

Biologické aktivity vitaminu D

Lenka Bartošíková, Jiří Nečas

Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Vitamin D je dlouhodobě známý svou úlohou v homeostáze vápníku pro optimální zdraví kostry. Objev vitaminu D a jeho role v prevenci křivice je připisován Elmeru McCollumovi, nutričnímu biologovi z Johns Hopkins, a pediatrovi Johnu Howlandovi. Vitamin D představuje skupinu lipofilních sekosteroidů odpovědných za zvýšené vstřebávání vápníku, hořčíku a fosforečnanů ve střevech a následnou mineralizaci skeletu a za mnoho dalších extra-skeletálních účinků. Recentní údaje zahrnují xenobiotickou detoxikaci, redukci oxidačního stresu, neuroprotektivní funkce, antimikrobiální účinky, imunoregulaci, protizánětlivé/protirakovinné, metabolické a kardiovaskulární účinky. U lidí jsou nejdůležitějšími sloučeninami v této skupině vitamin D3 (cholecalciferol) a vitamin D2 (ergocalciferol). Hlavním přírodním zdrojem vitaminu je syntéza cholecalciferolu ve spodních vrstvách pokožky iniciovaná fotochemickou reakcí působením ultrafialového záření B. Cholecalciferol a ergocalciferol lze přijímat stravou a ve formě doplňků stravy. Vitamin D ze stravy nebo ze syntézy v kůži je biologicky neaktivní. Aktivuje se dvěma kroky hydroxylace proteinovými enzymy, prvním v játrech a druhým v ledvinách, kde je hlavním stimulatorem syntézy parathormonu. Dvě hlavní cesty degradace jsou laktonová a oxidační dráha. Konečné produkty jsou vylučovány hlavně žlučí a tím i stolicí.

Klíčová slova: vitamin D, metabolismus, extraskeletální účinky, klinické aplikace a studie.

Biological activities of vitamin D

Vitamin D has long been known for its role in calcium homeostasis for optimal skeletal health. The discovery of vitamin D and its role in preventing rickets is attributed to Elmer McCollum, a nutritional biologist at Johns Hopkins, and John Howland, a pediatrician. Vitamin D represents a group of lipophilic secosteroids responsible for the increased absorption of calcium, magnesium and phosphates in the intestines and the subsequent mineralization of bone, and for many other extra-skeletal effects. Recent data include xenobiotic detoxification, oxidative stress reduction, neuroprotective functions, antimicrobial effects, immunoregulation, anti-inflammatory/anticancer, metabolic and cardiovascular effects. In humans, the most important compounds in this group are vitamin D3 (cholecalciferol) and vitamin D2 (ergocalciferol). The main natural source of the vitamin is the synthesis of cholecalciferol in the lower layers of the skin initiated by a photochemical reaction under the action of ultraviolet B radiation. Cholecalciferol and ergocalciferol can be taken in the diet and in the form of food supplements. Vitamin D from the diet or from synthesis in the skin is biologically inactive. It is activated by two steps of hydroxylation of protein enzymes, the first in the liver and the second in the kidneys, where parathyroid hormone is the main stimulator of synthesis. The two main degradation pathways are the lactone pathway and the oxidative pathway. The final products of vitamin D degradation are mainly excreted in the bile and thus also in the feces.

Key words: vitamin D, metabolism, extra-skeletal effects, clinical applications and trials.

Úvod

Vitamin D má mnoho fyziologických funkcí včetně up-regulace střevního vápníku a vstřebávání fosfátů, mobilizace kostní resorpce, renální reabsorpce vápníku a působení

na různé pleiotropní funkce. V historii tohoto vitaminu můžeme definovat čtyři významná období: 1650–1890 – historie nedostatku vitaminu D (křivice), 1890–1930 – objev vitaminu D a jeho strukturní objasnění, 1930–1975 – ob-

jev metabolitů vitaminu D včetně kalcitriolu, 1975 – současnost – popis extra-skeletálních účinků a onemocnění souvisejících s vitamínem D (1). Z počátku 16. století pochází první popisy onemocnění charakterizované patolo-

gií skeletu, dnes definované jako křivice u dětí a osteomalacie u dospělých. Přestože z této doby neexistují relevantní medicínské informace, popis symptomů a dobové litografie ukazují kostní deformity připomínající křivici a neponechávají žádné pochybnosti o tom, že změny byly vyvolané nedostatkem vitamínu D. Významný pokrok nastal až na počátku 20. století, kdy se podařilo objasnit roli slunečního světla v metabolismu vitamínu D2 a D3 a identifikovat jejich chemické struktury (1). Tato nedávná historie tohoto vitamínu se začala psát kolem roku 1890, kdy britský epidemiolog Theodore Palm poznamenal, že u dětí žijících v rovníkových zemích se nevyvíjí křivice. Palm přisuzoval značný vliv ve výskytu křivice geografickým rozdílům na naší planetě. Po několika letech jako první upozornil na blahodárnost slunečního světla na léčbu křivice r. 1822 polský lékař a biolog Jerdrzej Sniadecki (2). Vyzoroval, že u polských dětí žijících na venkově se nevyvíjí křivice tolik jako u dětí žijících ve Varšavě. Předpokladem tedy bylo, že zvýšená expozice slunečnímu svitu může bránit u dětí na venkově v rozvoji křivice. Díla Sniadeckého a Palma nebyla brána v potaz až do roku 1918, kdy Sir Edward Mellanby hledal lék pro tuto závažnou nemoc. Experimentoval na psech, u kterých kombinací nedostatku slunečního světla a výhradně ovesné stravy přivodil křivici. Nemocným psům pak podával olej z tresčích jater, a tím byli během několika měsíců vyléčeni. V následujících letech E. V. McCollum z Univerzity ve Wisconsinu objevil v oleji z tresčích jater sloučeninu, která je nyní známá jako vitamin D (3). Až do roku 1937 byl používán olej z tresčích jater jako prevence před křivicí. Windausův tým izoloval v r. 1935 sloučeninu 7-dehydrocholesterol, ze které v kůži vlivem ultrafialového záření B o délce 290–315 nm vzniká vitamin D3 (cholecalciferol). Ten identifikoval Windaus se spolupracovníky v r. 1937. Hypotetický předpoklad o vzniku vitamínu D3 v kůži vlivem světla byl reálně ověřen až v r. 1978 hmotnostní spektrometrií (1, 2).

Zdroje a tvorba vitamínu D

Hladiny vitamínu D v organismu jsou odrazem syntézy vitamínu D v reakci na vystavení kůže ultrafialovému záření B (UV-B) a nutričního příjmu. V pokožce přeměňuje UV-B světlo

7-dehydrocholesterol na previtamin D3; při dostatečné expozici UV-B kůže dokáže syntetizovat až 80–100 % denní potřeby vitamínu D. Ve stravě existují dvě formy vitamínu D: rostlinný ergokalciferol a živočišný cholecalciferol. Významným zdrojem vitamínu jsou především živočišné potraviny (losos, sledi, sardinky, tuňák, ústřice, krevety), respektive výrobky z nich (vepřové sádlo, olej z tresčích jater, vaječné žloutky), houby vystavené UV záření a obohacené potraviny a nápoje. Vstřebávání vitamínu D probíhá primárně v tenkém střevě a je usnadněno přítomností žlučových kyselin. Absorpční účinnost je přibližně 50 %. Takto získaný provitamin je neaktivní, aktivuje se dvoustupňovou hydroxylací na 25. uhlíku (v játrech) a na 1. uhlíku (v ledvinách). Hydroxylace na 25. uhlíku v játrech nastává působením enzymu 25-hydroxylázy za vzniku 25-hydroxyvitamínu D (25OHD). 25OHD neboli kalcidiol je stabilnější metabolit vitamínu D, proto se hodnocení jeho cirkulujících hladin používá k hodnocení zásob vitamínu D. V ledvinách působením 1-alfa-hydroxylázy podstoupí 25OHD druhý hydroxylační krok za vzniku 1,25-dihydroxyvitamínu D (1,25(OH)2D3, kalcitriol). Tato forma již představuje systémově aktivní cirkulující metabolit (Obr. 1). Kalcitriol může být také generován v extrarenální tkáni, včetně makrofágů, svalů, mozku, pankreatu a dalších, jeho účinky jsou lokální (4).

Farmakokinetika vitamínu D

Obě formy vitamínu D (D2, D3) obsažené v potravě se obvykle vstřebávají v tenkém střevě s jinými tuky z potravy. Přítomnost tuků v lumen střeva stimuluje uvolňování žlučových kyselin, které iniciují emulgaci a podporují tvorbu micel obsahujících lipidy, které následně difundují do enterocytů (5). Vychytávání cholecalciferolu a ergokalciferolu enterocytem se účastní receptory (SR-BI, CD36 a NPC1L1) střevní buněčné membrány. V enterocyty ve střevní stěně se vitamin D a další lipidy inkorporují společně do chylomikronů a následně lymfatickou cestou jsou transportovány do krevního oběhu, odkud je vitamin D v důsledku aktivity lipoproteinové lipázy vychytáván periferními tkáněmi (tuková tkáň a svaly) (6). Játra přijímají vitamin D, který zůstal ve zbytku chylomikronu, vazba na specifický proteinový nosič (DBP)

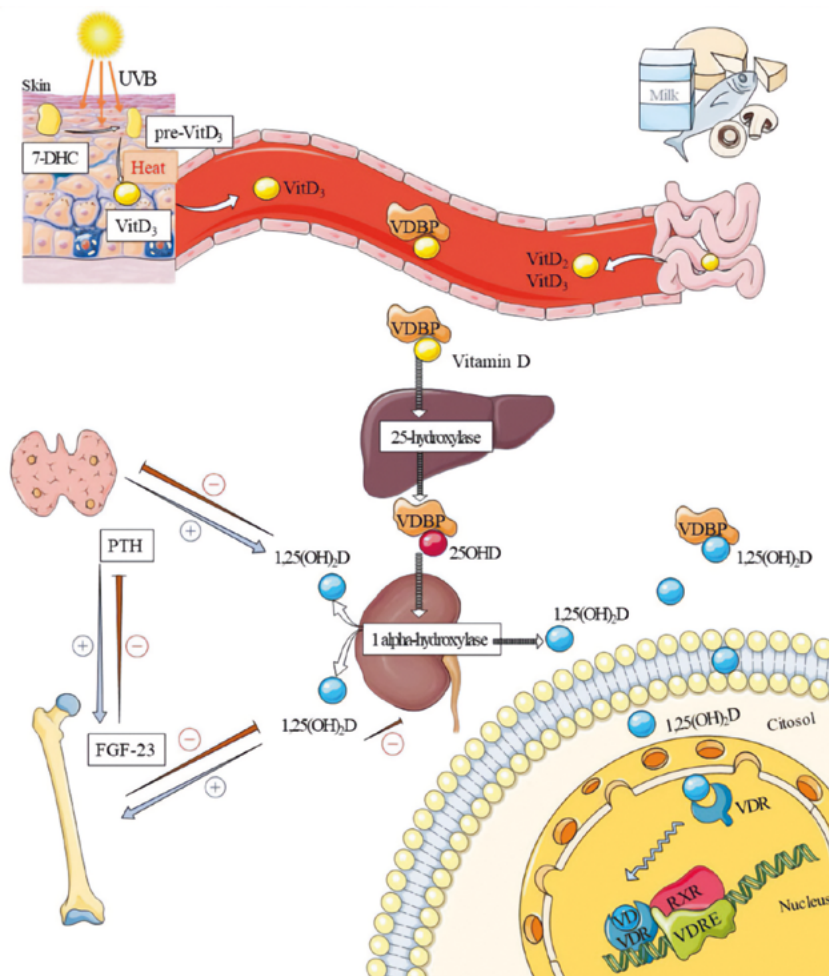
jej rychle odstraňuje z krevního řečiště do hepatocytů, odkud může být následně uvolněn a transportován do tkání. Vychytávání do tkání a jaterních zásob tak logicky vysvětluje krátký plazmatický poločas, (4–8 h), u fyziologicky relevantních dávek vitamínu D (11). Transport vitamínu D z potravy tím výrazně kontrastuje s vitaminem D3, vytvořeným při syntéze v kůži, který je převážně vázán na DBP. Regulace kalcitriolu závisí na rovnováze mezi aktivitami 1-alfa-hydroxylázy a 24-hydroxylázy. Oba enzymy jsou přísně regulovány hladinami vápníku, kalcitriolu a fosfátu v séru. Za podmínek nízkého sérového vápníku nebo nízkých hladin vitamínu D stimuluje parathormon (PTH) vylučovaný příštítnými tělísky syntézu enzymu 1-alfa-hydroxylázy a současně inhibuje 24-hydroxylázu, což vede ke zvýšení tvorby 1,25(OH)2D3. Zvýšená hladina kalcitriolu vyvolává svou vlastní destrukci zvýšenou expresí genu CYP24A1 a stimulací 24-hydroxylázy, která je také zodpovědná za degradaci prekurzoru 25(OH)2D3. Po této hydroxylaci a konjugaci s kyselinou glukuronovou následuje několik oxidačních reakcí, čímž vzniká řada sloučenin vylučovaných převážně žlučí, zatímco renální exkrece je obvykle velmi nízká (< 5 %). Homeostázu vitamínu D ovlivňuje také fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) potlačením renální exprese 1-alfa-hydroxylázy a indukci 24-hydroxylázy, čímž se za podmínek hyperfosfatemie sníží hladiny sérového kalcitriolu a následně sérového vápníku. Dalším významným místem působení FGF23 jsou příštítná tělíska, zde FGF23 inhibuje sekreci PTH (4, 5, 8).

Farmakokinetika vitamínu D může být alterována řadou stavů souvisejících s foto-dermální, endokrinní, renální, hepatální, gastrointestinální patologií a obezitou (10), a nebo současně probíhající farmakointerencí, viz tabulka 1 (11, 12).

Biologické účinky vitamínu D

Hlavní funkcí 1,25(OH)2D3 je regulace dnes již opakovaně a dostatečně popsané vápníkové homeostázy, včetně její patologie. Mechanismus účinku kalcitriolu je zprostředkován nukleárním receptorem pro vitamin D (VDR). VDR patří do podrodiny jaderných receptorů, které působí jako transkripční faktory v cílových buňkách po vytvoření hetero-

Obr. 1. Základní fyziologie vitamínu D (Převzato z: Silva a Lazaretti-Castro: Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. 2022)



UV záření přeměňuje 7-dehydrocholesterol (7-DHC) na previtamin D (pre-vit D3). Dalším zdrojem vitamínu D2 a D3 je potrava. Vitamin D je transportován plazmou po vazbě na protein (VDBP) a podléhá dvěma hydroxylacím; v játrech se přeměňuje enzymem 25-hydroxylázou na 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) a v ledvinách jej enzym 1-alfa-hydroxyláza přeměňuje na 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), což je aktivní forma vitamínu D. Při vazbě na receptor vitamínu D (VDR) podléhá heterodimerizaci s receptorem kyseliny retinové (RXR) v buněčném jádře. Tento heterodimer vazbou na VDRE (vitamin D response element) aktivuje regulaci a expresi genů. Aktivní forma vitamínu D inhibuje syntézu PTH a stimuluje genovou expresi FGF-23.

Tab. 1. Lékové interakce s vitamínem D

Efekt účinku	Léková skupina	Lék
Ovlivnění absorpce	Žlučové sekvstranty	Kolestipol, cholestyramin
	Inhibitory lipázy	Orlistat
Interference s metabolismem vitamínu D	Statiny	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
	Antimikrobiální látky	Rifampin, isoniazid, hydroxychlorochin
	Antiepileptika	Fenobarbital, fenytoin, primidon, karbamazepin, oxkarbazepin, felbamat
	Kortikosteroidy	Prednison, hydrokortison, dexamethason
	Imunosupresiva	Cyklosporin, takrolimus
	Chemoterapeutika	Etoposid, ifosfamid, cyklofosfamid, vinkristin, vinblastin
Interakce spojená s nežádoucími účinky	Vysoce účinná antiretrovirová činidla	
	H ₂ antagonisté	Cimetidin
	Thiazidová diuretika	

dimeru s retinoidním X receptorem (RXR). Po dimerizaci se komplex váže na VDR v promotorových oblastech cílových genů nebo na vzdálených místech a pozitivně nebo negativně reguluje jejich expresi prostřednictvím vazby na promotorové sekvence nazývané prvek odezvy na vitamin D3 (13). Tato funkce vitamínu D je charakterizována jako genomická, neboť je zprostředkována transkripčními účinky VDR uvnitř buněčného jádra, na rozdíl od nengenomické, kdy indukuje rychlou signalizaci, prostřednictvím VDR na buněčné membráně nebo v cytoplazmě. Rozsah aktivovaných signálních drah souvisí s typem buňky a stavem její maturace. Účinky jsou zprostředkovány především aktivací signálních molekul, jako je fosfolipáza C a fosfolipáza A2, fosfatidylinositol-3 kináza a rychlým generováním druhých posílů (Ca²⁺, cyklický AMP, mastné kyseliny a 3-fosfoinositidy, jako je fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát). Reakce je doprovázena aktivací protein kináz – protein kináza A, protein kináza C, Ca-kalmodulin kináza a mitogenem aktivovaná protein kináza. Nengenomické akce také zahrnují otevření Ca²⁺ a Cl⁻ kanálů. Cíle kináz zahrnují i transkripční faktor SP1, který je nadměrně exprimován v mnoha nádorech a je negativním prognostickým faktorem pro přežití pacientů a transkripční faktor SP3, který je vysoce exprimován v rakovinách buněk. Další nengenomické působení vitamínu D zahrnuje regulaci vazby VDR na cílové proteiny, jako je STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription) a IKKβ (Inhibitor of nuclear factor Kappa-B Kinase subunit Beta), což umožňuje zkříženou modulaci genové exprese zprostředkovanou nevitaminovými D ligandy, včetně IFN-α a TNF-α. Tyto mechanismy spouští řadu buněčných odpovědí, včetně těch, které regulují homeostázu vápníku, zánet, imunitu zprostředkovanou buňkami, progresi buněčného cyklu a apoptózu. Řada tkání a buněk, které primárně nesouvisí s metabolismem vápníku a fosfátu, exprimují receptor vitamínu D (VDR) a jsou přímo nebo nepřímo ovlivněné kalcitriolem. Některé také exprimují enzym 1-alfa-hydroxylázu a produkují vitamin D, vyvolávající autokrinní nebo parakrinní účinky (14). Vzhledem k tomu, že VDR byl nalezen prakticky ve všech typech buněk, může to vysvětlit pleiotropní účinek vitamínu D (15). Recentní údaje o extraskeletálních účincích

vitaminu D zahrnují xenobiotickou detoxikaci, redukci oxidačního stresu, neuroprotektivní funkce, antimikrobiální účinky, imunoregulaci, protizánětlivé/protirakovinné a kardiovaskulární účinky (16). Extra-renální účinky vitaminu D jsou obvykle spojovány s vyššími sérovými hodnotami – za optimální lze považovat hodnoty vyšší než 75–80 nmol/l, zatímco hodnoty < 25 představují deficit, 25–50 představují insuficienci, 50–200 normální rozmezí, 75–125 optimální hladinu, > 250 riziko toxicity (17).

Z pozorovacích studií na lidských subjektech vyplývá, že změny sérových hladin vitaminu D jsou často spojeny s nemocemi, které souvisí s jeho extra-skeletálními účinky. S ohledem na tyto skutečnosti byly provedeny randomizované dvojité zaslepené klinické studie o potenciálních extra-skeletálních přínosech suplementace vitaminem D. Klinické studie VITAL a D2d (USA), VIDA (Nový Zéland), DO-HEALTH (EU) a FIND (Finsko) však nepotvrdily vliv vyšších hladin vitaminu D na prevenci sledovaných onemocnění, jako je rakovina, diabetes melitus II. typu, autoimunitní a kardiovaskulární onemocnění. Navzdory tomu, že dílčí a post-hoc analýzy v některých studiích naznačily slibné účinky na snížení progresu DM, snížení mortality na rakovinu a snížení výskytu autoimunitních onemocnění, lze dosud prezentované závěry považovat za nejednoznačné (9).

Imunitní systém

Imunomodulační účinky vitaminu D predikují dva klíčové faktory. Existující epidemiologická data spojující nedostatek vitaminů s imunitními poruchami a schopnost buněk imunitního systému tvořit aktivní formu vitaminu D. Vitamin D je klíčovým faktorem spojujícím vrozenou a adaptivní imunitu, obě tyto funkce mohou být ovlivněny stavem hypovitaminózy. Dendritické buňky (DC), makrofágy a T a B lymfocyty exprimují VDR a většina z nich je schopna syntetizovat kalcitriol prostřednictvím nezávislé regulační dráhy reagující na řadu prozánětlivých látek, jako jsou bakteriální lipopolysacharidy a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α). Kalcitriol zvyšuje obrannou kapacitu makrofágů indukci jejich diferenciace, fagocytární kapacity a antimikrobiální aktivity cestou zvýšené exprese genů kódujících antimikrobiální peptidy (AMP)

katelicidin, beta-defensin a katelicidinový antimikrobiální peptid (15, 18). Kalcitriolová signalizace indukuje sekreci antibakteriální aktivity in-vitro a in-vivo. Nízké hladiny pro-hormonu kalcifediolu jsou spojeny s různými poruchami antibakteriální imunity, jako je zubní kaz a infekce močových cest. Některé studie poskytují důkazy, že stejné antimikrobiální peptidy jsou součástí antivirových reakcí vyvolaných vitaminem D včetně etiologického agens pandemie covid-19 a koronaviru SARS-CoV-2 (18).

Vitamin D a covid-19

Recentní literární zdroje uvádějí řadu analýz zaměřených na hodnocení významu vitaminu D u pacientů s covidem. Jordan et al. (19) v 28 studiích poskytuje pozorovací zjištění, že hladiny vitaminu D souvisí s výskytem, závažností a úmrtností na infekci covid-19. Terapeutický účinek vitaminu D nebyl prokázán, ale existují důkazy, že nedostatek vitaminu D může zvýšit riziko infekce covid-19 a závažnost progresu onemocnění. I v dalších retrospektivních studiích byla zjištěna silná souvislost mezi nižšími hladinami 25OHD a zvýšenou mírou pozitivitu SARS-CoV-2. Navíc u pacientů se závažným nedostatkem vitaminu D, méně než 25 nmol/l, byla prokázána vyšší mortalita. Na základě těchto údajů a v souladu s dalšími autory doporučuje denní suplementaci vitaminu D3 pro udržení normálního stavu hladiny 800–2000 IU (19).

Neuroprotektivní efekt vitaminu D

Metabolity vitaminu D přirozeně procházejí hematoencefalickou bariérou a získávají přístup k neuronovým a gliovým buňkám, další kalcitriol mohou generovat mikrogliu v CNS. Receptory vitaminu D byly nalezeny v neuronech a gliových buňkách. Jejich nejvyšší exprese je v hippokampu, hypothalamu, thalamu a subkortikálních jádrech a substantia nigra. Vitamin D vazbou na receptor napomáhá regulaci neurotrofinů, neurální diferenciace a dozrávání prostřednictvím syntézy růstových faktorů – neurálního růstového faktoru (NGF) a růstového faktoru gliálních buněk (GDNF), ovlivňuje septo-hippokampální dráhu a reguluje proces syntézy různých neuromodulátorů – jako je acetylcholin (ACh), dopamin

(DA) a kyselina gama-aminomáselná (GABA). Výše uvedená fakta predikují potenciální roli vitaminu D v neurologických patologiích. Role vitaminu D byla sledována u roztroušené sklerózy – demyelinizačního onemocnění, u kterého aktivované autoreaktivní T buňky napadají hematoencefalickou bariéru a iniciují zánětlivou reakci, vedoucí k destrukci myelinu a poškození axonu. Vitamin D uplatňuje své imunomodulační účinky na T lymfocyty tím, že inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů Th1 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α a TNF- β), uplatňujících se v buněčné imunitě, a stimuluje produkci protizánětlivých regulačních cytokinů Th2 (IL-4, IL-5 a IL-10), uplatňujících se v imunitě humorální. Takto vitamin D tedy potencuje vrozený imunitní systém a reguluje adaptivní imunitní systém. Výsledným efektem je změna imunitní odpovědi, od prozánětlivé autoimunitní na imunotolerantní protizánětlivou (20).

Vitamin D a rakovina

První experimentální studie podporující roli 1,25(OH)2D3 na karcinogenezi byly popsány v roce 1981 (28). Zabývaly se inhibicí proliferace buněk lidského melanomu a indukci diferenciace myších myeloidních leukemických buněk. Od té doby popsalo mnoho laboratoří vysoký počet protinádorových účinků 1,25(OH)2D3 na různé molekulární mechanismy a buněčné procesy během karcinogeneze. V experimentálních studiích rakovinných buněk a nádorů je popsána řada biologických aktivit vitaminu D, které mohou zpomalit nebo zabránit rozvoji rakoviny, včetně inhibice proliferace nádorových buněk, regulace autofagie, podpory buněčné diferenciace, antagonismu Wnt/ β -kateninové signální dráhy, inhibice angiogeneze, migrace, invaze a metastáz, účinky na fibroblasty a rakovinné kmenové buňky, stimulace apoptózy, imunomodulační efekt a působení na střevní mikroflóru a detoxikaci. S ohledem na výsledky experimentálních studií byly provedeny prospektivní pozorovací studie a randomizované kontrolované studie, zda hladina vitaminu D v krvi nebo množství konzumovaného vitaminu D souvisí s rizikem vzniku nebo úmrtí na rakovinu. Observační studie zkoumaly riziko výskytu nádorových onemocnění v korelaci s hladinou vitaminu D. Vyšší hladiny vitaminu D jsou trvale spojovány

se sníženým rizikem kolorektálního karcinomu (21) a v menší míře karcinomu močového měchýře (22). Studie trvale neprokázaly žádnou souvislost mezi hladinami vitamínu D a rizikem rakoviny prsu, plic a několika dalších, méně častých druhů rakoviny (23, 24). Naproti tomu u rakoviny prostaty (25) byly zjištěny inverzní asociace rizika s vyššími hladinami vitamínu D v krvi. Většina metaanalýz observačních studií zjistila, že nižší hladiny vitamínu D v séru jsou spojeny s vyšší celkovou mortalitou na rakovinu (26). Například metaanalýza 12 kohortních studií zjistila o 14 % vyšší úmrtnost na rakovinu u lidí s nejnižšími hladinami 25-hydroxyvitamínu D než u lidí s nejvyššími hladinami. Podobně analýza přibližně 4000 případů rakoviny v rámci screeningové studie rakoviny prostaty, plic, kolorektálního karcinomu a rakoviny vaječníků zjistila o 17 % nižší úmrtnost na rakovinu u mužů a žen s vyššími hladinami vitamínu D (27). Zatímco některé studie uvádějí pozitivní protirakovinné účinky suplementace vitamínem D, nejvíce přesvědčivých molekulárních dat existuje pro kolorektální karcinom a akutní myeloidní leukemii (28), naopak jiné neprokázaly účinek vitamínu žádný nebo dokonce riziko rakoviny zvyšují. Důvodů pro takovou variabilitu je více a často je lze přičíst rozdílu v designu studie. Reakce na suplementaci vitamínu D mohou být ovlivněny i pohlavím pacienta a typem onemocnění, rozdílnými prevalencemi nedostatku vitamínu D mezi rasovými/etnickými skupinami a v neposlední řadě i rozdíly v genu receptoru (VDR) vitamínu D. Tato zjištění představují důležitý krok k identifikaci potenciálních klinicky relevantních účinků po-

lymorfismů v genu VDR, které mohou ovlivnit potenciál suplementace vitamínem D (29).

Vitamin D a kardiovaskulární choroby

Kauzalita mezi vitamínem D a výskytem kardiovaskulárního onemocnění byla sledována na základě poznatků z preklinických studií, které prokázaly přítomnost VDR v endoteliálních buňkách a kardiomyocytech. Studie na zvířatech prokázaly, že vitamin D pomáhá regulovat systém renin-angiotenzin-aldosteron potlačením exprese genu pro renin. Nicméně randomizované klinické studie VITAL a VIDA žádný přínos vitaminové suplementace nepotvrdily (9).

Obezita, diabetes, metabolický syndrom a vitamin D

Všechny stavy, o nichž je známo, že jsou součástí metabolického syndromu, jsou spojeny s nízkými sérovými hladinami vitamínu D. Jedna z nejkonzistentnějších asociací je spojena s diabetem II. typu. Například nízké hladiny 25OHD v séru (< 52,5 nmol/l) jsou spojeny s téměř dvojnásobným zvýšením rizika hyperglykemie nalačno nebo diabetu a 1,5x zvýšeným rizikem hypertenze nebo hypertriglyceridemie. Takto nízké hladiny 25OHD jsou také spojeny s dvojnásobným zvýšením celkové prevalence metabolického syndromu. Longitudinální kohortové studie, shrnuté v nedávných metaanalýzách, odhadly cca 40% snížení rizika výskytu diabetu v nejvyšší versus nejnižší kategorii hladiny 25OHD v krevním séru. Povaha těchto studií však dosud vylučuje definitivní posouzení příčiny a následku – nelze vyloučit obrácenou příčinnou souvislost –

celkový závěr a interpretace dosud známých údajů je, že nedostatek vitamínu D je často spojen s metabolickým syndromem a diabetem II. typu (30).

Závěr

Klasicky se vitamin D podílí na zdraví kostí podporou absorpce vápníku ve střevě a udržováním sérových koncentrací vápníku a fosfátu, stejně jako svým působením na růst a reorganizaci skeletu prostřednictvím působení osteoblastů a buněk osteoklastů. V posledních dvou desetiletích však byly objeveny nové účinky vitamínu D. Četné genetické, molekulární, buněčné a zvířecí studie silně naznačují, že vitamin D má mnoho extraskeletálních účinků. Patří mezi ně regulace buněčné proliferace, imunitní a svalové funkce, kožní diferenciace a reprodukce, stejně jako vaskulární a metabolické účinky. Potvrzením těchto skutečností je fakt, že nedostatek vitamínu D je spojen s téměř všemi nemocemi predikovanými těmito extraskeletálními účinky. Na základě všech těchto údajů se ale rozhodně nepotvrzuje fakt, že suplementace vitamínem D může být lékem na všechny hlavní nemoci lidstva. Pouze několik klinických studií naznačuje skromné příznivé účinky suplementace vitamínu D na extraskeletální funkce a spíše než jasné klinické závěry navozuje řadu otázek pro budoucí výzkum. Navzdory obrovskému úsilí a shromažďování údajů o vlivu vitamínu D na lidské zdraví stále existuje potřeba rozsáhlých studií, založených na korelaci sérových hladin vitamínu D a molekulárních mechanismů aktivovaných vitamínem D, které by zdůraznily potenciální přínosy tohoto vitamínu.

LITERATURA

1. Jones G. 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections*. 2022 Apr 1;11(4):1-11.
2. Šíma P, Turek B. Příběh vitamínu D. *Živa*. 2015;4:159-61.
3. Bell TD, Demay MB, Burnett-Bowie SAM. The Biology and Pathology of Vitamin D Control in Bone. *J Cell Biochem*. 2010 September 1;111(1):7-13.
4. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014 March 20;21(3):319-29.
5. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018 Jan 1;76(1):60-76.
6. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205.
7. Gil A, Plaza-Díaz D, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95.
8. Kalousová M, Dušilová-Sulková S. Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF 23) – nově dostupné laboratorní vyšetření s klinickou aplikací. *Postgraduální nefrologie*. 2018; 16(2):3-6.
9. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and

- extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 1;66(5):748-55.
10. Zhang S, Miller DD, Li W. Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:2128.
11. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, et al. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):1-33.
12. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013 April;28(2):194-208.
13. Valero-Zanuya M, Hawkins-Carranza F. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2007;16:63-70.
14. Hi CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3): 135.
15. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, et al. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to

- Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International*. Volume 2018, Article ID 9276380, 1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951549>.
16. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008;66(10 suppl 2):73-87.
17. Tomiška M, Novotná Š, Klvačková L, et al. Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění. *Klin Onkol*. 2015;28(2):99-104.
18. White JH. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*. 2022;4:284.
19. Jordan T, Siuka D, Kozejek Rotovnik N, et al. Covid-19 and vitamin D – A Systematic Review. *Zdr Varst*. 2022;61(2):124-32.
20. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(2245):1-27.
21. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: An international pool-

- ling project of 17 cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(2):158-69.
22. Zhang H, Zhang H, Wen X, et al. Vitamin D deficiency and increased risk of bladder carcinoma: A meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(5):1686-92.
23. O'Brien KM, Keil AP, Harmon QE, et al. Vitamin D supplement use and risk of breast cancer by race-ethnicity. *Epidemiology*. 2022;33(1):37-47.
24. Visvanathan K, Mondul AM, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Circulating vitamin D and breast cancer risk: An international pooling project of 17 cohorts. *European Journal of Epidemiology*. 2023;38(1):11-29.
25. Travis RC, Perez-Cornago A, Appleby PN, et al. A collaborative analysis of individual participant data from 19 prospective studies assesses circulating Vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Research*. 2019;79(1):274-85.
26. Sluyter JD, Manson JE, Scragg R. Vitamin D and clinical cancer outcomes: A review of meta-analyses. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*. 2020;5(1):e10420.
27. Weinstein SJ, Mondul AM, Layne TM, et al. Prediagnostic serum vitamin D, vitamin D binding protein isoforms, and cancer survival. *JNCI Cancer Spectrum*. 2022;6:19.
28. Carlberg C, Munoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2022 Volume;79:217-30.
29. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 May 01;3(5):628-35.
30. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-51.