



ANATÓMIA 100 ROKOV LF UK

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová

ANATÓMIA - 100 ROKOV LF UK

2019
UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA

© Vydavateľstvo k - PRINT s.r.o., Trebišov, 2019

Editori: doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD.
 doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
 MUDr. Bc. Jana Jakimová

Recenzenti: prof. RNDr. Ivan Varga, PhD. et PhD.
 doc. MUDr. Augustín Prochotský, CSc.

ISBN: 978-80-973545-0-3
EAN: 9788097354503

VITAMÍN D A JEHO VPLYV NA METABOLIZMUS A METABOLICKÝ SYNDRÓM

(Effect of vitamin D on metabolism and metabolic syndrome)

Martin Sedlák, Ingrid Žitňanová

*Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta UK, Sasinkova 2,
813 72 Bratislava, ingrid.zitnanova@fmed.uniba.sk*

Súhrn

Napriek známej úlohe vitamínu D v mnohých fyziologických procesoch je jeho hypovitaminóza na celom svete bežná. Môže to byť spôsobené nedostatočným vystavením UV žiareniu a jeho nízkym príjmom v potrave. Okrem krivice sa hypovitaminóza D podieľa na rôznych patofyziologických procesoch vrátane možných účinkov na patogenézu neoplastických zmien, zápalových a demyelinizačných stavov, kardiovaskulárnych chorôb a cukrovky. Tento článok sa zameriava na súvislosť medzi hypovitaminózou D a metabolickým syndrómom, ako aj na jeho jednotlivé zložky, ktorými sú centrálna obezita, glukózová homeostáza, inzulínová rezistencia a aterogénna dyslipidémia.

Kľúčové slová

vitamín D, hypovitaminóza D, metabolický syndróm, inzulínová rezistencia

Summary

Despite the well-known role of vitamin D in many physiological processes, its hypovitaminosis is common worldwide. It might arise from inadequate exposure to UV light and insufficient consumption. In addition to rickets, hypovitaminosis D has been implicated in various pathophysiological processes including putative effects on the pathogenesis of neoplastic change, inflammatory and demyelinating conditions, cardiovascular disease and diabetes. This article focuses on the association between hypovitaminosis D and the metabolic syndrome as well as its component characteristics which are central obesity, glucose homeostasis, insulin resistance and atherogenic dyslipidaemia.

Keywords

vitamin D, hypovitaminosis D, metabolic syndrome, insulin resistance

Pleiotropné účinky vitamínu D na molekulovej úrovni

Vitamín D ako stimulátor génovej expresie má dôležitú úlohu aj pri regulácii a riadení metabolických dejov (1). Vitamín D responzívny element (VDRE) sa nachádza v promotóre génu pre inzulín, čo indikuje, že 1, 25-(OH)₂-D je dôležitý pre jeho syntézu. Taktiež inhibuje aktivitu L-typu Ca²⁺ kanálov cez aktiváciu proteínkinázy C a fosforyláciu týchto kanálov. Týmto dochádza k depolarizácii plazmatickej membrány a otvoreniu T – typu Ca²⁺ kanálov, čo vedie k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie vápnika a k sekrécii inzulínu z beta buniek pankreasu (1, 2).

VDRE sa nachádza aj v promótoře génu pre inzulínový receptor v inzulínresponzívnych tkanivách (najmä sval a tukové tkanivo). Stimulácia produkcie inzulínového receptora tak zvyšuje inzulínovú senzitivitu a znižuje inzulínovú rezistenciu (1, 3). 1, 25-(OH)₂-D v pokusoch na bunkových kultúrach tiež pôsobí ako aktivátor peroxizomálneho proliferátorom aktivovaného receptora (PPAR – δ), ktorý pôsobí ako dôležitý článok v metabolizme mastných kyselín v tukovom tkanive a kostrovom svalstve. Zvýšenie expresie PPAR – δ spôsobí zvýšenie metabolizmu voľných mastných kyselín vo svale a ich znížené uvoľňovanie z tukového tkaniva, čím sa znižuje inzulínová rezistencia navodená zvýšeným obsahom cirkulujúcich voľných mastných kyselín (1, 4).

Tukové tkanivo je nielen pasívne úložisko zásob energie, ale aj aktívny endokrinný orgán. Pri obezite sa dokázala existencia subklinického zápalu na základe nadprodukcie proinflamačných cytokínov TNF-α, IL-2, IL-6 a IL-8 v tukovom tkanive a infiltrovaných makrofágoch. Tento subklinický zápal býva spájaný so zhoršovaním glukózového metabolizmu a vznikom inzulínovej rezistencie. Vitamín D *in vitro* inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov a tým môže znižovať aj inzulínovú rezistenciu (1, 5).

Úloha vitamínu D pri metabolickom syndróme

Metabolický syndróm je klinický syndróm charakterizovaný androgénnym typom obezity, inzulínovou rezistenciou charakterizovanou ako hyperglykémia nalačno alebo diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémiou charakterizovanou ako zvýšené hladiny LDL – cholesterolu alebo znížené hladiny HDL – cholesterolu a artériovou hypertenziou (6).

Metaanalýza viacerých observačných štúdií (7) hodnotila hladiny 25-OH-D vzhľadom na kardiometabolické riziká, ktoré zahrňovali metabolický syndróm, diabetes mellitus 2. typu, arteriálnu hypertenziu a iné kardiovaskulárne rizikové faktory. Autori tejto metaanalýzy konštatujú, že pacienti s hladinami 25-OH-D v optimálnom rozmedzí mali o 51% nižšie riziko vzniku metabolického syndrómu. Iná metaanalýza (8) konštatuje, že každý nárast hladín 25-OH-D o 25 nmol/l je spojený so znížením rizika vzniku metabolického syndrómu o 13%. Podľa prierezovej štúdie (9), ktorá zahŕňala postmenopauzálne ženy, je deficit vitamínu D spojený s vyššou prevalenciou metabolického syndrómu. Pacientky boli rozdelené na 4 skupiny podľa hladín 25-OH-D, pričom skupina s najnižšími hladinami (v rozmedzí 4.2 - 9.7 ng/ml) mala 2,44 – krát vyššiu prevalenciu metabolického syndrómu oproti skupine s najvyššími hladinami (19.9 - 55.9 ng/ml).

Prospektívnych štúdií na tému vitamín D a metabolický syndróm sa uskutočnilo veľa, preto existujú veľmi konzistentné informácie, ktoré jednoznačne potvrdzujú, že nízke hladiny 25-OH-D sú rizikom pre rozvoj metabolického syndrómu (1, 2). Gagnon et al. (10) rozdelili sledovanú kohortu na päťiny podľa hladín 25-OH-D. Päťina s najvyššími hladinami (nad 34 ng/ml) mala v priemere o 74% nižšie riziko rozvoja metabolického syndrómu ako päťina s najnižšími hladinami (pod 18 ng/ml). K podobným pozitívnym záverom prišli aj ďalší autori (2), čo podnietilo zúženie zamerania výskumu na jednotlivé aspekty metabolického syndrómu.

Vitamín D a obezita

Obézni pacienti majú vo všeobecnosti asi o 20% nižšie hladiny 25-OH-D v porovnaní s neobéznu populáciou. Pravdepodobne to súvisí s vyšším distribučným priestorom súvisiacim s vyšším objemom tukového tkaniva. Doposiaľ sa nedokázalo, že by nižšie hladiny vitamínu D súviseli s jeho nižším príjmom alebo s inou životosprávou. Taktiež sa nepreukázalo, že by suplementácia viedla k zlepšeniu klinického stavu, či už k redukcii hmotnosti alebo k ovplyvneniu hladín triacylglycerolov v plazme. Nepreukázalo sa dokonca, že by suplementácia viedla u obéznych k zníženiu hladín prozápalových cytokínov, čo sa potvrdilo *in vitro*. Z tohto dôvodu autori štúdií konštatujú, že doposiaľ skúmaný priaznivý

vplyv vitamínu D na metabolický syndróm pravdepodobne súvisí s ovplyvnením jeho iných zložiek (11, 12).

Vitamín D a sérové lipidy

Podrobne sa tejto téme venuje metaanalýza od Jorde et al. (13), ktorí do svojej práce zahrnuli prierezové aj prospektívne štúdie a tiež výsledky z klinických štúdií.

Prierezová štúdia od Jorde et al. (14), zahrnutá v metaanalýze, rozdelila pacientov na štvrtiny podľa hladiny 25-OH-D. Zistilo sa, že štvrtina s najvyššími hladinami mala v priemere o 6% vyššie hladiny HDL – cholesterolu a o 18,6% nižšie hladiny triacylglycerolov oproti štvrtine s najnižšími hladinami. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi hladinami celkového cholesterolu. Podobne priaznivé výsledky ohľadom hladín HDL - cholesterolu ukázala aj štúdia od Kim et al. (15). Nutné je však konštatovanie, že nie všetky observačné štúdie zahrnuté v metaanalýze dospeli k rovnakým výsledkom ohľadom vplyvu vitamínu D na triacylglyceroly. Istá konzistencia je v prípade údajov ohľadom HDL – cholesterolu (13).

Vyššie uvedená metaanalýza analyzovala aj intervenčné klinické štúdie pri suplementácii vitamínom D. V jednej randomizovanej klinickej štúdiu (16) sa hodnotil vplyv podávania 3320 IU vitamínu D denne na sérové lipidy. V priemere došlo v suplementovanej skupine k poklesu triacylglycerolov o 16% (o 0,22 mmol/l) a k vzostupu HDL o 8% (o 0,28 mmol/l). Iné, menšie intervenčné štúdie, však nedosiahli konzistentné závery, čo mohlo byť spôsobené veľmi malým počtom účastníkov (17). Z dostupných údajov možno konštatovať, že vitamín D hrá dôležitú úlohu v zložení sérových lipidov a priaznivo ovplyvňuje hladiny HDL - cholesterolu stimuláciou syntézy apolipoproteínu A, ktorý je dôležitou súčasťou práve týchto častíc (18).

Vitamín D a inzulínová rezistencia

Základom pre poznatky v tejto oblasti je prelomová prospektívna štúdia (17), ktorá sledovala spočiatku nediabetických zdravých pacientov po dobu 10 rokov. Za cieľ si stanovila zistiť asociáciu medzi počiatočnou hladinou 25-OH-D a vybranými faktormi glukózovej tolerancie, ako sú plazmatická glykémia nalačno alebo glykémia po 2 hodinách v orálnom glukózovo – toloerantnom teste (oGTT), prípadne sa hodnotil výsledok v Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA – IR). HOMA – IR je model na výpočtový odhad miery inzulínovej rezistencie, pričom normálna glukózová tolerancia zodpovedá hodnote HOMA – IR = 1. Výsledkom štúdie je, že o 10 rokov neskôr mala štvrtina pacientov s počiatočnými hladinami 25-OH-D vyššími o 25 nmol/l oproti nasledujúcej štvrtine nižšiu hladinu plazmatickej glykémie nalačno o 0,05 mmol/l, nižšiu glykémiu po 2 hodinách v oGTT o 0,25 mmol/l, nižšie HOMA – IR o 0,16 a plazmatickú inzulíniu nižšiu o 4,2 pmol/l. Rozdiely medzi štvrtinou s najvyššími a najnižšími hladinami 25-OH-D boli trojnásobkom vyššie uvedených hodnôt. Tieto pozoruhodné zistenia viedli k analýze možnosti ovplyvniť inzulínovú rezistenciu suplementáciou vitamínom D.

Pomerne široký a ucelený pohľad na doteraz uskutočnené randomizované klinické štúdie týkajúce sa suplementácie vitamínu D pri poruchách glukózovej homeostázy ponúka metaanalýza od Mirhosseini et al. (18). V tejto metaanalýze autori hodnotili nielen celkové výsledky a prínos jednotlivých štúdií, ale spracovali aj niektoré podskupinové charakteristiky ako počiatočná hladina 25-OH-D na začiatku štúdie, body mass index (BMI), koadministrácia vápnika s vitamínom D, prípadne zmenu hmotnosti a BMI počas priebehu štúdie. Suplementácia vitamínu D viedla v priemere k zníženiu hladín glykovaného hemoglobínu HbA1c o 0,3%. Koadministrácia vápnika viedla k zvýrazneniu tohto efektu, čo potvrdzuje zníženie HbA1c až o 0,5% v porovnaní s placebom. Zaujímavosťou je, že zníženie hladín HbA1c bolo výraznejšie u neobéznych pacientov v porovnaní s obéznymi. Počiatočné hladiny 25-OH-D nemali vplyv na neskoršie zníženie hladín HbA1c, avšak autori konštatujú, že

väčšina pacientov nedosiahla suplementáciou požadované optimálne hladiny 25-OH-D na úrovni viac ako 75 nmol/l, čo mohlo znížiť priaznivý efekt suplementácie(18).

Vplyv suplementácie na glykémiu nalačno bol tiež signifikantný, pretože priemerne sa zistil pokles o 0,27 mmol/l v porovnaní s placebovou skupinou. Koadministrácia vápnika viedla k poklesu glykémie nalačno v priemere až o 0,53 mmol/l, tiež bol výsledok výraznejší u neobéznych pacientov a dokonca vyššie počiatkové hladiny 25-OH-D sa spájali s lepšou odpoveďou na suplementáciu. Vysvetlením môže byť, že obézni pacienti majú väčší distribučný priestor pre vitamín D a potrebujú pravdepodobne aj vyššiu dávku suplementácie na dosiahnutie požadovaných optimálnych hodnôt (11, 18).

Metaanalýza sa tiež venovala vplyvu suplementácie na HOMA – IR model inzulínovej rezistencie. Priemerne sa zistil pokles tohto parametra o 0,72 a to je signifikantný pokles. Hlbšou analýzou sa zistilo, že výraznejší efekt sa opäť dosiahol o neobéznych pacientov, koadministrácia vápnika nemala žiaden aditívny efekt. Zaujímavým fenoménom je opäť fakt, že pacienti s vyššími počiatkovými hladinami 25-OH-D mali opäť výraznejšiu odpoveď, čo môže byť pripísané faktu, že počas klinickej štúdie suplementáciou dosiahli s vyššou pravdepodobnosťou optimálne hladiny (18).

Iná metaanalýza (19) hodnotila štúdie zaoberajúce sa vplyvom suplementácie vitamínom D na pacientov s poruchou glukózovej tolerancie, ktorí však neboli diabetici. Autori dospeli k záverom, že suplementácia vitamínom D v skupine pacientov s počiatkovými hladinami 25-OH-D nad 50 nmol/l znížila hodnoty HOMA – IR v priemere o 0,59 a v skupine s počiatkovými hladinami 25-OH-D pod 50 nmol/l znížila hladiny glykémie po 2 hodinách v oGTT v priemere o 0,68 mmol/l. Prehľadový článok (2) spracúva aj výsledky randomizovaných štúdií, kde sa hodnotila suplementácia vitamínom D na parametre glukózovej homeostázy a hladiny sérových lipidov. Napriek množstvu pozitívnych a nádejných výsledkov treba konštatovať, že väčšina štúdií bola uskutočnená s príliš málo pacientmi (50 – 118 pacientov). Vďaka takémuto nízkemu počtu pacientov možno ťažko hodnotiť jednoznačný priaznivý vplyv suplementácie vitamínom D. Na to, aby nastal v tejto širokej a komplexnej téme konsenzus bude potreba, aby sa uskutočnili veľké randomizované klinické štúdie s kvalitným dizajnom, ktoré budú mať otázku vplyvu suplementácie vitamínu D na metabolický syndróm a na inzulínovú rezistenciu ako primárny endpoint.

Záver

V tomto článku sme sa zamerali na vzťah medzi hypovitaminózou D a metabolickým syndrómom, ktorého výskyt sa v poslednej dobe výrazne zvýšil. Suplementácia vitamínom D nemá podľa doterajších poznatkov vplyv na výskyt obezity, zato na základe menších štúdií možno predpokladať, že priaznivo vplyva na lipidové spektrum krvnej plazmy a zmierňuje inzulínovú rezistenciu a tak zlepšuje glukózovú homeostázu. Avšak na potvrdenie týchto poznatkov z menších klinických štúdií by bolo treba vykonať prospektívnu a intervenčnú štúdiu s reprezentatívnou a dostatočne veľkou skupinou pacientov, v ktorej by sa sledovali riziká a benefity rôznych sérových koncentrácií vitamínu D. Jasné odporúčania týkajúce sa suplementácie vitamínu D u pacientov s metabolickým syndrómom je možné až po dostupnosti týchto údajov.

Táto práca bola finančne podporená grantom EU z programu CBC, Interreg V-A-NutriAging V-0014.

Literatúra

1. **Szymczak – Pajor, I., Śliwińska, A.** Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrient.* 2019;11(4):794

2. **Altieri, B. et al.** Vitamin D and Pancreas: The Role of Sunshine Vitamin in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;5 (16):3472–3488
3. **Begoña, M. et al.** Stimulation by 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ of Insulin Receptor Expression and Insulin Responsiveness for Glucose Transport in U-937 Human Promonocytic Cells. *Endocrine Journal* 2000;47(4):383–391
4. **Dunlop, T. W. et al.** The Human Peroxisome Proliferator-activated Receptor δ Gene is a Primary Target of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its Nuclear Receptor. *J Mol Biol* 2005;349(2):248–260
5. **Mutt, S. J. et al.** Vitamin D and Adipose Tissue – More than Storage. *Front Physiol.* 2014;5:228
6. **Strange, R. C. et al.** Metabolic Syndrome: A Review of the Role of Vitamin D in Mediating Susceptibility and Outcome. *World J Diabetes* 2015;6 (7): 896–911
7. **Parker, J. et al.** Levels of Vitamin D and Cardiometabolic Disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):225–236
8. **Hu, S. Y. et al.** Blood Vitamin D Status and Metabolic Syndrome in the General Adult Population: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):1053–1063
9. **Song, H. R., Park C. H.** Low Serum Vitamin D Level is Associated with High Risk of Metabolic Syndrome in Post-menopausal Women. *J Endocrinol Invest* 2013;36(10):791–796
10. **Gagnon, C. et al.** Low Serum 25-hydroxyvitamin D is Associated with Increased Risk of the Development of the Metabolic Syndrome at Five Years: Results from a National, Population-based Prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1953–1961
11. **Walsh, J. et al.** Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(6):389–394
12. **Figurová, J. a kol.** Vitamín D a Metabolický Syndróm. *Diabetes a obezita: časopis Slovenskej diabetologickej spoločnosti.* Martin: Slov diabetol spol 2015;15(29):64-71. ISSN 1335-8383
13. **Jorde, R.; Grimmes, G.** Vitamin D and Metabolic Health with Special Reference to the Effect of Vitamin D on Serum Lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303–312
14. **Jorde, R. et al.** High Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations are Associated with a Favorable Serum Lipid Profile. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(12):1457–1464
15. **Kim, D. H. et al.** Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiol* 2008; 102(11):1540–1544
16. **Zitterman, A. et al.** Vitamin D Supplementation Enhances the Beneficial Effects of Weight Loss on Cardiovascular Disease Risk Markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1321–1327
17. **Forouhi, N. G. et al.** Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D Is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance. *Diabetes* 2008;57(10):2619–2625
18. **Mirhosseini, N. et al.** The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3097–3110
19. **Poolsup, N. et al.** Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance and Glycaemic Control in Prediabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Diabet Med* 2016;33(3):290–299