

Neuropsychiatrická onemocnění a vitamin D

Bičíková Marie, Máčová Ludmila, Kalvachová Božena, Stárka Luboslav

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Aktivní forma vitaminu D (1,25(OH)2D; kalcitriol) má receptory rozptýlené po celém těle včetně nervové tkáně a mozku. Také z tohoto důvodu působí jako neuroaktivní steroid – neurosteroid. Vitamin D hraje důležitou roli pro zdravý nervový systém a mozek. Nízká pre- i perinatální hladina vitaminu D může být kandidátním rizikovým faktorem pro pozdější vývoj řady onemocnění včetně neurodegenerativních chorob a deprese. Snížená hladina vitaminu D se považuje také za rizikový faktor dětského autismu. Zatímco snížené hladiny u dospělých depresivních jedinců byly potvrzeny, stále není jednotný názor na stav a roli vitaminu D u dětského autismu.

Klíčová slova: vitamin D, neurosteroid, neurodegenerativní onemocnění, dětský autismus

Summary

Active form of vitamin D (1,25(OH)2D; calcitriol) has receptors (VDR) dispersed throughout the body including nervous tissue and brain. This is also reason why it acts as a neuroactive steroid – neurosteroid. Vitamin D plays an important role in brain and nervous system health and disease. Low pre- and perinatal vitamin D saturation may be a candidate risk factor for the later development of multiple diseases including neurodegenerative diseases and depression. Decreased levels of vitamin D are often considered a risk factor for children autism (ASD). While in depressive adults decreased levels of vitamin D were confirmed, there is still no consensus as to the status and role of vitamin D in children autism.

Key words: vitamin D, neurosteroid, neurodegeneration, children autism

Aktivní forma

V oblasti praktické i laboratorní medicíny se dá v posledních několika letech hovořit o boomu vitaminu D. Důvodem je především skutečnost, že vitamin D se přestal považovat za pouhý působek ovlivňující metabolismus vápníku. Dosud je dobře známo, že

vitamin D umožňuje vstřebávání vápníku ve střevě tím, že podporuje tvorbu proteinu vázajícího vápník (calcium binding protein). Tzv. mimokostní účinky vitaminu D jsou předmětem dnes již obrovské řady studií, které dokládají jeho roli v imunomodulaci a vliv na vývoj a činnost mozku a nervové soustavy¹. Řada prací²⁻⁵ například dokládá skutečnost, že nedostatek vitaminu D potenciuje chronická onemocnění včetně diabetu, nádorových onemocnění a deprezí. Zvýšený výskyt neuropsychiatrických onemocnění je spojen s méně aktivním životním stylem bez pohybu na slunci a s expozicí narůstajícímu počtu chemických látek. Mezi nejzákladnější faktory spojené s rizikem neuropsychiatrických onemocnění řadíme kouř/tabák, alkohol, znečištění vzduchu, pesticidy, endokrinní disruptory, chemikálie, těžké kovy, nasycené mastné kyseliny a obezitu (velmi častou již v dětském věku)⁶.

Vitamin D

Pod pojmem vitamin D máme na mysli celkem 35 metabolitů tohoto steroidu, z nichž pouze jediný – kalcitriol je aktivním hormonem. Proto pro ujasnění pojmu je nutné rozlišovat jednotlivé formy vitaminu D. Vznik kalcidiolu jako zásobní formy a kalcitriolu jako vlastní účinné formy vitaminu D je popsán v řadě prací¹. Při úvahách o případné suplementaci je důležité brát v úvahu, zda se jedná o vitamin D₃ (cholecalciferol) nebo o vitamin D₂ (ergocalciferol), který je výhradně rostlinného původu a je obecně považován za 4x méně účinný než vitamin D₃⁷.

Další zdroj nedorozumění mezi autory je způsob měření hladin kalcidiolu. Měřit hladinu kalcitriolu u běžného pacienta (kromě měření na dialyzačních jednotkách nefrologie a ve speciálních případech) nemá smysl, protože tento metabolit je stabilní pouze několik minut. Různé způsoby měření kalcidiolu mohou být zdrojem různých nedorozumění a také mohou být důvodem, proč se některá tvrzení o vlivu vitaminu D neshodují. Zlatým standardem pro stanovení hladiny kalcidiolu je chromatografické stanovení ve spojení s hmotnostním spektrome-

trem LC-MS/MS. Toto stanovení se však používá převážně pro vědecké účely, protože předpokládá náročné přístrojové vybavení a vyškolený personál. Dosud běžně používaná stanovení pomocí chemiluminiscenčních metod přináší rozporuplné výsledky při srovnání s chromatografickou metodou z důvodu zkřížené reakce s metabolity vitaminu D, především s 24,25-(OH)₂D^{3,8-10}. Dobrým standardem pro měření hladin kalcidiolu jsou kity pro HPLC metody. Při srovnání měření chemiluminiscenční metodou a metodou HPLC jsme nacházeli až 50% rozdíly (dosud nepublikované výsledky).

Kalcitriol má vlastní transportní bílkovinu (VDBP) a váže se na receptory vitaminu D (VDR). O kalcitriolu můžeme hovořit jako o neuroaktivním steroidním hormonu, protože po vazbě na VDR má jednak genomové účinky a jednak účinky negenomové, což je hlavní charakteristika neurosteroidů. Jako neurosteroid (ovlivňuje L-typ kalciových kanálů) má vliv na mozkové funkce¹¹. Dobrý přehled o tzv. mimokostních účincích vitaminu D podle působení na jednotlivé tkáně a systémy přináší nejnovější publikace¹². O skutečnosti, že tato problematika je stále živá svědčí během několika málo let již druhé číslo prestižního časopisu Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology věnované celé problematice vitaminu D.

Vitamin D a mozek

Vitamin D hraje důležitou roli ve vývoji mozku. Jeho nedostatek v prenatálním vývoji může mít fatální následky v dospělosti jedince¹³. Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly vznik neurodegenerativních onemocnění dospělých jedinců odpovídající neurodegenerativním onemocněním, jakými jsou například schizofrenie, Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza¹⁴.

Kromě známého vlivu vitaminu D na kalcium/fosfátovou homeostázu má kalcitriol také již zmíněný neuroprotektivní efekt (svou antioxidační aktivitu), ovlivňuje neuronální kalciovou regulaci, funguje jako neurotransmitter, má účinky neurotropní a imunomodulační¹. Vysvětlení spočívá mimo jiné ve skutečnosti, že VDR a enzym 1α-hydroxyláza se nachází kromě již zmíněného proximálního tubulu ledvin též v dalších tkáních, a to například v neuronech a v buňkách gliových¹⁵. Pro neuroprotektivní a neurotropní aktivitu kalcitriolu svědčí teorie odvozené na základě animálních a modelových pokusů na izolovaných tkáních, že vitamin D může stimulovat ochranu a růst ner-

vových buněk mimo jiné také stimulací tvorby glutathionu jako přirozeného antioxidantu a tím působit i detoxifikaci organizmu^{14, 16,17}. Proto také vitamin D může zpomalit progresi neurodegenerativních onemocnění. Afzal s kolegy¹⁸ ve 30 let trvající randomizované, dvojitě zaslepené a placebo kontrolované studii prokázali 20% zvýšené riziko Alzheimerovy choroby a vaskulární demence u osob se sníženou hladinou vitaminu D. Podobně jako japonská studie autorů Suzukiho a spol.¹⁹, která se věnovala parkinsonismu, i další práce prokázaly^{20,21}, že osoby, u nichž se vyskytuje dlouhodobě nižší koncentrace 25(OH)D, jsou predisponovány k vyššímu výskytu závažných neurodegenerativních onemocnění – schizofrenii a depresím. Statisticky významně snížené hladiny vitaminu D u deprezivních pacientů ve srovnání se zdravými jedinci potvrdila také naše studie²².

Protizánětlivé působení, schopnost redukovat oxidační stres a posílení imunity jsou pravděpodobné důvody proč je vitamin D schopen chránit centrální nervovou soustavu²³. Také z tohoto důvodu někteří autoři navrhují suplementaci vitaminem D jako podpůrnou léčbu demencí a Alzheimerovy nemoci²⁴. Nedávné přehledné zpracování studií přineslo důkaz o neurobiologickém mechanizmu působení vitaminu D a o tom, že prenatální nedostatek vitaminu D může vést také k poruchám autistického spektra²⁵. Cannell jako první upozornil na možnost redukce nebezpečí autismu vitaminem D²⁶. Od té doby byla zveřejněna celá řada studií, z nichž většina poukazuje na negativní korelací mezi hladinami vitaminu D a nebezpečím autismu. Objevují se též některé studie, které tuto teorii nepotvrzují, ačkoliv systematické přehledy a metaanalýzy prokazují korelati mezi nedostatkem vitaminu D a autismem²⁷. Vysvětlení pro tuto diskrepance může být fakt, že studie neberou v úvahu VDR a VDBP, které hladinu volného kalcidiolu značně ovlivňují.

Potenciální neurobiologické mechanizmy vedoucí k prenatálnímu nedostatku vitaminu D a k autismu shrnuje přehledový článek Craiga a kol.²⁸.

Vitamin D u zdravých dětí a u dětí s autismem

Nedávno provedená studie hladin vitaminu D na Endokrinologickém ústavu (EÚ) u 45 autistických chlapců (5–7 let) a u stejného počtu chlapců ve stejném věku a srovnáne podle data odběru vedla k varovnému zjištění. V obou skupinách byly nalezeny hladiny vitaminu D nízké, které ve více než

v 60 % nedosahovaly ani dolní hranice referenčního rozmezí (75–250 nmol/l) sérového kalcidiolu.

Obdobná studie v roce 2016 u 419 zdravých dětí ve věku 7–9 let byla provedena na Státním zdravotním ústavu. Výsledek je velmi podobný výsledku na EÚ²⁹. Obě zmíněné studie jsou varující a svědčí pro skutečnost, že dětem chybí dostatek pobytu slunci. Děti a mladiství se v současné době věnují spíše hrám na počítači než sportu/hrám na zdravém vzduchu a na slunci. Zajímavý názor německých psychiatrů na sjezdu IFMAD, Madrid 2017 byl, že děti a mládež zažívají při práci s počítačem svobodu, které se jim v běžném životě nedostává.

Doporučené hladiny vitaminu D

Ohledně doporučené koncentrace kalcidiolu v séru panují bohužel stále rozpaky. Výrobci kitu pro stanovení kalcidiolu metodou ECLIA používají referenční rozmezí 75–250 nmol/l stejně jako Endokrino-logickej ústav, Státní zdravotní ústav, nebo jsou doporučena našimi předními odborníky³⁰ a další. Dolní hranice tohoto rozmezí je doporučována v řadě evropských států, ale též v USA³¹ na základě řady metaanalýz. V USA se podle posledních zpráv z Rady pro vitamin D³² doporučuje dolní hranice 125 nmol/l a v případě dlouhodobých infekcí, autizmu, chronických onemocnění u dětí je doporučeno dokonce dosažení koncentrace 175 nmol/l. Důvodem je nastartování imunitních procesů, protože, jak jsme již zmínili, vitamin D má imunomodulační účinky. V některých evropských státech se pro odstranění depresivní složky neuro-psychiatrických onemocnění (např. Parkinsonova choroba) využívají masivní dávky vitaminu D³³.

O léčbě vitaminem D lze závěrem konstatovat:

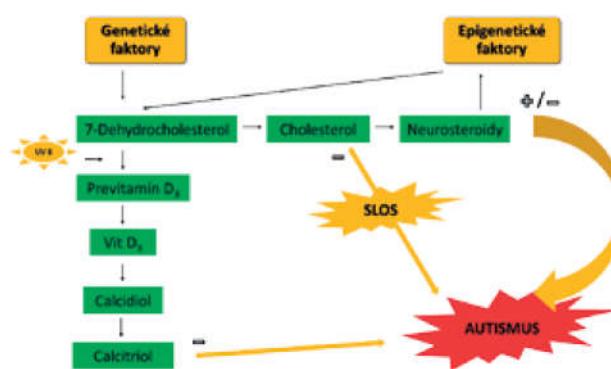
V létě u zdravých dětí i dospělých jedinců není potřeba suplementace vitaminem D, jestliže se po-hybuje dostatečnou dobu na slunci.

V zimě je nutné kontrolovat hladinu vitaminu D (kalcidiolu) tak, aby neklesla pod 75 nmol/l. Jakmile je hladina nižší, je nutná suplementace některým z přípravků se snadno vstřebatelným vitaminem D a zvýšit konzumaci ryb tak, aby byla podpořena imunita.

U těhotných a kojících žen, zejména v období říjen-duben je suplementace nezbytná! Mezinárodní kon-sensus doporučuje plošnou suplementaci těhotných dávkou 500–600 IU denně, u kojících navíc ještě péči o dodávku 1000 mg vápníku denně³⁴.

Chvála cholesterolu

Neustálé informace o škodlivosti cholesterolu by mohly vést některé osoby k přesvědčení, že cholesterol je jed, který je v těle zbytečný. Není tomu tak. Jedná se o steroid, který je stavebním kamenem všech steroidních hormonů, žlučových kyselin a také vitaminu D.



Obrázek č. 1: SLOS a autizmus

Při nedostatku enzymu Δ^7 -reduktázy 7-dehydrocholesterolu při vývoji plodu dochází u dětí k malformacím pod souhrnným názvem Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom (SLOS). Příčinou je nedostatečná koncentrace cholesterolu (< 1 mg/dl). Při léčbě tohoto onemocnění se používají masivní dávky cholesterolu (tak aby se dosáhlo hladiny 150–250 mg/dl). Malformace již samozřejmě nelze vyléčit, ale dosáhne se odstranění autistických příznaků u takto postižených dětí. Souhrnně je na obrázku č. 1 znázorněna jak tvorba vitaminu D, tak vznik SLOS²⁹. Předávkování vitaminem D (= cholekalciferolem) při dodržení doporučených dávek, které určí lékař (mohou být i vysoké) a pokud nejde o pacienty se sarkoidózou, granulomatálními chorobami či hyperkalcemií není možné!

Podpořeno MZ ČR – RVO
(Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761)

Literatura

1. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(5):458-84.
2. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci*. 2001;24(10):570-2.
3. Yuan C, Qian ZR, Babic A, Morales-Oyarvide V, Robinson DA, Kraft P, et al. Prediagnostic Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2899-905.
4. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-32.
5. Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014;6(4):1501-18.
6. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci*. 2016;10:174.
7. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-64.
8. Cashman KD, Hayes A, Galvin K, Merkel J, Jones G, Kaufmann M, et al. Significance of serum 24,25-dihydroxyvitamin D in the assessment of vitamin D status: a double-edged sword? *Clin Chem*. 2015;61(4):636-45.
9. Dowling KG, Hull G, Sundvall J, Lamberg-Allardt C, Cashman KD. Improved accuracy of an tandem liquid chromatography-mass spectrometry method measuring 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D metabolites in serum using unspiked controls and its application to determining cross-reactivity of a chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Chromatogr A*. 2017;1497:102-9.
10. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*. 2010;75(7):477-88.
11. Cui X, Gooch H, Groves NJ, Sah P, Burne TH, Eyles DW, et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:305-9.
12. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:60-81.
13. Hawes JE, Tesic D, Whitehouse AJ, Zosky GR, Smith JT, Wyrywoll CS. Maternal vitamin D deficiency alters fetal brain development in the BALB/c mouse. *Behav Brain Res*. 2015;286:192-200.
14. Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Feron F. [Role of vitamin D in the physiopathology of neurodegenerative diseases]. *Biol Aujourd'hui*. 2014;208(1):77-88.
15. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
16. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-5.
17. Atif F, Yousuf S, Sayeed I, Ishrat T, Hua F, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone is more effective than monotherapy in ischemic stroke: the role of BDNF/TrkB/Erk1/2 signaling in neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2013;67:78-87.
18. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3):296-302.
19. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1004-13.
20. Sullivan S, Wills A, Lawlor D, McGrath J, Zammit S. Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18years-a longitudinal birth cohort. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):87-92.
21. Imai CM, Halldorsson TI, Eiriksdottir G, Cottrell MF, Steingrimsdottir L, Thorsdottir I, et al. Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik Study. *J Nutr Sci*. 2015;4:e37.
22. Bicikova M, Duskova M, Vitku J, Kalvachova B, Ripova D, Mohr P, et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res*. 2015;64 Suppl 2:S101-3.
23. Gezen-Ak D, Yilmazer S, Durmus E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(2):257-69.
24. Annweiler C, Karras SN, Anagnostis P, Beuchet O. Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Front Pharmacol*. 2014;5:6.
25. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:108-18.
26. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):750-9.
27. Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2016;25(4):341-50.
28. Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, de Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1191-202.
29. Bicikova M, Macova L, Kalvachova B, Sochorova L, Starka L. Mimokostní účinky vitaminu D: vztah k neuropsychiatrickým onemocněním MEDILA bulletin. 2017(4).
30. Palička pMV. Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii. *Interni medicina pro praxi*. 2011;13(10):383-7.
31. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*. 2017;50(4):278-81.
32. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):183-93.
33. Rimmelzwaan LM, van Schoor NM, Lips P, Berendse HW, Eekhoff EM. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(1):29-37.
34. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):394-415.