Vitamin D a roztroušená skleróza

MUDr. Eva Krasulová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Roztroušená skleróza (RS) představuje závažné autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které typicky postihuje mladé osoby v produktivním věku. Etiologie onemocnění není zcela přesně známa, nicméně negativní vliv nízké hladiny vitamínu D v séru na rozvoj i průběh onemocnění je dnes již nepochybný. Významný nedostatek vitamínu D se v naší zeměpisné šířce přitom týká zhruba dvou třetin populace. Článek shrnuje současné poznatky o vitamínu D ve vztahu k RS včetně doporučení k vhodné suplementaci tohoto vitamínu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, vitamin D, deficit, suplementace, doporučení.

Vitamin D and multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) represents severe autoimmune disease of the central nervous system, typically afflicting young people in productive age. Disease etiology is not exactly known, however negative impact of low vitamin D serum level on disease onset and progression is undoubted so far. Moreover significant vitamin D deficit is a problem of two thirds of population in our latitude. The article summarizes up-to-date knowledge about vitamin D and its connection with MS including supplementary recommendation.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D, deficit, supplementation, recommendation.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) představuje nejčastější autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) v našich zeměpisných šířkách s prevalencí asi 170/100 000 obyvatel (Vachová, 2010). K rozvoji prvních příznaků choroby dochází typicky mezi 20. až 40. rokem věku a toto onemocnění i přes stále se rozšiřující možnosti včasné diagnostiky a moderní léčby zůstává nejčastější neurologickou příčinou invalidity mladých osob.

Etiologie RS stejně jako jiných autoimunitních onemocnění stále není přesně známa. Nepochybný je určitý genetický vliv (genetická výbava jedince), a to v kombinaci s působením faktorů zevního prostředí. Zde kromě klasických, již prokázaných negativních civilizačních faktorů, jako je např. kouření (Backhaus et al., 2016), je již několik desítek let připisován vliv na rozvoj a průběh roztroušené sklerózy také nedostatku vitamínu D.

Vitamin D je v tucích rozpustný vitamin a steroidní hormon, který vyniká mezi ostatními vitaminy svým zásadním vlivem na metabolismus vápníku, a tím vlastně na všechny základní buněčné děje v organismu (Krejssek et al., 2016). Vitamin D získáváme především z kůže přeměnou 7-dehydrocholesterolu v keratinocytech na cholekalciferol (VD3) pod vlivem ultrafialového záření (80 %). Rozsah této přeměny je přímo úměrný intenzitě expozice ultrafialovému záření a nepřímý úměrný stupni pigmentace kůže. Menší příjem (20 %) pak pochází ze stravy – rybí tuk/játra, vaječný žloutek, mléčný tuk – ve formě ergokalciferolu (VD2) i cholekalciferolu (VD3). K tomu, aby byl vitamin D následně biologicky aktivní, je zapotřebí jeho dvojnásobná hydroxylace. Jedna na pozici C25 v játrech (enzymem vitamin D-25-hydroxylázou) a jedna na pozici C1α v ledvinách (enzymem 1α-hydroxylázou). Takto

vzniklý lipofilní aktivní vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (= kalcitriol) proniká snadno membránami buněk, váže se na své receptory v cytoplasmě a v podobě komplexu vitamin-receptor ovlivňuje v jádrech buněk přepis genetické informace na stovkách genů (Murray et al., 1993). Celkem vitamin D takto působí až na 3 % celého lidského genomu (Caprio et al., 2016).

Nejlépe známou funkcí vitamínu D je zajištění rovnováhy metabolismu již uvedeného vápníku, kde vitamin D podporuje vstřebávání vápníku ve střevě, a nedostatečná sérová hladina vitamínu D naopak vede ke zvýšené resorpci a zisku vápníku z kostí (dlouhodobě vedoucí ke křivici resp. osteomalacii v dospělosti). Z jiných oblastí medicíny byl vitamin D využíván ještě před érou antibiotik v léčbě tuberkulózy (Hayes, 1948) a postupně se začalo rozšiřovat poznání o vlivu vitamínu D také na řadu dalších imunitních dějů v lidském organismu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Krasulová, Ph.D., eva.krasulova@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Karlovo nám. 32, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(3): 174–178
Článek přijat redakcí: 26. 4. 2017
Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2017

Vitamin D a roztroušená skleróza

První zmínka o souvislosti mezi délkou celkové roční a zimní expozice slunečnímu záření a výskytem onemocnění RS pochází již z 60. let minulého století (Acheson et al., 1960). Posléze byl tento vztah blíže popsán pomocí odpovídajícího gradientu výskytu RS v návaznosti na zeměpisnou šířku (Lindstedt, 1991) s výrazně vyšším výskytem onemocnění na severní polokouli. V 90. letech bylo publikováno několik prací zabývajících se vlivem expozice slunečnímu záření na imunitní systém v souvislosti s rozvojem RS (inhibice antigen-prezentujících buněk kůže, snížení prozánětlivé aktivity melatoninu a uvolňování leukotrienů). V této souvislosti byl dále blíže zkoumán imunologický vliv samotného ultrafialového záření a ve finále se již výzkum soustředil cíleně na účinky vitaminu D (Compston et al., 2006).

RS je dnes považována za dominantně specifickou imunitou způsobené onemocnění s účastí jak buněčné, T-lymfocyty zprostředkované imunity, tak protilátkové B-buněčné imunity. Nelze opomenout ani podíl imunity přirozené (nespecifické). Ta je intenzivně zkoumána pro svou neoddělitelnou spolupráci s T- i B-lymfocyty a také pro své bohaté zastoupení v imunitním systému střeva, který zřejmě ve vztahu k autoimunitním kontaktům s potravinovými antigeny hraje zásadní a dosud opomíjenou roli.

Vitamin D snižuje proliferaci a diferenciaci B-lymfocytů a vede k jejich programované smrti – apoptóze. V subpopulaci T-lymfocytů vitamin D vede k preferenčnímu vývoji tolerogenních T-regulačních buněk a naopak nižší proliferaci prozánětlivých Th1- a Th17-lymfocytů. V rámci přirozené imunity pak vitamin D tlumí produkci prozánětlivých cytokinů makrofágy, čímž vším má zjednodušeně řečeno protizánětlivý resp. protiautoimunitní efekt (Krejssek et al., 2016).

Pokud dnes zadáme do vyhledávače databáze odborných publikací PubMed (www.pubmed.com) spojení pojmů „vitamin D“ a „roztroušená skleróza“, obdržíme téměř 1 100 odkazů. Ty se zabývají od genetické úrovně (polymorfizmy v receptoru vitaminu D), přes vliv sérové hladiny vitaminu D na rozvoj a prognózu RS, až po klinické studie s podáváním vitaminu D u RS jako léčiva.

Genetika

Gen pro receptor vitaminu D byl studován jako tzv. kandidátní gen pro roztroušenou sklerózu (polymorfizmy *TaqI*, *BsmI*, *Apal* a *FokI*). Podle

meta-analýzy (3 300 pacientů a 3 194 kontrol celkem ze 13 provedených studií) byl prokázán významný vztah mezi rizikem rozvoje RS a homozygotní konstitucí v polymorfismech *Apal* a *FokI* (Tizaoui et al., 2015). V nám blízké slovenské populaci bylo na skupině 270 pacientů s RS (oproti 303 zdravých kontrolám) prokázáno, že homozygoti pro polymorfizmus *BsmI* mají nižší riziko rozvoje RS (Čierny et al., 2016).

Sérová hladina vitaminu D – obecně

Za základní ukazatel stavu vitaminu D v lidském organismu je považována sérová hladina celkového 25-hydroxy-vitaminu D (25(OH)D – zahrnuje VD2 a VD3), který má dlouhý cirkulující poločas 2–3 týdny.

Po celém světě byla provedena řada studií s měřením sérové hladiny tohoto vitaminu, nicméně pro obrovskou variabilitu (doba a místo odběru, výběr laboratorní metodiky) nastal problém s interpretací výsledků a stanovením normy. V r. 2010 byl z tohoto důvodu Národním institutem zdraví (NIH) v USA spuštěn „Program pro standardizaci vitaminu D“. Doporučená metoda vyšetření dnes zahrnuje separátní stanovení hladiny ergokalciferolu (VD2) a cholekalciferolu (VD3) pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (Stepman et al., 2011). Celková koncentrace 25(OH)D je udávána buď v jednotkách ng/ml nebo nmol/l (přepočet: ng/ml $\times$ 2,5 = nmol/l).

Další rozporuplnosti nastaly v otázkách, jaká je optimální hladina vitaminu D v séru, jaký je správný denní příjem vitaminu D, a zda a jaká rizika existují z předávkování vitaminem D. Pro obecně zdravou populaci se zaměřením především na normální kostní metabolismus je udávána optimální hladina vitaminu D 50–125 nmol/l (Caprio et al., 2016). Oproti tomu americká endokrinnologická společnost, která pohlíží na vitamin D i s ohledem na epidemiologické studie u autoimunitního diabetu mellitu I. typu, doporučuje vyšší optimální hladinu až od 75 nmol/l a horní hranici nestanovuje (Holick et al., 2011).

Sérová hladina vitaminu D – vztah k roztroušené skleróze

V dánské studii z r. 2016 bylo vyšetřeno na celkovou hladinu vitaminu D 521 vzorků krve pacientů s RS, které jim byly odebrány a uchovány

jíž v novorozeném věku (Dánská novorozenecká screeningová biobanka). Tyto vzorky byly porovnány s 972 vzorky pohlavím a věkem odpovídajících zdravých dětí. Nízká hladina 25(OH)D u novorozenců byla spojena s vyšším rizikem rozvoje RS. Riziko bylo nejvyšší u novorozenců s nejnižšími hladinami vitaminu D (<20,7 nmol/l) a naopak nejnižší u novorozenců s hladinou vitaminu D $\geq$ 48,9 nmol/l. Poměr šance rozvoje RS (odds ratio) mezi novorozenci s nejvyšší a naopak nejnižší hladinou vitaminu D byl 0,53, což činí nízkou hladinu vitaminu D jasným rizikovým faktorem pro budoucí rozvoj RS (Nielsen et al., 2017).

Ve velké multietnické skupině těhotných žen (7 256) a jejich novorozených dětí (5 023) v Nizozemí bylo navíc zjištěno, že 26 % matek a 46 % novorozenců má velmi nízkou hladinu vitaminu D v séru (<25 nmol/l), což při výše uvedeném riziku rozvoje RS představuje důležitou informaci pro případná dietní opatření (Vinkhuyzen et al., 2015).

Vitamin D má protektivní vliv nejen ve vztahu k rozvoji RS, ale pravděpodobně také k její prognóze. Vyšší hladina celkového vitaminu 25(OH)D v séru předpovídá nižší aktivitu RS a pomalejší progresi (Ascherio et al., 2014). V citované práci tohoto kolektivu byly v rámci studie BENEFIT (pacienti s klinicky izolovaným syndromem léčení časné po stanovení diagnózy či odložené po dvou letech od stanovení diagnózy interferonem beta) měřeny hladiny celkového vitaminu D v séru. Zvýšení sérové hladiny vitaminu D v průměru o 50 nmol/l v prvních 12 měsících sledování bylo spojeno s 57% snížením počtu nových aktivních lézí na magnetické rezonanci ($p < 0,001$), 57% snížením počtu relapsů ($p = 0,03$), 25% snížením ročního nárůstu T2-vážených lézí na magnetické rezonanci ($p < 0,001$) a 0,41 % nižším ročním nárůstem mozkové atrofie ($p = 0,07$) v průběhu pětiletého sledování. Navíc hladiny vitaminu D $\geq$ 50 nmol/l v prvním roce sledování byly spojeny s nižším stupněm invalidity v následujících čtyřech letech.

Obdobný pozitivní vliv na snížení počtu relapsů po suplementaci vitaminu D byl pozorován také ve skupině pacientů s RS léčených lékem druhé volby natalizumabem (Laursen et al., 2016).

Podávání vitaminu D u roztroušené sklerózy – léčba nebo suplementace?

Běžně dostupný preparát Vigantol® obsahuje 500 IU cholekalciferolu (VD3) v jedné kapce.

Tab. 1. Doporučení k suplementaci vitamínu D

	Doporučená denní dávka vitamínu D (IU)	Denní dávka preparátu Vigantol® (počet kapek)	Optimální hladina vitamínu D v séru nmol/l (ng/l)	Maximální bezpečná denní dávka (IU)
kojenec (0–1 rok)	400	1	>50 (20)	1 000
dítě 1–9 let	600	1–2	>50 (20)	2 000
9–17 let	600–1 000	2	>50 (20)	4 000
≥ 18 let	2 000–3 000	4–6	75–125 (30–50)	není přesně stanoveno
gravidní	4 000	8	100–125 (40–50)	není přesně stanoveno

Caprio et al., 2016; Grossman et al., 2017; Faridar et al., 2012; Wagner et al., 2017

Sérovou hladinu vitamínu D lze zvýšit zhruba o 2,5 nmol/l podáváním 100 IU vitamínu D denně, nicméně výsledná hladina závisí samozřejmě na vstupní koncentraci vitamínu v séru, míře ultrafialového záření i příjmu vitamínu D stravou.

Studie s vysokodávkovaným vitaminem D (6 000–10 000 IU denně) byly zaměřeny na bezpečnost a vliv na aktivitu RS. Podle metaanalýzy z roku 2013 (James et al., 2013) nemělo podávání vysokých dávek vitamínu D statisticky významný vliv na počet relapsů, nicméně kvalitně naplánované, randomizované, placebem kontrolované studie jsou nyní teprve v běhu, a výsledky budou k dispozici během nejbližších let (studie EVIDIMS – NCT01440062, VID4MS – NCT00644904 a další). Rozhodně v současné době tedy nelze doporučit nově diagnostikovaným pacientům pouze podávání vysokých dávek vitamínu D jako ověřenou a dostatečně účinnou léčbu v porovnání se standardními moderními biologickými léky.

Stran bezpečnosti je nutné při podávání vysokých dávek vitamínu D zmínit riziko hyperkalcémie a hyperkalciurie s urolitiázou. Hladinu kalcia je při tomto podávání nutno monitorovat a dbát na zvýšenou opatrnost u pacientů se známou diagnózou urolitiázy, renální insuficience či u pacientů současně léčených thiazidovými diuretiky.

V běžné klinické praxi se ovšem nyní setkáváme především se suplementací nižšími dávkami vitamínu D. Ve s námi porovnatelné polské

populaci bylo vyšetřeno na hladinu vitamínu D v období zima–jaro roku 2014 celkem 5 775 dobrovolníků (Płudowski et al., 2016). Průměrná hladina vitamínu D byla pouze 45±24 nmol/l, přičemž 66 % vyšetřované populace mělo hodnotu pod 50 nmol/l, 24 % mělo suboptimální hodnotu mezi 50–75 nmol/l, a pouze 9 % vyšetřovaných osob mělo hodnoty v uspokojivém rozmezí 75–125 nmol/l.

Z tohoto pozorování lze obhájit v našich zeměpisných šířkách suplementaci vitaminem D bez předchozí znalosti hladiny vitamínu D v séru konkrétního pacienta s RS, pakliže předpokládáme, že více než 90 % populace nemá dostatečnou protektivní hladinu vůči autoimunitním chorobám. Dávka pokrývající tuto běžnou udržovací suplementaci vitamínu D představuje 2 000–3 000 IU denně (cca 5 kapek Vigantolu® denně).

Na druhou stranu přesná znalost hladiny vitamínu D před zahájením suplementace umožní odhalit pacienty skutečně deficitní (<50 nmol/l), u kterých by mělo podávání vitamínu D začít dávkami 50 000 IU týdně po dobu dvou měsíců, teprve pak následovaných standardním podáváním 2 000–3 000 IU denně (Faridar et al., 2012).

Uvedená doporučení jsou zcela bezpečná pro osoby starší devíti let (Caprio et al., 2016).

U dětí je standardně Evropskou pediatrikou akademií (Grossman et al., 2017) doporučován příjem 400 IU vitamínu D v prvním roce života (1 kapka Vigantolu®) a dále od druhého roku věku 600 IU denně až do dospělosti (1–2 kapky

Vigantolu®). Za bezpečnou je přitom považována u kojence denní dávka 1 000 IU a u dítěte 1–10 let denní dávka 2 000 IU.

V průběhu gravidity (zejména co nejdříve v prvním trimestru) by měla být hladina vitamínu D v séru matky alespoň 100 nmol/l, což je preventivní hladina ve vztahu k preeklampsii matky a rozvoji astmatu u dítěte. K jejímu dosažení je zapotřebí příjem alespoň 4 000 IU vitamínu D denně, což je zároveň dávka ověřená na tisících těhotných žen jako bezpečná (Wagner et al., 2017). Uvedená doporučení shrnuje tabulka 1.

Vitamin D se doporučuje podávat po obědě či večeři z důvodu závislosti na vstřebávání tuků, ve kterých je vitamin D rozpustný. Kojencům se podává nejlépe na lžičce mléka nebo kaše. Nedoporučuje se přidávat kapky do většího množství stravy, neboť není zaručeno podání plné dávky.

Závěr

Vitamin D je velmi důležitým vitaminem v lidském organismu nejen pro metabolismus vápníku potažmo kostí, ale také pro řadu imunologických dějů, čímž napomáhá jak v obraně proti infekcím, tak ke zvýšení míry autotolerance a prevenci autoimunitních onemocnění. V našich zeměpisných šířkách je běžný deficit vitamínu D. Správná suplementace nikoliv pouze v prvním roce života ve vztahu ke křivici, nýbrž po celé dětství, v období dospělosti i gravidity je proto velmi důležitá.

LITERATURA

1. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatrica Scand Suppl* 1960; 35: 132–147.
2. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014; 71: 306–314.
3. Backhaus I, Mannonci A, Lemmens PH, La Torre G. Smoking as a risk factor for developing Multiple Sclerosis: a meta-analysis of observational studies. *Clin Ter*. 2016; 167: 82–92.

4. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* 2017; 22: 27–41.
5. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Fourth Edition. Elsevier 2006: 110.
6. Čierny D, Michalik J, Škereňová M, Kantorová E, Sivák S, Javor J, Kurča E, Dobrota D, Lehotský J. Apal, Bsm1 and Taq1 VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks. *Neurol Res* 2016; 38: 678–684.
7. Faridar A, Eskandari G, Sahraian MA, Minagar A, Azimi A. Vitamin D and multiple sclerosis: a critical review and re-

- commendations on treatment. *Acta Neurol Belg* 2012; 112: 327–333.
8. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017 Apr 12. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
9. Hayes DS. Calciferol in tuberculosis. *Br Med J* 1948; 1: 808.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.

11. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler* 2013; 19: 1571–1579.
12. Krejssek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon 2016: 364–365 s.
13. Laursen JH, Søndergaard HB, Sørensen PS, Sellebjerg F, Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 169–173.
14. Lindstedt M. Multiple sclerosis – is research on the wrong track? *Med Hypotheses* 1991; 34: 69–72.
15. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harperova biochemie*. East Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1993: 545–546 s.
16. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyar M, Jørgensen KT, Lundqvist M, Simonsen J, Jess T, Cohen A, Stenager E, Ascherio A. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology* 2017; 88: 44–51.
17. Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 530–539.
18. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011; 57: 441–448.
19. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 243–252.
20. Vachová M. Nová epidemiologická data u RS v ČR. Sborník abstrakt – 6. Olomoucké neuroimunologické symposium 2010: 36.
21. Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, Blanken LM, Kruithof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 161–167.
22. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Feb 18. doi: 10.1007/s11154-017-9414-3.