

Uloga vitamina D u multiploj sklerozi

Marija Bošnjak Pašić

Odjel za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava, Klinika za neurologiju, KBC-a Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava

SAŽETAK Vitamin D nije samo vitamin već, prema nekim svojstvima, i hormon te ima važnu ulogu u različitim bolestima današnjice, a pretpostavlja se da zbog različitih razloga danas u svijetu prevladava pandemija hipovitaminoze D. Zbog svojeg imunomodulacijskog djelovanja važan je čimbenik u nastanku i liječenju različitih autoimunskih bolesti, a jedna od tih je i multipla skleroza (MS). Više od 10 godina, uz imunomodulacijske, imunosupresivne te imunorekonstitucijske lijekove u liječenju bolesnika s MS-om, poznat je pozitivan učinak u liječenju dodatkom vitamina D. U liječenju bolesnika s MS-om uobičajena je primjena vitamina D od 3000 do 5000 i.j. na dan svakodnevno ili jednostavnije tjedno, u kumulativnoj dozi koja odgovara navedenoj dnevnoj dozi.

KLJUČNE RIJEČI multipla skleroza; vitamin D

Multipla je skleroza (MS) kronična upalna autoimunska demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS), tj. mozga i kralježnične moždine. Razvija se najčešće u mladih osoba, 2 do 3 puta je češća u žena te u područjima sjeverne geografske polutke. Iako je pravi uzrok bolesti nepoznat, međudjelovanje okolišnih i genskih čimbenika vrlo je važno za nastanak bolesti.¹⁻⁵

Bolest ima dvije faze – upalnu, koja dominira u početku te degenerativnu koja se pojavljuje paralelno, ali je u kasnijim stadijima bolesti izraženija od upalne faze.

MS je drugi uzrok invalidnosti mladih osoba, nakon invalidnosti zbog trauma, što posljedično znatno utječe na kvalitetu života oboljelih, sposobnost za školovanje i rad te potrebu za tuđom pomoći. S obzirom na to da demijelinizacijsko oštećenje može zahvatiti različite dijelove SŽS-a, klinički neurološki ispadi mogu biti raznovrsni i ovisi o lokalizaciji oštećenja.

Početak bolesti može biti iznenađen ili postupan. Simptomi bolesti mogu biti vrlo izraženi ili klinički neprepoznatljivi, ne zahtijevajući medicinsku pomoć mjesecima ili godinama.¹⁻⁵ Najčešći inicijalni simptomi MS-a jesu smetnje osjeta, optički neuritis, slabost udova, parestezije, dvoslike, ataksija, vrtoglavica, paroksizmalni napadaji, tegobe mokrenja, Lhermiteov znak, bol, demencija, poremećaji seksualnih funkcija i depresija.

Spektrum kliničkih oblika uključuje relapsno remitirajući (RRMS), sekundarno progresivni (SPMS), primarno progresivni (PPMS) i benigni tijek bolesti.

Najčešći oblik bolesti, u otprilike 85% slučajeva jest RRMS. Karakteriziran je relapsima (egzacerbacijama) bolesti u trajanju najmanje 24 sata, tijekom kojih nastaju novi neurološki ispadi ili se stari pogoršavaju. Slijede ih razdoblja remisije tijekom kojih nastaje djelomični ili potpuni oporavak. Relapsi mogu trajati danima, tjedni-

ma ili mjesecima, a oporavak može biti spor i stupnjeviti ili trenutačan. Između razdoblja napadaja bolesnici su bez simptoma. Dogovoreno je da se remisija koja traje najmanje 30 dana ili više, između dvaju pogoršanja bolesti računa kao prihvaćeno razdoblje za priznavanje novoga relapsa bolesti.

SPMS (85 do 90% neliječenih bolesnika) pojavljuje nakon relapsno remitirajuće faze bolesti akumulacijom neuroloških ispada. U tom obliku bolesti na početku se može pojaviti nekoliko abortivnih relapsa, nakon čega bolest počinje nezaustavljivo napredovati postupnim pogoršanjem neuroloških ispada. SPMS uzrokuje težu kliničku sliku od RRMS-a. Oko 50% bolesnika s RRMS-om tijekom vremena od 15 godina razvit će sliku SPMS-a, a dulje praćenje takvih bolesnika pokazuje da velika većina RRMS-a prelazi u SPMS. Dakle, SPMS je kasniji stadij RRMS-a.

PPMS (10%) karakteriziran je kontinuiranom progresijom bolesti bez relapsa. U usporedbi s RRMS-om spolna razdioba je ravnomjernija, bolest počinje u kasnijoj životnoj dobi (srednja dob oko 40 godina) te se simptomi brže pogoršavaju.

Manji broj bolesnika (oko 5%) može pokazivati pogoršanja slična relapsima i takav se oblik naziva progresivno relapsnim oblikom multiple skleroze – PRMS.

Rani stadiji PRMS-a se ne mogu klinički razlikovati od slike PPMS-a (tj. do prvoga kliničkoga napadaja).

Benigni oblik MS-a može se dijagnosticirati tek nakon 15 godina trajanja bolesti, ako tijekom bolesti nema znatnijih neuroloških ispada.¹⁻⁵

MS I VITAMIN D

Ideja da vitamin D ima ulogu u pojavi MS-a rezultat je istraživanja koja su uočila snažnu korelaciju između

pojave bolesti i geografske širine.⁵ Među varijablama ovisnim o geografskoj širini najveća negativna korelacija utvrđena je za količinu Sunčeve svjetlosti koja je preduvjet za endogenu sintezu vitamina D.

Mjerenja koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvnoj plazmi pokazala su da osobe s MS-om imaju niže prosječne vrijednosti u odnosu na kontrole, što ih čini sklonijima razvoju osteoporoze i prijelomima kostiju. Smanjena razina cirkulirajućeg 25-hidroksivitamina D, također je povezana s bržim prelaskom oboljelih iz faze relapsa i remisije u fazu sekundarne progresije.⁶⁻⁸

Osim količine vitamina D u organizmu, u obzir valja uzeti i njegovu iskoristivost koja ovisi o funkcionalnosti receptora za vitamin D (VDR). Određeni polimorfizmi VDR-gena mogu izmijeniti biološke učinke i metabolizam vitamina D, a neka su istraživanja pokazala da su učestaliji u skupinama oboljelih od MS-a u odnosu na kontrolne skupine.⁶⁻⁸

Demijelinizacija i oštećenje neurona u SŽS-u karakteristični za MS, posljedica su upale izazvane auto-reaktivnim imunskim stanicama.¹⁻⁵

S obzirom na to da određene stanice imunostoga sustava ekspresiraju receptore za vitamin D, smatra se da je upravo regulacija imunostog odgovora mehanizam kojim vitamin D djeluje na pojavu i tijek MS-a.⁹ Do sada je zabilježen učinak 1,25-dihidroksivitamina D na limfocite T, makrofage i dendritičke stanice te limfocite B. Također, umanjuje proizvodnju proupalnih, a pojačava proizvodnju protuupalnih citokina.

Raspoloživi rezultati istraživanja o učinku dodatka vitamina D na MS su obećavajući. Primjena kombinacije vitamina D (5000 i.j.), kalcija i magnezija tijekom jedne do dvije godine prema nekim radovima umanjila je pogoršanje za više od 50% u odnosu na dotadašnju brzinu napredovanja bolesti. Dodatak vitamina D (1000 i.j.) u kombinaciji s kalcijem znatno je povećao razinu 25-hidroksivitamina D i TGF- β 1 u krvi tijekom razdoblja od 6 mjeseci prema dostupnim podatcima.¹⁰⁻¹⁴

OPĆENITO O VITAMINU D

Vitamin D je skupina od pet sekosteroida topljivih u mastima (D1-D5). Od navedenih najznačajniji su vitamin D2 (ergokalciferol) i vitamin D3 (kolekalciferol).^{9,15} Prisutan je u malome broju namirnica kao što su losos, tuna, skuša, bakalar, sirevi, žumanjak, goveđa jetra ... Sintetizira se u koži djelovanjem Sunčeva zračenja (UVB). Aktivni oblik nastaje dvjema hidroksilacijama (u jetri i bubrezima). Utječe na resorpciju kalcija iz crijeva (što je važno za mineralizaciju kostiju, prevenciju hipokalcijemične tetanije) te na rast i remodeliranje kostiju (važno za djelovanje osteoblasta-osteoklasta).

JE LI VITAMIN D - HORMON?

Steroidna struktura i specifična obilježja čine vitamin D više hormonom nego vitaminom. Sintetizira se i djeluje na više lokacija. Ima neuromuskularni i imunomodulatorni učinak, utječe na smanjenje upale. Mnogi geni

koji kodiraju proteine za regulaciju stanične proliferacije, diferencijacije i apoptoze modulirani su dijelom i vitaminom D. Mnoge stanice imaju receptore za vitamin D i neke konvertiraju 25(OH)D (kalcidiol) u aktivan oblik 1,25(OH)₂D (kalcitriol). Koncentracija kalcidiola-25(OH)D najbolji je indikator statusa vitamina D te se ona mjeri iz seruma.^{9,15} Preporučene koncentracije vitamina D u serumu jesu ≥ 75 nmol/L.

U tablici 1. navedene su snižene koncentracije 25-OH D u nmol/L, uz tumačenje što navedena razina znači te adekvatna razina vitamina D u serumu. U situacijama sniženih razina preporučuje se nadoknada. Nadoknada se može uzimati u dnevnim dozama, no komfornije je uzimati nadoknadu u tjednim i najviše mjesečnim intervalima, pazeći da ukupna doza odgovara potrebnoj dnevnoj dozi.^{9,15}

S druge je pak strane moguće imati i povišenu razinu vitamina D u serumu, što je prikazano u tablici 2, gdje su navedene povišene koncentracije 25-OH D u nmol/L uz tumačenje što navedena razina znači, tako da je potreban poseban oprez kod nadoknade te kod primjene vitamina D osobito u starijih osoba (u dobi iznad 70 godina poželjna gornja koncentracija 25-OH D je 125 nmol/L).

I bolesnici s MS-om često uzimaju veće doze vitamina D od preporučenih (npr. Coimbra protokol). Tada je potreban također oprez i nadzor laboratorijskih parametara, poglavito bubrežne funkcije, elektrolita i paratiroidnog hormona. Mogućnost intoksikacije vitaminom D je zanemariva, osobito u slučajevima pridržavanja preporuka.¹⁶⁻¹⁸

PANDEMIJA HIPOVITAMINOZE D

Procjenjuje se da više od milijarde ljudi na svijetu ima niske koncentracije vitamina D, što ima za posljedicu porast učestalosti različitih bolesti te znatan utjecaj na

TABLICA 1. Status vitamina D ovisno o serumskoj koncentraciji 25-OH D

25-OH D (nmol/L)*	Tumačenje
<30 nmol/L	teški manjak vitamina D
<50 nmol/L	manjak (deficit) vitamina D
<75 nmol/L	manjak (insuficijencija) vitamina D
≥ 75 nmol/L	adekvatna razina vitamina D

TABLICA 2. Status vitamina D u slučajevima povišene razine ovisno o serumskoj koncentraciji 25-OH D

25-OH D (nmol/L)*	Tumačenje
Koncentracija viša od 250 nmol/L	Označuje višak vitamina D
Koncentracija viša od 325 nmol/L	Označuje intoksikaciju vitaminom D
Starije osobe (više od 70 godina)	Poželjna koncentracija; 75 do 125 nmol/L

TABLICA 3. Indikacije za primjenu vitamina D (dokazano djelovanje)

- profilaksa i liječenje osteoporoze
- profilaksa i liječenje rahitisa
- nadoknada kombiniranoga manjka vitamina D i kalcija u starijih osoba
- bubrežna osteodistrofija u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, osobito onih na hemodijalizi
- poslijeoperacijski i idiopatski hipoparatiroidizam
- pseudohipoparatiroidizam

TABLICA 4. Vitamin D i druge bolesti (moguće djelovanje)

- kardiovaskularne bolesti, hipertenzija
- maligne bolesti
- *diabetes mellitus*
- gastrointestinalne bolesti
- **autoimunosne bolesti (i MS)**
- bolesti štitnjače
- infektivne bolesti

javno zdravstvo. Mogući razlozi za to su: smanjen boravak na otvorenom, izbjegavanje sunčanja zbog straha od malignih bolesti kože, uporaba zaštitnih krema za sunčanje, neadekvatna prehrana. Aktualna situacija u svijetu zbog pandemije infekcije COVID-om 19, također može zbog restrikcija potencijalno uzrokovati hipovitaminu D. Indikacije za primjenu vitamina D i mogući utjecaj vitamina D na pojedine bolesti prikazani su u tablicama 3 i 4.

U posljednjih dvadesetak godina došlo je do znatnoga napretka u liječenju MS-a. Liječenju je potrebno pristupiti individualno, uzimajući u obzir specifične osobine oboljelih kao i obilježja same bolesti.^{9,15}

Uz indicirano uobičajeno imunomodulacijsko (interferoni β , glatiramer-acetat), imunosupresivno (fingolimod, dimetil-fumarat, teriflunomid, siponimod, natalizumab, okrelizumab) ili imunorekonstitucijsko (kladribin, alemtuzumab) liječenje bolesnika s MS-om, ovisno o tipu i aktivnosti bolesti,¹⁹⁻²² suplementacija vitamina D danas je nužna u svih oboljelih, budući da je dokazan pozitivan učinak vitamina D na MS višegodišnjim kliničkim iskustvom.

Dodatno je važno spomenuti da zbog različitih čimbenika (kao što je npr. smanjena tjelesna aktivnost zbog invalidnosti, česta primjena kortikosteroidne terapije, učestalija bolest u žena ...) oboljeli od MS-a imaju često kao komorbiditet prisutnu i osteoporozu te je i u prevenciji iste nužna primjena vitamina D.⁹

Klinička praksa Referentnoga centra za demijelinizacijske bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske jest primjena vitamina D od 3000 do 5000 i.j. na dan (svakodnevno ili jednostavnije tjedno u kumulativnoj dozi koja odgovara navedenoj dnevnoj dozi) u oboljelih od multiple skleroze, uz redovito praćenje potrebnih laboratorijskih parametara.²³

ZAKLJUČAK

U svrhu adekvatnoga liječenja oboljelih od multiple skleroze (MS) uz uobičajenu terapiju neizostavna je i suplementacija vitamina D zbog dokazanog pozitivnog učinka na demijelinizacijska oštećenja središnjeg živčanog sustava. Preporučljiva dnevna doza je 3000 do 5000 i.j. koja se može primjenjivati svakodnevno ili pak još jednostavnije kumulativno u tjednim ili dvotjednim razmacima.

The role of vitamin D in multiple sclerosis

Marija Bošnjak Pašić

Department of Demyelinating Diseases of the Central Nervous System, Department of Neurology, University Hospital Center Zagreb, Reference Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for Demyelinating Diseases of the Central Nervous System, Zagreb, Croatia

SUMMARY Vitamin D is not only a vitamin but also a hormone, according to some of its features. It has an important role in various contemporary diseases, and it is assumed that a hypovitaminosis D pandemic is worldwide spread nowadays. Due to its immunomodulatory action, vitamin D is an important factor in the development and treatment of various autoimmune diseases, and one of these is multiple sclerosis (MS). In the treatment of patients with MS, a positive effect of vitamin D supplementation has been known for more than 10 years, in addition to immunomodulatory, immunosuppressive, and immunoreconstitutive medication. In the treatment of patients with MS, 3000 – 5000 i. u. of vitamin D is administered daily, or an equivalent cumulative dose weekly.

KEY WORDS multiple sclerosis; vitamin D

LITERATURA

1. Victor M, Ropper AH, Adams RD. Multiple Sclerosis and allied Demyelinating Disease. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed. Mc Graw-Hill Professional. 2020. Chapter 36:954–982.
2. Simon RP, Greenberg DA, Aminoff MJ. Clinical Neurology. 7th ed. Lange/Mc Graw-Hill Professional. 2009.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018 Apr 21;391(10130):1622–36.
4. Milo R, Korczyn AD, Manouchehri N, et al. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. Mult Scler. 2020 Jul;26(8):876–86.
5. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Sep;6(9):1905–22.
6. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
7. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. Nutrients. 2020 Mar;12(3):783.
8. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. JAMA Neurol. 2015 Dec;72(12):1458–65.
9. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić Ž, et al. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućno-

sti. Liječ Vjesn. 2011 Jun;133(5-6):194-204.

10. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, et al. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2019 Dec;33(12):1187-99.

11. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):306-14.

12. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014 Apr;348:g2035.

13. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappah P, Roosta AM, et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018 Jan;10:37-44.

14. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45.

15. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nu-

trient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1656.

16. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Łukaszewicz J, et al. Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep;9:550.

17. Fragoso YD, Adoni T, Damasceno A, et al. Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. *J Neurol Sci*. 2014 Nov;346(1-2):341-2.

18. Feige J, Salmhofer H, Hecker C, et al. Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultrahigh doses in multiple sclerosis: A note of caution. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1326-8.

19. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 May;83(5):565-71.

20. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al.; SO-

LAR Study Group. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. *Neurology*. 2019 Nov;93(20):e1906-e1916.

21. Laursen JH, Søndergaard HB, Sørensen PS, et al. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Nov;10:169-73.

22. AlSharoqi IA, Aljumah M, Bohlega S, et al. Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review. *Neurol Ther*. 2020 Jun;9(1):55-66.

23. Vranešić Bender D, Giljević Z, et al. Guidelines for the prevention, detection and therapy of vitamin D deficiency in adults. *Lijec Vjesn*. 2016 Jun;138(5-6):121-32.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Marija Bošnjak Pašić, dr. med.

Odjel za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanoga sustava, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za demijelinizacijske bolesti središnjega živčanoga sustava
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: marija.bosnjak.pasic@kbc-zagreb.hr

Telefon: +385 1 2388 372