

Možnosti využití vitaminu D v gastroenterologii

MUDr. Alice Bártková,

Gastroenterologická ambulance, Nemocnice Valašské Meziříčí

Souhrn

Vitamin D představuje nezvyklou molekulu. Chová se jako vitamin, ale jeho potřebu pro lidský organismus nelze pokrýt stravou, účinkuje jako steroidní hormon, ale žádná endokrinní žláza jej nevytváří. Jeho syntéza probíhá v epidermis vlivem slunečního záření. Současný životní styl v posledních několika desetiletích nezaručuje většině obyvatelstva dostatečnou expozici slunci. Vitamin D je v posledních letech skloňován v souvislosti s různými obory, jako je osteologie, pediatrie, nefrologie, dermatologie, a také neurologie. V gastroenterologii je tento vitamin zatím nováčkem, ale zdá se, že s velkým potenciálem. Přesné mechanismy, kterými je vitamin D schopen regulovat expresi množství genů a zasahovat do imunitních procesů, jsou složité a přesahují rámec tohoto článku.

Klíčová slova: vitamin D, divertikulóza, kolorektální karcinom, Crohnova choroba, nealkoholová steatóza jater

Summary

Vitamin D represents an unusual molecule. It behaves like a vitamin, but the human organism needs cannot be covered by food only. Its effect resembles steroid hormones but there is no available endocrine gland to secrete it. Its synthesis takes place in epidermal layer of our skin after the exposition to sunshine. Current lifestyle during last decades does not guarantee the sufficient exposition to sun beams for the majority of population. Vitamin D became trendy during the last years not only in osteology, paediatrics, nephrology, dermatology and neurology. It has become the new kid on the block in gastroenterology, however, its potential seems to be very wide. The exact mechanisms by which vitamin D is able to regulate the expression of many genes and interfere with immune processes are complicated and beyond the text of this article.

Keywords: vitamin D, diverticulosis, colorectal cancer, Crohn disease, non-alcoholic fatty liver disease

Divertikulární choroba

Divertikulóza tráčníku je definována mnohočetným výskytem divertiklů na tlustém střevě, které vznikají

zvýšením intraluminálního tlaku v predilekčních místech oslabené svaloviny stěny střevní. Vyskytuje se častěji ve vyspělých zemích s prevalencí 50 % u pacientů nad 50 let. U většiny pacientů je asymptomatická, v 1/3 dochází k zánětlivému postižení divertiklů – divertikulitidě a u 10 % se stav komplikuje tvorbou abscesu, písťele, perforace, stenózou nebo krvácením. Faktory, které vedou od prosté divertikulózy ke vzniku divertikulitidy, nejsou zatím zcela jasné. Byla prokázána geografická a sezónní závislost ve výskytu divertikulitidy, a to vyšší incidence v západních zemích a v létě, a neustále vzrůstá. Lze pozorovat podobnost v geografickém rozvrstvení deficitu vitaminu D, a tudíž usuzovat na souvislost mezi deficitem vitaminu D a vznikem divertikulitidy. Syntéza vitaminu D závisí na množství UV záření, kterého značně ubývá v oblastech vzdálenějších od rovníku.

V recentních studiích byla u pacientů s divertikulózou vyšší hladina vitaminu D signifikantně asociována s nižším rizikem vzniku divertikulitidy. U osob s nejnižšími hladinami byl pozorován těžší průběh onemocnění. Riziko divertikulitidy prudce klesalo s postupně se zvyšující hladinou vitaminu D. (1). V multivariantní analýze byla také zjištěna asociace nízké expozice UV záření v zimních měsících s vyšší incidencí divertikulitidy. Signifikantně vyšší výskyt divertikulitidy byl u pacientů ve vyšším věku, u žen a kupodivu v letních měsících. Tento paradox by se dal vysvětlit možnou latencí klinické manifestace zánětu, a to až několik měsíců po období deficitu vitaminu D. Také byl pozorován vyšší výskyt divertikulitidy komplikované tvorbou abscesu nebo potřebou kolektomie u pacientů v oblastech s nejnižší expozicí UV záření. Naopak na krvácení z divertiklů nemělo vliv ani roční období, ani expozice slunečnímu záření (2).

Kolorektální karcinom

Kolorektální karcinom (KRK) je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz ve vyspělých státech. V celosvětovém měřítku se Česká republika řadí na první příčky v incidenci této malignity. Jeho incidence v ČR neustále narůstá, každoročně je nově diagnostikováno kolem 8 000 pacientů a asi polovina na něj zemře. (3). Vitamin D ovlivňuje množství genů, které regulují růst,

diferenciaci a přezívání epitelových buněk, v nádorových buňkách inhibuje růst a indukuje apoptózu. (4). Nedávná data ukazují na inverzní korelací mezi sérovou hladinou vitaminu D a incidencí polypů, adenomů i kolorektálního karcinomu. Bylo prokázáno, že hladina vyšší než 100 nmol/l je spojena se signifikantně nižším rizikem vzniku KRK u žen a nesignifikantně u mužů. Hladina <30 nmol/l je asociována s 31 % zvýšením rizika KRK oproti hladinám > 50 nmol/l. Pro hladinu mezi 75 – 87,5 nmol/l je riziko o 19 % nižší a při hladinách mezi 87,5 – 100 nmol/l je riziko vzniku KRK nižší o 22 %. Optimální hladinou vitaminu D ve vztahu ke KRK by mohla být 75-100 nmol/l. (5).

Observační studie prokazuje zpomalení progrese metastatického KRK u doposud neléčených pacientů při vysokých dávkách vitaminu D. Denní podávání 8 000 IU vitaminu D prodloužilo přežití těchto pacientů o 2 měsíce ve srovnání s dávkou 400 IU/d a po podání standardní chemoterapie bylo v této skupině více pacientů schopno podstoupit operační výkon. Tato vysoká dávka nezvyšovala toxicitu léčby. (6).

Crohnova choroba

Crohnova choroba je chronické zánětlivé onemocnění, které může postihnout jakoukoliv část gastrointestinálního traktu. Incidence ve světě se udává v rozmezí 2-20/100 tis. obyvatel, v ČR je odhadována na 6-8/100 tis. obyvatel. Ve výskytu Crohnovy choroby můžeme pozorovat jisté geografické rozdíly – incidence vzrůstá ve vyšších zeměpisných šírkách, kde je během roku, zejména v zimních měsících, nízká expozice slunečnímu záření. Na klinickém projevu se podílí genetická predispozice, vlivy zevního prostředí a jejich vzájemná interakce. Klinické příznaky, histopatologické nálezy a terapeutický efekt imunomodulační terapie svědčí pro významný podíl imunopatogenetických mechanizmů na vzniku této choroby. Účastní se jich řada součástí imunitního systému, především antigeny střevní mikroflóry, bariérové funkce střevních epitelů, vrozené i získané imunitní mechanismy a jejich produkty (7).

Vitamin D se váže na svůj intracelulární receptor (VDR). Tento receptor je exprimován v aktivovaných T-lymfocytech a dendritických buňkách, což jsou klíčové mediátory zánětu při vzniku Crohnovy choroby. Vitamin D po vazbě na VDR také aktivuje více než 900 genů, mezi nimiž je i gen označovaný jako NOD2, který patří k nejvýznamnějším v patogenezi Crohnovy choroby.

V in vitro studiích na T-lymfocytech a dendritických buňkách bylo po přidání kalcitriolu zjištěno snížení prozánětlivých cytokinů – TNF-alfa a INF-gama. Kalcitriol také zvyšoval koncentraci protizánětlivých cytokinů – IL-10 a TGF-beta (8).

Ve dvojitě slepé, placebem kontrolované studii, při podávání vitaminu D v dávce 1 200 IU denně po dobu 1 roku, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou zjištěno signifikantní zvýšení hladiny vitaminu D a nesignifikantní snížení rizika relapsu onemocnění. U dospělé populace vyšší hladina vitaminu D signifikantně snižovala riziko vzniku Crohnovy choroby. U již diagnostikovaných pacientů, byl deficit vitaminu D spojen s nižší kvalitou života a vyšší aktivitou onemocnění, a tudíž potřebou systémové kortikoterapie i léčby biologickými preparáty (9, 10). V dětské populaci pacientů s Crohnovou chorobou byl zjištěn deficit nebo insuficience vitaminu D ve 47 %, a to bylo asociováno s vyšší potřebou kortikoterapie (11). Crohnova choroba je považována za rizikový faktor pro vznik kolorektální neoplazie. Toto riziko roste s délkou trvání onemocnění a jeho rozsahem. V jedné ze studií bylo prokázáno, že každé zvýšení hladiny vitaminu D o 1 ng/ml (4 nmol/l), sníží riziko vzniku KRK o 8 % (12).

Nealkoholové ztučnění jater – steatóza (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease)

NAFLD je nejčastější chronické jaterní onemocnění v západním světě s prevencí udávanou mezi 16-87 % podle sledované skupiny nemocných. Vyskytuje se v těsné epidemiologické souvislosti s obezitou a metabolickým syndromem a inzulinová rezistence hraje v rozvoji choroby klíčovou roli. Je charakterizované akumulací aberantních triglyceridů v hepatocytech. NAFLD zahrnuje prosté ztučnění jater, které při vzniku zánětu progrese do steatohepatitidy, následně do fibrózy a cirhózy s možností vzniku hepatocelulárního karcinomu. Proces fibrotizace spočívá v aktivaci hvězdicovitých buněk, zvýšení buněčné proliferace a biotransformace, a to vede následně ke zvýšené produkci a ukládání kolagenu. Experimentální práce prokazují přítomnost VDR receptoru na hvězdicovitých buňkách a jeho aktivace vede k zablokování exprese fibrogenních genů. Tímto mechanismem vitamin D inhibuje proliferaci fibroblastů a produkci kolagenu v jaterní tkáni. (13) (14).

Data z nedávné metaanalyzy ukazují na souvislost mezi nízkou hladinou vitaminu D a NAFLD. (15). Deficit vitaminu D koreluje nejen s přítomností, ale také s vyšším stupněm poškození při steatohepatitidě v dětské i dospělé populaci. (16) (17).

Celiakie

Celiakie je geneticky podmíněné autoimunitní onemocnění primárně postihující enterocyty. Má širokou škálu klinických projevů, a to klasické gastrointestinální

a extraintestinální, kterých je celá řada. Mezi nejčastější patří sideropenická anemie, osteoporóza, dermatitis herpetiformis. Bývá asociována s jinými autoimunitními chorobami, nejčastěji s autoimunitní tyreoiditidou a diabetem 1. typu, a to až v 10 %.

Vitamin D má imunoregulační a imunomodulační účinky a jeho nedostatek může hrát roli při vzniku autoimunitních chorob. V retrospektivní studii, zahrnující 530 pacientů s celiakíí, byla zjištěna prevalence deficitu vitaminu D v 59 %. Vzhledem k tomu, že zdrojem vitaminu D pro lidský organismus je v 80-90 % jeho endogenní tvorba v kůži vlivem slunečního záření, nelze přičítat tento deficit malabsorpci. Nedávná práce srovnávala možnou vyšší prevalenci autoimunitních onemocnění u celiáků s deficitem vitaminu D oproti celiakům s normální hladinou vitaminu D. Zjistila, že nedostatek vitaminu D nepredikuje vznik žádné autoimunity. Nejnižší hladiny pozorovali u anemických pacientů a celiáků trpících zároveň psoriázou (18).

Závěr

Vitamin D je látka s komplexním významem pro lidský organismus, jejíž potenciál zatím určitě nevyužíváme naplno. Ve 3. tisíciletí prožívá tento vitamin renesanci a je na něj upřena pozornost v mnoha oborech medicíny. V gastroenterologii jsou jeho prospěšné účinky zatím prokázány jen u několika onemocnění. Doposud publikovaná data ukazují na důležitou roli vitaminu D v patofyziologii vzniku divertikulidy, v ovlivnění správné funkce kolonocytů i hepatocytů. V následujících letech lze očekávat nové poznatky o využití vitaminu D i v jiných oblastech gastroenterologie i hepatologie.

Literatura

1. Higher Serum Levels of Vitamin D are Associated with Reduced Risk of Diverticulitis, Lillias H. Maguire, MD, Mingyang Song, MD, MSC, Lisa E. Strate, MD, MPH, Edward L. Giovannucci, MD, ScD, Andrew T. Chan, MD, MPH, Clin Gastroenterol Hepatol.
2. Association of Geographic and Seasonal Variation With Diverticulitis Admissions, Lillias H Maguire, MD, Mingyang Song, MD, Lisa L. Strate, MD, MPH, et al., JAMA Surg. 2015, 150(1): 74-77.
3. Ústav zdravotnických informací a statistik ČR: Národní onkologický registr (13.12.2013).
4. Lidiya Klampfer, World J Gastrointest Oncol. 2014 Nov 15, 6(11): 430-437
5. Pam Harrison, Higher Vitamin D Levels Tied to Lower Colorectal Cancer Risk, J Natl Cancer Inst. Published online June 14, 2018.
6. Nick Mulcahy, SUNSHINE: Vitamin D Slows Colon Cancer Progression, Medscape – Jun 07, 2017.
7. Malickova K., Immunopathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases, Postgraduální gastroenterologie a hepatologie, 2015(1): 12-19.
8. Soren Peter Jorgensen et al., Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels, Journal of Crohn's and Colitis (2013)7, e407-e413.
9. A.N. Ananthakrishnan, H. Khalili, L.M. Higuchi, Y. Bao, J.R. Korzenik, E.L. Giovannucci, J.M. Richter, C.S. Fuchs, A.T. Chan, Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease, Gastroenterology, 142 (2012), pp 482-489,
10. A. Ulitsky, A.N. Ananthakrishnan, A. Naik, S. Skaros, Y. Zadvornova, D.G. Binion, M. Issa, Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life, JPEN J. Parenter. Enter. Nutr., 35 (2011), pp 308-316.
11. A.D. Levin, V. Wadhera, S.T. Leach, H. J. Woodhead, D.A. Lemberg, A. Czarina Mendoza-Cruz, A.S. Day, Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease, Dig. Dis. Sci., 56(2011) pp 830-836.
12. A.N. Ananthakrishnan, S.C.Cheng, T. Cai, A. Cagan, V.S. Gainer, P. Szolovits, S.Y. Shaw, S. Churchill, E.W. Karlson, S.N. Murphy, et al., Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases, Clin. Gastroenterol. Hepatol., 12(2014) pp 821-827.
13. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, Leblanc M, Coulter S, He M, Scott C, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. Cell. 2013, 153:601-613
14. Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brzozowski E, Reif S, Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. Gut. 2011, 60:1728-1737.
15. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati F.L., Potter JJ., Koteish A.A., Clark J.M., Guallar E., Hernaez R., Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013, 38, 246-254.
16. Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in children with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010, 51, 2229
17. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Association between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2007, 17, 517-524.
18. Vitamin D Status and Concomitant Autoimmunity In Celiac Disease, Anna Tavakkoli, MD, Daniel DiGiacomo, MS, Peter H. Green, MD, and Benjamin Lebwohl, MD, MS, J Clin Gastroenterol. 2013 July, 47(6): 515-519.