

# Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Vitamin D je látkou velmi dlouho známou a v osteologii považovanou za zásadní pro zdravý vývoj i následný metabolismus kostní tkáně. Teprve v poslední době se však objasňují některé detaily jeho vlivu na kostní tkáň. Aktivní forma vitaminu D (kalcitriol) stimuluje produkci RANKL a tím aktivuje osteoklasty a současně ovlivňuje plasticitu pluripotentních mezenchymových buněk se stimulací genů osteoblastické transformace. Vitamin D však zasahuje do mnoha dalších dějů v organismu. Velmi důležitá je interakce mezi vitaminem D a imunitním systémem. Vitamin D ovlivňuje jak odolnost proti bakteriálním infekcím, tak autoimunitu. Observační studie potvrzují inverzní korelaci mezi incidencí diabetu 1. typu a saturací organismu vitaminem D, tato inverzní korelace je nacházena ale i u diabetiků 2. typu. Potenciálně velmi závažné jsou vazby mezi vitaminem D v organismu a vznikem či rozvojem nádorového bujení. Nejvíce údajů v této oblasti je ve vztahu nedostatku vitaminu D a vzniku nádorů zažívacího traktu a tkáně prsu.

**Klíčová slova:** vitamin D, metabolismus kosti, imunita, diabetes mellitus, nádorové bujení.

## Vitamin D and its role (not only) in osteology

Vitamin is a substance that has long been known and, in osteology, considered essential for a healthy development and subsequent metabolism of bone tissue. However, only recently have some details of its effect on bone tissue been elucidated. The active form of vitamin D (calcitriol) stimulates the production of RANKL, thus activating osteoclasts and simultaneously affecting the plasticity of pluripotent mesenchymal cells and the stimulation of genes involved in osteoblast transformation. However, vitamin D is also involved in a number of other processes in the organism. Of major importance is the interaction between vitamin D and the immune system. Vitamin D affects both the resistance against bacterial infections and autoimmunity. Observational studies show an inverse correlation between the incidence of type 1 diabetes and the saturation of the organism with vitamin D; however, this inverse correlation is also found in type 2 diabetics. The links between vitamin D in the organism and the development or progression of tumour are potentially very serious. The largest body of data in this area is related to vitamin D deficiency and the development of alimentary tract and breast cancers.

**Key words:** vitamin D, bone metabolism, immunity, diabetes mellitus, tumour proliferation.

Interní Med. 2011; 13(10): 383–387

## Úvod

Vitamin D, ať již jej budeme označovat jako vitamin či jako hormon, patří k nejstarším molekulám ve vývoji a existenci živočichů na této planetě. Jeho nezbytnost se potvrdila v období, kdy se živé organismy přesouvaly z vod oceánů na souš, a bylo potřeba, aby jejich tělesná schránka a její opora, ať již zevní ve formě různých krunýřů, či vnitřní ve formě skeletu, byla dostatečně pevná a odolná. Fytoplankton na této planetě dokáže syntetizovat vitamin D již 750 milionů let (1) a klinické projevy jeho nedostatku jsou známy mnoho století – nejméně od dob renesance (základní projevy rachitidy byly popsány Rössnerem již v roce 1582, komplexní popis křivice podal Whistler v roce 1645). Vitamin D jako účinná látka pro léčbu rachitidy byl izolován v roce 1920. Zdálo by se tedy, že musí jít o molekulu dokonale prozkoumanou a známou. Není tomu tak.

## Fyziologie

Vitamin D vzniká ze steroidních hormonálních prekurzorů (kalciferolů) a obvykle je vnímán ve dvou formách – jako ergokalciferol a chole-

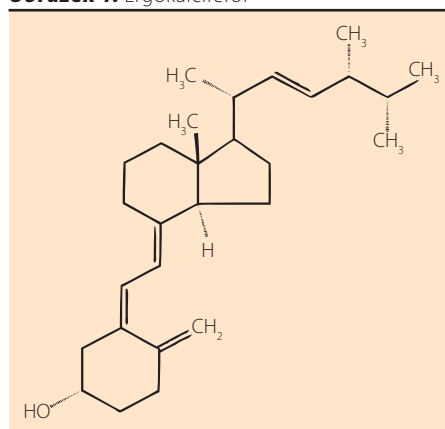
kalciferol. Ergokalciferol (obrázek 1), označovaný jako vitamin D<sub>2</sub>, je rostlinného původu, jeho prekurzorem je ergosterol. Do lidského organismu se dostává s potravou, například s houbovými. Je často používán jako potravní doplněk. Cholekalciferol (obrázek 2), označovaný jako vitamin D<sub>3</sub>, vzniká ze 7-dehydrocholesterolu. Je živočišného původu, suchozemští obratlovci jej vytvářejí více než 300 milionů let. Potraviny, ve kterých je silně zastoupen, jsou především rybí tuk, žloutky, játra a také mléko. V lidském

organismu se tvoří v kůži a při dostatečném slunečním záření je tato cesta zdrojem asi 90% celkového množství vitaminu D v těle.

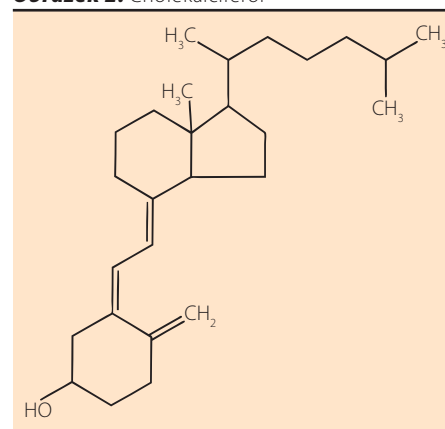
Nomenklatura vitaminů D není zcela unifikována, obvykle je používáno toto členění:

- vitamin D<sub>1</sub> – směs ergokalciferolu a lumisterolu
- vitamin D<sub>2</sub> – ergokalciferol
- vitamin D<sub>3</sub> – cholekalciferol
- vitamin D<sub>4</sub> – 22-dihydroergokalciferol
- vitamin D<sub>5</sub> – sitokalciferol

**Obrázek 1.** Ergokalciferol



**Obrázek 2.** Cholekalciferol



Pro potřeby lidského organismu jsou rozhodující cholekalciferol a ergokalciferol. Jejich nativní forma není dostatečně účinná, teprve sekvenční hydroxylaci v organismu vzniká forma aktivní, která je obvykle již nazývána hormonem. Prvním krokem je hydroxylace na 25. uhlíku, která je katalyzována 25-hydroxylázou a probíhá v jaterní tkáni. Je zajišťována systémem cytochromu P450, především izoformami CYP2D11, CYP2D5, CYP3A4 a CYP2R1 (2). Následuje hydroxylace na 1. uhlíku, katalyzovaná 1 $\alpha$ -hydroxylázou, která je lokalizována především v ledvinách. Tato hydroxyláza je stimulována parathormonem a/nebo nízkou koncentrací vápníku či fosforu v plazmě a negativně ovlivňována existujícím 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  vitamínem; má tedy typické zpětnovazební regulační mechanismy. Je méně známým faktem, že hydroxylace na prvním uhlíku, a tedy přestavba v aktivní (hormonální) formu probíhá nejen v ledvinách, ale také v kůži, kostní tkáni, chrupkách, ale i makrofázích a dalších buňkách a tkáních.

Za normálních okolností tedy vzniká v organismu více než 90% potřebného množství vitamínu D v kůži vlivem UV záření. Je potřeba ovšem mít na paměti, že nad (a pod) 40° severní (jižní) zeměpisné šířky se tento efekt v zimě silně snižuje. Schopnost tvorby vitamínu D v kůži je rovněž ovlivněna věkem a ve stáří klesá až o 75%. Na tvorbu vitamínu D v kůži má pochopitelně vliv i barva kůže a jedna z teorií, vysvětlující jiné zbarvení kůže mezi lidmi různých kontinentů, uvádí právě potřebu tvorby vitamínu D – při migraci původních obyvatel z rovníkových oblastí směrem na sever, a tedy do oblastí s nižší sluneční aktivitou, muselo ochranné zbarvení kůže „blednout“, aby nevznikl nedostatek vitamínu D, který je nezbytný pro zdravý vývoj a funkci kostry, a tedy nezbytný pro udržení života.

Do tvorby vitamínu D v kůži zasahuje pochopitelně celá řada vlivů – od doby strávené na slunci až po vliv životního stylu, náboženství (zahalování těla vede k nedostatku tvorby vitamínu D) až po používání ochranných krémů proti UV záření, které současně zamezují fyziologické tvorbě vitamínu D.

Ze zmíněných, ale i mnoha dalších důvodů je v současné době na světě ohroženo nedostatkem vitamínu D nejméně 30–5% populace.

### Funkce vitamínu D v metabolismu kostní tkáně

Základní a dobře popsanou funkcí vitamínu D v metabolismu minerálních látek a kostní tkáně je regulace homeostázy kalcia a fosforu.

Zajišťuje ji na mnoha místech fyziologických pochodů, od účinku na střevní buňky a resorpční mechanismy, přes metabolické funkce ledvin a kostní tkáně. Ve střevě zvyšuje produkci tzv. calbindinu (calcium-binding-protein), proteinu, který pomáhá přenosu vápníku ze střeva do buněk střevního epitelu, odkud se dostává do systémové cirkulace. Současně zvyšuje i vstřebávání fosfátů. Obdobně zvyšuje reabsorpci vápníku v ledvinách. Z novějších poznatků je potřeba zmínit skutečnost, že vitamín D (kalcitriol) stimuluje produkci RANKL (receptor-activator of nuclear factor- $\kappa$ B), inhibuje produkci c-Fos proteinu a indukuje transkripci osteokalcinu a osteopontinu. Stimulací systému RANKL-RANK aktivuje osteoklasty, inhibuje aktivitu 1 $\alpha$ -hydroxylázy v ledvinách a současně stimuluje aktivitu 24-hydroxylázy, což vede k destrukci 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  na inaktivní, ve vodě rozpustný (a tedy snadno vylučovaný) metabolit (3). V pokusech na zvířatech ovlivňuje i regulátory plasticity kmenových buněk se stimulací genů osteoblastické transformace – při podávání vitamínu D myším se daleko více pluripotentních mezenchymálních kmenových buněk transformovalo v osteoblasty než v adipocyty. Zjednodušeně lze říci, že vlivem vitamínu D se zvyšuje vstřebávání kalcia a fosforu ve střevě, klesá syntéza a produkce parathormonu a zvyšuje se mineralizace kostí.

Závažnou skutečností jsou i zjištění, že saturace mateřského organismu vitamínem D ovlivňuje růst kostí dítěte v časném dětství (4). Údaje, že zvyšuje svalovou sílu (a tedy nepřímo brání zlomeninám kostí) a že nedostatek vitamínu D snižuje svalovou sílu, především ve stáří zánikem svalových vláken II. typu, nejsou prozatím dostatečně průkazné (5).

### Vitamin D a imunitní funkce

Stará lidová moudrost praví, že „kam nechodí slunce, tam chodí lékař“, a tvorba vitamínu D účinkem slunečního záření s tím úzce souvisí. Vitamin D inhibuje diferenciaci, maturaci a imunostimulační kapacitu dendritických buněk snížením exprese molekul MHC třídy II, CD40, CD80 a CD86, současně zvyšuje proliferaci monocytů, jejich fagocytární a chemotaktickou kapacitu a zvyšuje maturaci fagozomů. Zajímavým poznatkem je, že vitamín D zvyšuje schopnost makrofágů likvidovat *Mycobacterium tuberculosis*: aktivací Toll-like receptorů zvyšuje mikrobicidní aktivitu makrofágů (proti intracelulárním bakteriím) a současně touto aktivací TLRs zvyšuje v makrofázích produkci VDR a aktivitu 1-alfa-hydroxylázy. To indukuje produkci anti-

mikrobiálního peptidu cathelicidinu, který má výraznou roli v ochraně organismu proti infekci mykobakterií.

Vitamin D má současně imunosupresivní aktivitu a zvyšuje diferenciaci a tlumí proliferaci buněk. Blokaci fosforylace IKK brání uvolnění NF $\kappa$ B a jeho přesunu do jádra a působí protizánětlivě a prodlužuje přežití štěpu po transplantaci.

V tlumení akutní imunitní reakce byla nalezena zajímavá paralela i v léčbě osteoporózy intravenózními bisfosfonáty. Tyto přípravky někdy (zvláště po prvním podání) vyvolávají akutní reakci typu „flu-like“ syndromu, jejíž přesná podstata není dosud objasněna. Bylo však zjištěno, že existuje nepřímá korelace mezi hladinou vitamínu D v plazmě a frekvencí a tíží akutní reakce – zjednodušeně řečeno, pacienti s nedostatečnou hladinou vitamínu D jsou touto nepříznivou reakcí ohroženi nejvíce (6). Doporučuje se proto před i.v. podáváním bisfosfonátů napřed korigovat případný nedostatek vitamínu D v organismu.

Objevují se i práce prokazující vazbu mezi nedostatkem vitamínu D a vznikem autoimunitních onemocnění. Vitamin D, ve své aktivní formě v podstatě steroidní hormon, vstupuje do buněčného jádra cestou specifických receptorů (VDR – Vitamin D Receptor). VDR se váže na specifické sentence DNA jako heterodimer společně s retinoid-X-receptorem. Geny, které vitamín D ovlivňuje, následně regulují četné funkce buňky, jako její proliferaci, diferenciaci či apoptózu. VDR je exprimován v makrofázích a dendritických buňkách. V těchto buňkách ale není aktivita 1 $\alpha$ -hydroxylázy tak silně regulována parathormonem jako v ledvinách, prakticky nereaguje na hyperkalcemii, ale je daleko více závislá na interferonu- $\gamma$  a lipopolysacharidech (2). Makrofágy tedy mohou syntetizovat aktivní hormon. Bylo zjištěno, že 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  snižuje produkci interferonu- $\gamma$  a interleukinu 2 (IL-2) T-buňkami a současně zvyšuje produkci IL-4, IL-5 a IL-10. To posunuje rovnováhu mezi Th1 a Th2 buňkami směrem k imunitní odpovědi zajišťované Th2 buňkami a může ovlivňovat imunitní odpověď. Hypovitaminóza D je u osob s autoimunitními chorobami častější než v běžné populaci a u pokusných zvířat jsou průkazy, že suplementace vitamínem D může podpořit prevenci vzniku těchto chorob – zmiňovány jsou sclerosis multiplex, autoimunitní encefalitidy, zánětlivé choroby střevní, lupus erythematosus a další (7). Někteří autoři (8) doporučují suplementaci vitamínem D jako vhodný imunomodulátor a snad i možnou prevenci vzniku autoimunitních chorob.

### Vitamin D a diabetes mellitus

Observační studie potvrzují inverzní korelaci mezi incidencí diabetes mellitus 1. typu a saturací vitamínem D. Deficit vitamínu D u diabetiků 1. typu bývá často spojen s mikroalbuminurií a poruchou funkce ledvin. Hypotetickým důvodem, byť poněkud mechanistickým, by mohla být nadměrně zvýšená močová exkrece vazebného proteinu pro vitamin D (VDBP), která koreluje se ztrátami albuminu močí. VDBP je součástí multiligandového receptoru megalinu, který je mimo jiné lokalizován i v buňkách proximálních tubulů. Megalin zahrnuje receptor pro vitamin D, ale i pro albumin, lipoproteiny, hormony a některé léky. Komplex VDBP a 25 (OH) D<sub>3</sub> je volně filtrován glomerulem a v proximálním tubulu reabsorbován s pomocí megalinového receptoru. U diabetiků pak může porucha této resorpce vést k deficitu vitamínu D (9). Diabetici mají rovněž často nižší VDR. Již zmíněné imunosupresivní funkce vitamínu D by mohly být důvodem. Je rovněž známo, že děti s křivicí měly vyšší incidenci diabetu 1. typu, přímý průkaz vazby však chybí. V pokusech na experimentálních zvířatech vyšší dávky vitamínu D potlačovaly zánětlivé procesy v pankreatu a bránily vzniku choroby.

I u diabetu 2. typu byla nalezena inverzní korelace mezi hladinou vitamínu D a intolerancí glukózy. Zdá se, že deficit vitamínu D poškozuje sekreci inzulínu a/nebo citlivost tkání na inzulín, především v experimentu. Vliv vitamínu D na sekreci inzulínu by mohl být zprostředkován změnou koncentrace kalcia v β-buňkách pankreatu, nebo cestou parathormonu (hyperparatyreóza je spojena s vyšší prevalencí glukózové intolerance a diabetem 2. typu) (2).

### Vitamin D a kardiovaskulární systém

Ve velké, kvalitně vedené studii popsal Anderson a spol. (10) statisticky významnou inverzní korelaci mezi sérovou hladinou vitamínu D a srdečním selháním, onemocněním koronárních arterií, infarktem myokardu, náhlou smrtí a mozkovou příhodou. Autoři vyslovili podezření o příčinné souvislosti. Jiní doplňují údaje o vazbě mezi vitamínem D a obezitou (11); zde je často zmiňována i snížená dostupnost vitamínu D z podkožního tuku (vitamin D jako lipofilní látka se z tukové tkáně špatně uvolňuje). Deficit vitamínu D je nacházen téměř u všech pacientů s akutním infarktem myokardu (12). Kalcitriol je negativním regulátorem systému renin-angiotenzin, tlumí biosyntézu reninu a jeho deficit

přispívá k patogenezi kongestivního srdečního selhávání.

### Vitamin D a nádory

Vitamin D může snižovat riziko nádorového bujení zlepšením diferenciací buněk a současně i snížením proliferace, invazivity, metastatického potenciálu a angiogeneze (13). Metaanalytické studie potvrzují inverzní korelaci mezi hladinou 25 (OH) D<sub>3</sub> v cirkulaci a rizikem karcinomu rekta a poněkud menší korelaci s výskytem karcinomu tlustého střeva. Etiologické objasnění dosud není zdaleka úplné – patří mezi ně životní styl, specifické genové mutace, obviňovány bývají i genetické mutace receptoru pro vitamin D – speciálně BB genotyp BsmI bývá spojován se sníženým rizikem karcinomu rekta. V experimentu bylo pozorováno, že podávání vitamínu D<sub>3</sub> podporuje apoptózu nádorových buněk při radioterapii.

Je známo, že 90 % buněk karcinomu tlustého střeva má silně aktivovanou signální cestu Wnt/β-catenin, což stimuluje jejich bujení. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibuje tuto signální cestu vazbou β-cateninu na VDR a tím jeho přesunem z buněčného jádra.

Deficit vitamínu D bývá ovšem spojován i se zvýšeným rizikem výskytu karcinomu ovaria, karcinomu prostaty či karcinomu prsu (14). Poněkud zvláštní vazba je pozorována mezi výskytem melanomu a hladinou vitamínu D v plazmě. Hrozící riziko vzniku hnědých kožních nádorů, především melanomu, vede často k razantním radám vyhýbat se slunci a chránit kůži před UV zářením přinejmenším ochrannými krémy s vysokým UV faktorem. To ovšem vede velmi často k deficitu vitamínu D v organizmu. Tento deficit cestou již zmíněného systému transkripce signálu (VDR a vstup do buněčného jádra) ovlivňuje buněčný cyklus a má antiproliferační a pro-apoptotický efekt. Stejný mechanismus funguje i v buňkách melanomu a deficit vitamínu D tlumí proliferaci těchto nádorových buněk (15). Někteří autoři proto zpochybňují pozitivní efekt ochrany před slunečním svitem (16).

### Terapeutické dávky

Pohled na potřeby vitamínu D se v čase poměrně výrazně mění. Už samo posouzení potřebné koncentrace v krevním séru je předmětem diskuse a hladiny, dříve považované za dostatečné či optimální, jsou dnes považovány spíše za deficit. Pro posouzení saturace organizmu vitamínem D je třeba jednoznačně měřit hladinu 25 (OH) D, protože pouze ta vyjadřuje dlouhodobou stabilní saturaci (koncentrace 1,25 (OH)<sub>2</sub>D

je rychle měnlivá v čase). V současné době se za dostatečnou hladinu považuje koncentrace 25 (OH)<sub>2</sub>D v séru vyšší než 75 nmol/l, hodnoty pod 50 nmol/l jsou nedostatečné a hodnoty pod 25 nmol/l jsou známkou těžkého deficitu. Léčebně je možno podávat jak vitamin D<sub>3</sub>, tak i D<sub>2</sub>; diskuse o tom, zda jsou obě formy rovnocenné, není dosud ukončena – předpokládá se, že D<sub>3</sub> má delší dobu účinku a je pravděpodobně i terapeuticky efektivnější (17). Běžnou suplementační dávkou je minimálně 800 IU denně, nebo odpovídající množství 1x týdně.

### Závěr

Poznatků o vitamínu D a jeho roli v organizmu přibývá. K jeho známým efektům v metabolismu kostní tkáně se přidávají poznatky o roli tohoto vitamínu-hormonu v imunologii, autoimunitních procesech, diabetu, nádorovém bujení, modifikaci účinku různých léků a dalších a dalších vlivech. Je s podivem, že současná medicína se prozatím neumí dobře vypořádat s metodami pro stanovení koncentrace vitamínu D a jeho forem v plazmě a teprve nyní definuje referenční hodnoty a zvyšuje terapeutické dávky.

Část tohoto nadšení pro vitamin D a jeho roli v mnoha metabolických procesech je jistě podmíněna módní vlnou, značná část však postupně objasňuje staré a tušené role tohoto hormonu a lze předpokládat, že nové poznatky seriózně doplní dosavadní tušení či nadšené reakce. V každém případě však všechny novinky potvrzují naprostou nezbytnost této vývojově velmi staré molekuly ve zdravém vývoji a funkci nejen kostry, ale mnoha, ne-li většiny orgánů v lidském těle.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem  
MZO 00179906*

### Literatura

1. Bayer M. Vitamin D ve světle staletí. *Osteol Bull.* 2007; 12(2): 47–48.
2. Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011; 27(4): 399–404.
3. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062–2072.
4. Viljakainen HT, Korhonen T, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood – a prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 883–891.
5. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 859–871.
6. Srivastava T, Dai H, Haney CJ, Alon US. Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Acute-Phase Reaction Following Initial Intravenous Bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 2011; 26(2): 437–438.

7. Mathieu Ch. Vitamin D and the Immune System: Getting It Right. *IBMS BoneKEy* 2011; 8(4): 178–186.
8. Prietl B, Pliz S, Wolf M, et al. Vitamin D Supplementation and Regulatory T Cells in Apparently Healthy Subjects: Vitamin D Treatment for Autoimmune Diseases? *Israel Med Assoc J* 2010; 12(3): 136–139.
9. Thraikill KM, Jo Ch-H, Cockrell GE, et al. Enhanced Excretion of Vitamin D Binding Protein in Type 1 Diabetes: A Role in Vitamin D Deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 142–149.
10. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Amer J Cardiol* 2010; 106: 963–968.
11. Mullie P, Autier P. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Disease. *Amer J Cardiol* 2011; 107(6): 956.
12. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Amer J Cardiol* 2011; 107(11): 1636–1638.
13. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating Levels of Vitamin D and Colon and Rectal Cancer: The Physicians' Health Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Prev Res* 2011; 4(5): 735–743.
14. Chesney RW. Vitamin D: It's not just for bones anymore. *J Pediatr Biochem* 2010/2011; 1(3): 233–237.
15. Field S, Newton-Bishop JA. Melanoma and vitamin D. *Molec Oncol* 2011; 5(2): 197–214.
16. Berwick M. Can UV Exposure Reduce Mortality? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(4): 582–584.
17. Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin D<sub>3</sub> Is More Potent Than Vitamin D<sub>2</sub> in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): E447–E452.

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2011  
Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2011



**prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.**  
Lékařská fakulta UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
palicka@lfhk.cuni.cz