

Význam vitamínu D u pacientov so sclerosis multiplex

MUDr. Daniela Čopíková-Cudráková

I. neurologická klinika LF UK a UNB Nemocnica Staré Mesto Bratislava

Úvod

Vitamín D bol objavený v roku 1922 v rybom oleji a v tukoch a svoje označenie D získal preto, že bol v poradí štvrtým objaveným vitamínom.¹

1

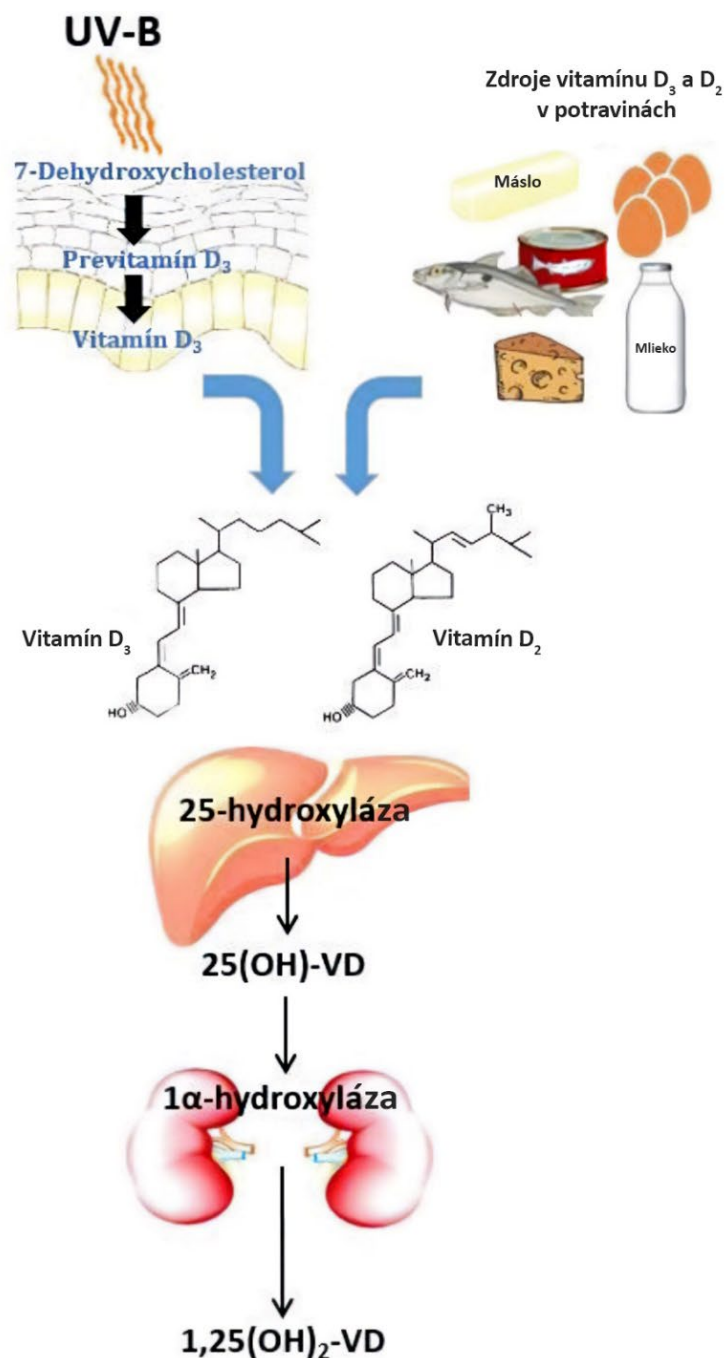


Vitamín D patrí medzi vitamíny rozpustné v tukoch. Označuje skupinu metabolitov rastlinného (vitamín D₂ – ergokalciferol) a živočíšneho pôvodu (vitamín D₃ – cholekalciferol). Hlavným zdrojom vitamínu D₃ u ľudí je jeho endogénna tvorba v koži vplyvom slnečného žiarenia (UV – B). Pôsobením UV žiarenia na 7-dehydrocholesterol prítomný v koži vzniká vitamín D₃. Ten je hydroxylovaný v pečeni na 25-hydroxychole-

kalciferol (kalcidiol) a v obličkách za vzniku biologicky aktívnej formy vitamínu D – 1,25-di-hydroxy-cholecalciferolu (kalcitriol).²

Potravou získavame len cca 10 % dennej potreby. Medzi potraviny, ktoré sú prirodzeným zdrojom vitamínu D, patria napr. olejovité ryby, pečeň, mäso či vaječný žltok.² (*Obr. 1*)

Obrázok 1.: Metabolizmus vitamínu D (upravené podľa 13)



Tabuľka 1.: Obsah vitamínu D vo vybraných potravinách (Upravené podľa 2)

Potravina	Obsah vitamínu D (IU/100g)
Tresčia pečeň	10 000
Sardinky	1 500
Losos	220 – 440
Syr ementál	120
Hydinová pečeň	50 – 65
Vajcia	28
Kravske mlieko	0,3 – 54
Materske mlieko	0 – 10
Špenát	0,2

Funkcia vitamínu D

3

Aktívna forma vitamínu D pôsobí cestou receptora pre vitamín D (VDR) v jadre bunky viacerých cieľových orgánov. Po naviazaní sa na receptor moduluje génovú transkripciu cieľových oblastí genómu. Jeho účinky sú známe predovšetkým v oblasti udržiavania homeostázy vápnika a fosfátov, čím ovplyvňuje kostný metabolizmus, rast a rozvoj kostry, funkciu svalov. Zúčastňuje sa aj na procesoch diferenciácie a proliferácie tkanív, je významným imunomodulátorom.^{3,4}

Vitamín D zvyšuje absorpciu vápnika a fosforu v čreve a v menšej miere stimuluje aj reabsorpciu vápnika v obličkách. Spoločne s parathormónom, kalcitonínom a nadobličkovými hormónmi tak prispieva k udržaniu minerálnej rovnováhy medzi vápnikom a fosforom v telesných tekutinách a tkanivách.^{3,5}

Vitamín D má tiež nespochybniteľný účinok na imunitný systém a jeho deficit úzko súvisí so zvýšeným rizikom autoimunitných ochorení.⁴

Pôsobí ako modulátor funkcie makrofágov, B- a T-lymfocytov. Moduluje syntézu cytokínov a imunoglobulínov. Na rozdiel od obličiek je hydroxylácia kalcidiolu na úrovni imunitného systému závislá od parathormónu a kalcémie iba minimálne.³

Pri imunologických vyšetreniach sa zistilo, že pacienti s nízkou hladinou vitamínu D v krvi majú znížený počet buniek imunitného systému a sú častejšie chorí a unavení.⁶

Vitamín D je tiež schopný regulovať rast a apoptózu malígnych buniek a blokovat angiogénu v nádore, a tým pôsobiť antikarcinogénne.⁶

Nedávna retrospektívna štúdia zistila vysoký deficit vitamínu D (72 %) u starších pacientov (> 65 rokov), ktorý bol sprevádzaný nízkymi hodnotami HDL-cholesterolu a vyššími hodnotami glykozylovaného hemoglobínu, čo podporuje hypotézu pozitívneho vplyvu suplementácie vitamínom D pri kontrole hladín cholesterolu a pri diabete. Nedostatočná koncentrácia vitamínu D je vysoko pravdepodobná u ľudí trpiacich súčasne dvomi a viac z ďalších ochorení, ako je osteoporóza, depresia, chronický únavový syndróm, chronická bolesť.⁶

V súčasnosti je deficitom vitamínu D v Európe a v USA ohrozených 30 – 50 % populácie.³

4

Vyšetrenie hladiny vitamínu D

Za najspoľahlivejší ukazovateľ dostatku, resp. deficitu vitamínu D sa považuje sérová koncentrácia 25(OH) vitamínu D – kalcidiolu.⁶

Stanovenie aktívnej formy vitamínu D (1,25(OH)₂ vitamínu D) sa robí len pri nefropatiách, inak sa neodporúča pre krátky polčas rozpadu – cca 4 – 6 hod.³

Zlatým štandardom je metóda LC-MS/MS (*Liquid chromatography-mass spectrometry*), ale pre jej ekonomickú, prístrojovú a personálnu náročnosť sa bežnejšie používajú imunochemické metódy.

Hladiny kalcidiolu sú ovplyvnené zemepisnou šírkou, pigmentáciou, vekom a tiež používaním ochranných faktorov proti UV žiareniu. Jedna dávka slnečného žiarenia do začervenania pokožky predstavuje tvorbu 10 000 až 25 000 IU vitamínu D. Slnečná

ochrana s faktorom (SPF) 8 a viac zablokuje UV lúče a redukuje produkciu vitamínu D v koži až o 97 %. Počiatočné opaľovanie v trvaní 10 – 15 min. bez použitia opaľovacieho faktora vytvorí dostatok vitamínu D. Potom by sa mal ihneď použiť ochranný faktor 15 a viac, aby bola pokožka chránená. Takéto opaľovanie, ktoré zahŕňa tvár, ruky, dlane alebo chrbát najmenej dvakrát do týždňa, zabezpečí dostatok vitamínu D. Zásoba vitamínu D pritom stačí na 2 – 4 mesiace.^{3,7}

Tabuľka 2.: Referenčné hodnoty kalcidiolu v sére (hodnoty v ug/l)

Deficit	< 20
Nedostatočná koncentrácia	21 – 29
Dostatočná koncentrácia	30 – 44
Vysoká koncentrácia	> 60

Zdroj: MEDIREX, 2019. Dostupné: <https://www.medirex.sk/en/lekar/detail-parametra/407>

5

Existujú však faktory, ktoré limitujú využitie UV B na tvorbu tohto slnečného vitamínu v koži, ako je ročné obdobie, lokalita, časť dňa, smog, vek, obezita.²

Napríklad ľudia žijúci na severnej alebo južnej pologuli (od 40° zemepisnej šírky na sever a na juh) nie sú počas zimných mesiacov vystavení dostatočnému množstvu UV B potrebného na tvorbu vitamínu D.^{3,7}

Nízke hladiny vitamínu D nachádzame napr. u žien s reumatoidnou artritídou, u starých ľudí, vegánov, u ľudí s intoleranciou laktózy, Crohnovou chorobou či celiakiou, u ľudí s tmavším pigmentom a u obéznych ľudí.³

S pribúdajúcim vekom sa znižuje schopnosť organizmu syntetizovať vitamín D expozíciou slnečným žiarením.³

Zaujímavé je, že opálení ľudia alebo ľudia s tmavšou pokožkou prijímajú oveľa menej vitamínu D, pretože ich pigment pôsobí ako filter a prepustí menej slnečných lúčov.

Problém nastáva v období od novembra do februára. Dávka slnečných lúčov v zime nie je dostatočná na to, aby sa v pokožke vyprodukoval dostatok vitamínu D. V zime sa dostáva do tela zväčša iba potravou.^{7, 8}

Odporúčaná denná dávka vitamínu D je 800 IU jednotiek denne. Ustanovená odporúčaná denná dávka by sa nemala presiahnuť. Dávka, ktorá by bola pre pacienta toxická, je > 10 000 IU/deň podávaná dlhšie časové obdobie, spojená s hladinou kalcidiolu > 150 ng/ml. Toxicita vitamínu D býva sprevádzaná hyperkalcémiou, hyperkalciúriou a hyperfosfatémiou.³

Klinické štúdie ukázali, že hladina kalcidiolu v sére sa po požití vitamínu D2 zvýši trikrát menej ako po vitamíne D3. Po vitamíne D2 dochádza po počiatočnom vzostupe k rýchlemu poklesu sérovej hladiny kalcidiolu, zatiaľ čo po vitamíne D3 sa hladina kalcidiolu udrží cca 14 dní. Účinnosť vitamínu D2 je cca o 30 % nižšia.³

⁶ Hypovitaminózu D nachádzame u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, pritom smerom od rovníka k pólom výskyt narastá. Pri nízkej hladine kalcidiolu sa zvyšuje riziko aktivity napr. aj *sclerosis multiplex*.³

Vitamín D a *sclerosis multiplex*

Sclerosis multiplex (SM) patrí medzi autoimunitné a neurodegeneratívne ochorenia centrálného nervového systému (CNS). Typicky postihuje mladých dospelých, najčastejšie medzi 20. – 40. rokom života. V dôsledku autoimunitného zápalu dochádza k demyelinizácii a sekundárne k axonálnej strate, ktoré vedú k mozgovej atrofii. SM je závažné, kauzálne nevyliciteľné ochorenie, ktoré môže viesť k trvalej invalidizácii pacienta.^{9, 10, 11}

Etiológia ochorenia nie je jednoznačná a na rozvoji sa podieľa genetická aj environmentálna zložka. Dôkazom genetickej zložky je familiárna agregácia ochorenia, pričom riziko rozvoja je 10 – 50-krát vyššie u prvostupňových príbuzných ako v bežnej

populácii. Z environmentálnych faktorov sa predpokladá účasť vírusových infekcií, hormonálnych zmien i deficit vitamínu D.^{4, 12}

Patofyziológia ochorenia je vysvetľovaná interakciou CNS a imunitného systému. V počiatocnom období rozvoja sa predpokladá zápalový demyelinizačný proces, ktorý spúšťa kaskádu neurodegeneratívnych zmien.

Vitamín D ako environmentálny faktor (hypovitaminóza D) má vplyv na vznik tohto ochorenia a niekoľko nových výskumov prichádza s výsledkom, že môže ovplyvniť aj priebeh ochorenia.³

K výsledkom výskumov sa pristupuje opatrne a dôvod je prostý. Doteraz nebol objasnený mechanizmus, ktorý by ozrejmil presný účinok vitamínu D na chronické zápalové ochorenie mozgového tkaniva. Nízke hladiny vitamínu D v krvi však výrazne zhoršujú priebeh sklerózy multiplex,

7

Okrem suplementácie vitamínu D vo forme výživových doplnkov si môžu pacienti so *sclerosis multiplex* podporiť imunitu aj stredomorskou diétou a pobytom na slnku – ideálne s nejakou formou cvičenia (beh, prechádzka, bicykel alebo ľahké silové cvičenia).

Netreba však zabúdať ani na starostlivosť o psychické zdravie či na dostatok spánku, ktoré sú nesmierne dôležité na podporu imunitného systému.

Napriek týmto známym faktom však aktuálne na Slovensku nie je indikácia vyšetrenia hladiny vitamínu D v sére neurológom hrazená zdravotnými poisťovňami. Opierame sa tak o výsledky, ktoré máme v rámci imunologických vyšetrení.

Aj v našom SM Centre – v Nemocnici Staré Mesto v Bratislave máme výsledky prakticky z celého Slovenska, z rôznych laboratórií.

Aby sme si mohli urobiť presnejší obraz o hladine vitamínu D u našich pacientov a o klinickom priebehu ich ochorenia – zobrali sme vzorku 40 pacientov – 20 mužov a 20 žien, ktorí mali vyšetrenú hladinu vitamínu D len v bratislavskom laboratóriu Medirex v rokoch: 2020, 2021, 2022, a to v 4.Q.

Naše výsledky

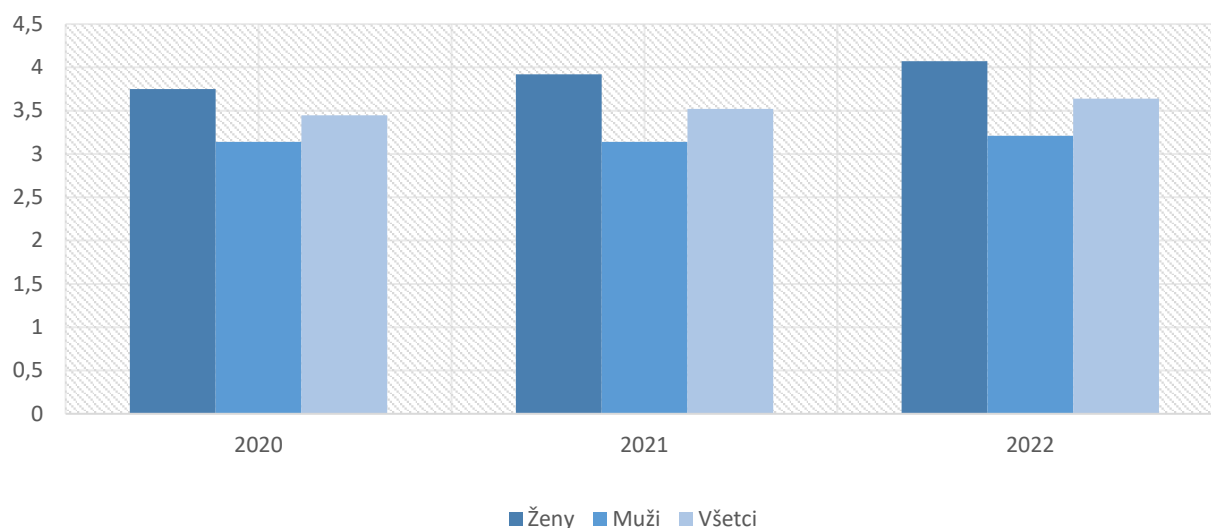
Sledovanú skupinu tvorilo 20 žien s priemerným vekom 50,55 roka a 20 mužov s priemerným vekom 43,95 roka. Vekový priemer v celej skupine bol 47,25 roka. Priemerná dĺžka trvania ochorenia u žien bola 14,85 roka, u mužov 15,85 roka a v celej skupine 15,35 roka.

Tabuľka 2.: Priemerné hodnoty EDSS (expanded disability status scale) v priebehu 3 rokov

Rok	Ženy	Muži	Celá skupina
2020	3,75	3,14	3,45
2021	3,92	3,14	3,52
2022	4,07	3,21	3,64
Priemer za 3 roky	3,91	3,16	3,53

8

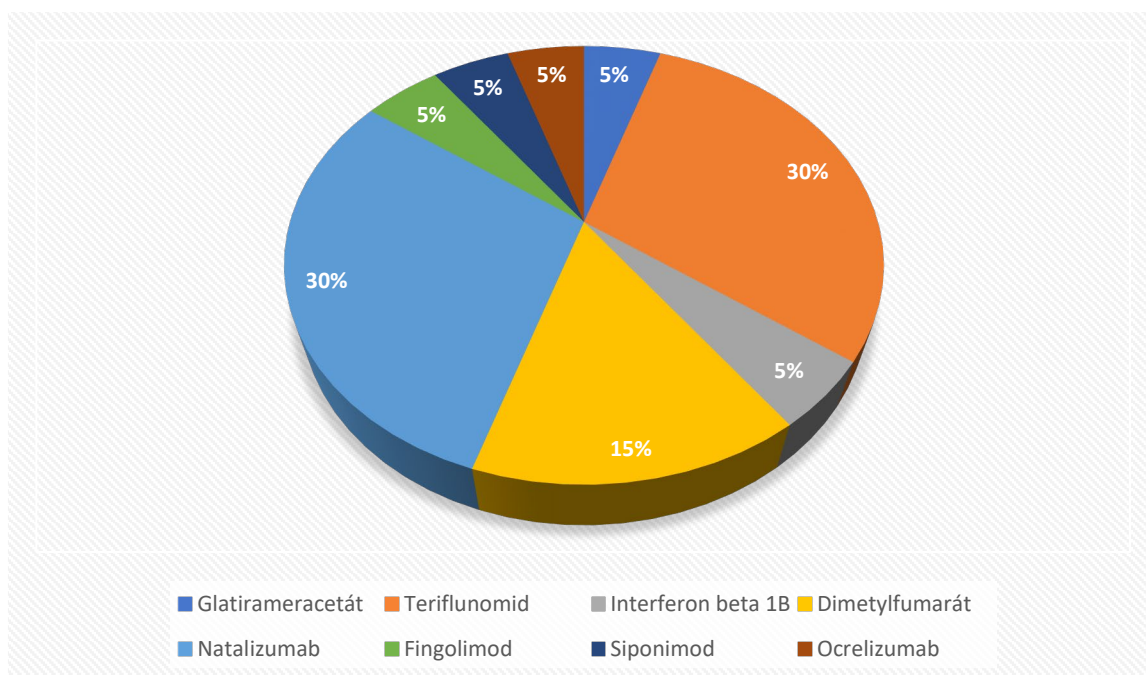
Graf 1.: Priemerné hodnoty EDSS v priebehu 3 rokov



Liečba

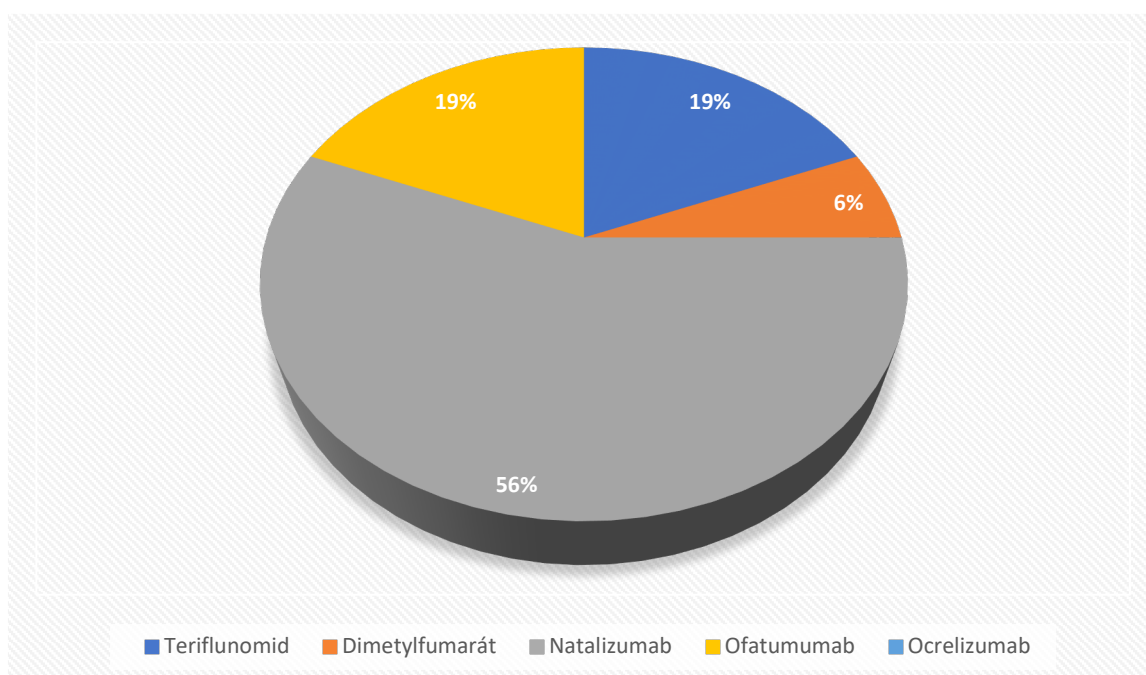
Aktuálna imunomodulačná liečba sledovanej skupiny pacientov je zobrazená pomocou nasledujúcich grafov.

Graf 2.: Aktuálna imunomodulačná liečba u žien

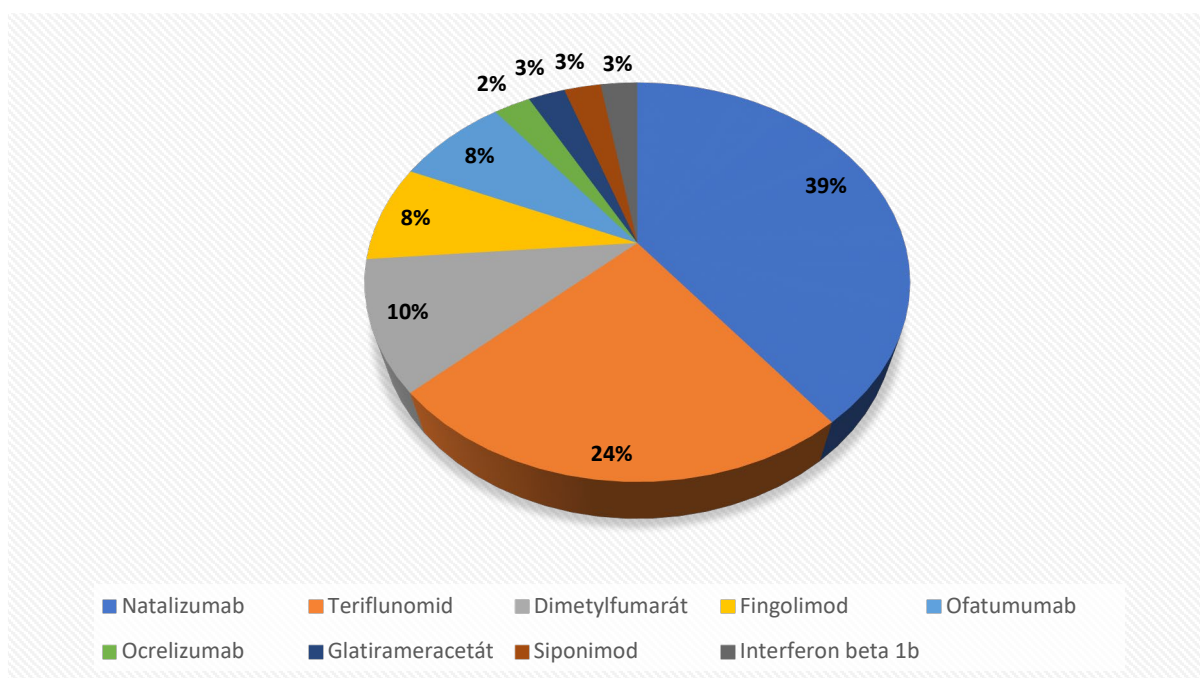


9

Graf 3.: Aktuálna imunomodulačná liečba u mužov



Graf 4.: Aktuálna imunomodulačná liečba u všetkých pacientov



Priemerný počet imunomodulačných liekov s rôznym mechanizmom účinku bol u žien 2,75, u mužov 3,05 a v celej skupine 3.

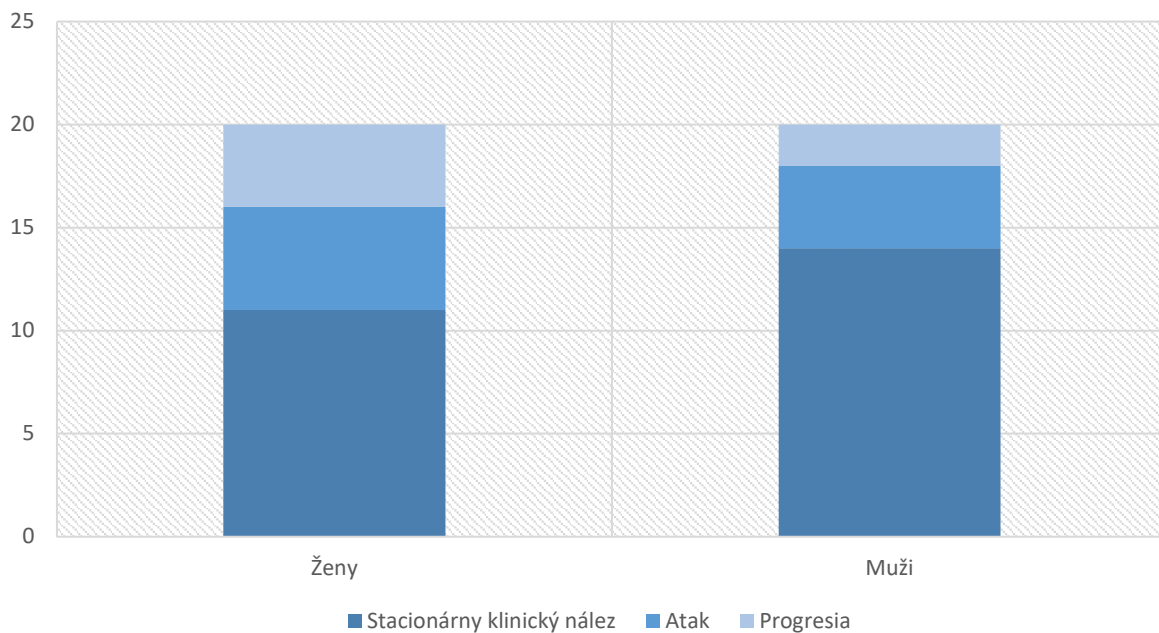
Priebeh ochorenia

Klinický priebeh ochorenia v priebehu sledovaných rokov – 2020 až 2022 bol takýto: stacionárny klinický nález u 11 pacientiek, atak u 5 a progresia v 4 prípadoch. U mužov bol stacionárny klinický obraz u 14, 4 mali atak a progresia bola v 2 prípadoch. Celkovo bol stacionárny klinický nález u 25 pacientov, atak u 9 a v 6 prípadoch bola prítomná progresia.

MR progresia

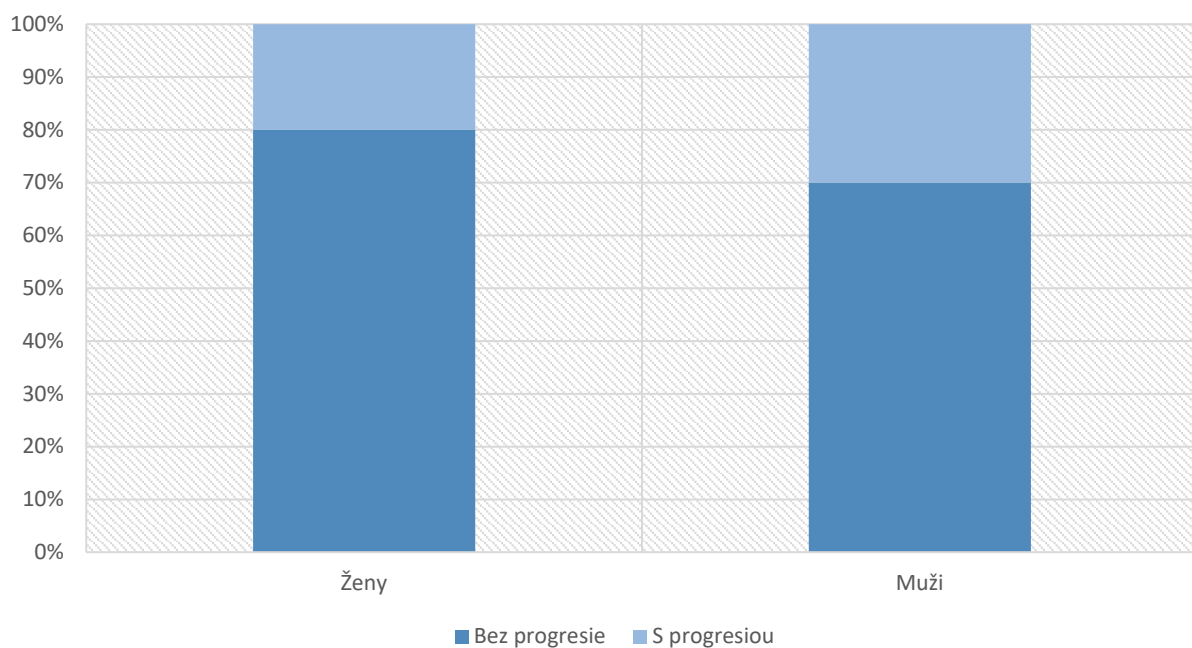
Z pomocných vyšetrení sme vyhodnotili nález na magnetickej rezonancii mozgu v sledovanom období: stacionárny nález bez progresie počtu a veľkosti lézií a bez aktivity bol u 16 pacientiek a s progresiou počtu a aktivitou u 4 pacientiek. U mužov bol stacionárny nález u 14 pacientov a s progresiou a aktivitou u 6 pacientov. Celkovo bol stacionárny nález u 30 pacientov a s progresiou u 10 pacientov.

Graf 5.: Klinický priebeh ochorenia



Nález výraznej atrofie mozgu popísanej na magnetickej rezonancii mozgu bol u 19 žien a 18 mužov. Nález bez atrofie bol u 1 ženy a 2 mužov. Celkovo malo 37 pacientov výraznú atrofiu mozgu a len 3 mali nález bez prítomnej atrofie.

Graf 6: Priebeh ochorenia podľa MR



Hodnoty vitamínu D v sére

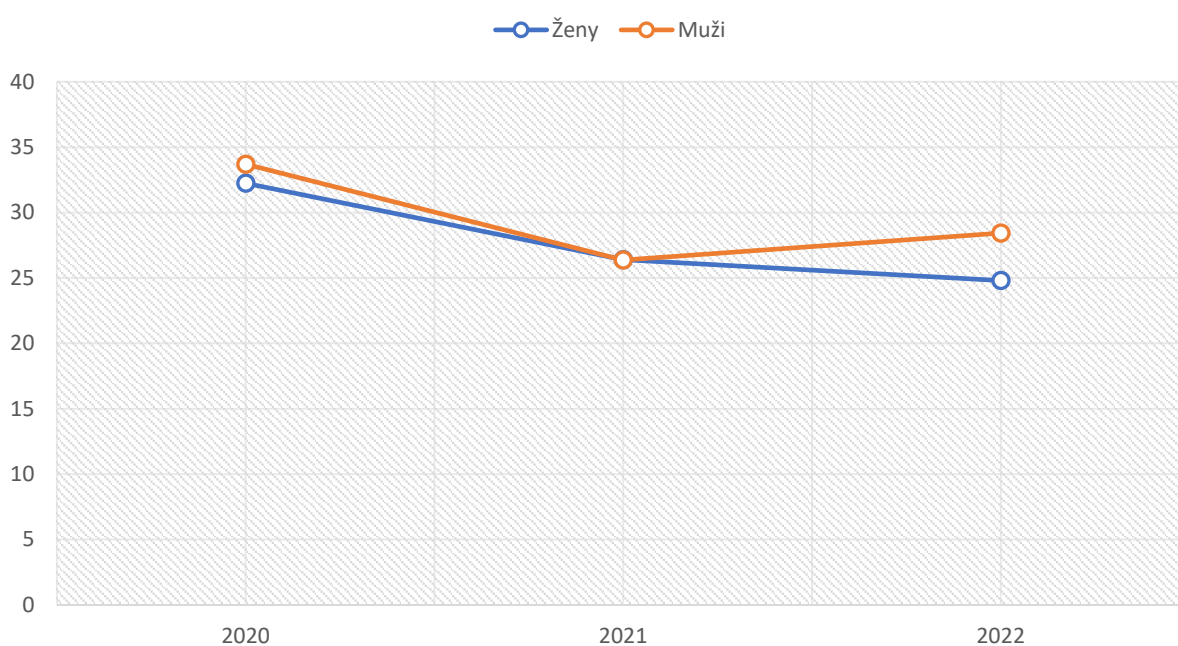
Priemerná hodnota vitamínu D u žien v roku 2020 bola 32,24 ug/l, v roku 2021 26,4 ug/l a v roku 2022 24,8 ug/l. Priemerná hodnota za 3 roky bola **27,8 ug/l** a je hodnotená ako nedostatočná.

Priemerná hodnota vitamínu D u mužov bola v roku 2020 33,7 ug/l, v roku 2021 26,37 ug/l a v roku 2022 28,42 ug/l. Priemerná hodnota za 3 roky bola **29,49 ug/l**, čo je nedostatočná koncentrácia.

Tabuľka 3.: Priemerné hodnoty vitamínu D v priebehu 3 rokov (hodnoty uvedené v ug/l)

Rok	Ženy	Muži
2020	32,24	33,7
2021	26,4	26,37
2022	24,8	28,42
Priemer za 3 roky	27,81	29,49

Graf 7: Priemerné hodnoty vitamínu D (hodnoty uvedené v ug/l)



Diskusia

Aj na našej malej vzorke vidíme, že kým v roku 2020 bola hodnota vitamínu D u oboch pohlaví dostatočná, v nasledujúcich rokoch klesla na nedostatočnú hladinu. Pritom u mužov pozorujeme o niečo lepšie hodnoty.

Predpokladáme, že tento stav je aj výsledkom obmedzenia pohybu, používania rúšok v dôsledku epidemiologickej situácie (COVID-19).

O niečo horšie hodnoty u žien môžu byť práve výsledkom používania vyšších ochranných faktorov proti UV žiareniu. Zhoršenie klinického nálezu však treba hodnotiť komplexnejšie.

Ide len o našu úvahu, ale potvrdením môže byť zhodnotenie výsledkov u tejto skupiny v nasledujúcich rokoch, kde predpokladáme zlepšenie, čo sa týka hodnôt vitamínu D v sére i klinického nálezu.

Záver

Ukazuje sa, že i u takých ochorení, ako je *sclerosis multiplex*, kde nemáme kauzálnu liečbu, môžeme práve komplexným prístupom zahŕňajúcim imunomodulačnú liečbu v kombinácii s primeranou pohybovou aktivitou v interiéri i exteriéri, zdravou výživou a psychickou pohodou dosiahnuť stabilizáciu.

Literatúra

1. JONES, G. 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections* [online]. 2022; 11(4) [cit. 2023-09-05]. ISSN 2049-3614. Dostupné z: doi:10.1530/EC-21-0594
2. FERENCZOVÁ, J. Vitamín D - podávame ho správne? *Pediatrica pre prax*. 2020; 21(6), 238-242. ISSN 1336-8168.
3. BROULÍK, P., BROULÍKOVÁ, K. Vitamín D v praktické medicíne. *Interní medicína pro praxi*. 2013; 15(8-9), 256-260. ISSN 1212-7299.

4. KANTOROVÁ, E. *Sclerosis multiplex*. Martin: JLF UK, 2017. 97 s. ISBN 978-80-8187-029-3.
5. HRDÝ, P., NOVOSAD, P. *Nové poznatky o funkci vitamínu D*. *Praktické lékařství*. 2015; 11(2), 54-57. ISSN 1801-2434.
6. RAČANSKÁ, E. *Vitamín D - hormón, ktorý nám chýba*. *Praktické lekárnictvo*. 2014; 4(2-3), 53-55. ISSN 1338-3132.
7. WACKER, M., HOLICK, M. F. *Sunlight and Vitamin D*. *Dermato-Endocrinology [online]*. 2014; 5(1), 51-108 [cit. 2023-09-10]. ISSN 1938-1980. Dostupné z: doi:10.4161/derm.24494
8. SPIRO, A., BUTTRISS, J. L. *Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in E urope*. *Nutrition Bulletin [online]*. 2014, 39(4), 322-350 [cit. 2023-09-10]. ISSN 1471-9827. Dostupné z: doi:10.1111/nbu.12108
9. HALÚSKOVÁ, S., PAVELEK, Z., VALIŠ, M. *Farmakovigilance nových léčebných přípravků pro roztroušenou sklerózu*. *Farmakoterapeutická revue*. 2019; 4(5): 622-629. ISSN 2533-6878.
10. PETERKA, M. *Nová éra léčby roztroušené sklerózy*. *Neurológia pre prax*. 2019; 20(4): 278-281. ISSN 1335-9592.
11. KRASULOVÁ, E. *Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy ve 21. století*. *Neurológia pre prax*. 2019; 20(4): 270-274. ISSN 1335-9592.
12. LISÝ, Ľ. *5-ročné výsledky liečby okrelizumabom u pacientov s relapsujúcou sclerosis multiplex*. *Neurológia pre prax*. 2019; 20(S3): 2-7. ISSN 1337-4451.
13. *Int. J. Environ. Res. Verejné zdravotníctvo* 2018 , 15 (8), 1773; <https://doi.org/10.3390/ijerph15081773>