

Deficit vitaminu D a imunitní funkce

prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.^{1,2}, MUDr. Richard Pikner, Ph.D.^{2,3,4}

¹Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

²Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu, Klatovská nemocnice, a.s.

³Ústav klinické biochemie a hematologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

⁴Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií, Západočeská Univerzita v Plzni

Nedostatek vitaminu D je klasicky asociován s poruchami kalcium-fosfátového metabolismu, ale také se již delší dobu ukazuje, že vitamin D významně ovlivňuje imunitní systém, který zasahuje do celého organismu. Vitamin udržuje homeostázu, postavení jedince v prostředí a je jedním z nejdůležitějších regulačních systémů organismu s neuvěřitelnou adaptační schopností. Deficit vitaminu D je spojen s nárůstem zánětů, infekcí, s rozvojem řady imunopatologických onemocnění, jako jsou autoimunitní onemocnění (astma, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditidy atd.), neurologická onemocnění (roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, neurodegenerativní onemocnění atd.), nádorová onemocnění a poruchy tvorby kostí (touto problematikou se zabývá nový obor osteoimunologie). V přehledu se zabýváme významem nedostatku vitaminu D na imunitní systém, a to jak na oblast přirozené, tak adaptivní imunity a klinickými příznaky s tím spojenými.

Klíčová slova: přirozená imunita, adaptivní imunita, autoimunita, infekce, vitamin D (cholecalciferol, ergocalciferol), 25-OH D (calcidiol), 1,25 (OH)₂D (calcitriol).

Vitamin D deficiency and immune functions

Vitamin D deficiency is associated with calcium phosphate metabolism disorders, but also vitamin D has been shown to have significant effects on the immune system, which affects the whole organism. Vitamin D maintains homeostasis, the individual's position in the environment and is one of the most important regulatory systems of the body with incredible adaptability. Vitamin D deficiency is associated with an increase in rate of inflammations, infections, with the development of number of immunopathological diseases such as autoimmune diseases (asthma, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, etc.) neurological diseases (multiple sclerosis, alzheimer's disease, Parkinson disease, neurodegenerative diseases, etc.) cancer diseases and disorders of bone formation (this issue is addressed in a new field of osteoimmunology). The review deals with the manifestations of vitamin D deficiency on the immune system, both in the area of natural and adaptive immunity and its clinical manifestations.

Key words: innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, infections. Vitamin D (cholecalciferol, ergocalciferol) 25 OH D (calcidiol), 1,25 (OH)₂D (calcitriol).

Úvod

Původně se o aktivní formě vitaminu D hovořilo pouze jako o jedné z hlavních složek kalcium-fosfátového metabolismu kostí a minerálů. Před řadou let se vitamin D dostal do zájmu lékařů přes jeho tzv. „neklasické aktivity“, které byly

sledovány na nádorových buněčných liniích. Prokázalo se, že vitamin D po vazbě na svůj receptor (VDR) má antiproliferační a prodiferenční vliv a působí také na imunitní systém (1).

Pojmem vitamin D označujeme prohormon steroidní povahy rozpustný v tucích, který se vy-

skytuje v mírně strukturálně odlišných formách u rostlin, kvasinek i živočichů. Z ergosterolu, vyskytujícího se v houbách a kvasinkách, vzniká působením ultrafialové složky slunečního záření vitamin D₂ (ergocalciferol), zatímco v kůži živočichů dochází vlivem ultrafialového záření



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc., isterzl@endo.cz

Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Národní 139/8, 116 94 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(5): 318–322

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2019

k přeměně prekursoru 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) na vitamin D3 (cholecalciferol) (2). Jak ergocalciferol, tak cholecalciferol jsou následně hydroxylovány v játrech na 25OH vitamin D2 nebo D3 (kalcidiol), a to pomocí 25-OH hydroxylázy.

Kalcidiol má biologický poločas cca 3 týdny a jeho plazmatická koncentrace zohledňuje jak exogenní příjem D2 a D3, tak i endogenní tvorbu D3. Kalcidiol je tak ideálním parametrem měření stavu zásobení vitaminem D. Kalcidiol je následně transformován na aktivní hormon 1,25(OH)₂D (kalcitriol) 1- α hydroxylázou (3). Biologický poločas kalcitriolu je cca 2 hodiny. Aktivace kalcidiolu na kalcitriol probíhá v ledvinách (skeletální efekt vitaminu D), ale i ve většině ostatních tkání, buňkách a orgánech (imunitní systém, epitelální a svalové buňky, placenta, prostata, prs atd.). Ve stejných místech probíhá pomocí 24-hydroxylázy deaktivace 25OH D na metabolicky neaktivní 24,25(OH)₂D (4). Kromě kalcitriolu vznikajícím v ledvinách, je kalcitriol, produkovaný v ostatních tkáních, zodpovědný za neskeletální „neklasické“ efekty. Kalcitriol má zde 3 základní efekty:

- regulace sekrece hormonů (inzulin, aldosteron, testosteron atd.),
- regulace imunitních funkcí,
- regulace buněčné proliferace a diferenciací (antiproliferační a pro-diferenciační efekt) (5).

Vzhledem k lipofilní povaze vitaminu D, kalcidiolu i kalcitriolu musí být tyto látky transportovány krví ve vazbě transportní bílkoviny, v 88 % je vázán na specifický globulin, vitamin D vazebný protein (VDBP). Zhruba 0,4 % plazmatické koncentrace tvoří volná frakce 25OH D – volný (free) 25OH D. Stanovení volné frakce, stejně jako například volné T4, volného testosteronu, má zřejmě význam u obezity, chronického jaterního a renálního selhání, v těhotenství apod. (6). Stanovení sérové hladiny kalcidiolu (25OH D) je základním způsobem zjištění stavu zásobení vitaminem D. Nejčastěji se provádí pomocí imunochemických metod, které jsou rychlé, levné a dostupné. Na druhé straně se vyznačují rozdílnou crossreaktivitou měření D2 a D3 forem vitaminu D a dalších metabolitů, a vzniká tak velmi významná variabilita mezi výrobci. Základním požadavkem pro použitelnost metody je schopnost ekvimolárního stanovení 25-hydroxyvitaminu D2 i D3, a dodržování pravidel

stanovených ve standardizačním programu. Optimální je tedy stanovení pomocí HPLC-MS/MS (kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrofotometrickou detekcí). Toto stanovení je technicky nákladnější, pomalejší, ale přesnější, včetně možnosti stanovení jednotlivých metabolitů vitaminu D (7).

Hypovitaminóza D

Endocrine Society klasifikuje stav zásobení vitaminem D do 4 kategorií (tabulka 1) (2).

Jako potencionálně toxické se považují hladiny 25OH D vyšší než 250 nmol/L.

Naproti tomu evropské odborné společnosti ECTS, EFSA mají kategorie 3 (tabulka 2) (8).

Liší se minimálně v dolní hranici pro vážný deficit, ale liší se hodnocení hranice pro dostatek vitaminu D. Endocrine Society podporuje vyšší hodnotu 75 nmol/l a více. Hodnoty nad 75 nmol/l jsou pravděpodobně spojeny s přídatným efektem na redukci rizika nádorových, autoimunitních a kardiovaskulárních onemocnění a celkové mortality (8, 9, 10).

Na druhé straně hodnoty 25OH D vyšší než 50 nmol/l jsou spojeny s minimálním rizikem vzniku osteomalacie (8, 7).

Vitamin D má mnohočetné imunomodulační účinky. Jeho chronický nedostatek je považován za rizikový faktor řady onemocnění. Jejich klinickými projevy jsou nejčastěji autoimunitní onemocnění, a to nejen v oblasti autoimunitních endokrinopatií, ale i neurodegenerativních a osteo-chondrodegenerativních onemocnění. Jejich výskyt má také vazbu na životní prostředí, osvit a výživu (1). Bylo statisticky prokázáno, že incidence roztroušené sklerózy (MS) má vyšší výskyt v severních krajinách a koreluje s expozicí UV světla. Častější výskyt MS může být vázán na narození v zimě oproti jiným ročním obdobím, což odpovídá menšímu množství mateřského vitaminu D.

Jeho nedostatek souvisí se zvýšeným rizikem rozvoje orgánové specifických autoimunitních onemocnění, jako je Hashimotova tyreoiditida, GB tyreotoxikóza, diabetes mellitus (DM) I. typu, Addisonova choroba, nebo systémových autoimunit, jako je revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematosus (SLE), primární biliární cirhóza, autoimunitní hepatitida, vitiligo, celiakie, zánětlivá puchýřnatá onemocnění a MS (11).

Byla provedena řada studií, ve kterých se sledovalo podávání vitaminu D na aktivitu autoimunitního onemocnění, ale jeho suplementace není

jediná možnost, je nutné myslet i na pravidelný osvit především dětí do 11 let. Dlouhodobé podávání 1- α (OH)D3 redukuje bolest a hladinu C reaktivního proteinu (CRP) u pacientů s RA (12). Podávání vitaminu D dětem během prvního roku života snižuje rizikost DM I. typu. Význam podávání byl hodnocen ve věku 31 let sledovaných dětí, a proto se doporučuje preventivní podávání vitaminu D již od narození (13) (obr. 1).

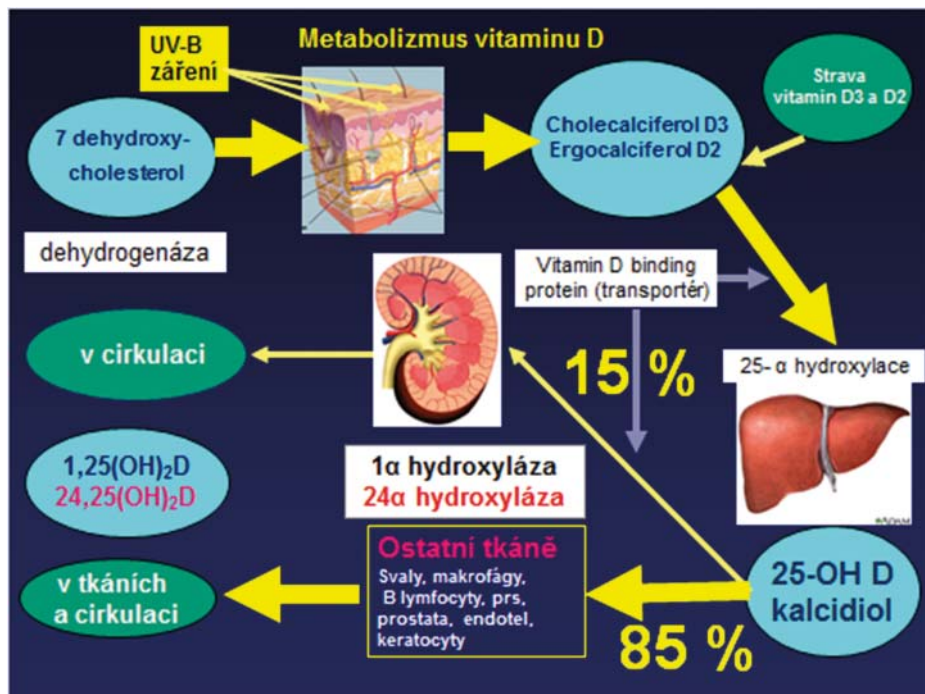
Doporučená suplementace vitaminem D

U dětí do 1 roku se doporučuje suplementovat dávkou 400 IU denně (10 μ g/den) a optimálně pokračovat až do 3 let věku. U dospělých se doporučuje suplementace 400–600 IU/denně, 10–15 μ g/den. 600 IU/denně, 15 μ g/den, je doporučeno u těhotných (8). U rizikových skupin (obezita s BMI > 30, užívání kortikoidů, antiepileptik) se doporučuje dvoj–trojnásobná denní dávka (větší distribuční prostor, vyšší katabolismus) (2). U dospělých nad 70 let se doporučuje denní dávka 400–800 IU/denně, 10–20 μ g/den (2, 8). Suplementace není třeba tehdy, kdy jsou osoby vystaveny dostatečnému slunečnímu záření o minimální erytematózní dávce (slunění v plavkách do mírného zarudnutí 24 hodin po expozici). Takto je vytvořena dávka cca 10 000–25 000 IU, tj. dávka na necelý 1 měsíc. V našich podmínkách je to reálné od konce května do konce září, v zimě bude produkce vitaminu D minimální, stejně tak jako při užívání krémů s ochranným UVB filtrem a jedinců tmavé pleti (2).

K přeměně vitaminu D do aktivní formy je nutný enzym 1 α hydroxyláza (CYP27B1) měnící 25OH D na 1,25 (OH)₂D, ten je produkován v ledvinách, aktivních makrofázích, dendritických buňkách (DC) a v řadě dalších tkání. Tento enzym je v ledvinách regulován parathormonem a růstovým faktorem fibroblastů 23 (Fibroblast Growth Factor, FGF23), ale v ostatních tkáních je regulace založena na lokálních faktorech, jako jsou TNF- α , IL-6 a IFN γ a je potlačován maturací dendritických buněk (DC) (14).

Receptor pro VDR je přítomen ve všech buňkách imunitního systému, zvláště v profesionálních antigen prezentujících buňkách (APC) a aktivovaných T lymfocytech (15). VDR také známý jako NR1H1 (nuclear receptor subfamily 1, group 1, member 1), patří do rodiny steroidních jaderných receptorů transkripčních faktorů, například pro glukokortikoidy, tyreoid-

Obr. 1. Metabolismus vitaminu D; vitamin D3 Cholecalciferol vzniká u lidí primárně v kůži přeměnou 7-dehydroxycholesterolu účinkem UVB záření. (Množství 7-dehydroxycholesterolu limituje dehydrogenáza, která jeho koncentraci snižuje, ve staří je její aktivita vyšší); vitamin D3 lze získat ze stravy současně spolu s vitaminem D2 (původ kvasinky). Vitaminy D2 i D3 jsou transportovány pomocí Vitamin D binding proteinu (VDBP) do jater, kde jsou hydroxylovány na 25 OH vitamin D2 či D3 (kalcidiol). Odtud opět pomocí VDBP je 25 OH vitamin D transportován do cílových tkání, a to ledvin (skeletální efekt – regulace kalciofosfátového metabolismu) a ostatních tkání (neskeletální efekty). Zde je 25 OH vitamin D transformován na 1,25 (OH)₂D (kalcitriol), aktivní hormon aktivující nitrobuňkový vitamin D receptor (VDR)



Tab. 1. Klasifikace stavu zásobení organismu vitaminem D dle Endocrine Society

Klasifikace stavu zásobení vitaminem D	Sérová koncentrace 25-OH D [nmol/l]
Vážný deficit	0,0–25,0
Deficit	25,1–50,0
Nedostatek	50,1–74,9
Dostatek	75,0–250,0

Tab. 2. Klasifikace stavu zásobení organismu vitaminem D dle ECTS

Klasifikace stavu zásobení vitaminem D	Sérová koncentrace 25-OH D [nmol/l]
Vážný deficit	0,0–30,0
Deficit	30,1–50,0
Dostatek	> 50,1

idální hormony, pohlavní hormony, retinoidy, mastné kyseliny a eikosanoidy. Po aktivaci vitaminem D vytváří VDR heterodimery s retinoid-X-receptorem a váže se na hormonálně citlivé prvky (vitamin D responsive elements, VDRE) na DNA. Výsledkem je exprese nebo transkripce specifického genového produktu. Expres VDR na odpočívajících T pomocných (TH) lymfocytech se po aktivaci antigenem zpětinasobí. Tato vazba vitaminu D je nutná při aktivaci prozánětlivé reakce a je nezbytná při rozvoji přirozené a adaptivní imunity (16).

Rizikovým faktorem autoimunitních onemocnění při nedostatečném působení vitaminu D mohou být chronické infekce, u kterých není

VDR schopen efektivně vázat vitamin D, protože receptor je blokován bakteriálními ligandy (17). Bakteriální patogeny mohou přetrvávat v lidském organismu, a tím oslabit přirozenou imunitní odpověď. Naopak zvyšující se hladina vitaminu D během infekce signalizuje reparaci imunitního systému na infekci (18). Vliv deficitu vitaminu D byl poprvé zdokumentován na zvýšení vnímavosti organismu k infekci *Mycobacterium tuberculosis* (19).

Přirozená imunita sehrává významnou roli při obraně proti vnějším škodlivinám, zvláště proti mikrobiálním patogenům. Nemá paměť na konkrétní antigen, s kterým se již setkala, ale má okamžitou, byť stereotypní reakci. Bakterie mají povrchové struktury (PAMPS), které jsou rozpoznány povr-

chovými receptory (PRL) na imunitních buňkách přirozené imunity. Hlavním představitelem jsou Toll like receptory (TLR), které indukují produkci řady antibakteriálních peptidů a cytokinů. Ukazuje se, že TLR indukují expresi VDR u monocytů a makrofágů. TLR 2/1 indukují expresi genu pro 1a hydroxylázu (CYP27B1) a konverzi 25OH D na aktivní 1,25(OH)₂D3. Kalcitriol aktivuje defenzin beta 2–4, a tím tvorbu antimikrobiálního peptidu cathelicidinu, který má přímou antimikrobiální aktivitu. Dále podporuje chemotaxi, fagocytózu a oxidační vzplanutí (20). Výše uvedený proces poukazuje na významnou roli TLR a kalcitriolu při rozpoznání invadujících bakterií.

Kalcitriol aktivuje diferenciaci monocytů na makrofágy, blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů, ovlivňuje prezentaci antigenů T lymfocytům (snížením exprese MHC-II molekul na jejich buněčném povrchu) (21). Ukázalo se, že normální lidský makrofág je schopen sám syntetizovat kalcitriol, je-li stimulovaný IFN-γ, aktivovaným přes TLR při infekci. Kalcitriol a TLR2/1 stimulují expresi proteinu cathelicidinu, který je schopen aktivovat zabití *Mycobacterium tuberculosis* monocytů. Cathelicidin byl popsán před několika lety jako produkt transkripční regulace mezi D ligandem a VDR. Je zajímavé, že VDRE se objevují v promotoru genu pro cathelicidin v genech až vyšších primátů, což naznačuje, že kalcitriol se uplatňuje při regulaci přirozené imunity v evolučním vývoji teprve nedávno.

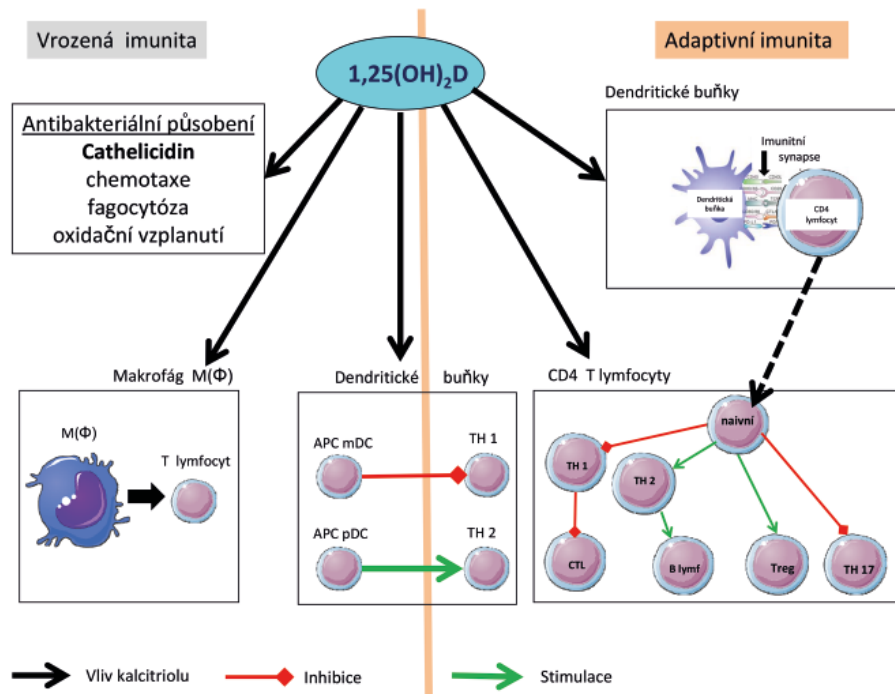
Ovšem indukce 1a hydroxylázy (CYP27B1) přes TLR 2/1 je nepřímá a funguje přes IL-15, který je též současně induktorem tvorby CYP27B1 (22).

Vyskytují se i látky antagonizující působení kalcitriolu na imunitu, např. polycyklický aromatický hydroxykarbonový benzo(A) pyren, který je obsažen v cigaretovém kouři. Je schopen indukovat 24-hydroxylázu, vedoucí ke katabolismu vitaminu D, a tím zvýšit riziko autoimunitních onemocnění (15).

Další schopností kalcitriolu je zablokovat expresi TLR 2 a TLR 4 na monocytech pro patogen, a tím zablokovat zánětlivou reakci, která při jejich aktivaci vzniká (21). Takže vitamin D se může uplatnit nejen při eliminaci patogenu, ale i preventivně (blokováním přirozené imunity), a tím organismus ochránit před vlastní přehnanou aktivací imunopatologického děje (např. autoimunitní reakce).

Dendritické buňky (DC), jako hlavní součást antigen prezentujících buněk (APC), existují v neaktivní i aktivní formě. Morfologicky se mohou

Obr. 2. Modulační vrozené a adaptivní imunity vitaminem D; kalcitriol má protiinfekční působení v primární imunitě především přes Cathelicidin, dále aktivuje diferenciaci antigen prezentujících buněk (APC); v oblasti adaptivní imunity aktivací T regulačních lymfocytů (Treg) naopak protiinfekční a protinádorovou imunitu potlačuje. Zvyšuje schopnost přijetí transplantátu a blokuje rozvoj autoimunity. Svým přímým působením na diferenciaci dendritické buňky (APC) blokuje rozvoj destruktivního autoimunitního procesu přes inhibici diferenciace na Th1 lymfocytů a následně potlačením produkce cytokinů IL-2, TNF α , a IFN γ , aktivaci cytotoxických T lymfocytů (CTL); naopak stimuluje diferenciaci Th2 lymfocytů a ty produkci cytokinů IL-4, 5, 6, aktivuje stimulaci B lymfocytů a jejich protilátkovou produkci



funkčně dělit na myeloidní (mDC) a na plazmocytoidní (pDC). DC exprimují VDR. Kalcitriol přes VDR inhibuje dozrávání APC-mDC, a tak snižuje počet buněk, které prezentují antigen T lymfocytům (22). Dále jsou rozdíly i v samotných mDC a pDC. Myeloidní DC jsou nejvýznamnější APC při aktivaci TH1 lymfocytu (cytotoxické reakce), na druhé straně plazmoidní DC se více váží s aktivací TH2 lymfocytů (imunologické toleranci). Je důležité, že kalcitriol inhibuje především mDC a potlačuje cytotoxickou reakci, blokováním aktivace TH1 a následně T cytotoxických (Tc) lymfocytů i dokonce TH17 lymfocytů. Naopak stimuluje aktivaci T regulačních lymfocytů (Treg), a tím vyvolává imunosupresi.

Druhou oblastí působení kalcitriolu je adaptivní imunita. Je reprezentována T a B lymfocyty a produkcí protilátek. Oba tyto typy lymfocytů jsou schopny vázat specificky antigen nejdříve přes primární a následně sekundární imunitní reakci, u které je zásadní vznik paměti na specifický antigen.

Když je T lymfocytům prezentován cizí antigen a kalcitriol není v dostatečném množství v okolí přítomen, T lymfocyty se nejsou schopny aktivovat. V odpočívajících T pomocných (TH) lymfocytech je

malý, téměř nedetekovatelný počet VDR, zatímco po aktivaci proliferace T lymfocytů antigenem za přítomnosti kalcitriolu dochází k prudkému nárůstu počtu VDR (23). Kalcitriol inhibuje sekreci IL-12, IFN- γ , TNF- α a expresi IL-2, aktivovanými TH1 lymfocyty (24). Na druhé straně zvyšuje hladiny IL-4, IL-5, IL-10, produkované TH2 lymfocyty. Uvažuje se, že kalcitriol může aktivovat přesmyk TH1 imunitní reakce na TH2 imunitní odpověď a blokovat poškození tkání TH1 cytotoxickou reakcí. Kalcitriol inhibuje produkci IL-6, cytokinu stimujícího aktivaci TH-17 lymfocytů, které jsou také důležité při rozvoji autoimunity (19, 23). Vliv kalcitriolu, jako regulátoru TH-17 lymfocytů, se ukázal na modelu ulcerózní kolitidy, kde snižuje expresi IL-17, zatímco při absenci kalcitriolu (při delecii genu pro CYP27B1) dochází k nárůstu jeho hladin. Při zánětu a bez přítomnosti kalcitriolu nemůže dojít k aktivaci T lymfocytů přes CD3 anebo CD8. Tím dochází k poruše chemotaxe, a to nedostatečnou produkcí chemokinu CCR10 a jeho receptoru (24).

Novější práce ukázaly, že kalcitriol může indukovat T regulační (Treg) lymfocyty a při současném podání glukokortikoidů významně stimulovat produkci IL-10. Kalcitriol se může

uplatnit přes indukcí Treg lymfocytů i v léčebné oblasti. Zvýšený počet Treg lymfocytů může jak omezit rozvoj autoimunitního procesu, tak pozitivně ovlivnit toleranci cizího antigenu při blokaci odhojení transplantátu. Bohužel zvýšená hladina Treg lymfocytů je na druhé straně odpovědná za potlačení protiinfekční imunity a protinádorového imunitního dozoru.

Tyto supresivní mechanismy mohou být částečně podpořeny aktivací pDC vedoucí ke zvýšení sekrece IL-10 a expresi TLR9, ale tento děj kalcitriol neovlivňuje (25) (obrázek 2).

Poznatky o vlivu kalcitriolu na T cytotoxické (Tc) lymfocyty jsou poměrně vzácné.

U B lymfocytů, obdobně jako u T lymfocytů, je kalcitriol nezbytný pro jeho aktivaci.

Samotná aktivace B lymfocytu je zprostředkována přes T lymfocyty za přítomnosti kalcitriolu. Některé poslední práce ukazují na přímý efekt kalcitriolu na paměťové B lymfocyty. Dochází k inhibici diferenciace plazmatických buněk na paměťové, a k inhibici přesmyku jednotlivých tříd imunoglobulinů (z IgG na IgA a IgE) v paměťových B lymfocytech. Tyto nálezy částečně vysvětlují působení vitaminu D například u SLE. U vyseparovaných B lymfocytů, některých pacientů se SLE, vitamin D inhiboval produkci autoprotilátek v in vitro prostředí. B lymfocyty mají také schopnost exprimovat gen pro 1 α hydroxylázu CYP27B1 a konvertovat 25OH D na aktivní 1,25(OH)₂D3. To je ovšem obecné pro všechny lymfocyty (26).

Závěr

Nedostatek aktivního vitaminu D – kalcitriolu se projeví na řadě úrovní organismu, imunitní systém nevyjímaje. Jeho doplnění, především fyziologicky pravidelným slunečním osvětlením, je nezbytné. V případě nedostatečného osvětlení připadá v úvahu užívání odpovídajících preparátů. Důraz na řešení nedostatku vitaminu D by měl být kladen po celý život, a to jak u početí jedince (fertility), intrauterinního vývoje, dětství, a po celou dobu vývoje jedince až do hlubokého stáří.

Deficit vitaminu D je spojen s nárůstem záležitostí, infekcí, s rozvojem řady imunopatologických onemocnění, jako jsou autoimunitní onemocnění, neurologická onemocnění, nádorová onemocnění a poruchy tvorby kostí.

Optimální množství kalcitriolu udržuje celoživotně homeostázu organismu na úrovni neuro-endokrinního a imunitního systému.

LITERATURA

1. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1137–1142.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(7): 1911–1930.
3. Hollis BW, Wagner CL. The Role of the Parent Compound Vitamin D with Respect to Metabolism and Function: Why Clinical Dose Intervals Can Affect Clinical Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(12): 4619–4628.
4. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase. *None*. 2001; 86(2): 888–894.
5. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(1): 26–34.
6. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10.
7. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Reports*. 2018; 8: 268–273.
8. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. April 2019; P23–P54.
9. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A Reverse J-Shaped Association of All-Cause Mortality with Serum 25-Hydroxyvitamin D in General Practice: The CopD Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97(8): 2644–2652.
10. Semplos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, et al. Is There a Reverse J-Shaped Association Between 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality? Results from the U.S. Nationally Representative NHANES. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(7): 3001–3009.
11. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol*. 2001; 99: 82–93.
12. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 453–456.
13. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 1500–1503.
14. Sterzl I. D vitamin and immunity. *Vnitřní Lek*. 2012; 58: 405–410.
15. Šterzl I. Přehledná imunoenkriologie. Praha: Maxdorf 2006.
16. Mathieu C, Van Etten E, Overbergh L, Bouillon R. Vitamin D3 in Control of Immune Response, In: *Immunoenkriologie in Health and Disease*, Geenen V, Chrousos, George, New York: Marcel Dekker 2006.
17. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: 384–390.
18. Albert PJ, Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun Rev*. 2009; 8: 639–644.
19. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 365–379, table of contents.
20. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 2009; 182: 4289–4295.
21. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004; 229: 1136–1142.
22. Peric M, Koglin S, Kim SM, et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol*. 2008; 181: 8504–8512.
23. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006; 36: 361–370.
24. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003; 170: 5382–5390.
25. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol*. 2004; 34: 1068–1076.
26. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1) – and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*. 2002; 195: 603–616.
27. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest*. 2009; 119: 387–398.
28. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007; 8: 285–293.