

Vitamin D a roztroušená skleróza

Kateřina Langmaierová^{1,2}, Marta Vachová^{1,3}

¹Krajská zdravotní a. s., Nemocnice Teplice, Neurologické oddělení

²Lékárna U Anděla, Teplice

³MS Centrum, Teplice

Roztroušená skleróza bývá označována jako nemoc mírného pásma. Incidence stoupá s rostoucí vzdáleností od rovníku, proto je zkoumána souvislost výskytu tohoto onemocnění s aktuální hladinou vitaminu D v lidském organismu. Článek sumarizuje vývoj poznatků v této oblasti.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, vitamin D.

Vitamin D and multiple sclerosis

Multiple sclerosis is often referred to as a disease of the temperate zones. The incidence of multiple sclerosis in the population correlates with the distance from the equator. In this context, association of the occurrence of this disease is examined with the actual level of vitamin D in the human organism. The article explores the relationship between vitamin D deficiency and the relapses of multiple sclerosis. It summarises the development of findings in this area in the recent years.

Keywords: multiple sclerosis, vitamin D.

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V důsledku zvýšené aktivity imunitního systému dochází k tvorbě mnohočetných zánětlivých infiltrátů v CNS, ve kterých jsou přítomny T-lymfocyty, makrofágy a v menší míře B-lymfocyty. V důsledku činnosti imunitního systému dochází k poškození myelinu i neuronálních axonů. Ataky choroby mají v průběhu roku rozdílný výskyt. Maxima dosahují v dubnu, v průběhu roku počet atak postupně klesá, minimální aktivita RS bývá v říjnu (1). V současné době se právě proto pozornost zaměřuje na zkoumání vztahu vitaminu D a progresu onemocnění RS.

Genetické polymorfizmy metabolismu vitaminu D a RS

Studie naznačují přítomnost několika genů ovlivňujících vnímavost k RS, z nichž nejvýznamnější jsou geny HLA komplexu. HLA komplex

je soustava až 150 genů, které se nacházejí na chromozomu 6. Tyto geny hrají důležitou roli v kódování molekul imunitního systému. Vliv na riziko vzniku choroby má haplotyp HLA-DRB1*1501, který moduluje prezentaci antigenu mezi T-lymfocyty a antigen prezentujícími buňkami a může způsobit chyby (2). Vzniklé změny v imunitním systému vedou ke zvýšenému riziku onemocnění. Geny, které kódují hydroxylázy podléhající se na vzniku aktivní formy vitaminu D, podléhají polymorfismu. Genetická mutace rs10741657 se vztahem k CYP2R1 je spojena s vyššími hladinami vitaminu D. Pokud je navíc přítomna u HLA DRB1*1501 negativních jedinců, předpokládá se snížené riziko rozvoje RS (3, 4).

Genovému polymorfismu podléhá i vazebné místo pro vitamin D (VDR), u polymorfismu rs1544410 VDR genu se předpokládá souvislost s RS. Dle Simon a kol. je protektivní efekt vitaminu D na rozvoj RS u tohoto typu polymorfismu nejvýraznější (5).

Endogenní syntéza vitaminu D, exogenní příjem a jeho rizika a jeho vztah k imunitnímu systému

Cholekalciferol vzniká v kůži fotolýzou pod vlivem UV záření o vlnové délce 290–320 nm z prekursoru 7-dihydrocholesterolu. Produkt fotolýzy je pak v játrech hydroxylován enzymem kódovaným genem CYP2R1 za vzniku 25-hydroxyvitaminu D₃ (25(OH)D) (3). Druhá fáze hydroxylace pak probíhá v ledvinách prostřednictvím 1 α -hydroxylázy, kódované genem CYP27B1, za vzniku biologicky aktivní formy 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ (1,25(OH)₂D). Vitamin D inhibuje proliferaci T-lymfocytů, snižuje expresi prozánětlivých cytokinů (zejména interleukinu 2 (IL-2), interleukinu 17 (IL-17) a interferonu γ (INF γ)) a aktivuje T-lymfocyty (3, 4). Na in vitro modelech se ukázalo, že nejvyšší přítomnost VDR mají z buněk imunitního systému CD8 lymfocyty (6). CD4

lymfocyty a monocyty mají exprimován VDR v menší míře (7).

Na celkové množství vitamínu v organismu má vliv jak sluneční záření, tak dietní příjem. Po přibližně patnáctiminutové celotělové expozici slunečnímu záření příslušné vlnové délky odpovídá vlastní produkce vitamínu D asi 10 000 IU. Jak uvádí ve své práci Holick a kol., příjem vitamínu D v běžné stravě je značně deficitní (11, 12). Stav zásob vitamínu D lépe než 1,25(OH)2D3 s krátkým poločasem (cca 4 hodiny) reflektuje 25(OH)D vzhledem ke svému dlouhému biologickému poločasu (20–60 dní).

Ve dvou velkých studiích – Health a Health Study II – byl hodnocen dietní příjem vitamínu D se vztahem k RS. Závěry těchto studií podporují protektivní efekt vitamínu D (8).

Podání vyšší dávky cholekalciferolu je pro nemocné výhodné, deficit vitamínu D již v těhotenství a následně v období dospívání je jedním ze základních rizikových faktorů pro rozvoj onemocnění roztroušenou sklerózou (9).

Z výše uvedeného vyplývá relevantní vztah aktivní formy vitamínu D a imunitní odpovědi, a tedy i k onemocnění RS. Do jaké míry může být tento vztah kauzální, je předmětem současného výzkumu.

Další problematikou je, vedle samotného efektu vitamínu D, stanovení jeho hladiny v organismu. Hladinu 25(OH)D je možné stanovit imunochemicky či za použití metody kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) (10). V současnosti je zlatým standardem LC-MS/MS (11). Optimální hladina 25(OH)D je mezi 60 a 200 nmol/l, závažný deficit pak představuje pokles pod 25 nmol/l (1).

Organismus běžně po expozici slunečnímu záření může vyprodukovat až 10 000 IU vitamínu D, jak bylo výše uvedeno. Právě od tohoto faktu se odvíjí testování vyšších terapeutických dávek. Aktivní forma vitamínu D zasahuje do kalcio-fosfátové homeostázy.

Výsledky provedených studií

Možný vztah vitamínu D a RS se sledoval nejdříve v experimentálním modelu. Nadějně se jeví výsledky u experimentální alergické encefalopatie. V experimentálním modelu pro RS se ukázal pozitivní vliv podávání vitamínu D (6, 13).

Na základě získaných poznatků se další výzkum zaměřil na asociaci aktivity choroby s deficitem vitamínu D v organismu. Sezónní kolísání gadolinium-pozitivních lézí potvrzených magnetickou rezonancí v souvislosti s vyšší sérovou hladinou 25(OH)D zmiňuje ve své práci Kimball a kol. (14, 15).

Studie BENEFIT se snažila zjistit, zda se nízká hladina 25(OH)D objevuje jako důsledek onemocnění, či zda je prediktivním faktorem směrem k aktivitě choroby. Výsledky tohoto prospektivního sledování ukazují, že hladina 25(OH)D v době klinicky izolovaného syndromu silně predikuje aktivitu choroby v následujících čtyřech letech. Pacienti se sérovou hladinou 25(OH)D \geq 50 nmol/l měli čtyřikrát menší změny aktivity RS, resp. míru disability vyjádřenou ve škále Expanded Disability Status Scale (EDSS) než ti s hladinou pod 50 nmol/l (9).

Část výzkumných prací je věnována vitamínu D jako add-on terapii k základní léčbě interferonem β . V menší studii provedené Golanem a spolupracovníky byla kombinace interferonu β a vitamínu D zvolena právě proto, že aktivní forma vitamínu D zasahuje ve zvířecích modelech do tvorby interleukinů, které zodpovídají za flu-like syndrom, tedy jeden z nejčastějších nežádoucích účinků při základní léčbě interferonem β . Výsledky práce nepotvrzují jednoznačně hypotézu z modelů zvířecích. Změny hladin IL-17 byly hodnoceny po třech měsících komedikace vitamínem D. Produkce IL-17 byla ve skupině, které byla podávána vyšší dávka vitamínu D, velmi heterogenní (16).

Fitzgerald a kol. sledovali asociaci hladin vitamínu D, aktivity a progresu RS u pacientů na

terapii interferonem β 1b. Výsledky studie naznačují, že hladina 25(OH)D 50 nmol/l může být pro pacienty s relaps remitentní formou roztroušené sklerózy vzhledem k progresi onemocnění příliš nízká (17). Kimball a kol. ve své studii z roku 2007 využili eskalačních dávek v rozmezí od 700 μ g do 7 000 μ g týdně, tzn. 28 000 IU až 280 000 IU týdně při současném podávání 1 200 mg kalcia. Při podání vyšších dávek cholekalciferolu je možné počítat s postupným navyšováním hladiny 25(OH)D o 0,7 nmol/l při podání 1 μ g cholekalciferolu denně (14, 15). Bylo zjištěno, že do hladin zásobní formy 25(OH)D 440 nmol/l je možné považovat podávání vitamínu D za bezpečné, u pacientů nebyla pozorována hyperkalcémie ani hyperkalciurie.

Závěr

Studie ukázaly, že nedostatek vitamínu D v období těhotenství a dospívání představuje jeden ze základních rizikových faktorů spojených s rozvojem RS (8). Vzhledem k obecným dietním zvyklostem naší populace je v našich podmínkách obtížné dosáhnout optimálních hladin bez medikamentózní suplementace, z hlediska bezpečnosti je vhodné nejdříve stanovit hladinu zásobní formy vitamínu D. Optimální hladina 25(OH)D se pohybuje mezi 60–200 nmol/l, pro pacienty se jeví výhodněji suplementace na horní hranici normy. K substituci je používán cholekalciferol, jeho vliv na vzestup hladin zásobní formy 25(OH)D je rychlejší než při použití ergokalciferolu, vitamínu D2. Dávka 100 IU, tedy 2,5 μ g cholekalciferolu denně, může zvýšit hladinu zásobní formy o 2,5 nmol/l po dvou až třech měsících (18, 19). Ošetřující lékař by měl být pacientem informován nejen o všech léčivech, jež užívá, ale i o doplňcích stravy. Vzhledem k tomu, že v našich podmínkách je suplementace vitamínem D kontrolovaná a vzestup zásobních hladin je pozvolný, je případné navýšení kalcémie snadno odhalitelné, a tudíž i korigovatelné.

LITERATURA

1. Vachová M. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. Postgraduální medicína [online]. 2012; 2012(9): 36–42 [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/post-graduální-medicína/symptomatická-lečba-roztroušené-sklerózy-467515>.
2. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. Genome Research [online]. 2010; 20(10): 1352–1360 [cit. 2016-03-11]. DOI: 10.1101/gr.107920.110. ISSN 10889051. Dostupné z: <http://genome.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/gr.107920.110>.

3. Michalík J, Čierny D, Lehotský J, Kurča E. Vybrané biologické a biochemické markery sclerosis multiplex. Neurologie pro praxi. 2014; 15(2): 68–70.
4. Křížová L, Kollár B, Čarnická Z. Genetické a environmentální faktory zapojené do patogenézy sklerózy multiplex. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2013; 76(4): 430–437.
5. Simon KC, Munger KL, Yang X, Ascherio A. Polymorphisms in vitamin D metabolism related genes and risk of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis [online]. 2010; 16(2): 133–138 [cit. 2016-03-28]. DOI: 10.1177/1352458509355069.

- ISSN 13524585. Dostupné z: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458509355069>.
6. Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H. Therapeutic Potential of Vitamin D for Multiple Sclerosis. Current Medicinal Chemistry. 2008; 15(5): 499–505.
7. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nature Reviews Immunology [online]. 2008; 8(9): 685–698 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1038/nri2378. ISBN 10.1038/nri2378. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2378>.

8. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D in take and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* [online]. 2004 Jan; 62(1): 60–65 [cit. 2016-03-11]. Dostupné z: [www. http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.328.9213&rep=rep1&type=pdf](http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.328.9213&rep=rep1&type=pdf).
9. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology* [online]. 2014; 71(3): 306–314 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. ISSN 21686157. Dostupné z: <http://nlk.summon.serialssolutions.com>.
10. Friedecký B, Vávrová J. Současný stav stanovení vitamínu D v séru in *Klin. Biochem. Metab.*, 20(41), 2012; No. 3, 174–117.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world wide problem with health. *Am J Clin Nutr* [online]. 2008; 87(suppl.), 1080S– 1086S [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/>.
12. Holick MF. Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Drugs Aging* [online]. 2007; 24(12): 1017–1029 [cit. 2016-03-10]. Dostupné z: www.medvik.cz.
13. Becklund BR, Severson KS, Vang SV, Deluca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2010; 107(14): 6418–6423 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1073/pnas.1001119107. ISSN 00278424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1001119107>.
14. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* [online]. 2007; 86(3): 645–651 [cit. 2016-02-26]. Dostupné z: <http://ajcn.nutrition.org/content/86/3/645.full.pdf+html>.
15. Vieth R, Kimball SM, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutrition Journal* [online]. 2004; 3(1): 8–18 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1186/1475-2891-3-8. ISSN 14752891. Dostupné z: <http://www.nutritionj.com/content/3/1/8>.
16. Golan D, Halhal B, Glass-Marmor L, et al. Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. *BMC Neurology* [online]. 2013; 13(1): 60- [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1186/1471-2377-13-60. ISSN 14712377. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/60>.
17. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurology* [online]. 2015; 72(12): 1458–65 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2742. ISSN 21686157. Dostupné z: <http://nlk.summon.serialssolutions.com/>.
18. Munger KL, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2011; 17(12): 1405–1411 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1177/1352458511425366. ISSN 13524585. Dostupné z: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458511425366>.
19. Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, Giovannucci E, Spiegelmann D, Ascherio A. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2011; 258(3): 479–485 [cit. 2016-03-28]. DOI: 10.1007/s00415-010-5783-1. ISSN 03405354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-010-5783-1>.