

## Příběh vitamínu D

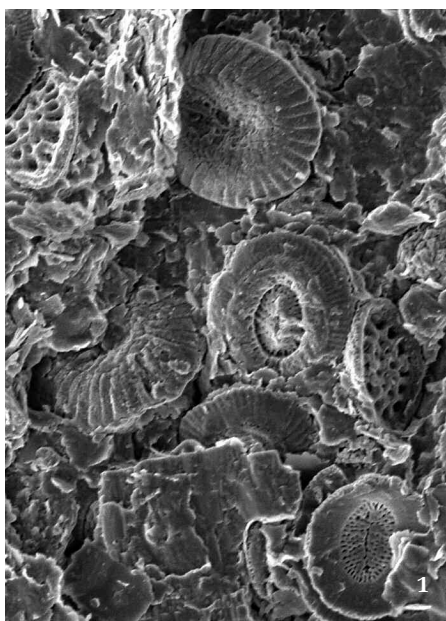
Vitamín D představuje poněkud nezvyklou molekulu, která se zčásti chová jako vitamín a zčásti účinkuje jako steroidní hormon, přestože ho nevytváří žádná endokrinní žláza. Ale i tak je v současné době považován za hormon. Mezi vitamíny zaujímá zvláštní postavení, protože jeho potřeba pro organismus není kryta stravou, ale z 80–90 % se vlivem slunečního záření vytváří v kůži. Tato syntéza vitamínu D nemusí být dostačující v případech, kdy je slunečního svitu málo (severské země), anebo vystavování se Slunci zakazují různé kulturní tradice a zvyky (např. v muslimských zemích, nebo ženám v Číně a Japonsku, i ženám z vyšších společenských vrstev ve středověké a renesanční Evropě). Rovněž současný způsob života zejména v průmyslově rozvinutých zemích nezaručuje naprosté většině obyvatelstva dostatek slunečního svitu. Děti a studenti tráví převážnou část dne ve školních budovách, dospělí pracují od rána přes den, často do pozdního odpoledne v kancelářích, dílnách a továrnách.

### Evoluční pohled

Život na naší planetě od svého vzniku závisí na energii přicházející ze Slunce v podobě záření, protože případné další zdroje energie, geotermální a hydrotermální, jsou zanedbatelné. Velmi brzy po vzniku života na Zemi, před 3,85 miliardami let, se sluneční energii naučily využívat prokaryotní (bezzjaderné) mikroskopické organismy pro fotosyntézu složitějších makromolekul zásobních látek – sacharidů. V průběhu evoluce pak přibývaly další metabolické dráhy a začala se rozvíjet produkce stále složitějších a různorodějších molekul, které byly nutné pro udržování procesů zabezpečujících život a rozmnožování. Pro regulaci souhry a hierarchizaci rozmanitých metabolických reakcí musely organismy vyvinout signální systémy. Po rozpadu prvního kontinentu Rodinie (viz seriál Horizontální přenos genů v Živě 2006, 1–6) asi před 800 miliony let začaly hlubinné mořské proudy vynášet fosfor a vápník do svrchních vrstev moří. Oba prvky jsou důležité pro existenci života, ale jejich vyšší koncentrace mají toxické účinky. Tehdejší životní formy vápník i fosfor nejen využily ve svých signálních procesech, ale také je detoxikovaly tím, že oba prvky zužitkovaly pro výstavbu exoskeletů (skořápek, ulit).

Později ve fylogenezi vápník využili také obratlovci, kteří jeho sloučeninami zpevňovali své endoskelety (kostry). Právě výstavba pevných kostí jim umožnila osídlit pevnou zemi a dorůst do takových forem megafauny, jako byli např. dinosauři. Druhy obratlovců, jež opustily moře, musely vyvinout účinnou metodu, jak využít vápník také z rostlin, které ho získávaly z půd bohatých na tento prvek. Je pozoruhodné, že se u obratlovců vyvinulo využití světelné energie Slunce, již bylo zapotřebí pro syntézu vitamínu D<sub>3</sub> zvyšujícího absorpci vápníku v trávicím ústrojí.

Jak se ale vitamín D na Zemi objevil? Jeho producenti ve formě eukaryotního



1 Příklad vzhledu kokolitů – knoflíkovitých vápenných tělísek původně obalujících buňky mikroskopických řas. Kokolity rodů *Reticulofenestra*, *Cyclicargolithus*, *Pontosphaera* a druhu *Coccolithus pelagicus* v jílovcích ze starších třetihor (stáří okolo 30 milionů let). Křepice u Hustopečí na Moravě. Foto O. Pour, snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu

zoo- a fytoplanktonu existovali v mořích už před více než tři čtvrtě miliardou let. Jako příklad mikroskopického producenta vitamínu D lze uvést dodnes žijící jednobuněčnou mořskou řasu z říše *Chromista* – druh *Emiliania huxleyi*, která vytváří kokolity, destičky z uhlíkatu vápenatého (tyto útvary však produkovaly i jiné druhy řas, viz obr. 1). Rasa byla pojmenována na počest T. H. Huxleye (1825–95), anglického lékaře a biologa, velkého zastánce Darwinovy evoluční teorie přezdívaného „Darwinův

buldog“. T. H. Huxley také jako první použil termín kokolit. *E. huxleyi* syntetizuje ergosterol, což je provitamin D<sub>2</sub>, který pod vlivem slunečního světla konvertuje na previtamin D<sub>2</sub> a izomeruje (převádí se na stejnou sloučeninu, ale v jiném strukturním uspořádání a tedy s jinými fyzikálně-chemickými vlastnostmi) na vitamín D<sub>2</sub>. Ergosterol je produkován ve větším množství i některými houbami včetně plísň a cévnatými rostlinami, a to hlavně v listech.

### Z historie

#### ● Antika a středověk

Nedostatek vitamínu D vyvolává křivici (rachitis). Onemocnění postihuje hlavně děti a dospívající mládež a je známo odedávna. Už na egyptských kostrách starých 3 500 let byly zjištěny křivické deformace, dokonce i u mumie chrámového paviána. O rozšíření křivice svědčí mnohá zpodobnění madony s děťátkem, která vytvářeli po staletí různí malíři. Zachycovali je realisticky, a tak na řadě obrazů můžeme spatřit nožky Jezulátka se všemi příznaky křivice.

#### ● Novověk

V 18. a 19. stol. se křivice masově šířila zejména v severní Evropě a v Severní Americe. Největší počty nemocných byly zaznamenány v době průmyslové revoluce – udává se, že do dvou let věku onemocnělo až 80 % dětí.

První odborný popis základních projevů křivice lze doložit z Basilejských tezí od německého lékaře Hieronyma Reusslera z Nördlingenu (1582). Komplexně však příznaky křivice rozebral Daniel Whistler až r. 1645 ve své doktorské práci *De morbo puerili Anglorum quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets* (O nemoci anglických dětí, která se v rodném jazyce nazývá křivice) vydané v Leydenu. Vznik onemocnění v raném dětství připisoval alkoholismu matky. V Londýně se scházel každý týden s dalšími lékaři k odborným debatám, mimo jiné se tyto pravidelné schůzky staly později základem pro založení anglické Královské lékařské společnosti. Jeden z účastníků setkání, prof. Francis Glisson, který se několik let věnoval studiu křivice (zavedl pro ni název rachitis, snad z anglického ricket – hrb), rozpoznal, že onemocnění není dědičně vrozené, natož nakažlivé, a aniž něco věděl o vitamínu D, usoudil, že může být vyvoláno špatnou výživou. Své poznatky shrnul v pojednání *De Rachitide* (O křivici), jež vyšlo v r. 1650, a anglicky v Londýně o rok později pod názvem *A treatise of the rickets, being a disease common to children* (Pojednání o křivici, nemoci běžné u dětí). Je zřejmé, že této velmi rozšířené chorobě se nadále věnovali i jiní lékaři, z nichž za všechny jmenujme slavného Rudolfa Virchowa, který křivici popsal v téměř stostránkovém díle *Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung desselben* (Normální růst kostí a jejich křivičné narušení, 1853). Avšak teprve v r. 1865 přisoudil francouzský lékař Armand Trousseau vznik křivice výživové karenci (nedostatkům ve výživě). K léčbě doporučil rybí tuk a děti často vystavovat slunečnímu záření. Zdůrazňuje, že totéž platí i pro dospělé trpící osteomalácií – demineralizací kostní hmoty vedoucí k měknutí a zeslabování kostí.

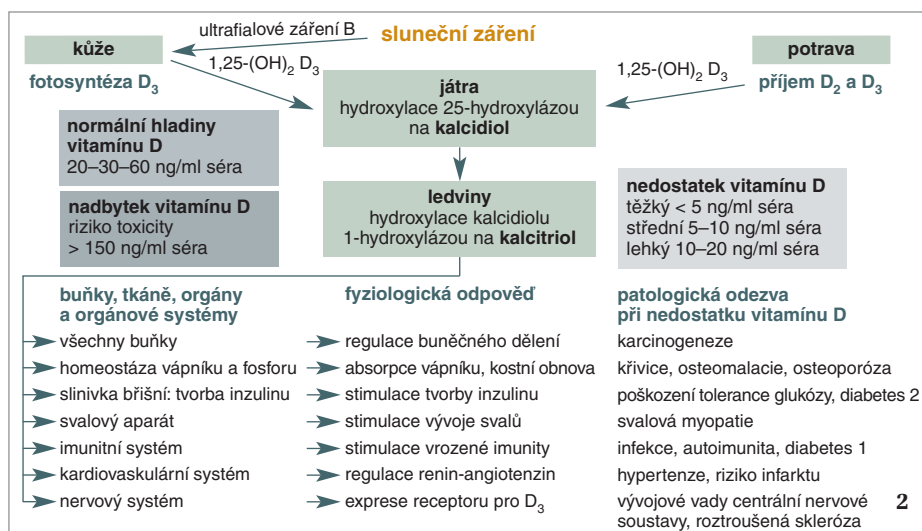
Jako první však upozornil na blahodárnost slunečního světla na léčbu křivice r. 1822 polský lékař a biolog Jerdrzej Sniadecki. Povšiml si, že u dětí žijících v úzkých uličkách chudých čtvrtí Varšavy, kam se po většinu dne nedostalo slunce, se velice často vyskytuje křivičné onemocnění, kterým však děti na venkově trpěly jen zřídka. Usoudil, že sluneční světlo může vzniku onemocnění nejen zabránit, ale také ho léčit. Jeho poznatků bylo využito téměř o století později, kdy vídeňský lékař Kurt Huldshinsky (1919) a doktorka Harriette Chicková v Anglii (1922, předtím se věnovala léčení podvyživených dětí z první světové války na vídeňské univerzitní dětské klinice) začali léčit křivici expozicí dětí letnímu slunci, nebo je po dva měsíce podle závažnosti onemocnění ozařovali denně 2–20 minut ultrafialovým světlem rtuťové lampy.

Vratně se ale zpět na konec 18. stol. Traduje se, že někdy v té době předepsal jistý anglický lékárník ženě, která trpěla revmatismem a zároveň příznaky osteomalacie, olej z tresčích jater, aby si mazala bolestivé klouby. Pacientka ale místo mazání olej pila. Bolesti zmizely a stav nemocné se výrazně zlepšil. Zpráva o tomto uzdravení se rychle rozšířila a rybí olej se začal hromadně aplikovat pro prevenci i zmírnění křivičného onemocnění a nakonec i proti všem možným bolestem pohybového aparátu. Zřejmě první, kdo předpisoval rybí tuk přímo pro léčbu křivice, byl německý lékař D. Schütte v r. 1824. Roku 1885 biolog a pediatr Max Kassowitz ve své přednášce pro Vídeňskou lékařskou společnost navrhl, aby se křivice léčila rybím tukem a fosforem, ale tento návrh se ujal až během první světové války.

Zde považují za vhodné připomenout, jak rychlé je zapomínání a krátká paměť lidstva. Léčebné vlastnosti rybího tuku znaly odepaměti severské národy. Olej z tresčích jater tradičně užívali už Vikingové. Je možné připustit, že velkou měrou přispíval k jejich vynikajícímu zdraví a fyzické síle. Vždyť před Vikingy se ve své době třásly snad všechny západoevropské země od Baltského až po Středozemní moře. Avšak ani příslušníci jiných národů obývajících vnitrozemí, kteří nemohli do své stravy zařadit ryby natož rybí tuk, prakticky křivici netrpěli, ani se u nich nevyskytovala osteomalacie. Znali a využívali některé druhy rostlin, o nichž se později prokázalo, že představují dostatečný zdroj vitamínu D, a také byli v daleko větší míře vystaveni slunečnímu záření. Jako příklad takové rostliny lze uvést pískavici řecké seno (*Trigonella foenum-graecum*), která tvořila součást stravy už ve starém Egyptě a ve Středozeří. Podle ajurvédské tradice působí pískavice jako rybí tuk. Skutečně obsahuje vitamíny B<sub>1</sub> (thiamin), B<sub>2</sub> (riboflavin), B<sub>3</sub> (niacin) a B<sub>5</sub> (kyselina pantotenovou).

## Objevy

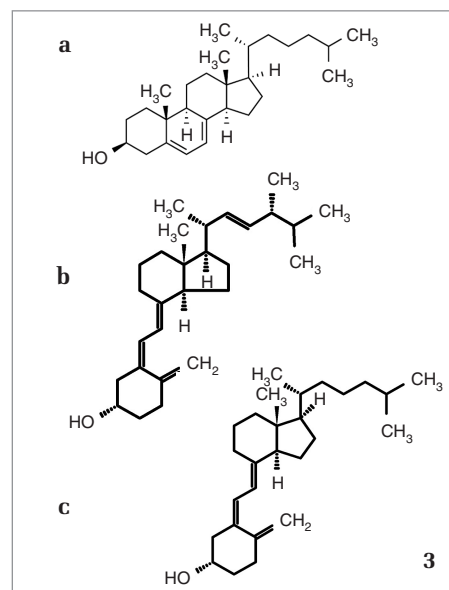
Podstata léčebného účinku rybího oleje zůstávala dlouho neodhalena. Předpokládalo se, že je v něm obsažen nějaký nezbytný lipofilní (rozpustný v tucích) nutriční faktor, možná vitamín. Sir Edwards Mellanby se spolu se svou manželkou lékařkou May Mellanbyovou zajímali, čím je způsoben tak značný výskyt křivice u dětí



v Anglii a Skotsku (bývala proto často označována jako anglická nemoc). V r. 1918 experimentálně vyvolali její příznaky u štěňat bíglů, která drželi v místnosti bez přístupu slunce a do krmiva jim přidávali ovesnou mouku – hlavní potravinu tehdejších lidí. Pak se pokusili psy léčit kvasnicemi (obsahují vitamíny B) a pomerančovou šťávou (vitamín C), ale ani to nezabránilo rachitickým kostním změnám. Onemocnění a jeho rozvoj se jim však podařilo zmírnit máslem nebo rybím tukem. Výzkumy uzavřeli tím, že křivice je nemoc vyvolaná výživou a že by ji snad bylo možné léčit nedávno objeveným vitamínem A. Svě výsledky publikoval sir Mellanby ve známém časopise Lancet v r. 1919 a později je shrnul v monografii Nutrition and Disease (Výživa a nemoc, 1934). O něco později pracoval na stejné problematice také Elmer V. McCollum se svým výzkumným týmem. Už dříve (1914) izolovali z másla látku rozpustnou v tucích, která podporovala správný růst pokusných potkanů a zároveň vykazovala antixerofthalmické vlastnosti (xerofthalmií se označuje vysychání rohovky a spojivky oka vedoucí k poškození zraku). Nazvali ji „v tuku rozpustný faktor A“, později vitamín A. V r. 1920 zjistil biochemik sir Frederick G. Hopkins (r. 1929 obdržel Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu), že vitamín A v másle lze zničit teplem a vystavením vzduchu (aerací). McCollum a jeho kolegové zahřívali a intenzivně provzdušňovali rybí tuk, s cílem zbavit ho antirachitické aktivity. Zničili tím sice vitamín A, ale protikřivičné léčebné vlastnosti rybího tuku zůstaly zachovány. Podařilo se jim opět na potkanech prokázat, že antirachitické účinky rybího tuku způsobuje jiný vitamín, který dostal označení písmenem D, protože v pořadí objevených vitamínů byl identifikován jako čtvrtý. Výsledky publikovali v r. 1922. Sira Mellanbyho spolu s E. V. McCollumem můžeme tedy rovným dílem považovat za objevitele vitamínu D.

## Izolace a identifikace vitamínu D

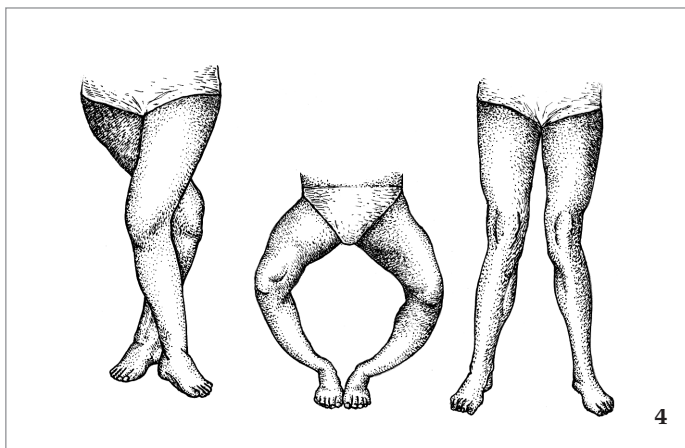
Na identifikaci vitamínu D a jeho struktury bylo zapotřebí počkat ještě 10 let. Frederick A. Askew a jeho spolupracovníci izolovali vitamín D z ozářené směsi ergosterolu, dostal název D<sub>2</sub>. Vitamín D<sub>1</sub> prohlásil a prokázal nositel Nobelovy ceny za chemii (1928) Adolf Windaus jako artefakt.



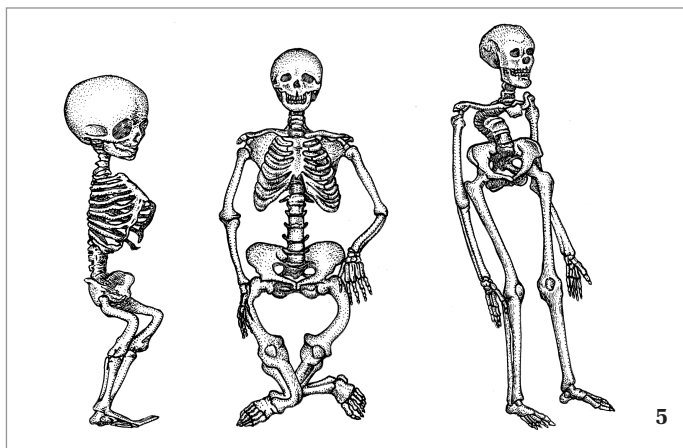
Windausův tým izoloval v r. 1935 sloučeninu 7-dehydrocholesterol, z které v kůži vlivem ultrafialového záření B o délce 290–315 nm vzniká vitamín D<sub>3</sub> (cholecalciferol, obr. 3c). Ten identifikoval Windaus se spolupracovníky v r. 1937 a hypotetický předpoklad o vzniku vitamínu D<sub>3</sub> v kůži vlivem světla byl reálně ověřen až v r. 1978 hmotnostní spektrometrií.

## Metabolismus a transport vitamínu D

Obecným termínem vitamín D se označuje skupina v tuku rozpustných sekosteroidů nazývaných kalciferolů. Vitamín D<sub>2</sub> (ergocalciferol, obr. 3b) se převážně vyskytuje v rostlinách, ale také v rybách a některých obohacených potravinách, vitamín D<sub>3</sub> je hlavně živočišného původu. Z cholesterolu se vytváří 7-dehydrocholesterol a z něho vitamín D<sub>3</sub>, jak bylo řečeno, působením světla, proto se o něm někdy mluví jako o „slunečním vitamínu“. Vitamíny D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> jsou samy o sobě biologicky neaktivní a musejí být enzymaticky aktivovány. V játrech se to děje enzymem 25-hydroxylázou, který je převádí na 25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol, kalcifediol) a v ledvinách se enzymem 1-hydroxylázou konvertuje na 1,25-dihydrocholecalciferol (kalcitriol). Kalcidiol představuje hlavní formu vitamínu D, jež se váže na vazebný protein krevní plazmy DBP (vitamín D Binding Protein), což umožňuje jeho transport v těle.



4



5

2 Souhrnné schéma vzniku, funkce a vlivu vitamínu D na zdraví člověka

3 Ze 7-dehydrocholesterolu (obr. a) vzniká v kůži působením světla (ultrafialového záření B) vitamín D<sub>3</sub> (cholecalciferol, obr. c). Přírodní zdroj vitamínu D<sub>2</sub> (ergocalciferol, obr. b) tvoří převážně rostliny, a také ryby, vitamín D<sub>3</sub> je hlavně živočišného původu.

4 Dolní končetiny rachitických dětí: pokřivené nohy, šavlovité nohy do „O“ a nohy do „X“. Podle Zlaté knihy praktického lékařství domácího Adolfa Ambrože (1936) a Domácí lékařky Jenny Springeroové (1925) kreslila M. Chumchalová

5 Rachitické kostry dětí podle kreseb z atlasů Zlatá kniha praktického lékařství domácího a Die Frau als Hausärztin (Žena jako domácí lékařka) z r. 1911. Orig. M. Chumchalová

## Vitamín D jako hormon

Kalcitriol vykazuje hormonální aktivitu. Ve střevě, kostech a v ledvinách se váže na specifický receptor, s nímž vytváří komplex a vstupuje do buněčného jádra, kde aktivuje produkci transportních proteinů, regulujících střední absorpci vitamínu A, fosfátů, vápníku, železa, hořčíku a zinku. V kostech vyvolává dělení osteoklastů (buněk odbourávajících kostní tkáň), čímž se usnadňuje uvolňování vápníku, a zvyšuje jeho zpětné vstřebávání v ledvinových tubulech.

Na objasnění struktury a hormonální funkce vitamínu D se významně podílel český vědec Egon Hyněk Kodíček (mimo jiné byl zvolen členem Královské společnosti a za prosazení vitamínové suplementace potravin získal titul Commander of the Order of the British Empire, velitel Řádu britského impéria). E. H. Kodíček těsně po válce využil nabídku práce od vedoucího Dunnovy laboratoře pro výživu na univerzitě v Cambridgi, kterou později převzal jako ředitel. Jeho experimenty, započaté v 50. letech 20. stol., položily základy k pozdějšímu objevu hormonální aktivity vitamínu D. (Pozn.: Laboratoř byla založena r. 1927 díky částí z jednoho milionu liber, který odkázal sir William Dunn před svou smrtí v r. 1912 na charitativní účely. Její činnost podpořil i Medical Research Council, největší výzkumný institut ve Spojeném království.) Šlo o důkaz primární hydroxylace vitamínu D<sub>2</sub> v játrech a sekundární v ledvinách (obr. 2), kdy je přeměněn na hormon, který řídí vstřebávání vápníku ze střeva. Podařilo se mu vitamín D<sub>2</sub> radioaktivně označit izotopem uhlíku C<sup>14</sup>, což

umožnilo studovat jeho osud a ukládání v organismu. Po více než 10 letech výzkumu uzavírá E. H. Kodíček, že vitamín D zůstává v organismu aktivní, aniž se metabolicky mění. Je pouze škoda, že používal velmi vysoké dávky vitamínu D<sub>2</sub> překračující fyziologickou hranici. Proto tyto práce vypovídají více o skladování vitamínu D v organismu, než o jeho funkci. Další autoři v 70. letech jasně prokázali, že vitamín D musí být nejprve metabolizován na 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> formu, aby mohl aktivně působit při metabolismu vápníku a fosforu v kostech. V r. 1970 pak E. H. Kodíček spolu s Davidem R. Fraserem doložili, že se tato přeměna děje v ledvinách přednostně v přední (proximální) části nefronu, základní stavební a funkční jednotky ledviny.

Mechanismus regulace metabolismu vápníku a fosforu endokrinní aktivitou vitamínu D byl v základě vysvětlen mezi lety 1965–75. Později byly prokázány endokrinní homeostatické vztahy mezi kostmi a ledvinami, které zasahují do metabolismu fosfátů a vápníku. Jejich rovnovážnou hladinu v krvi udržují tři mechanismy: vstřebávání ze stravy, uvolňování z kostní hmoty (hlavní rezervoár) a vylučování ledvinami do moči. Vápník se váže na žlučové kyseliny, snižuje jejich návrat ze střeva do jater a spolu s nimi je odstraňován stolicí (enterohepatální oběh žlučových kyselin). Tím také klesá v těle celkový obsah cholesterolu, který si organismus musí vytvořit *de novo*. Vše reguluje několik endokrinních faktorů, včetně vitamínu D a paratyroidního hormonu (PTH) z příštítných tělísek. PTH podporuje syntézu vitamínu D v ledvinách a vylučování fosfátů do moči. Avšak na rozdíl od vitamínu D paratyroidní hormon selektivně zvyšuje obsah vápníku v krvi, ale koncentraci krevních fosfátů nikoli. Tu snižuje nedávno popsán fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23, Fibroblast Growth Factor). Vyžaduje však součinnost transmembránového proteinového koreceptoru Klotho exprimovaného v ledvinových tubulech, jehož úloha je vázat a aktivovat receptory pro FGF23. Pokud dosáhnou hladiny fosfátů v krvi příliš vysokých hodnot, je z kostí sekretován FGF23, který v ledvinách vyvolá vylučování fosfátů do moči, přičemž zároveň tlumí syntézu vitamínu D.

Zastavme se trochu podrobněji u transmembránového koreceptoru Klotho. Gen kódující tento protein byl objeven v r. 1997 a nazván podle jedné z řeckých Moir (ve slovanské mytologii sudiček), Klóthó – ta,

jež začíná spřádat nit života. Preferenční místa exprese genu *Klotho* jsou zadní (distální) části ledvinných tubulů a plexus chorioideus v centrální nervové soustavě. Je-li u pokusných myší tento gen deaktivován, dochází k výraznému vzrůstu hladin vápníku, fosfátů a vitamínu D v séru, nastává kalcifikace artérií, osteomalacie, atrofie orgánů a podstatné zkrácení délky života. Osa FGF23 – produkty genu *Klotho* je prastará. Objevila se již v prvohorách před 510 miliony let, kdy se u *Ostracodermi*, rybovitých předchůdců čelistnatých obratlovců, poprvé vytvořil kostěný endoskelet.

## Jedna omluva na závěr

O vitamínu D jsme pojednali poněkud z jiného úhlu pohledu, než bývá obvyklé. Je nutno podotknout, že o problematice tohoto vitamínu, jeho funkci v metabolismu, nutričním významu a léčebných účincích dnes existuje rozsáhlá literatura, množství informací, které nelze do jednoho článku ani při nejlepší snaze zahrnout. Každý rok vycházejí desítky článků o nových objevech. Poznání významu vitamínu D sice exponenciálně stoupá, ale k úplnému objasnění zbývá ještě mnoho. Např. před r. 1980 si nikdo neuměl představit, že by mohl být důležitým regulátorem imunitních funkcí. Nebo že existují receptory pro vitamín D, o nichž se nevědělo 10 let před koncem 20. stol., které jsou exprimovány v mnoha buňkách a tkáních, dokonce i tam, kde metabolismus vápníku a fosfátů neprobíhá.

Rada laiků i odborníků se domnívá, že křivice jako dětské onemocnění a osteomalacie dospělých byla díky pokroku poznání úlohy vitamínu D dávno zažehnána. Údaje o výskytu křivice však svědčí o opaku. Riziko hypovitaminózy se zvyšuje i ve vyspělých zemích, např. ve Velké Británii se počet případů křivice v letech 1995–2011 zvýšil ze 183 na 762.

V současné době se pozornost ve výzkumu intenzivně věnuje úloze vitamínu D nejen z hlediska vlivu na vývoj kostí a stav kostí v dospělosti, ale především v souvislosti se stále častěji se vyskytujícími neinfekčními chronickými onemocněními, zejména diabetem 1 a 2, obezitou, vysokým krevním tlakem a srdečním selháním, ale také s autoimunitními chorobami a nádorovým bujením. O tom si řekneme blíže v některém z dalších čísel.

Použitou literaturu uvádíme na webových stránkách Živa.