

Vliv vitamínu A na kostní metabolismus

I. RAŠKA Jr.¹, O. RAŠKA², P. BROULÍK¹

¹III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, III. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

SOUHRN

Raška I., Raška O., Broulík P.: **Vliv vitamínu A na kostní metabolismus**

Vitamín A je generickým výrazem pro velkou skupinu chemicky příbuzných látek vykazujících retinoidní aktivitu. V lidském organismu se uplatňují při regulacích mnoha zásadních funkcí. Z retinoidů je zjevně nejdůležitější kyselina retinová, která vzniká přeměnou z vitamínu A v podstatě ve všech buněčných typech, včetně osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů. Retinoidy hrají prostřednictvím receptorů kyseliny retinové důležitou úlohu při regulaci genové exprese, inhibici buněčné proliferace, diferenciace, apoptóze. Nedostatek vitamínu A způsobuje kongenitální malformace oka, srdce, gonád a plic. V tomto krátkém přehledném sdělení jsme se zaměřili na vliv vitamínu A a jeho metabolitů na kostní metabolismus a vznik osteoporózy. Výsledky klinických studií v tomto ohledu nejsou vždy zcela jednoznačné. Nicméně ze závěrů většiny studií vyplývá, že podání vitamínu A přispívá ke vzniku osteoporózy, a my sami se k těmto závěrům hlásíme. Výsledky experimentálních studií zaměřených na objasňování molekulární podstaty vlivu kyseliny retinové na kost zatím nedovolují přinést ucelenou informaci o zúčastněných mechanismech. Zajímavý je v tomto ohledu v článku diskutovaný nálezy z poslední doby, že kyselina retinová může buněčný metabolismus ovlivnit zcela odlišnými způsoby a to buď prostřednictvím receptoru kyseliny retinové nebo PPAR β/δ jaderného receptoru. Aktivací RAR dojde k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity, zatímco aktivací PPAR β/δ dojde k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení.

Klíčová slova: vitamín A, retinoidy, jaderné receptory RAR a PPAR β/δ , metabolismus kostí, osteoporóza

SUMMARY

Raška I., Raška O., Broulík P.: **Effect of vitamin A on bone metabolism**

Vitamin A is a generic term for a large group of chemically related substances exhibiting retinoid activity. In the human organism, they participate in the regulation of many essential functions. The most important retinoid is apparently retinoic acid synthesized from vitamin A in essentially all cell types including osteoblasts, osteoclasts and chondrocytes. Through retinoic acid receptors, retinoids play a major role in regulating gene expression, inhibition of cell proliferation, differentiation and apoptosis. Lack of vitamin A leads to congenital malformations of the eye, heart, gonads and lungs. The short communication deals with the effects of vitamin A and its metabolites on bone metabolism and development of osteoporosis. The results of clinical studies concerning these issues are not always explicit. However, most of them suggest that administration of vitamin A contributes to osteoporosis, which is consistent with our findings. At present, the results of experimental studies designed to clarify the molecular basis for the effect of retinoic acid on the bone do not allow to provide comprehensive information about the involved mechanisms. In this respect, of particular interest is the recent finding mentioned in the text suggesting that retinoic acid may affect the cell metabolism in two completely different ways, either through the retinoic acid receptor or through the PPAR β/δ nuclear receptor. Activation of the RAR produces the arrest of cellular growth, apoptosis and signs of antitumour activity, whereas activation of the PPAR β/δ potentiates cell survival, proliferation and promotes tumour growth.

Keywords: vitamin A, retinoids, nuclear receptors RAR a PPAR β/δ , bone metabolism, osteoporosis

Osteologický bulletin 2007; 12 (4):149–151

Adresa: MUDr. I. Raška, PhD., 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, Praha 2, 128 08, tel.: 224 962 913, e-mail: iraska@seznam.cz

Došlo do redakce: 31. 8. 2007

Přijato k tisku: 17. 10. 2007

Úvod

Vitamín A je generickým výrazem pro velkou skupinu chemicky příbuzných látek vykazujících retinoidní aktivitu. O retinolu (alkoholu) a retinalu (aldehydu) se mluví jako o vlastním vitamínu A (PVA, preformed vitamín A). Hlavním zdrojem PVA pro člověka jsou potraviny živočišného původu (játra, ledviny, ryby, rybí tuk, vejce a mléčné výrobky) a některé výrobky, do nichž je přidáván (např. umělé tuky, džusy, cereálie a samozřejmě různé multivitamíny). V rostlinné potravě jsou obsaženy stovky rozličných karotenoidů, z nichž alfa- a beta-karoteny, které jsou přítomny především v zelenině a ovoci, jsou v lidském těle přeměňovány v PVA. Retinoidy vykazují v lidském organismu mnoho zá-

sadních funkcí. Z retinoidů je zjevně nejdůležitější kyselina retinová, která vzniká přeměnou PVA v podstatě ve všech buněčných typech, včetně osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů [1,2]. Retinoidy hrají prostřednictvím receptorů kyseliny retinové (Retinoic Acid Receptor, RAR) důležitou úlohu při regulaci genové exprese, inhibici buněčné proliferace, diferenciace, apoptóze, tvarování embrya a organogenezi. Nedostatek vitamínu A způsobuje kongenitální malformace oka, srdce, gonád a plic. U mladých a dospělých jedinců jeho nedostatek narušuje růst, vidění, reprodukci a homeostázu několika orgánů [3,4]. Aktivní metabolity vitamínu A slouží k prevenci a vyléčení většiny těchto nedostatků. V klinice se retinoidy využívá i k léčení některých

solidních nádorů a především akutní promyelocytární leukémie [5]. V tomto krátkém přehledném sdělení se soustředíme na otázku vlivu vitamínu A na osteoporózu a křehkost kostí.

Osteoporóza, charakterizovaná sníženou kostní hmotou a lomivostí kostí, se stala běžným onemocněním starších jedinců. Je způsobena celou řadou faktorů, včetně faktoru výživy [6]. A v tomto ohledu je nedostatek kalcia a vitamínu D v patogenezi osteoporózy nezpochybnitelný [7].

Vitamín A, osteoporóza a metabolismus kosti

Jak se projevuje vliv vitamínu A na vznik osteoporózy a na křehkost kostí? Výsledky několika klasických kohortních klinických studií ukázaly, že dlouhodobě podávaný PVA v mírném nadbytku (5 000 IU denně; tolerovaná dávka u dospělých činí 3 000 IU) je spojen se snížením kostní hustoty (Bone Mineral Density, BMD) a se zvýšeným rizikem vzniku osteoporotických zlomenin ve starší populaci [8,9,10]. Důležité přitom bylo, že podání beta-karotenu v ekvivalentních dávkách nevykazovalo v tomto smyslu nežádoucí účinek. I když tyto fenomenologické studie nemohou říci nic o kauzální souvislosti mezi zvýšeným příjmem PVA a osteoporózou, některé experimentální studie naznačily, že nadbytek PVA stimuluje resorpci kosti [11], nebo interferuje se schopností vitamínu D udržet rovnováhu kalcia [12].

Je však nutné se zmínit o tom, že výsledky klinických studií ve svém celku nejsou jednoznačné [1]. Standardní otázkou samozřejmě je srovnatelnost zařazení vhodných osob do vyšetřovaných skupin, srovnatelnost způsobu stravování v různých zemích, rozdíl v obsahu vitamínu A ve výrobcích s přidaným vitamínem v jednotlivých zemích a výpovědní hodnota laboratorních nálezů. Např. měření PVA v plazmě lze provést velmi přesně, je ovšem otázkou, do jaké míry naměřené hodnoty odpovídají příjmu PVA v potravě. Játra totiž obsahují 90 % celkového PVA v lidském těle, což nutně musí nějakým způsobem modulovat hladinu PVA v plazmě po jeho příjmu v potravě, resp. během PVA hypovitaminové diety [13]. Rovněž není zřejmé, do jaké míry jsou např. karoteny metabolizovány do PVA. Barker a spol. [14] tak následovně došli k závěru, že hladiny retinolu, retinyl palmitátu a beta-karotenu nebyly spojeny se zvýšeným rizikem zlomenin a že průkaznost zvýšení tohoto rizika po podání multivitaminů nebo tresčího oleje nebyla nalezena.

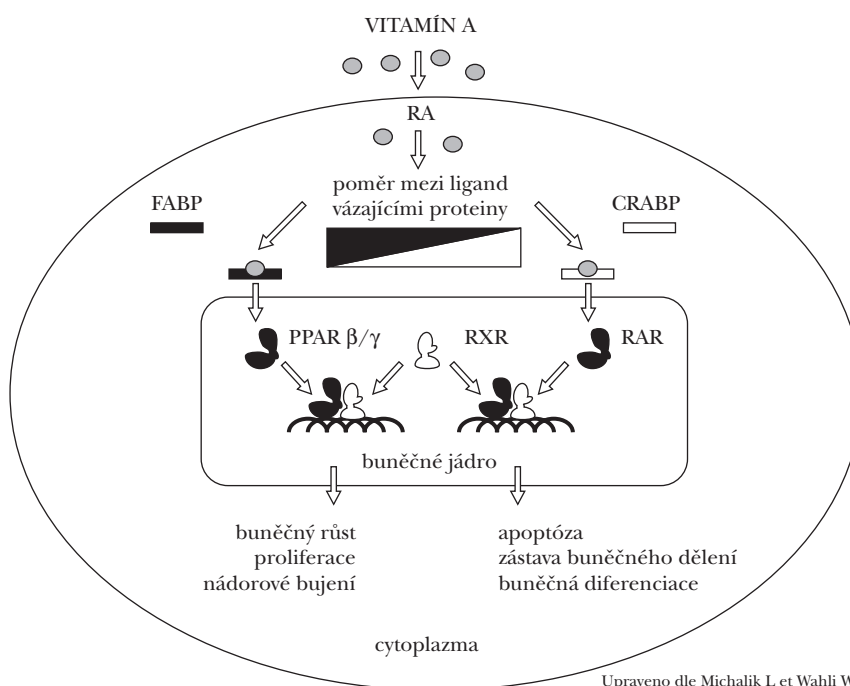
Nicméně závěry většiny klinických studií, pomineme-li samozřejmě práce používající v podstatě toxické dávky vitamínu A, přisuzuje dlouhodobým mír-

ně zvýšeným dávkám vitamínu A v potravě negativní vliv na metabolismus kosti ve smyslu osteoporotických změn a doporučují omezit příjem vitamínu A na toleranční dávky s tím, že v příjmu potravy by karoteny navíc měly do určité míry nahrazovat vlastní vitamín A [1]. My sami se k závěrům o tom, že podávání vitamínu A se podílí na vzniku osteoporotických změn, hlásíme. A současně je nutné upozornit na možnou přítomnost vitamínu A při aplikaci některých kombinovaných vitamínových preparátů v léčbě kostních onemocnění. Často, právě v rámci léčby osteopenie či osteoporózy, jsou k indikované terapii vitamínem D zřejmě nesprávně podávány kombinované preparáty obsahující i vitamín A (až 2 000–4 000 IU v doporučené denní dávce).

Nedostatkem klinických osteoporotických studií je zpravidla jejich omezení na vyšetření BMD. Toto omezení neplatí u zvířecích modelů a u experimentů in vitro, kde je již potenciálně možné zodpovědět na cíleně kladené otázky [15,16]. V kontextu tohoto příspěvku je to objasnění molekulárních mechanismů, jakými vitamín A ovlivňuje metabolismus kosti. I když byla získána řada poznatků,

Obr. 1

Kyselina retinová aktivuje receptor pro kyselinu retinovou a PPAR β/δ . Vitamín A je buňkou internalizován a metabolizován do své aktivní formy – kyseliny retinové (RA). Ve vodném vnitrobuněčném prostředí je RA transportována vazebným proteinem pro retinoidy CRABP-II (Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II), nebo vazebným proteinem vázajícím mastné kyseliny FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5), a to v závislosti na přítomném množství CRABP-II vůči FABP5. V buněčném typu vysoce exprimujícím CRABP-II a málo exprimujícím FABP5, RA stimuluje receptor kyseliny retinové (RAR), zatímco v buňce s opačným poměrem (nízká hladina CRABP-II, vysoká hladina FABP5), RA aktivuje PPAR β/δ . Z toho plynou opačné důsledky pro buňku: buď v ní dojde skrze aktivaci RAR k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity nebo dojde skrze aktivaci PPAR β/δ k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení. V obou situacích je retinoidní X receptor (RXR) nepostradatelným dimerizačním partnerem daného jaderného receptoru, ať již RAR nebo PPAR β/δ .



Upraveno dle Michalik L et Wahli W.

komplexní poznání molekulárních pochodů s účastí vitamínu A v metabolismu kosti v současné době chybí. Výsledky experimentálních prací z nedávné doby, včetně výsledků s kostmi kultivovanými in vitro, svědčí o tom, že nadbytek vitamínu A stimuluje resorpci kosti a inhibuje její tvorbu [17,18] a že ne PVA, ale kyselina retinová a některé další retinoidy stimuluje resorpci kosti osteoklasty skrze aktivaci RAR [18, 19]. Osteoporóza je však multigenní onemocnění, za které jsou zodpovědné desítky genů a které zároveň představuje mezihru mezi genetickými a environmentálními faktory [6].

Zcela zásadní výsledek teď přinesla nedávno opublikovaná práce o působení retinoidů na jaderné receptory [20]. Bylo prokázáno, že kyselina retinová může mít v cílových buňkách, jež mohou být i jednotlivé kostní buněčné elementy, zcela protichůdné účinky (viz obrázek 1) [3,20]. Buď v buňce dojde řízeným transportem kyseliny retinové k aktivaci RAR a následně k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity, nebo dojde k aktivaci PPAR β/δ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ) a následně k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení. Promiskuita vyvolaná řízeným transportem kyseliny retinové se tak zjevně významně podílí na široce rozmanitých účincích klíčových zástupců rodiny jaderných receptorů [3].

Předchozí práce o působení kyseliny retinové na kost se zabývaly jejím působením v kontextu RAR, kontext PPAR β/δ nebyl uvažován. Ve vodném vnitrobuněčném prostředí je kyselina retinová z cytoplazmy transportována do jádra k receptorům RAR nebo PPAR β/δ dvěma různými vazebnými proteiny, buď proteinem CRABP-II (Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II) v případě RAR nebo proteinem FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5) v případě PPAR β/δ (viz obrázek 1) [20]. Pro aktivaci RAR nebo PPAR β/δ tak prostřednictvím vazebných proteinů dochází ke kompetici o kyselinu retinovou, a to v závislosti na přítomném množství jednoho či druhého vazebného proteinu. V buňce vysoce exprimujícím CRABP-II a málo exprimujícím FABP5, RA stimuluje RAR, zatímco v buňce s opačným poměrem exprese těchto dvou genů kódující zmíněné transportní proteiny, kyselina retinová aktivuje PPAR β/δ . Tak se otázka vlivu vitamínu A na kost, který je zprostředkován kyselinou retinovou, dostává do ohniska zájmu systémové biologie (systems biology). Systémové biologie proto, neboť se stále více ukazuje, že jednotlivé regulační dráhy v buňce, včetně drah pro rodiny jaderných receptorů, se navzájem ovlivňují a spolu komunikují. I když předchozí práce o vlivu vitamínu A na kost svědčí pro aktivaci RAR, to nemusí nutně znamenat, že PPAR β/δ nejsou aktivovány. Dobrá zpráva je, že badatelé již mají zkušenost se studiem úlohy RAR. Při sledování vlivu vitamínu A na kost bude nyní nutné se současně zaměřit jak na studium úlohy RAR, tak úlohy PPAR β/δ .

Závěr

Vitamín A ovlivňuje především prostřednictvím svého metabolitu, kyseliny retinové, metabolismus kosti. Ze závěrů většiny klinických studií vyplývá, že podání vitamínu A přispívá ke vzniku osteoporózy. Výsledky experimentálních studií zaměřených na objasňování molekulární podstaty vlivu kyseliny retinové na kost zatím nedovolují přinést

ucelenou informaci o zúčastněných mechanismech. Navíc se ukazuje, že kyselina retinová může mít v cílových buňkách, včetně buněk kostních, v podstatě antagonistické účinky v závislosti na tom, zda stimuluje receptory pro kyselinu retinovou nebo receptory PPAR β/δ .

Poznámka:

RE = Retinol Equivalent (1 RE = 10 IU z β -karotenu = 3,3 IU z retinolu)

Přehled použitých zkratk:

RA	– Retinoic acid
RAR	– Retinoid Acid Receptor
RXR	– Retinoid X Receptor
PPAR β/δ	– Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ
PVA	– Preformed Vitamin A
CRABP-II	– Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II
FABP5	– Fatty Acid Binding Protein 5
BMD	– Bone Mineral Density

Literatura

- Barker ME et Blumsohn A. Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? Proc Nutr Soc. 2003;Nov;62(4):845–50. Review.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lotan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H. LX. Retinoic acid receptors. Pharmacol Rev. 2006;58(4):712–725.
- Michalik L et Wahli W. Guiding ligands to nuclear receptors. Cell. 2007;118:129(4):649–51. Review.
- Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:451–80. Review.
- Garrattini E, Gianni M, Terao M. Retinoids as differentiating agents in oncology: a network of interactions with intracellular pathways as the basis for rational therapeutic combinations. Curr Pharm Des. 2007;13(13):1375–400. Review.
- Raška I Jr et Broulík P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? Prague Med Rep. 2005;106(2):137–48. Review.
- Broulík P, Poruchy kalciofosfátového metabolismu, První vydání, Praha, Grada Publishing 2003.
- Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. N Engl J Med. 2003;23;348(4):287–94.
- Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ & Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. J Bone Miner Res 2002;17 1349–1358.
- Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. JAMA. 2002;287(1):47–54.
- Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. J Nutr. 2003;Mar;133(3):777–83.
- Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. J Bone Miner Res. 2001;16(10):1899–905.
- Genaro Pde S, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. Nutr Rev. 2004;62(2):65–7. Review.
- Barker ME, McCloskey E, Saha S, Gossiel F, Charlesworth D, Powers HJ, Blumsohn A. Serum retinoids and beta-carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. J Bone Miner Res. 2005;20(6):913–20.
- Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature. 2003;15;423(6937):349–55. Review.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;15;423(6937):337–42. Review.
- Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA. Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. Comp Med. 2006;56(6):502–11.
- van Beek E, Lowik C, Karperien M, Papapoulos S. Independent pathways in the modulation of osteoclastic resorption by intermediates of the mevalonate biosynthetic pathway: the role of the retinoic acid receptor. Bone. 2006;38(2):167–71.
- Yonezawa T, Hasegawa S, Ahn JY, Cha BY, Teruya T, Hagiwara H, Nagai K, Woo JT. Tributyltin and triphenyltin inhibit osteoclast differentiation through a retinoic acid receptor-dependent signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2007;30;355(1):10–5.
- Schug TT, Berry DC, Shaw NS, Travis SN, Noy N. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. Cell. 2007;118;129(4):723–33.

Práce vznikla za podpory VZ MŠMT 0021620816.