

Endokrinní mikrosystémy kalcitriolu – vývojové aspekty a předpoklady jejich celoživotní funkčnosti

B. Kalvachová

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Předneseno na odborném pracovním setkání Vitamin D (projekt OPVK CZ 1.07/2.3.00/09.0182), konaném dne 22. června 2011 v Plzni a organizovaném LF UK a FN Plzeň ve spolupráci s Českou společností klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně, sekci imunoanalýzy České společnosti nukleární medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Endokrinologickým ústavem Praha

Souhrn: Poznatky o lokálním vzniku, vazbě na jaderné receptory a místním tkáňovém působení kalcitriolu vedly k poznání jeho endokrinních mikrosystémů. Jejich uplatnění u rostoucího organismu a celoživotní funkčnost představují možnou prevenci a léčbu mnoha onemocnění především přirozenou cestou s minimálními léčebnými náklady.

Klíčová slova: endokrinní mikrosystémy kalcitriolu – děti – faktory saturace – denní potřeba cholekalciferolu – suplementace

Calcitriol endocrine microsystems – developmental aspects and prerequisites for their lifelong functionality

Summary: New findings regarding the local synthesis of calcitriol, its binding on nuclear receptors and its regional tissue effects have led to discovery of its endocrine microsystems. Their application in growing organisms and their lifelong functionality provide possible preventive and treatment modalities in multiple ailments, mostly by natural and minimally expensive means.

Key words: calcitriol endocrine microsystems – children – saturation factors – cholecalciferol daily need – supplementation

Úvod

Vitamin D ve stravě představuje jen omezenou nabídku. Hlavním zdrojem pro člověka je fotokonverze 7-dehydrocholesterolu, což je steroid fyziologicky přítomný v buňkách spodní vrstvy epidermis. Kontaktem se slunečním zářením UVB o vlnové délce 290–315 nm se mění na cholekalciferol. Jeho tvorba závisí na ploše, délce a intenzitě UVB expozice, schopnosti průniku záření atmosférou a horní vrstvou epidermálních buněk a na množství substrátu v kůži. Kolik vitaminu D se vstřebá a lymfatickou cestou vstoupí do cirkulace, závisí na nabídce, absorpční a transportní schopnosti organismu. Dostupnost provitaminů je velmi individuální.

Cholekalciferol je základní surovinou pro další metabolické zpracování. V játrech hydroxylací vzniká 25OH D_3 – kalcidiol. Jeho hladina v krvi je ukazatelem saturace organismu, v přebytku se ukládá v adipocy-

tech a ve svalové tkáni. Dalším krokem je připojení druhé hydroxylové skupiny, čímž vzniká $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, kalcitriol, který splňuje atributy hormonu. Hydroxyláza cytochromu P450-1 α ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin je odpovědná za vznik kalcitriolu angažovaného v úloze systémové – je jedním ze 3 hlavních regulátorů kalcium-fosfátové homeostázy.

Kalcitriol se tvoří i jinde, např. v B- a T-lymfocytech, makrofázích, v kmenových buňkách thymu a krvetvorby, v placentě a keratinocytech, vzniká též v kostní tkáni. Nově objevenými místy tvorby a lokálního působení kalcitriolu jsou vlasové folikuly, ostrůvkové buňky pankreatu, buňky endotelu a hladké svaloviny cévních stěn, lymfatických uzlin, nadledvin, tlustého střeva, mozku, epiteliální buňky prostaty a mléčné žlázy [12]. Zde působící 1α -hydroxyláza je na rozdíl od renální nezávislá na sérové hladině kalcia

a parathormonu (PTH), její aktivita je ovlivňována nabídkou kalcidiolu, je tedy substrát-dependentní. Autokrinní a parakrinní rovina působení kalcitriolu je označována jako endokrinní mikrosystém. Kalcitriol zde reaguje s jaderným receptorem pro vitamin D (VDR) a funguje jako transkripční faktor genů, angažovaných zejména v oblasti regulace buněčných cyklů a imunitních reakcí.

Vývojové aspekty

Kalcitriol je nezbytný pro růst kostí do délky. V epifyzárních šterbinách, kde vzniká, dominuje fázi mineralizace chrupavky a podporuje diferenciaci novotvořené kostní tkáně spolu s trijodtyroninem a v pubertě s hormony pohlavními. V období fetálním a kojeneckém je spolu s inzulinem a IGF I (inzulinu podobný růstový faktor I) vůdčím regulátorem růstové rychlosti a významným faktorem budoucí kvality kostí, což je empiricky známo de-

sítky let v rámci profylaxe a léčby rachitis. Celoživotně se kalcitriol účastní procesu remodelace kostní tkáně [9].

Slabost svalová v důsledku hypovitaminózy D se v dětství projevuje oslabením fázických svalových skupin (vadné držení těla, skoliózy, deformity hrudníku), jako Morbus Scheuermann, vystouplé břicho s diastázou svalů apod. [11].

VDR jsou přítomny v mozku. Kalcitriol je významným induktorem tvorby nervového růstového faktoru, účastní se proliferace, diferenciace a migrace neuronů. S tyroidálními hormony a IGF I tak představuje regulační faktor embryogeneze a dalšího fetálního a raně postnatálního vývoje centrální nervové soustavy.

Empirická souvislost mezi vitamínem D a obranyschopností organismu je obsažena ve rčení: kam nechodí slunce, tam chodí lékař. Mnohé imunokompetentní buňky jsou vybaveny 1α -hydroxylázou a VDR, zejména makrofágy, kmenové buňky thymu a zralé T CD8 lymfocyty. Kalcitriol se podílí na tvorbě ochranných cytokinů, má stimulující vliv na tvorbu TGF β -1 (Transforming Growth Factor) a interleukinu 4 (IL-4), stimuluje T supresory udržující imunotoleranci, přispívá k antigenní prezentaci, spolureguluje i tvorbu protilátek [4,6,8]. Můžeme jej tedy považovat za modulátor přirozených imunitních reakcí. V praxi se potvrzuje jeho blahodárný vliv na redukci vnímavosti k infekcím u dětí všech věkových skupin.

Hypovitaminóza D je spojena s dysfunkcí β -buněk pankreatu a s inzulinovou rezistencí, je též zahrnována mezi faktory, které se podílejí na rozvoji metabolického syndromu [1]. Chybí-li kalcidiol v období prenatalním, může přispívat k nízké porodní hmotnosti a nesprávnému programování budoucí funkce pankreatických buněk [10]. S narůstající prevalencí dětské obezity vzrůstá i nebezpečí zdravotních rizik, která se objevují čím dál častěji již v dospívání a časně dospělosti. Při nízké hladině kalcidiolu a pravděpo-

dobně i nízkém přísunu vápníku se nejspíš prostřednictvím změn a reaktivity intracelulárního kalcia v adipocytech snižuje lipolýza a zvyšuje lipogeneze. Protože tukové buňky kalcidiol vychytávají, nabízí se možnost bludného kruhu. Dosažení správné hladiny kalcidiolu tak může znamenat sekundární prevenci zmíněných rizik již v dětství, optimálně při současné redukci tukových vrstev.

Dostupnost slunečního záření, která se zmenšuje s přibýváním stupňů zeměpisné šířky, má vliv na výskyt řady chorob, konkrétně roztroušené sklerózy, schizofrenie, cukrovky 1. typu a rakoviny prsu, tlustého střeva a prostaty. Podání vitamínu D experimentálním zvířatům rizika vzniku těchto chorob snižuje [12]. Uvedené skutečnosti vedly k formulování teorie metabolického imprintingu: zevní faktory mohou v určitém „kritickém“ období vývoje plodu vést ke změnám nebo nalažení některých struktur, které perzistují do konce života. Waterland a Garza [14] konkrétně uvádějí změny ve vaskularizaci a/nebo inervaci během organogeneze a změny v počtu buněk mechanismem klonální selekce a metabolické diferenciace. Klonální selekce zvýhodňuje díky nutriční nebo hormonální expozici některé buněčné linie, které se pak odlišují v enzymatické výbavě, receptorech nebo jiných komponentách molekulární biologie. Metabolická diferenciace způsobuje změny v chromatinové struktuře a DNA. Sumarizace výše uvedeného vedla McGratha [10] k hypotéze, že vitamin D je kandidátním riziko modifikujícím faktorem pro uvedená onemocnění.

Které faktory mají vliv na saturaci organismu vitamínem D?

Můžeme je rozdělit do skupin podle toho, zda ovlivňují nabídku provitaminů, transport, aktivaci, receptorové zpracování. V zásadě se jedná o faktory vnější nebo vnitřní (tab. 1).

V souvislosti s **expozicí slunečnímu záření** razí dermatologové heslo, že zdravé opalování neexistuje. Myslím tím

ovšem nepřiměřené vystavování se slunci, zejména v létě, což vede k urychlenému stárnutí kůže a nárůstu kožních nádorů. Pro přirozenou tvorbu provitaminu D je důležitý fototyp člověka. Světlovlasí s nízkým fototypem vytvářejí za stejných podmínek 6krát více cholekalciferolu v kůži než tmavovlasí. Vrstva pigmentu představuje překážku prostupu, takže lidé s tmavou pletí potřebují delší expozici. Omezující je také sluneční alergie nebo používání ochranného solárního filtru se stupněm vyšším než 8–12, ten blokuje prostup UVB příslušné vlnové délky do hlubších vrstev epidermis, takže se k substrátu pro tvorbu cholekalciferolu nedostane. Filtr však může znamenat i smogová vrstva, vznášející se nad lokalitou a pohlcující potřebné spektrum záření. Kožní depozitum 7-dehydrocholesterolu dosahuje vrcholu v rané dospělosti, potom plynule ubývá. U seniorů je množství substrátu ve srovnání s dvacetiletými o 50 % nižší, takže expozice slunci stejně dlouhá vytvoří podstatně nižší množství cholekalciferolu [6,13].

Dalším faktorem je **schopnost vstřebat provitaminy dodávané per os**. U přirozených zdrojů, léků či potraviných doplňků je biologická dostupnost vždy individuální a závisí na emulzifikaci, výkonnosti střevní sliznice, tvorbě chylomikronů a lymfatickém transportu do cirkulace, také na vehikulu

Tab. 1. Faktory saturace organismu vitamínem D.

Faktory vnější:

- zeměpisná šířka
- roční období
- expozice slunci
- výživa

Faktory vnitřní:

- kožní pigment
- věk
- malabsorpce
- aktivní schopnost
- transplacentární přenos
- příjem signálu na VDR
- postreceptorová odpověď

daného léčiva či přípravku. Vitamin D je v tuku rozpustný, provitamin D₃ se vstřebává lépe než D₂, absorpce ze supplement kolísá mezi 55–99 %, z potravy je nižší [2]. Vstřebávání snižuje i nízká nabídka železa. Rychlejší obrat provitaminů D nastává u vysokovláknité diety, což u vegetariánů a veganů v kombinaci s nedostatečným perorálním přívodem snadno vede k deficitu. Kritická situace a vysoké riziko rachitis je u dětí kojených těmito matkami, zejména v zimních a jarních měsících.

Každá **malabsorpce** znamená ohrožení, zejména se jedná o morbus Crohn, cystickou fibrózu a jiné typy chronické pankreatické insuficience. Aktivační schopnost jaterních enzymů může být narušena řadou léčiv, které kompetují s enzymy cytochromu P450 ve smyslu indukce či blokace, a to činí vysoké procento běžně podávaných léků. Nechvalně známá je v této souvislosti dlouhodobá antikonvulzivní léčba staršími antiepileptiky, která jsou silnými induktory jaterních hydroxyláz.

Transplacentární přenos vitaminu D, tak důležitý ve světle prezentovaných hypotéz, může být narušen řadou mechanismů, z nichž některé se dají ovlivnit, jiné nikoli. Požadavek správné saturace těhotných a kojících žen je ovšem vysoce aktuální. Skupiny populace ohrožené nedostatkem vitaminu D sumarizuje tab. 2.

Kolik vitaminu D tedy potřebujeme?

Lidský genom byl selektován v podmínkách vysoké nabídky vitaminu D, její pokles je provázen biologickými kompromisy [13]. Kutánní tvorba cholekalciferolu u dospělých bělochů po celotělové expozici letnímu slunci (po dobu 10–20 min, než se objeví erytém) odpovídá dávce 250–500 µg, tedy 10 000–20 000 IU. Hladina kalcidiolu poté dosahuje hodnot 235–250 nmol/l, aniž se objeví hyperkalcemie. Krátkodobá solární expozice hlavy, rukou a paží u zdravých mladých jedinců (20–30 min, 3–4krát týdně) na jaře, v létě a na podzim umožní vznik 1 000 IU cholekalciferolu, což odpovídá hladině 75–80 nmol/l kalcidiolu. Přiměřený a častý pobyt na slunci se zdá být dostatečnou zárukou saturace. Otázkou zůstává zimní období a individuální rozdíly jak ve schopnosti transdermální tvorby, tak v momentálně potřebném množství vitaminu D.

Dosud v řadě zemí platná doporučení denní dávky vitaminu D jsou tato: kojenci 5–15 µg (200–800 IU), dospělí do 50 let 200 IU, mezi 50 a 70 lety 400 IU a nad 70 let 600 IU, přičemž není zdůrazněno, že jde o cholekalciferol. Mnohé studie dokládají, že toto nízké dávkování nevede k dostatečným hladinám kalcidiolu a že testování zůstávají rizikové k deficitu. U nás doporu-

čuje Pracovní skupina pro osteologii a fosfokalciový metabolismus při České pediatrické společnosti od 14 dnů věku dítěte suplementaci 700–800 IU cholekalciferolu u kojených, u uměle živých se dávka přizpůsobuje obsahu vitaminu D v typu užívaného mléka. Dítě narozené na jaře dostává cholekalciferol do 1 roku věku, dítě narozené na podzim do roku a půl. V zimních měsících je vhodné podávat tutéž dávku až do školního věku a také adolescentům při zajištění doporučených denních dávek kalcia.

Symposium odborníků v roce 2004 formulovalo nová doporučení pro optimální dávkování u dospělých, a to ve vztahu k objektivně stanoveným biomarkerům saturace [7]. Těmito biomarkery se rozumí intaktní hladina PTH, absorpce kalcia, ukazatelé kostní remodelace a hustota kostní. Hladina kalcidiolu je považována za dostatečnou, dosahuje-li 30 µg/l (75 nmol/l) [3,5], což představuje denní přívod nebo tvorba 800–4 000 IU cholekalciferolu. Toto značné rozmezí se vztahuje ke stávající hladině kalcidiolu, tedy stupni deficitu. Čím nižší výchozí hladina, tím vyšší doporučená denní dávka pro první týdny až měsíce léčby. Pro všechny věkové kategorie dětí stanovila American Academy of Pediatrics v roce 2008 jako dolní normu kalcidolemie 20 µg/l (50 nmol/l), což odpovídá denní tvorbě nebo příjmu 500–600 IU cholekalciferolu.

Opatrnosti je třeba u pacientů se sarkoidózou a jinými granulomatózami, zejména v aktivní fázi choroby, s lymfomy a hyperparatyroidizmem. Jsou ohroženi syndromem hypersenzitivity – kdy se objevuje porucha kalciové homeostázy již po malých dávkách vitaminu D, což není totéž co toxicita [13]. Kontraindikací podání jakéhokoli přípravku vitaminu D je hyperkalcemie a hyperkalciurie.

Závěr

Zde citované práce představují jen zlomek toho, co je v posledních le-

Tab. 2. Skupiny populace rizikové k nedostatku vitaminu D.

- plody in utero
- těhotné a kojící ženy
- novorozenci a kojenci
- děti a dospívající, děti s recidivujícími infekty a sideropenií
- vegetariáni a vegani
- postmenopauzální ženy
- senioři
- lidé s omezenou solární expozicí
- pacienti léčení antikonvulzií a léky silně ovlivňujícími cytochrom P450
- pacienti s osteopenií, osteoporózou, osteomalácií a opakovanými frakturami
- pacienti s malabsorpcí
- pacienti s chronickými chorobami jater a ledvin
- pacienti s nefrotickým syndromem a exsudativní enteropatií
- kardiáci, hypertonici a diabetici
- pacienti po centrální mozkové příhodě s parézami

tech o vitaminu D publikováno. Umělých analogů základní molekuly jsou stovky, některé již používané, některé v konečných fázích klinického výzkumu. O existenci D vitamin-endokrinních mikrosystémů pochybovat nemusíme. Skutečnost, že využívají kalcidiol *in situ* a že většinou neovlivňují systémovou homeostázu vápníku, je staví do samostatného endokrinního okruhu a velmi posiluje roli přirozeného provitaminu cholecalciferolu. Potvrdí-li se vývojové hypotézy, pak by sofistikovaná saturace těhotných, kojenců i starších dětí mohla významně přispět k ozdravení populace. Také zaměření na starší osoby a seniory je v těchto souvislostech nanejvýš aktuální.

Pro současnou praxi je důležité vědět, že přiměřená a častá expozice slunci u zdravých osob plně pokryje potřebu provitaminu D během větší části roku, v zimě a časně zjara je na místě doplňková suplementace. U nemocných a rizikových osob se nejlepším dávkovacím vodítkem jeví hladina kalcidiolu.

Celospolečenským řešením by byla fortifikace některých složek potravy

a také zvýšená informovanost obyvatel, což se osvědčilo v USA a v Kanadě, jak uvádějí stránky www.cholecalciferol-council.com.

Podpořeno projektem (MZd ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761 (Endokrinologický ústav Praha). Supported by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organisation 00023761 (Institute of Endocrinology, Prague, Czech Republic).

Literatura

1. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258–261.
2. Calvo MS, Whiting SJ. Overview of the Proceedings from Experimental Biology 2004 Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 301–303.
3. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–716.
4. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 2003; 49: 277–300.
5. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13–19.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
7. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317–322.
8. Kalvachová B. Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu. *Osteologický Bulletin* 2007; 2: 62–67.
9. Keen RW, Egger P, Fall C et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor, Infant Growth and Adult Bone Mass. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 233–235.
10. McGrath J. Does „imprinting“ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56: 367–371.
11. Paszková H. Profylaktické a terapeutické využití vitaminu D od rachitidy přes osteoporózu až k degenerativním kloubním onemocněním. *Rehabilitační lékař* 2000; 7: 16–20.
12. Posonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 27: 71–78.
13. Vieth R. Vitamin D Nutrition and Its Potential Health Benefits for Bone, Cancer and Other Conditions. *J Nutr Environ Med* 2001; 11: 275–291.
14. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 179–197.

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

www.endo.cz

e-mail: bkalvachova@centrum.cz

Doručeno do redakce: 30. 9. 2011

www.urologickelisty.cz