

Vitamin D a neurologická onemocnění

J. Polívka¹, J. Polívka jr.², M. Peterka¹, V. Rohan¹, P. Ševčík¹, O. Topolčan³

¹ Neurologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta MUDr. Jiří Polívka, CSc.

² Fakulta aplikovaných věd Západočeské univerzity Plzeň, děkan doc. Ing. František Vávra, CSc.

³ Oddělení nukleární medicíny FN Plzeň, úsek imunoanalýzy, přednosta MUDr. Dagmar Slípková

Předneseno na odborném pracovním setkání Vitamin D (projekt OPVK CZ 1.07/2.3.00/09.0182), konaném dne 22. června 2011 v Plzni a organizovaném LF UK a FN Plzeň ve spolupráci s Českou společností klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně, sekci imunoanalýzy České společnosti nukleární medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Endokrinologickým ústavem Praha

Souhrn: Je podán přehled o vztahu vitaminu D a některých neurologických onemocněních, kde je korelace opakovaně popisována. Nejvíce literárních údajů je z oblasti cerebrovaskulárních nemocí, dále u roztroušené sklerózy a kognitivních poruch. Hypovitaminóza D může souviset s nemocemi přímo, může se uplatňovat u rizikových faktorů nemocí (typicky u mozkových cévních příhod). Hypovitaminóza D se může dále uplatnit u osob s reziduálním funkčním postižením v důsledku neurologické nemoci (poruchy hybnosti, nesoběstačnost) a dále zhoršovat funkční stav v důsledku svalové slabosti, instability a pádů.

Klíčová slova: vitamin D – cerebrovaskulární onemocnění – roztroušená skleróza – kognitivní poruchy

Vitamin D and neurological diseases

Summary: We provide an overview of the association between vitamin D and some neurological diseases where the correlation has repeatedly been described. The majority of literature refers to cerebrovascular diseases, followed by multiple sclerosis and cognitive disorders. Vitamin D hypovitaminosis might be associated with the diseases directly or it might contribute to the disease risk factors (typically in cerebrovascular events). Vitamin D hypovitaminosis may also play a role in patients with residual functional involvement due to a neurological disorder (movement disorders, lack of self-sufficiency) and worsen functional status owing to muscle weakness, instability and falls.

Key words: vitamin D – cerebrovascular disorders – multiple sclerosis – cognitive disorders

Úvod

Vitamin D je označován za prohormon a v poslední době mu je věnována značná pozornost. Základní metabolismus vitaminu D je delší dobu znám stejně jako jeho role v udržování kalciové a fosfatové homeostázy. S rozvojem poznání dějů na buněčné a molekulární úrovni byly objeveny buněčné receptory (VDR) aktivní formy vitaminu D – 1,25-dihydroxyvitaminu D, ve většině tkání: kromě tradičních ledvin, střeva a kostí také v T- a B-lymfocytech, svalech, v buňkách nervového systému i v nádorových buňkách [1,26], v hladkých svalových buňkách cév či v epitelu [12]. Velká pozornost je věnována nedostatku vitaminu D v lidské populaci [15]. Úloha hypovitaminózy D je studována i u řady neurologických onemocnění.

Vitamin D a cerebrovaskulární onemocnění

Cerebrovaskulární onemocnění jsou 3. nejčastější příčinou mortality a nejčastější příčinou dlouhodobé funkční neschopnosti ve vyspělých zemích. V 80 % jde o mozkové ischemie, jejichž nejčastější příčina je aterosklerotická. 20 % iktů je hemoragických. Hypovitaminóza D se podílí na vzniku iktů z několika příčin.

Vztah vitaminu D a arteriální hypertenze byl prokázán několika studiemi týkajícími se geografické variability krevního tlaku [8,35,45] i sezónní variability krevního tlaku dle ročních období u těžce populace [17,48]. Jedná se o inverzní vztah mezi hladinou 25(OH)D a hodnotami krevního tlaku. Arteriální hypertenze je jedním z rozhodujících rizikových faktorů ischemických i hemoragických mozkových cévních příhod [42].

Je prokázána souvislost hypovitaminózy D se vznikem diabetu 2. typu experimentálně u zvířat i u lidí [30]. Je popsáno několik cest, které se v této souvislosti uplatňují [1,29,43]. Metaanalýza prokázala inverzní vztah mezi hladinou 25(OH)D a prevalencí diabetu 2. typu [31]. Diabetes mellitus 2. typu je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy a mozkových cévních příhod [42].

Role zánětu v rozvoji aterosklerotického procesu je dostatečně známa [9,21]. Bylo prokázáno, že suplementace vitaminu D zvyšuje hladinu protizánětlivého cytokinu IL-10 a snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-12 a TNF- α [22,36].

Je sledována role vitaminu D v rozvoji aterosklerózy a jejích subklinických projevů, jako je tloušťka intimy-medie karotické cévní stěny [27]. Byl prokázán jednoznačný inverzní vztah mezi

nízkou hladinou vitaminu D a rozvojem subklinické aterosklerózy [41]. Deficit vitaminu D je považován za významný nezávislý faktor ve vztahu k ateroskleróze [16]. Reis et al prokázali souvislost deficitu vitaminu D a zvýšené hladiny parathormonu s rizikem kardiovaskulárních nemocí včetně mozkových cévních příhod a karotické aterosklerózy [34].

Anderson et al zkoumali prospektivně hladiny vitaminu D v elektronických záznamech více než 41 000 pacientů ve státě Utah [2]. Zjistili normální hladiny (více než 30 ng/ml) u 36,4 % osob, nízké hladiny (16–30 ng/ml) u 46,9 % osob a velmi nízké hladiny (méně než 16 ng/ml) u 16,7 % osob. Nízké a velmi nízké hladiny vitaminu D korelovaly s výskytem mozkových cévních příhod ($p = 0,003$). Obdobně tomu bylo u kardiovaskulárních nemocí a onemocnění periferních tepen. Jejich výskyt byl až dvojnásobně vyšší. Za hlavní mechanismus autor považuje sekundární hyperparatyroidismus [20,46], který se uplatňuje 3 způsoby: zvýšenou inzulinovou rezistencí, predisponující metabolickému syndromu a diabetu, aktivací systému renin-angiotenzin, působící zvyšování krevního tlaku, a stimulací systémového zánětu a zánětlivých změn cévní stěny. Zánětlivé změny cévní stěny a rozvoj aterosklerotických změn v cévní stěně a vztahu k vitaminu D sledovali Brewer et al [4]. Vztah hypovitaminózy D a výskytu mozkových cévních příhod prokázali i jiní autoři [23,25,32]. Hypovitaminóza D má významnou roli i u osob po mozkové cévní příhodě. Osoby s reziduálním postižením zejména hybnosti po iktu jsou méně mobilní, mají vyšší riziko pádů. Jsou ve srovnání s ostatní populací stejných věkových kategorií méně vystaveni slunečnímu záření, mohou mít problémy s výživou. Častěji mají hypovitaminózu D, sníženou kostní denzitu, osteopenii nebo osteoporózu. Carda et al to vysvětlují uplatněním endokrinních faktorů (inhibice sekrece parathormonu) a porušením osy vitamin D-parathormon

v důsledku iktu, nutričními faktory, případně farmakologickými faktory [7]. Hypovitaminóza D způsobuje svalovou slabost zejména kořenového svalstva, instabilitu a pády [3,11]. Osoby s reziduem po mozkové cévní příhodě tak mají zřetelně zesílené riziko pádů, způsobených horší mobilitou a svalovou slabostí. Pády zhoršují dále kvalitu života, působí bolest a v terénu osteopenie a osteoporózy jsou častou příčinou zlomenin, zejména stehenní kosti.

Vitamin D a roztroušená skleróza

Vitamin D patří mezi vysoce zkoumané látky v problematice roztroušené sklerózy (RS). RS je autoimunitní onemocnění, u kterého se uplatňují komplexní interakce mezi genetickou náchylností a faktory zevního prostředí [10]. Vitamin D je dáván do vztahu k RS z toho důvodu, že RS má typické geografické rozložení incidence a prevalence v závislosti na zeměpisné šířce [18]. Čím větší je vzdálenost od rovníku, tím je výskyt RS vyšší [49]. Rovněž je popsána sezónní fluktuace nemoci [50]. Ačkoli příčin může být více, je menší expozice slunečnímu záření a nižší hodnota vitaminu D jednou z těch možných a nabízí plausibilní vysvětlení, zejména v některých oblastech se specifickými populacemi [13]. Deficience vitaminu D se jeví v korelaci s tíží funkčního deficitu, hodnoceného škálou Expanded Disability Status Scale (EDSS) [19]. U pacientů s častějšími atakami byla popsána hladina vitaminu D nižší ve srovnání s pacienty, kteří měli ataky nemoci méně časté [23,24]. Nižší hladiny vitaminu D byly zjištěny i u pacientů s primárně progresivním průběhem onemocnění [37,38,40]. Úskalí tohoto mechanistického přístupu je však v tom, že pacienti s těžším průběhem nemoci jsou méně hybní a soběstační, mají nižší expozici slunečnímu záření než pacienti méně postižení a nižší hladina vitaminu D je důsledkem tohoto stavu [10,13]. Hypovitaminóza D je jednou z možných příčin i z důvodu ovlivnění imunitního systému [14,39]. Vitamin D inhibuje pro-

liferaci T-lymfocytů a indukuje jejich apoptózu, působí na ně imunosupresivním účinkem. Byl prokázán vliv vitaminu D na diferenciaci $CD4^+CD25^{+}$ FoxP3⁺ T buněk, schopných zastavit rozvoj autoimunitní odpovědi. Jakkoli se zdá vliv vitaminu D na vznik a průběh nemoci významný, chybí dostatečně validní data, která by čerpala z validního srovnání homogenních skupin pacientů [44]. Totéž platí i pro dosud proběhlé intervenční studie suplementace vitaminu D. Náhled na úlohu vitaminu D je široký, od velmi rezervovaného přístupu až k charakteru panacea. Ukazuje se, že vitamin D může být jedním z faktorů, podílejících se na vzniku a průběhu nemoci, avšak jeho nižší hladina může být zároveň jejím důsledkem. Zkoumání role vitaminu D je nadále vhodné.

Vitamin D a kognitivní poruchy

Kognitivní poruchy, demence, zejména Alzheimerova nemoc, jsou označovány za epidemii 21. století. Představují mimořádnou zdravotní, sociální i ekonomickou zátěž. Jsou hledány nové strategie včasné diagnostiky a možného ovlivnění progresu degenerativního procesu, vedoucího k nevratné ztrátě neuronů. Receptory vitaminu D jsou zastoupeny v oblastech často postižených Alzheimerovou nemocí, jako je hippocampus a přilehlé struktury. Je popisován pozitivní účinek vitaminu D na kognitivní funkce, způsobený inhibicí syntézy oxidů dusíku, regulací enzymatických dějů v metabolismu glutationu a neurotrofinu a v regulaci buněčného kalcia. Byly zjištěny nižší hladiny vitaminu D u pacientů s kognitivním deficitem ve srovnání s běžnou populací. Rovněž zde však může být hypovitaminóza D i důsledkem nesoběstačnosti, menší mobility a nižší expozice slunečnímu záření a zhoršení nutriční u pacientů s demencí. Vitamin D může u těchto pacientů pomoci ovlivnit komorbidity, které dále zhoršují průběh základní nemoci, jako jsou kardiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci,

záněty, rovněž svalová slabost, pády a zlomeniny [5,6,28,33,47].

Závěr

Působení vitaminu D prolíná celým organismem, tedy i nervovým systémem. Nedostatek vitaminu D se primárně uplatňuje v rozvoji a průběhu některých typů výše uvedených neurologických onemocnění, častěji je jedním z mnoha faktorů a velmi často je zároveň důsledkem těchto nemocí, především zhoršené soběstačnosti a omezení běžného stylu života. Jsou nutné další výzkumy problematiky.

Literatura

- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80–90.
- Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–968.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265–269.
- Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 54–60.
- Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18–26.
- Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 888–895.
- Carda S, Cisari C, Invernizzi M et al. Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatments. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 191–200.
- Cooper R, Rotimi C. Hypertension in populations of West African origin: is there a genetic predisposition? *J Hypertens* 1994; 12: 215–227.
- Corrado E, Rizzo M, Coppola G et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1–11.
- Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146–1160.
- Faridi MM, Aggarwal A. Phenytoin induced vitamin D deficiency presenting as proximal muscle weakness. *Indian Pediatr* 2010; 47: 624–625.
- Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 414–422.
- Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology* 2010; 74: 1905–1910.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 277–300.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
- Kendrick J, Targher G, Smits G et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255–260.
- Kunes J, Tremblay J, Bellavance F et al. Influence of environmental temperature on the blood pressure of hypertensive patients in Montreal. *Am J Hypertens* 1991; 4: 422–426.
- Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol* 1977; 215: 1–26.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D et al. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–1956.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213–220.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174–179.
- Mehta B, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Vitamin D and multiple sclerosis: can vitamin D prevent disease progression? *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 469–471.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.
- Nadir MA, Szejewski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: e5–e12.
- Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542–5548.
- O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L–21L.
- Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N et al. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 539–543.
- Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 182–183.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650–656.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–2029.
- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 243–245.
- Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 202–205.
- Reis JP, von Mühlen D, Michos ED et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 585–590.
- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–156.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754–759.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P et al. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 7–17.
- Smolders J, Menheere P, Kessels A et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1220–1224.
- Smolders J, Thewissen M, Peelen E et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4: e6635.
- Smolders J. Vitamin D and multiple sclerosis: correlation, causality, and controversy. *Autoimmune Dis* 2010; 2011: 629538.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 593–597.
- The European Stroke Organisation (ESO): ESO Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2009.
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93–101.
- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327: 316.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.
- Wallis DE, Penckofer S, Sizemore GW. The "sunshine deficit" and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1476–1485.
- Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 1033–1040.
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267–1274.
- Wüthrich R, Rieder HP. The seasonal incidence of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur Neurol* 1970; 3: 257–264.
- Yildiz M, Tettgenborn B, Putzki N. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13192.

MUDr. Jiří Polívka, CSc.

www.fnplzen.cz

e-mail: polivka@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 24. 10. 2011