

Vitamin D – stará látka s novými perspektivami

Vladimír Kojecký

Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Receptory pro vitamin D jsou přítomny téměř ve všech tkáních těla. Vitamin D nefunguje jen jako regulátor metabolismu vápníku a fosforu, ale i jako látka modulující funkci imunitního systému, regulující proliferaci buněk. Genetická, epidemiologická a experimentální data nasvědčují pro možnou roli deficitu vitaminu D při vzniku některých chorob, především autoimunitních onemocnění a nádorů. Přínos léčebného podávání vitaminu D se doposud nepodařilo prokázat. Není důvod nehradit deficit vitaminu D. Substituce by měla začít úhradou chybějícího množství vitaminu D (řádově i několik set tisíc jednotek) s trvalým podáváním doporučené substituční dávky 800–1 000 jednotek vitaminu D za den.

Klíčová slova: autoimunní onemocnění – vitamin D – střevní záněty

Vitamin D – old substance in new perspectives

Summary

Receptors for vitamin D are present almost in all body tissues. Vitamin D does not only act as a regulator of calcium and phosphorus metabolism, but also a substance which modulates the immunity system function, regulates cell proliferation. Genetic, epidemiological and experimental data indicate a possible role of vitamin D deficiency in the development of some diseases, mainly of autoimmune diseases and tumours. The benefit of curative intake of vitamin D has so far not been proven. There is no reason why the deficiency of vitamin D should not be covered. The substitution should start with the replenishment of the lacking amount of vitamin D (which may even be several hundred thousand units) and involve ongoing intake of the recommended substitution dose of 800–1 000 vitamin D units per day.

Key words: autoimmune disease – vitamin D – intestinal inflammation

Pod označením vitamin D rozumíme vitamin D₂, **ergokalciferol**, který pochází z rostlinných zdrojů, a vitamin D₃, **cholecalciferol**, který je živočišného původu.

Cholecalciferol je syntetizován i v kůži našeho těla po expozici UV zářením. Vitamin D pocházející z potravy se resorbuje v tenkém střevě a ve vazbě na vitamin D vázající bílkovinu je transferován do jater. Zde se, působením jaterní 25-hydroxylázy, konvertuje na metabolicky inaktivní formu 25-OH vitamin D (25-OH-D). Jde o hlavní cirkulující formu vitaminu D, kterou s ohledem na dlouhý poločas používáme k odhadu zásob vitaminu D v těle. 25-OH-D se v ledvinách mění hydroxylací na vlastní aktivní formu 1,25-OH-D₃. Jeho produkce je zpětnovazebně regulována parathormonem a vznikajícím 1,25-OH-D₃. Degradace vitaminu D probíhá cestou další hydroxylace v poloze 24 (stimulovaná 1,25-OH-D₃) [1]. Místem účinku vitaminu D je tzv. VDR – receptor vitaminu D. Po vazbě vitaminu D vzniká heterodimer s receptorem pro retinoid X. Vzniklý komplex se váže na tzv. VDRe (vitamin D response elements), což jsou specifické části DNA. Výsledkem je pak regulace exprese

přilehlých genů. Možné je i membránové působení, při němž dochází k regulaci genové exprese vlivem kináz a proteinu G [2]. Receptory pro vitamin D se nacházejí na osteoblastech, buňkách tenkého střeva, renálních tubulů. Vitamin D spolureguluje metabolismus kostí, vápníku a fosforu.

VDR receptory jsou přítomny i v řadě dalších tkání, např. v makrofázích, monocitech, lymfocytech. Vitamin D je považován za látku, která významným způsobem moduluje funkci imunitního systému. Zvyšuje jeho anti-bakteriální aktivitu, a bariérové funkce zvyšováním fagocytózy a produkci baktericidních peptidů (defenziny, katelidicinu). Vitamin D tlumí zánětlivou reakci vyvolanou Th1 lymfocyty. Jednak přímo, snížením diferenciace dendritických buněk z monocytů (snížení produkce IL12 a zvýšení IL10), jednak nepřímo, snížením nadměrné produkce cytokinů (IL2, IFN γ , TNF α).. Vitamin D dále tlumí diferenciaci Th17⁺ lymfocytů, které hrají roli v patogenezi některých autoimunitních onemocnění. Výsledkem je snížení nadměrné zánětlivé reakce, tkáňového poškození a zvýšení tolerance autoantigenů [1].

Deficit vitaminu D může hrát roli při vzniku nespecifických střevních zánětů. Údaje o tom jsou nepřímé, epidemiologické (např. severojižní gradient výskytu choroby) [3], podílet se mohou vlivy genetické (polymorfismus VDR genu) [4]. Byl kvantifikován inverzní vztah mezi příjmem vitaminu D a rizikem vzniku ulcerózní kolitidy. Zvýšení příjmu vitaminu D o 100 j/den sníží relativní riziko ulcerózní kolitidy o 10 % [5]. U osob s Crohnovou chorobou je nízká hladina spojena s těžším průběhem choroby, zvýšeným rizikem operací a hospitalizací [6]. Ojediněle práce popisují příznivý vliv podávání vitaminu D na aktivitu zánětu či efektivitu léčby anti-TNF. Jsou však malé na to, aby se z nich daly vyvozovat validní závěry.

Sclerosis multiplex je dalším onemocněním, které je častější v severských zemích a má více exacerbací v zimních měsících, kdy je deficit vitaminu D větší. Substituce vitaminem D v dospělosti neměla na klinický průběh vliv. Za to se zdá, že slunění v dětském věku pro- tektivní působení mít může [7].

Obdobné souvislosti lze vysledovat u **systémového lupus erythematoses**. Podávání vitaminu D rovněž nemělo na aktivitu vliv. Příznivé působení vitaminu D je teoreticky zdůvodněno i u **bronchiálního astmatu**. Substituce vitaminem D na četnost exacerbací také vliv neměla [8]. Vitamin D má *in vitro* protektivní účinek na B-buňky pankreatu a mohl by být schopen utlumit imunopatologickou reakci vedoucí ke vzniku **diabetu**. K dispozici jsou epidemiologická data ukazující, že podávání vitaminu D v dětském věku může pozdější výskyt diabetu omezit. Spektrum autoimunitních chorob, v jejichž patogenezi by vitamin D mohl hrát roli, je větší. Souvislosti však neplatí univerzálně, příkladem může být **psoriáza** nebo **revmatoidní artritida**.

U **hepatitidy typu C** je deficit vitaminu D častý. Nízké hladiny vitaminu D zhoršují odezvu na léčbu. Vitamin D může mít příznivý vliv u steatohepatitidy, při níž snižuje stupeň zánětu a zlepšuje histologický nález, u cirhózy může fungovat jako antifibrotická látka [9].

Před 30 lety byla popsána **inhibice růstu leukemických buněk** vitaminem D, později byl tento fakt potvrzen i u dalších nádorů. Antiproliferační účinek vitaminu D je dán zástavou buněčného cyklu před zahájením fáze S. Vitamin D dále stimuluje tvorbu proapoptoticky působících látek a apoptózu může indukovat přímo. Všechny tyto údaje byly získány především *in vitro* a je otázka, jaký mají reálný dopad.

Už v roce 1989 byl popsán vztah mezi přívodem vitaminu D, zeměpisnou šířkou a výskytem **karcinomů** prostaty, tlustého střeva a prsu. Při hladině vitaminu D > 50 nmol/l bylo riziko vzniku karcinomů o 30–50 % nižší [10]. Optimistické výsledky přinesly i první práce se substitucí vitaminem D. Cílená normalizace hladiny vitaminu D snížila riziko karcinomu až o 60 %. Pozdější metodicky pracovanější studie a metaanalýzy tento příznivý vliv nepotvrdily. Zjištěn byl jen vyšší výskyt nefrolitiázy u substituovaných [11,12].

VDR se exprimují v kardiomyocytech, endotelu a hladkých svalech cév. Spekuluje se o podílu vitaminu D na

patogenezi hypertenze, aterosklerózy a celkové kardiiovaskulární mortalitě. Výsledky intervenčních studií žádný přínos suplementace nepotvrdily.

Za **normální** se považují **hladiny** vitaminu D > 75–100 μmol/l. Norma odráží potřeby kostního metabolismu. Zda jsou tyto hladiny dostatečné i pro normální fungování imunitního systému a jiných tkání, není známo.

Více než dvě třetiny běžné populace mají různý stupeň deficitu vitaminu D. Nejnížší jsou hladiny v zimě. Hlavním zdrojem vitaminu D je sluneční záření, následované stravou. Naše výživa obsahuje asi jen 50 % potřebného množství. Ostatní vlivy (nemoci, medikace) nejsou v populačním měřítku tak důležité.

Genetická, epidemiologická i experimentální data nasvědčují pro roli vitaminu D v **prevenci** některých chorob.

V současnosti důkazy pro přínos terapeutického použití vitaminu D chybí. Nevyjasněná je řada otázek s léčbou spojených, např. jaké jsou optimální hladiny D vitaminu pro jednotlivé choroby či prevenci, jaký je optimální způsob dávkování, jakou látku použít (vitamin D nebo analoga), co s populací, která má hladiny v normě.

Přes tyto nejasnosti není žádný důvod deficit nehradit. Doporučené dávky se za poslední desetiletí zvýšily z 200 na 800–1 000 j/den. Léčba deficitu podáváním těchto dávek však není efektivní, protože pokrývají jen spotřebu organismu. Substituce má proto začínat podáním vysokých dávek, řádově i několik stovek tisíc jednotek, a po normalizaci hladiny pokračovat podáváním doporučených substitučních dávek. Sami k odhadu potřebné dávky používáme vzorec zohledňující hladinu vitaminu D a váhu. Dávka (j) = $40 \times (75 - \text{hladina } 25\text{-OH-D}) \times \text{hmotnost}$ [13].

Dávku podáme během dvou měsíců za kontrol hladiny vitaminu D. Po normalizaci hladiny pacient pokračuje obvyklou substituční dávkou.

Literatura

1. Krista M, Reich KM, Fedorak RM et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(17): 4934–4947.
2. Yasmin R, Williams RM, Xu M et al. Nuclear import of the retinoid X receptor, the vitamin D receptor, and their mutual heterodimer. *J Biol Chem* 2005; 280(48): 40152–40160.
3. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61(12): 1686–1692.
4. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): S1717–S1720.
5. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 482–489.
6. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9): 1921–1927.
7. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327 (7410): 316–321.

8. Martineau AR, Mac Laughlin BD, Hooper RL et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax* 2015; 70(5):451–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206449>>.
9. Chen EQ, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13(6): 580–585.
10. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(2): 83–95.
11. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 684–696.
12. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of

vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 614–622.

13. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4): 805–811.

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

✉ kojecky@bnzlin.cz

Interní klinika Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 27. 3. 2015

Přijato po recenzi 18. 5. 2015

TĚLOVÝCHOVNÉ LÉKAŘSTVÍ 2015

Konference

České společnosti tělovýchovného lékařství
a České revmatologické společnosti ČLS JEP



8. – 10. 10. 2015, Zámek Valtice

HLAVNÍ TÉMATA

- Poruchy hybného systému a léčba bolesti
- Regenerace a výživa ve sportu
- Pohybová aktivita v léčbě revmatologických onemocnění
- Fyzioterapie ve sportu
- Diagnostické metody pohybového aparátu
- Tělovýchovné lékařství v praxi



Sekretariát konference

AMCA, spol. s r.o., Vyšehradská 320/49, 128 00 Praha 2, tel.: +420 221 979 351, +420 731 496 060, e-mail: amca@amca.cz

