628–6642.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain et al. 2020. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 18:e06268.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain et al. 2024. Risk assessment of small organoarsenic species in food. EFSA Journal 22:e8844.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain et al. 2024. Update of the risk assessment of inorganic arsenic in food. EFSA Journal 22:e8488.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2010. Scientific opinion on dietary reference values for water. EFSA Journal 8:1459.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2013. Scientific opinion on dietary reference values for fluoride. EFSA Journal 11:3332.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2013. Scientific opinion on dietary reference values for manganese. EFSA Journal 11:3419.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2013. Scientific opinion on dietary reference values for molybdenum. EFSA Journal 11:3333.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2013. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin C. EFSA Journal 11:3418.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for biotin. EFSA Journal 12:3580.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for chromium. EFSA Journal 12:3845.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for folate. EFSA Journal 12:3893.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for iodine. EFSA Journal 12:3660.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for niacin. EFSA Journal 12:3759.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for pantothenic acid. EFSA Journal 12:3581.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for selenium. EFSA Journal 12:3846.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2014. Scientific opinion on dietary reference values for zinc. EFSA Journal 12:3844.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. EFSA Journal 13:4028.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. EFSA Journal 13:4101.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). EFSA Journal 13:4150.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for copper. EFSA Journal 13:4253.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for iron. EFSA Journal 13:4254.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for magnesium. EFSA Journal 13:4186.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for phosphorus. EFSA Journal 13:4185.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2015. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin E as α -tocopherol. EFSA Journal 13:4149.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2016. Dietary reference values for potassium. EFSA Journal 14:e04592.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2016. Dietary reference values for thiamin. EFSA Journal 14:e04653.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2016. Dietary reference values for vitamin B6. EFSA Journal 14:e04485.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2016. Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 14:e04547.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2017. Dietary reference values for riboflavin. EFSA Journal 15:e04919.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2017. Dietary reference values for vitamin K. EFSA Journal 15:e04780.

EFSA Panel on Food Additives and Flavourings et al. 2019. Re-evaluation of phosphoric acid–phosphates – di-, tri- and polyphosphates (E 338–341, E 343, E 450–452) as food additives and the safety of proposed extension of use. EFSA Journal 17:e05674.

EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2019. Dietary reference values for chloride. EFSA Journal 17:e05779.

EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2019. Dietary reference values for sodium. EFSA Journal 17:e05778.

EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate. EFSA Journal 21:e08353.

- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for manganese. EFSA Journal 21:e8413.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. EFSA Journal 21:e07704.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin B6. EFSA Journal 21:e08006.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. EFSA Journal 21:e08145.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens et al. 2024. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron. EFSA Journal 22:e8819.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens et al. 2024. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin E. EFSA Journal 22:e8953.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. 2024. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for preformed vitamin A and β -carotene. EFSA Journal 22:e8814.
- EFSA Scientific Committee et al. 2023. Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 21:e07728.
- EFSA Scientific Committee et al. 2025. Updated consumer risk assessment of fluoride in food and drinking water including the contribution from other sources of oral exposure. EFSA Journal 23:e9478.
- European Association for the Study of the Liver. 2022. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. Journal of Hepatology 77:479–502.
- European Association for the Study of the Liver. 2025. EASL-ERN clinical practice guidelines on Wilson's disease. Journal of Hepatology 82:690–728.
- European Food Safety Authority. 2008. Vanadium citrate, bismaltolato oxo vanadium and bisglycinato oxo vanadium added for nutritional purposes to foods for particular nutritional uses and foods intended for the general population and vanadyl sulphate, vanadium pentoxide and ammonium monovanadate added for nutritional purposes to food supplements. EFSA Journal 6:634.
- European Parliament and Council. 2020. Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast).

- Fairweather-Tait SJ, de Sesmaisons A. 2019. Approaches used to estimate bioavailability when deriving dietary reference values for iron and zinc in adults. *Proceedings of the Nutrition Society* 78:27–33.
- Felker P, Bunch R, Leung AM. 2016. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in Brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutrition Reviews* 74:248–258.
- Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. 2021. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients* 13:1136.
- Fleet JC. 2022. Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption. *Nutrients* 14:3351.
- Freese R, Aarsland TE, Bjorkevoll M. 2023. Pantothenic acid – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10255.
- Freese R, Lysne V. 2023. Niacin – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10299.
- Galanty A, Grudzińska M, Paździora W, Służały P, Paśko P. 2024. Do Brassica vegetables affect thyroid function? A comprehensive systematic review. *International Journal of Molecular Sciences* 25:3988.
- Ganz T. 2025. Systemic iron metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1480:33–45.
- Georgaki MN, Tsokkou S, Keramas A, Papamitsou T, Karachrysafi S, Kazakis N. 2024. Chromium supplementation and type 2 diabetes mellitus: an extensive systematic review. *Environmental Geochemistry and Health* 46:515.
- Gruber-Bzura BM. 2025. Vitamin D – is the sun enough for us? *Nutrition & Metabolism* 22:70.
- Gudas LJ. 2022. Retinoid metabolism: new insights. *Journal of Molecular Endocrinology* 69:T37–T49.
- Gunnarsdóttir I, Brantsæter AL. 2023. Iodine: a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10369.
- Gurol KC, Aschner M, Smith DR, Mukhopadhyay S. 2022. Role of excretion in manganese homeostasis and neurotoxicity: a historical perspective. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 322:G79–G92.
- Guthrie T, Eccles-Smith J, Lee S, Kothari A, Pinzon Perez W, Truby H, de Jersey S. 2026. Micronutrient deficiency during pregnancy after bariatric surgery: the role of micronutrient supplements and dietary intake. *Obesity Surgery* 36:2191–2203.

- Hadstein F, Vrolijk M. 2021. Vitamin B-6-induced neuropathy: exploring the mechanisms of pyridoxine toxicity. *Advances in Nutrition* 12:1911–1929.
- Hall AG, King JC. 2023. The molecular basis for zinc bioavailability. *International Journal of Molecular Sciences* 24:6561.
- Hemilä H, Chalker E. 2023. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health* 23:2468.
- Henriksen C, Aaseth JO. 2023. Magnesium: a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10314.
- Henriksen C, Arnesen EK. 2023. Copper – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10322.
- Henriksen C, Bügel S. 2023. Chromium – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10325.
- Holmannova D, Borsky P, Kremlacek J, Krejsek J, Hodacova L, Cizkova A, Fiala Z, Borska L. 2025. High prevalence of low vitamin D status in the Czech Republic: a retrospective study of 119,925 participants. *European Journal of Clinical Nutrition* 79:641–652.
- Hou Z, Matherly LH. 2014. Biology of the major facilitative folate transporters SLC19A1 and SLC46A1. *Current Topics in Membranes* 73:175–204.
- Imenez Silva PH, Mohebbi N. 2022. Kidney metabolism and acid-base control: back to the basics. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 474:919–934.
- Institute of Medicine. 2001. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington, D.C.
- Iriarte-Gahete M, Tarancon-Diez L, Garrido-Rodriguez V, Leal M, Pacheco YM. 2024. Absolute and functional iron deficiency: biomarkers, impact on immune system, and therapy. *Blood Reviews* 68:101227.
- Itkonen ST, Lamberg-Allardt C. 2023. Phosphorus – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10318.
- Ivashkin V, Zolnikova O, Agarkova V, Appolonova S, Tarasov V, Maslennikov R, Poluektova E, Ivashkin K. 2026. Potassium homeostasis and the systemic consequences of intracellular potassium deficiency: from molecular mechanisms to clinical manifestations. *Biomolecules* 16:1127.
- Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R. 2015. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Advances in Nutrition* 6:420–429.

- Javaid A, Mudavath SL. 2024. Niacin-induced flushing: mechanism, pathophysiology, and future perspectives. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 761:110163.
- Jiang Q. 2022. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites. *Free Radical Biology and Medicine* 179:375–387.
- Jomova K, Alomar SY, Valko R, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. 2025. The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. *EXCLI Journal* 24:880–954.
- Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. 2004. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *Journal of Bone and Mineral Research* 19:297–307.
- Jula A. 2024. Sodium – a systematic review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 68:10319.
- Kamerud KL, Hobbie KA, Anderson KA. 2013. Stainless steel leaches nickel and chromium into foods during cooking. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61:9495–9501.
- Karachaliou CE, Livaniou E. 2024. Biotin homeostasis and human disorders: recent findings and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 25:6578.
- King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, Raiten DJ. 2015. Biomarkers of nutrition for development (BOND) – zinc review. *Journal of Nutrition* 146:858S–885S.
- Kippler M, Oskarsson A. 2024. Manganese – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 68:10367.
- Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. 2022. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 13:20420188221099344.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. 2017. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 7:1–59.
- Kjelleve M, Kippler M. 2023. Fluoride – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10327.
- Kroese JL, de Baaij JHF. 2024. Magnesium biology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 39:1965–1975.

- Lampen A et al. 2026. Dietary phosphate exposure – strategies to protect vulnerable population groups. *Archives of Toxicology* 100:1657–1684.
- Lasaad S, Crambert G. 2023. Renal K⁺ retention in physiological circumstances: focus on adaptation of the distal nephron and cross-talk with Na⁺ transport systems. *Frontiers in Physiology* 14:1264296.
- Li P et al. 2024. Substrate transport and drug interaction of human thiamine transporters SLC19A2/A3. *Nature Communications* 15:10924.
- Lim KH, Riddell LJ, Nowson CA, Booth AO, Szymlek-Gay EA. 2013. Iron and zinc nutrition in the economically-developed world: a review. *Nutrients* 5:3184–3211.
- Lis K. 2025. Biotin supplementation – the cause of hypersensitivity and significant interference in allergy diagnostics. *Nutrients* 17:2423.
- Lisco G, De Tullio A, Triggiani D, Zupo R, Giagulli VA, De Pergola G, Piazzolla G, Guastamacchia E, Sabbà C, Triggiani V. 2023. Iodine deficiency and iodine prophylaxis: an overview and update. *Nutrients* 15:1004.
- Litwin T, Antos A, Bembenek J, Przybyłkowski A, Kurkowska-Jastrzębska I, Skowrońska M, Członkowska A. 2023. Copper deficiency as Wilson's disease overtreatment: a systematic review. *Diagnostics* 13:2424.
- Liu L, Luo P, Wen P, Xu P. 2024. Effects of selenium and iodine on Kashin-Beck disease: an updated review. *Frontiers in Nutrition* 11:1402559.
- Luo Q, Wang Z, Jiang J, Luo X, Feng T, Wang C, Ruan S, Li X. 2026. Maternal iodine status during pregnancy and child neurodevelopment: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients* 18:1474.
- Lutsenko S, Roy S, Tsvetkov P. 2025. Mammalian copper homeostasis: physiological roles and molecular mechanisms. *Physiological Reviews* 105:441–491.
- Lykkesfeldt J, Carr AC, Tveden-Nyborg P. 2025. The pharmacology of vitamin C. *Pharmacological Reviews* 77:100043.
- Lysne V, Strandler HS. 2023. Riboflavin: a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10315.
- Lyytinen A, Linneberg A. 2023. Vitamin K – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10260.
- Maret W. 2025. The arcana of zinc. *Journal of Nutrition* 155:669–675.
- Marks J. 2019. The role of SLC34A2 in intestinal phosphate absorption and phosphate homeostasis. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 471:165–173.

- Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA. 2017. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. *Nutrition Reviews* 75:553–578.
- Marrs C, Lonsdale D. 2021. Hiding in plain sight: modern thiamine deficiency. *Cells* 10:2595.
- Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, Barbati SA, Mannina L, Moreno S, Tata AM, Cavallucci V, Fidaleo M. 2024. Vitamin B12 deficiency and the nervous system: beyond metabolic decompensation – comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences* 25:590.
- Max Rubner-Institut. 2025. Bundeslebensmittelschlüssel (BLS), Version 4.0 – Deutsche Nährstoffdatenbank. Max Rubner-Institut, Karlsruhe. DOI: 10.25826/Data20251217-134202-0.
- McCabe S, Limesand K, Zhao N. 2023. Recent progress toward understanding the role of ZIP14 in regulating systemic manganese homeostasis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 21:2332–2338.
- McCorvie TJ, Ferreira D, Yue WW, Froese DS. 2023. The complex machinery of human cobalamin metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 46:406–420.
- McNulty H, Pentieva K, Ward M. 2023. Causes and clinical sequelae of riboflavin deficiency. *Annual Review of Nutrition* 43:101–122.
- Minto C, Vecchio MG, Lamprecht M, Gregori D. 2017. Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutrition Reviews* 75:471–490.
- Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, Protti M, Remião F, Nováková L. 2022. Vitamin K – sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutrition Reviews* 80:677–698.
- Montoro-Huguet MA, Belloc B, Dominguez-Cajal M. 2021. Small and large intestine (I): malabsorption of nutrients. *Nutrients* 13:1254.
- Moravcova M, Siatka T, Krcmova LK, Matousova K, Mladenka P. 2025. Biological properties of vitamin B12. *Nutrition Research Reviews* 38:338–370.
- Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. 2020. Riboflavin deficiency – implications for general human health and inborn errors of metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 21:3847.
- Muhamad R, Akrivaki A, Papagiannopoulou G, Zavridis P, Zis P. 2023. The role of vitamin B6 in peripheral neuropathy: a systematic review. *Nutrients* 15:2823.
- National Research Council. 2006. Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards. National Academies Press, Washington, D.C.

- Nielsen FH. 1994. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environmental Health Perspectives* 102:59–63.
- O'Kane M et al. 2020. British Obesity and Metabolic Surgery Society guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery – 2020 update. *Obesity Reviews* 21:e13087.
- Occhipinti R, Boron WF. 2019. Role of carbonic anhydrases and inhibitors in acid-base physiology: insights from mathematical modeling. *International Journal of Molecular Sciences* 20:3841.
- Oskarsson A, Kippler M. 2023. Molybdenum – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10326.
- Palmieri F, Monne M, Fiermonte G, Palmieri L. 2022. Mitochondrial transport and metabolism of the vitamin B-derived cofactors thiamine pyrophosphate, coenzyme A, FAD and NAD⁺, and related diseases: a review. *IUBMB Life* 74:592–617.
- Papagiannidou A, Mitropoulou M, Papantzikos K, Petropoulou D, Tsilingiris D, Magkos F, Dalamaga M. 2026. Hypomagnesemia: a clinical and nutritional update. *Current Nutrition Reports* 15:30.
- Parra M, Stahl S, Hellmann H. 2018. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells* 7:84.
- Perry CA, Butterick TA. 2024. Biotin. *Advances in Nutrition* 15:100251.
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. 2014. The Na⁺/I[−] symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocrine Reviews* 35:106–149.
- Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodriguez AB, Jazbar J, Locatelli I, Hristov H, Žmitek K. 2020. Comparative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations in healthy elderly individuals. *Nutrients* 12:784.
- Pritchard A, Nielsen BD. 2024. Silicon supplementation for bone health: an umbrella review attempting to translate from animals to humans. *Nutrients* 16:339.
- Qiu L et al. 2025. Mechanism and regulation of iron absorption throughout the life cycle. *Journal of Advanced Research* 77:107–118.
- Raman V, Ramanan M, Edwards F, Laupland KB. 2025. A contemporary narrative review of sodium homeostasis mechanisms, dysnatraemia, and the clinical relevance in adult critical illness. *Journal of Clinical Medicine* 14:6914.
- Raut SK, Singh K, Sanghvi S, Loyo-Celis V, Varghese L, Singh ER, Gururaja Rao S, Singh H. 2024. Chloride ions in health and disease. *Bioscience Reports* 44:BSR20240029.

- Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. 2017. The sodium/iodide symporter (NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications. *Annual Review of Physiology* 79:261–289.
- Reboul E. 2017. Vitamin E bioavailability: mechanisms of intestinal absorption in the spotlight. *Antioxidants* 6:95.
- Rodriguez-Concepcion M et al. 2018. A global perspective on carotenoids: metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. *Progress in Lipid Research* 70:62–93.
- Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, Pandav C, Caldwell K, Raghavan R, Raiten DJ. 2014. Biomarkers of nutrition for development – iodine review. *Journal of Nutrition* 144:1322S–1342S.
- Saito Y. 2021. Selenium transport mechanism via selenoprotein P – its physiological role and related diseases. *Frontiers in Nutrition* 8:685517.
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. 2020. An update on vitamin D metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 21:6573.
- Scheffler S, Partosch F, Zwintser A, Bitsch A. 2025. Estimation of total daily fluoride intake in Europe and correlation to equivalent doses in epidemiological studies. *Journal of Applied Toxicology* 45:2654–2663.
- Schuchardt JP, Hahn A. 2017. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium – an update. *Current Nutrition & Food Science* 13:260–278.
- Schwahn BC et al. 2024. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 47:598–623.
- Shawe J et al. 2019. Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obesity Reviews* 20:1507–1522.
- Siatka T, Mát’uš M, Moravcová M, Harčárová P, Lomozová Z, Matoušová K, Suwanvecho C, Krčmová LK, Mladěnka P. 2025. Biological, dietetic and pharmacological properties of vitamin B9. *npj Science of Food* 9:30.
- Silva MC, Furlanetto TW. 2018. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition Reviews* 76:60–76.
- Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Dissayabutr W, Anderson SH, Thompson RP, Powell JJ. 2009. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *British Journal of Nutrition* 102:825–834.

- Staruschenko A, Alexander RT, Caplan MJ, Ilatovskaya DV. 2024. Calcium signalling and transport in the kidney. *Nature Reviews Nephrology* 20:541–555.
- Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. 2024. Role of zinc in health and disease. *Clinical and Experimental Medicine* 24:38.
- Strazzullo P, Abate V. 2025. Sodium. *Advances in Nutrition* 16:100409.
- Takami A, Uchino K. 2025. Discovering the hidden link: hematological disorders caused by copper deficiency. *International Journal of Hematology* 122:358–367.
- Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, Gannon BM, Craft NE, Haskell MJ, Lietz G, Schulze K, Raiten DJ. 2016. Biomarkers of nutrition for development (BOND) – vitamin A review. *Journal of Nutrition* 146:1816S–1848S.
- Teh MR, Armitage AE, Drakesmith H. 2024. Why cells need iron: a compendium of iron utilisation. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 35:1026–1049.
- Tokarczyk J, Koch W. 2025. Dietary Zn – recent advances in studies on its bioaccessibility and bioavailability. *Molecules* 30:2742.
- Torfadóttir JE, Uusi-Rasi K. 2023. Calcium – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research* 67:10303.
- Trapani S, Rubino C, Indolfi G, Lionetti P. 2022. A narrative review on pediatric scurvy: the last twenty years. *Nutrients* 14:684.
- Tvaroška I. 2024. Glycosylation modulates the structure and functions of collagen: a review. *Molecules* 29:1417.
- Van Uytvanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, Köhrle J. 2023. Thyroid stimulating hormone and thyroid hormones (triiodothyronine and thyroxine): an American Thyroid Association-commissioned review of current clinical and laboratory status. *Thyroid* 33:1013–1028.
- Vincent JB. 2026. Chromium: a decade as a nonessential trace element. *Journal of Nutrition* 156:101751.
- Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, Horneber M, D'Amico R, Crespi CM. 2018. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD005195.
- Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. 2014. The intestinal absorption of folates. *Annual Review of Physiology* 76:251–274.
- Vlasschaert C, Goss CJ, Pilkey NG, McKeown S, Holden RM. 2020. Vitamin K supplementation for the prevention of cardiovascular disease: where is the evidence? A systematic review of controlled trials. *Nutrients* 12:2909.

- Wagner CA. 2024. The basics of phosphate metabolism. *Nephrology Dialysis Transplantation* 39:190–201.
- Wang K et al. 2025. Structure and transport mechanism of human riboflavin transporters. *Nature Communications* 16:4078.
- Wang Y, Lilienfeldt N, Hekimi S. 2024. Understanding coenzyme Q. *Physiological Reviews* 104:1533–1610.
- Wang Y, Wu Y, Chen T, Wu X, Yuan W, Zhu Q, Wang X, Zi C. 2025. Selenium and selenoproteins: mechanisms, health functions, and emerging applications. *Molecules* 30:437.
- Wei KY, Gritter M, Vogt L, de Borst MH, Rotmans JJ, Hoorn EJ. 2020. Dietary potassium and the kidney: lifesaving physiology. *Clinical Kidney Journal* 13:952–968.
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. 2019. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42:629–646.
- Wilson RB. 2020. Pathophysiology, prevention, and treatment of beriberi after gastric surgery. *Nutrition Reviews* 78:1015–1029.
- Wittbrodt MT, Millard-Stafford M. 2018. Dehydration impairs cognitive performance: a meta-analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 50:2360–2368.
- World Health Organization. 2020. Global anaemia reduction efforts among women of reproductive age: impact, achievement of targets and the way forward for optimizing efforts. World Health Organization, Geneva.
- Xia Z, Li X, Liu R, Tuschl K, Min J, Wang F. 2026. Manganese: biology, physiology and role in disease. *Cell Discovery* 12:43.
- Xiong Z, Liu L, Jian Z, Ma Y, Li H, Jin X, Liao B, Wang K. 2023. Vitamin E and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses. *Nutrients* 15:3301.
- Yamashiro T, Yasujima T, Said HM, Yuasa H. 2020. pH-dependent pyridoxine transport by SLC19A2 and SLC19A3: implications for absorption in acidic microclimates. *Journal of Biological Chemistry* 295:16998–17008.
- Yuan Y, Chen L. 2025. Transporters in vitamin uptake and cellular metabolism: impacts on health and disease. *Life Metabolism* 4:loaf008.
- Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. 2008. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 3:715–724.
- Zhang M, Zhang Q, Du P, Chen X, Zhang Y. 2024. Roles of vitamin K-dependent protein in biomineralization. *International Journal of Molecular Medicine* 53:6.

- Zhou H, Wang T, Li Q, Li D. 2018. Prevention of Keshan disease by selenium supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Biological Trace Element Research* 186:98–105.
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Pilz S. 2023. Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition* 62:1833–1844.
- Zwager CL, Esseghir MI, van Vliet AMC, Daams JG, Vogt L, Olde Engberink RHG. 2025. Estimated dietary Na⁺/K⁺-ratio and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney & Blood Pressure Research* 50:712–722.

Poznámky:

Název: Mikronutrienty ve výživě člověka

Podnázev: Učebnice pro studenty ČZU v Praze, díl I

Autor: Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

Autor ilustrací: Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

Vydavatel: Česká zemědělská univerzita v Praze

Adresa vydavatele: Česká zemědělská univerzita v Praze,
Kamýcká 129,
Praha – Suchbát, 165 00

Tiskárna: Elektronická skripta

Pořadí vydání: 1. vydání

Rok vydání: 2026

ISBN 978-80-213-3591-2

Určeno: Pro posluchače oborů NUTRIM a QUALIM

Počet stran: 320

Autor technické/grafické úpravy: Ing. Ivo Doskočil, Ph.D.

Vydala Česká zemědělská univerzita ve svém nakladatelství