Význam suplementácie D- vitamínu, melatonínu a kyseliny alfa-lipoovej v liečbe SM: Potenciálne terapeutické stratégie

Andrea Bullová [1], František Jurčaga [1],
[1] Univerzitná Nemocnica - Nemocnica sv. Michala a.s.,

V rámci tejto práce sme sa zamerali na preskúmanie korelácie medzi nedostatkom vitamínu D a vývojom sklerózy multiplex. Naše zistenia z literárnej analýzy a prehľadu doterajších výskumov jednoznačne naznačujú silnú koreláciu medzi nedostatkom vitamínu D a rizikom vzniku SM. Tieto výsledky nám dávajú dôležité informácie pre navrhovanie stratégií primárnej a sekundárnej prevencie sklerózy multiplex. Mnohé štúdie naznačujú, že pacienti s SM majú nižšiu kvalitu života (QOL) v dôsledku problémov so spánkom, únavou a depresiou. Melatonín je neurotransmiter uvoľňovaný mozgom prostredníctvom cirkadiánneho rytmu a hrá kľúčovú úlohu v regulácii spánku. Nedávne štúdie ukazujú, že melatonín môže mať neuroprotektívny vplyv a pomáhať pri ochrane nervových buniek pred demyelinizáciou a zápalom, ktoré sú typické pre sklerózu multiplex. Zaujímavé je aj sledovanie vzťahu medzi vitamínom D a hladinou melatonínu v tele. Výsledky štúdie autorov Golan a spol. poukazujú na vzťah medzi vitamínom D a melatonínom. Tieto zistenia naznačujú vzájomný vzťah medzi týmito dvoma dôležitými substanciami, ktorý musíme brať do úvahy pri ich spoločnej suplementácii. Okrem vitamínu D a melatonínu sme tiež preskúmali potenciálnu úlohu kyseliny lipoovej (LA) v liečbe sklerózy multiplex. Kyselina lipoová je endogénny antioxidant, ktorý sa vyskytuje prirodzene v organizme a vo výžive. Niektoré experimenty in vitro ukazujú, že LA má schopnosť prejsť cez hematoencefalickú bariéru a ovplyvňovať životaschopnosť astrocytov. Najdôležitejšími zisteniami in vivo bolo, že suplementácia LA preukázala schopnosť zastaviť zhoršovanie skóre EDSS (Expanded Disability Status Scale) u pacientov s SM a to bez závažných vedľajších nežiadúcich účinkov.

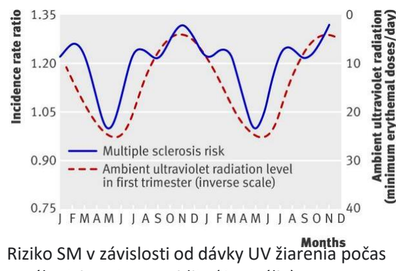
Vitamín D, imunita a SM

- **zvýšené hladiny aktívnej formy vitamínu D3** sú u ľudí bielej rasy asociované so **znížením rizika vzniku SM** (1)
- zvýšený príjem vitamínu D a vyššie hladiny sérového vitamínu D **v priebehu gravidity** sú asociované so **zníženým rizikom vzniku SM u dcér** (2)
- supresívna funkcia regulačných T-lymfocytov, znižuje maturáciu, proliferáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a dendritických buniek, **zabezpečuje rovnováhu medzi Th-1 a Th-2 lymfocytmi v prospech Th-2** (5)
- mozgová biela hmota reaguje na vitamín D a **oligodendrocyty v mozgu a mieche majú receptory na vitamín D** (5)
- moduluje **expresiu rizikovej alely HLA-DRB1*1501** (3)
- Enzým 25- hydroxyláza je syntetizovaný aj v iných tkanivách vrátane mozgu- sú **schopné produkovať aktívnu formu vitamínu D lokálne** (2)
- **expresia značného množstva génov** asociovaných s SM je regulovaná **prostredníctvom vitamínu D** (4)

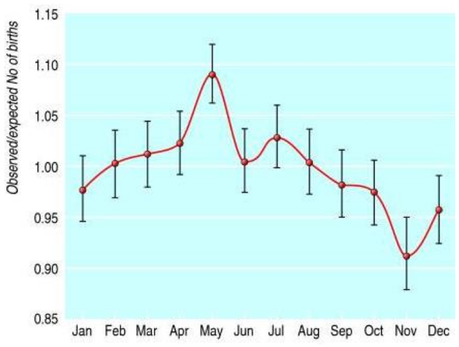
Expozícia UV žiareniu počas gravidity a riziko SM

	Brisbane (Qld) (27.5º S)	Perth (WA) (31.9º S)	Sydney (NSW) (33.9º S)	Adelaide (SA) (34.9º S)	Hobart† (Tas) (42.9º S)
January	24.7	30.4	22.2	28.1	20.4
February	22.3	27.9	21.7	24.5	18.6
March	19.0	18.9	16.2	13.7	12.4
April	12.5	11.8	9.8	9.4	6.5
May	8.6	7.1	5.6	5.2	3.7
June	6.6	4.9	3.9	3.6	1.7
July	7.5	5.4	4.1	3.7	1.6
August	10.4	7.9	6.9	6.3	3.9
September	14.6	12.1	10.4	10.0	7.0
October	18.9	18.8	15.3	15.5	12.0
November	22.7	23.8	19.1	21.5	15.7
December	24.4	29.2	21.9	26.1	18.1

Mesačné priemery denného UV žiarenia v minimálnych erytémových dávkových jednotkách (Austrália)



Riziko SM v závislosti od dávky UV žiarenia počas prvého trimestra gravidity (Austrália)



Riziko SM v závislosti od dávky UV žiarenia počas prvého trimestra gravidity (Škótsko)

- **Austrália:** znížená expozícia ultrafialovému žiareniu počas prvého trimestra gravidity bola asociovaná s neskorším zvýšeným rizikom SM u potomkov (2)
- **Škótsko:** štatisticky menej ľudí s SM sa rodí v novembri a viac ľudí s SM sa rodí v máji (6)

Gény zapojené do metabolizmu vitamínu D

Polymorfizmy v géne pre VDR	Apa-I, Bsm-I, Fok-I, Taq-I	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
Gény zapojené do metabolizmu vitamínu D	*GC*	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
	NADSYN1	nepotvrdená asociácia s rizikom SM
	CYP2R1	štatisticky nesignifikantná asociácia so znížením rizika SM len u HLA-DR15 negatívnych jedincov
	DHCR7	potvrdená asociácia so zvýšením rizika SM
	CYP27B1	potvrdená asociácia so zvýšením rizika SM (determinant insuficiencie vitamínu D)

VDR – vitamín D receptor

- **gén DHCR7** (chr11) kódujúci 7-dehydrocholesterol - asociovaná so signifikantným znížením hladín vitamínu D (7)
- **variant génu CYP27B1 (chr12)** - zmena arginínu za histidín na pozícii 389 vedie k úplnej strate jeho funkcie (kóduje 25-hydroxylázu) (8)
- až 5 mutácií génu CYP27B1 je asociovaných **so zvýšením rizika SM** (8)

Ako suplementovať vitamínu D pre pacientov so sclerosis multiplex?

Jahromi et al. BMC Neurology (2016) 16:76
DOI 10.1186/s12883-016-0586-3
BMC Neurology
DEBATE Open Access

Iranian consensus on use of vitamin D in patients with multiple sclerosis

Soodeh Razeghi Jahromi[1,2], Mohammad Ali Sahraian[1,3*], Mansoureh Togha[3,4], Behnaz Sedighi[5], Vahid Shayegannejad[6], Alireza Nickseresht[7], Shahriar Nafissi[8], Niayesh Mohebbi[9], Nastran Majdinasab[10], Mohsen Foroughipour[11], Masoud Etemadifar[12], Nahid Beladi Moghadam[13], Hormoz Ayramlou[14], Fereshteh Ashtari[6] and Shekoofe Alaie[1]

1. Vyšetrenie hladiny vitamínu D pre všetkých s SM, pri kontrolách aspoň **2x ročne (jar a jeseň)**

2. Doplnenie vitamínu D v prípade hladiny 25(OH)D **nižšej ako 40 ng/ml** (aj pre pacientov s CIS)

3. Veľká počiatočná dávka (napríklad 50 000 IU D týždenne po dobu 8-12 týždňov).

4. Kontrola hladiny **vápnika v sére na začiatku a po suplementácii** (3 mesiace).

5. Udržiavacia liečba **1500-2000 IU denne.**

6. Hladiny vitamínu D v **sére pre príbuzných pacientov s SM v rizikovom veku**, v prípade nedostatku suplementácia a udržiavacia preventívna dávka.

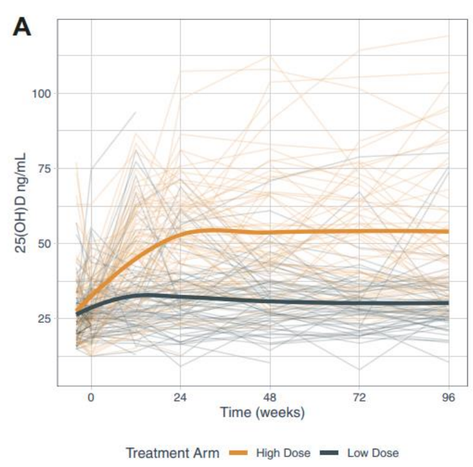
7. Počas **tehotenstva a pred tehotenstvom denná dávku 1500-2000 IU,** pri dosiahnutí hladiny 100ng/ml hradenie zastaviť.

Vysoké dávky vitamínu D v prevencii progresie SM

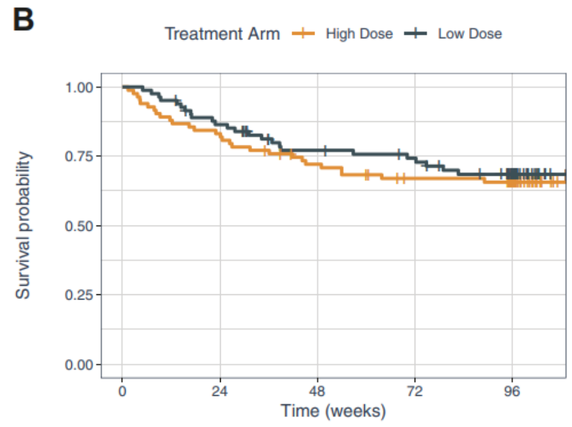
High-dose vitamin D_3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial

Sandra D. Cassard,[a,*] Kathryn C. Fitzgerald,[a] Peiqing Qian,[b] Susan A. Emrich,[a] Christina J. Azevedo,[c] Andrew D. Goodman,[d,g] Elizabeth A. Sugar,[e] Daniel Pelletier,[c,g] Emmanuelle Waubant,[f,g] and Ellen M. Mowry[a,g]

- **VIDAMS** je randomizovaná (fáza 3) dvojito zaslepená,multicentrická, kontrolovaná štúdia, prebehla na 16 neurologických klinikách v USA počas 96 týždňov
- Cieľom tejto štúdie bolo zistiť či vysoká dávka (5 000 IU/deň- HDVD) v porovnaní s nízkou dávkou (600 IU/deň - LDWD) vitamínu D3 ovplyvní progresiu SM (pacienti boli zároveň liečený DMT 1. línie)



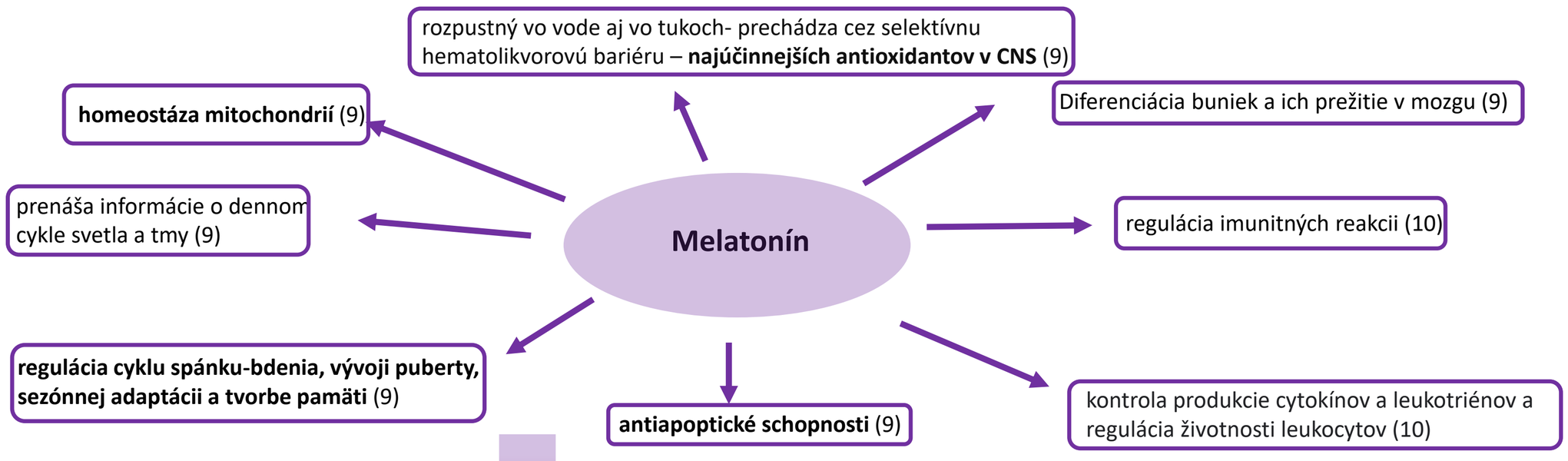
Hladiny vitamínu D v sére u pacientov s HDVD a LDVD.



Riziko relapsu u pacientov SM liečených HDVD a LDVD. Obidve skupiny mali znížená riziko relapsu, avšak bez signifikantného rozdielu medzi jednotlivými skupinami.

- **Záver štúdie preukázal, že HDVD neznižuje riziko klinického relapsu u ľudí s RRMS, z čoho vyplýva, že** predpisovanie vyšších dávok vitamínu D ako prevenciu relapsu RRMS nemusí byť prospešné a je spojené s vyšším rizikom nežiadúcich účinkov vysokých dávok vit. D ako je napríklad nefrolitiáza.

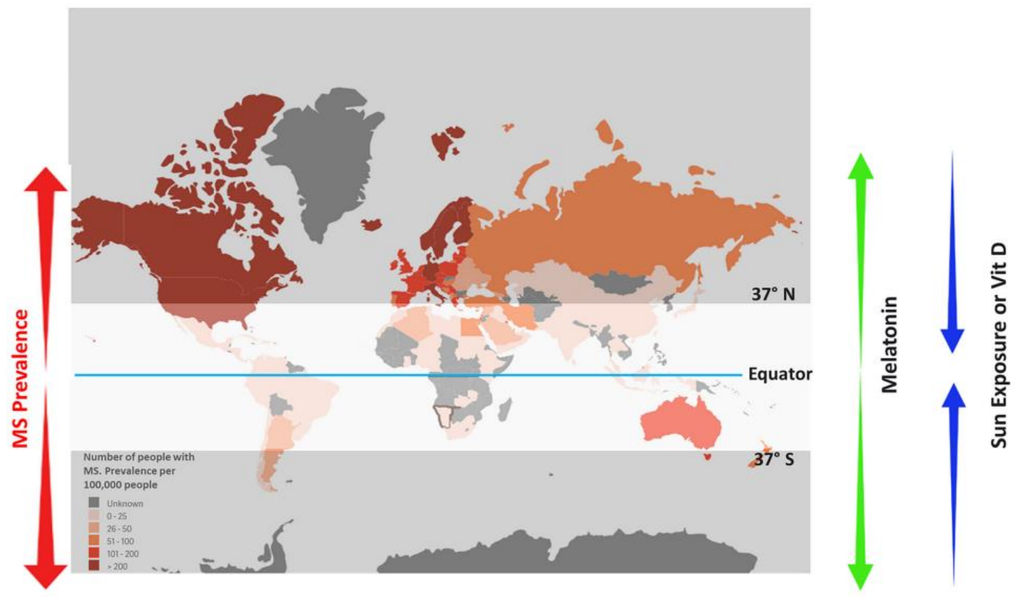
Vitamín D a Melatonín: Dve strany jednej mince



Sclerosis Multiplex a melatonín

- U pacientov s SM bol preukázaný **pokles nočného melatonínu, čo korelovalo so závažnosťou ochorenia a príznakmi, ako sú únava, nespavosť alebo depresia** (10)
- **Hladina melatonínu dosahuje vrchol na jeseň a zime, čo koreluje s klinickou aktivitou ochorenia u pacientov s RRSM najmä počas jarných a letných mesiacov.** (10)
- Melatonín ovplyvňuje funkciu najmä dvoch druhov buniek, ktoré sú dôležité pri progresii SM a to **patogénne T-lymfocyty, ktoré priamo útočia a ,,ničia tkanivo" a regulačné T-lymfocyty, ktoré by mali udržiavať patogénne T-lymfocyty pod kontrolou.**
- **Natalizumab, zvyšuje hladiny melatonínu v sére, čím by sa podiel veľmi dobrého účinku Natalizumabu u týchto pacientov mohol vysvetliť aj stabilizáciou hladín melatonínu** (10)

Vzťah slnečného žiarenia vitamínu D, melatonínu a SM

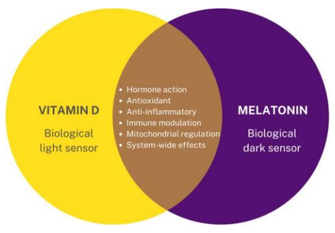


Obrázok vysvetľuje epidemiologickú prevalenciu SM, ktorá koreluje s poklesom UV žiarenia a hladiny vitamínu D a opačným zvýšením hladín melatonínu. Preto sa prevalencia SM zvyšuje presunom od rovníka smerom k pólom.(9)

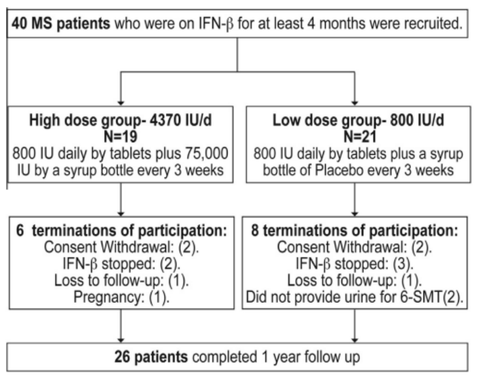
Suplementácia vitamínu D a melatonínu u pacientov s SM

The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis

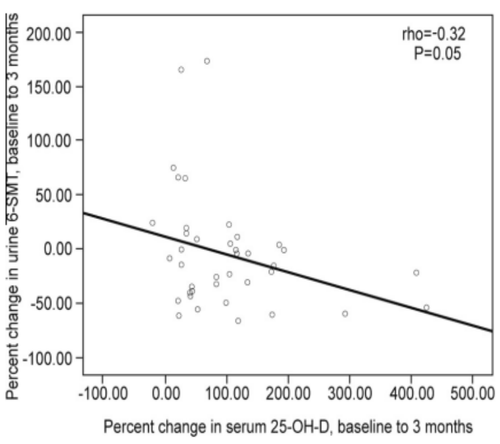
Daniel Golan [a b], Elsebeth Staun-Ram [a], Lea Glass-Marmor [a], Idit Lavi [d], Orit Rozenberg [c], Sara Dishon [a], Mira Barak [c], Sophia Ish-Shalom [e], Ariel Miller [a e]



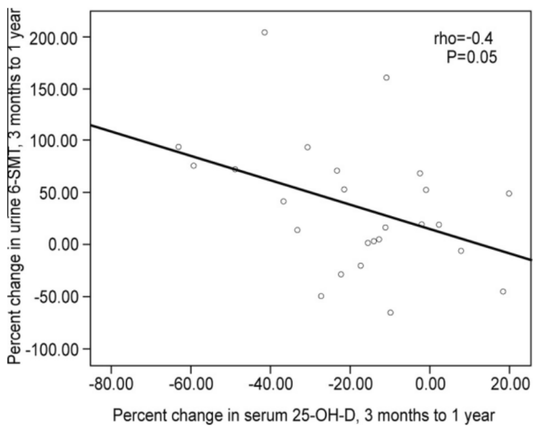
Dizajn štúdie:



- randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia, so 40 pacientmi so SM liečenými IFN-b.
- 21 pacientov užívalo 800 IU vitamínu D3 denne (nízka dávka) a 19 pacientov dostávalo 4 370 IU vitamínu D3 denne (vysoká dávka) počas 1 roka.
- Sérový 25-hydroxy-vitamín-D (25-OH-D) a metabolit melatonínu v nočnom moči, 6-sulfatoxy-melatonín (6-SMT) sa meral na začiatku, 3 mesiace a 1 rok od zahájenia štúdie



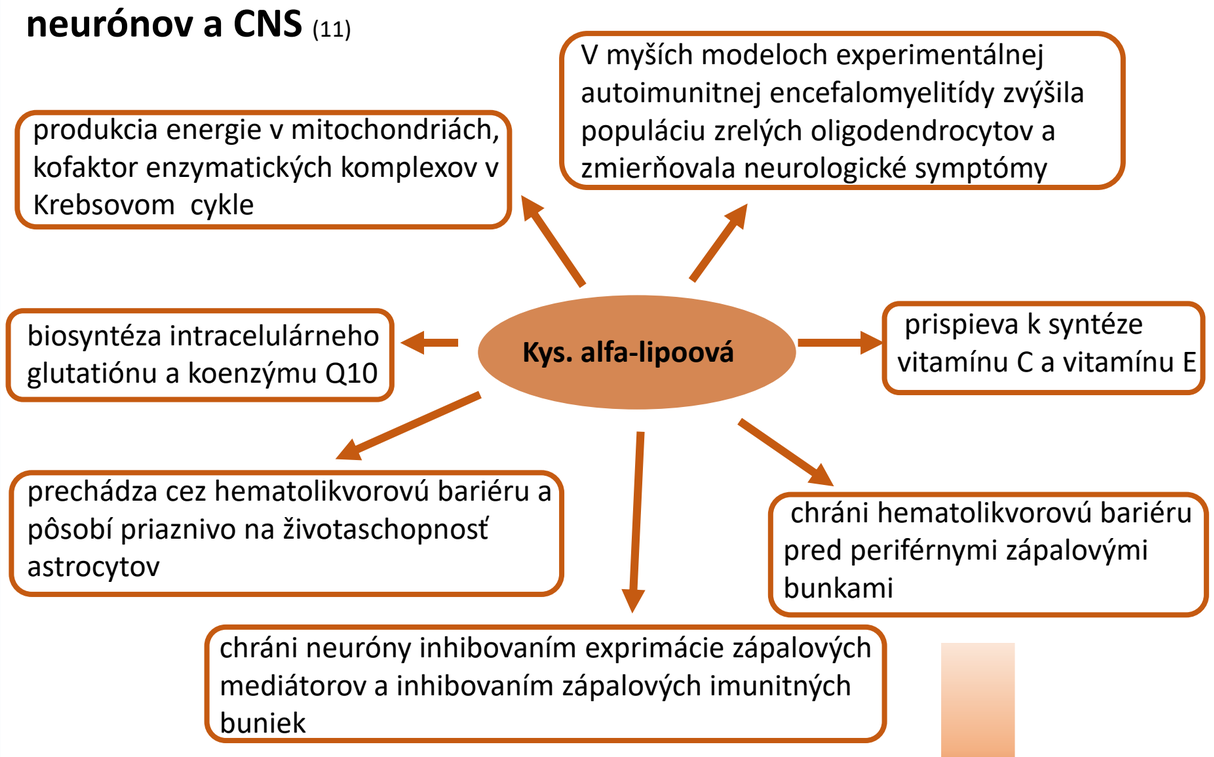
Korelácia medzi zvýšením 25-OH-D v sére a znížením metabolitov melatonínu moči po 3 mesiacoch.

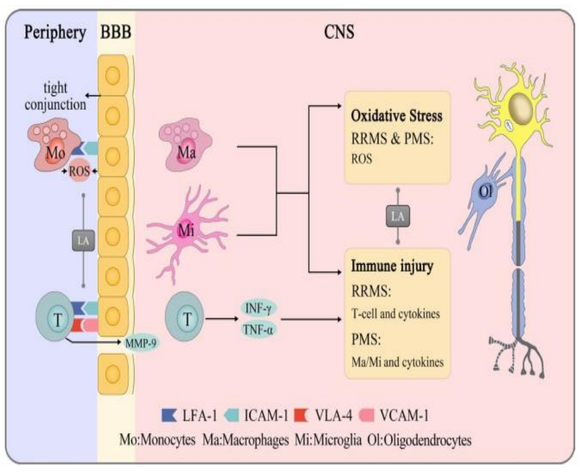


Percentuálne zvýšenie 25-OHD v sére významne koreluje s percentuálnym poklesom 6-SMT v moči aj po 1 roku.

- po trojmesačnej a jednoročnej suplementácii vyskoých dávok vitamínu D sa významne zvýšili sérové hladiny vitamínu D, ale nočná sekrécia melatonínu sa výrazne znížila, čo naznačuje vzájomný vzťah týchto substancii a formuje návod k ich spoločnej suplmentácii.

Kyselina alfa-lipoová ako účinné antioxidačné činidlo, ochranca neurónov a CNS (11)





- kyselina alfa- lipoová **chráni centrálny nervový systém** imunomoduláciou a antioxidáciou
- na periférii LA **zabraňuje prechodu zápalových buniek cez hematoencefalickú bariéru** inhibíciou expresie LFA-1, ICAM-1, VLA 4, VCAM-1 a MMP-9.
- chráni endotelové bunky mozgu
- v CNS **moduluje autoimunitu inhibíciou aktivity T – lymfocytov a mikroglie**
- inhibuje expresiu TNF-α a IFN-γ
- minimalizuje oxidačný stres znížením ROS a NO (11)

Kyselina alfa- lipoová a jej suplementácia u pacientov s SM – prehľad výsledkov klinických štúdii (12)

Zoznam klinikcých štúdii pacietov s SM a kyselinou alfa-lipoovou:

Study	Patients	Illness duration (years ± SD)	LA dosage (orally/day)	Serious adverse events
Yadav et al[33]	12 RRMS 12 PMS	12.5 (1.0–35.0)	1200 mg R/S-LA	NA
Khalili, et al[34]	24 RRMS	5.2 ± 4.9	1200 mg LA	NA
Khalili, et al[35]	46 RRMS	4.9 ± 3.8	1200 mg LA	NA
Spain, et al[36]	51 SPMS	29.4 ± 9.6	1200 mg R/S-LA	2 Gastrointestinal disorders 2 Renal disorders 1 Rash 1 NA
Fiedler et al. 2018 [43]	21 RRMS 16 SPMS 20 HC	NA	1200 mg R/S-LA	NA
Bittner, et al[44]	54 SPMS	30.9 ± 9.3	1200 mg R/S-LA	2 Renal disorders 1 Gastrointestinal disorder 1 Testicular cancer
Salinthone et al[45]	28 MS	NA	1200 mg R-LA, R/S-LA	NA
Loy et al[95]	21 SPMS	25.9 ± 8.9	1200 mg LA	NA
NCT03161028 Recruiting, [97]	118 PMS		1200 mg LA	NA
Cameron, et al[98]	15 SPMS 5 PMS	26.0 ± 10.3	600 mg R-LA 1200mg R/S-LA	None
Yadav, et al[100]	33 MS	4.0 (0.0–6.5)	1200 mg LA 2400 mg LA	3 Nausea 1 Allergic rash
Khalili, et al[106]	52 RRMS	4.9 ± 3.8	1200 mg R/S-LA	NA
Waslo et al[107]	20 MS	NA	LA	NA

Ďalšie klinické štúdie skúmajú či je kyselina lipoová schopná chelátovať ťažké kovy, vrátane železa a medi, čím môže slúžiť ako prevencia pred ukladaním gadolínia používaného ako kontrastná látka pri zobrazovaní pomocou magnetickej rezonancie.

- Kyselina alfa-lipoová (LA) preukázala **zmiešané antioxidačné a protizápalové účinky**
- Po 2 rokoch suplementácie **LA sa zpomalil percentuálny ročný úbytok objemu mozgu**, čo naznačuje, že LA by mohla zabrániť apoptóze a úbytku neurónov.
- **Stabilizovaním hematoencefalickej bariéry môže LA inhibovať progresiu zápalu v CNS**.
- Pri perorálnom podávaní LA počas 2 rokov bolo hlásené len malé množstvo nežiaducich účinkov.
- LA preukazuje silné antioxidačné a protizápalové účinky pri SM, čo z nej robí potenciálneho kandidáta pre dlhodobú terapiu.

Zoznam použitej literatúry:

1. Munger KL, Levin LI, Hollis, BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25–hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006; 296(23): 2832–2838
2. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. Ann Neurol 2011; 70(1): 30–40.
3. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet 2009; 5(2): e1000369.
4.Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell AA. ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. Genome Res 2010; 20(10): 1352–1360.
5. Nové poznatky o funkci vitaminu D Petr Hrdý, Pavel Novosad Osteocentrum, MEDIEKOS Ambulance s.r.o., Zlín,Prakt. lékáren. 2015; 11(2): 54–57
6. Willer CJ, Dyment DA, SadovnickAD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ 2005; 330(7483): 120.
7.Alloza I, Otaegui D, de Lapuente AL, Antigüedad A, Varadé J, Núñez C et al. ANKRD55 and DHCR7 are novel multiple sclerosis risk loci. Genes Immun 2012; 13(3), 253–257
8. Ramagopalan SV, Dyment DA, Cader MZ, Morrison KM, Disanto G, Morahan JM et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. Ann Neurol 2011; 70(6): 881–886.
9. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-infammatory and immunomodulator mechanism of action Ana Muñoz-Jurado1 · Begoña M. Escribano1,2 · Javier Caballero-Villarraso2,3,4 · Alberto Galván2,3 Eduardo Agüera2,5 · Abel Santamaría6 · Isaac Túnez2,3,7 , 5 June 2022
10. Melatonin and vitamin D, two sides of the same coin, better to land on its edge to improve multiple sclerosis Majid Ghareghania , Kazem Zibarab , and Serge Rivesta,1 Edited by Marco Colonna, Washington University in St Louis School of Medicine, St. Louis, MO; received December 13, 2022; accepted February 18, 2023
11. Role of lipoic acid in multiple sclerosis Hongsheng Xie1,2 | Xiufang Yang3 | Yuan Cao1,2 | Xipeng Long1,2 | Huifang Shang4 | Zhiyun Jia1,2
12. Lipoic acid modulates inflammatory responses of monocytes and monocyte-derived macrophages from healthy and relapsing-remitting multiple sclerosis patients Sarah E Fiedler1 , USA 2 Department of Neurology, Oregon Health & Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Rd, Portland