

## ZNAČAJ ULOGE VITAMINA D KOD OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

Sunčica Stankov, Bogdan Stepančev  
Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad

### VITAMIN D ROLE IN MULTIPLE SCLEROSIS ETIOLOGY AND THERAPY

Suncica Stankov, Bogdan Stepancev  
Health center Novi Sad, Novi Sad, Serbia

#### SAŽETAK

Etiologija multiple skleroze i dalje je uglavnom nepoznata, ali brojni dokazi ukazuju na to da postoji interakcija između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine koji utiču na povećanje rizika za nastanak multiple skleroze. Faktori spoljašnje sredine za koje se smatra da učestvuju u patogenezi multiple skleroze uključuju Epstein-Barr virusnu infekciju, deficijenciju vitamina D i B12, kao i pušenje cigareta. Iako tačna etiologija multiple skleroze još nije determinisana, mnogi patofiziološki, eksperimentalni, epidemiološki, imunološki i biološki dokazi ukazuju na značaj uloge hipovitaminoze D kao jednog od najvažnijih spoljašnjih faktora u etiologiji multiple skleroze. Prevalencija multiple skleroze je veoma visoka u područjima sa niskim unosom D vitamina, a imunološke studije ukazuju na to da vitamin D ima modulirajući potencijal u odnosu na imuni sistem i značajnu ulogu u regulaciji homeostaze T limfocita. Osim dobro poznate osnovne uloge D vitamina u metabolizmu kostiju i homeostazi kalcijuma, vitamin D pokazuje i imunomodulatornu, anti-inflamatornu i potencijalnu neuroprotektivnu funkciju, što ukazuje na povoljno terapijsko dejstvo vitamina D u autoimunim bolestima kao što je multipla skleroza. Posebnu pažnju privlače savremena istraživanja koja pokazuju da lečenje deficijencije vitamina D može umanjiti invaliditet uzrokovan multiplom sklerozom. Prevencija bolesti i unapređenje zdravstvenog stanja obolelih od multiple skleroze mogući su kroz otkrivanje deficijencije vitamina D, njenu korekciju i adekvatnu upotrebu suplemenata, što značajno može uticati na poboljšanje kvaliteta života i zdravstvenog statusa osoba obolelih od multiple skleroze.

**Ključne reči:** multipla skleroza; vitamin D; nedostatak

#### UVOD

Brojna istraživanja tokom poslednje decenije ukazuju na značaj uloge vitamina D u prevenciji i povoljnom efektu na sprečavanje i odlaganje razvoja brojnih hroničnih bolesti, a posebno multiple skleroze, i u slučaju deficijencije ukazuju na potrebu za korekcijom unosa dnevnih doza vitamina D i njegovom adekvatnom suplementacijom.

Sprovedeno istraživanje predstavlja pregled brojnih istraživanja, meta-analiza, randomiziranih studija i drugih naučnih dokaza o uticaju vitamina D na prevenciju

#### ABSTRACT

Etiology of multiple sclerosis is still mostly unknown, but numerous results show interaction of genetic and environmental factors which influence the increased risk for multiple sclerosis. Environmental factors that are considered to participate in the pathogenesis of multiple sclerosis are the Epstein-Barr viral infection, vitamins D and B12 deficiency and cigarette smoking. Despite the fact that the precise etiology of multiple sclerosis has not yet been established, numerous pathophysiological, experimental, epidemiological, immunological and biological results show that vitamin D hypovitaminosis is one of the most important environmental factors in etiology of multiple sclerosis. Multiple sclerosis prevalence shows very high rate in regions with low vitamin D intake. Immunological studies showed that vitamin D has modulating potential on immunological system and an important role in T lymphocytes homeostasis. In addition to the primary role of vitamin D in calcium and phosphorus metabolism, vitamin D also has immunomodulatory, anti-inflammatory and potentially neuroprotective functions, which may indicate an important therapeutical effect of vitamin D in autoimmune diseases, including multiple sclerosis. It is particularly important to highlight recent studies that show that treatment of vitamin D deficiency may reduce the disabilities caused by multiple sclerosis. Taking all these results into consideration, we may conclude that the prevention of this disease and health improvement for patients with multiple sclerosis are possible through detection of vitamin D deficiency, its correction and supplementation. Timely detection of risk factors may lead to disease prevention, improved quality of life and health promotion for patients with multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis; vitamin D; deficiency

nastanka multiple skleroze, unapređenje opšteg stanja obolelih i na ishod bolesti. Obuhvaćena su istraživanja tokom perioda 2007–2017. uvidom u bazu podataka MEDLINE, kombinovanjem termina multipla skleroza, vitamin D i suplementacija.

#### VITAMIN D

Početak istorije vitamina D povezan je s opisom Whistlera 1645. godine, koji je proučavao rahitis. Dva

veka kasnije Schütte je 1824. godine otkrio iskoristljivost ribljeg ulja u lečenju rahitisa i osteomalacije. Potraga za antirahitičnim faktorom završila se početkom XX veka, kad je Mellanby predstavio seriju studija koje su pokazale da postoji komponenta u nutritivcima koja predstavlja anti-rahitični faktor koji prevenira nastanak rahitisa. Tokom 1919, Hudschnsky je ukazao na to da UV zraci utiču na poboljšanje stanja obolelih od rahitisa povećavajući kalcifikaciju kod obolele dece. Rezultati ova dva istraživanja nisu dovedeni u vezu dok Hess i Weinstock nisu demonstrirali da se antirahitični vitamin D stvara pod uticajem UV zračenja u koži. Tokom 1936. godine Windaus i saradnici determinisali su hemijsku steroidnu strukturu liposolubilnog D vitamina (1,2).

Vitamin D je derivat 7-dehidroholesterola, koji se u koži, uz pomoć ultravioletnih B zraka, konvertuje u vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol), kao inaktivni prekursor. Više od 90% vitamina D prisutnog u cirkulaciji stvara se u koži, a oko 10% je iz nutritivnih izvora. Postoje dva osnovna oblika vitamina D: vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol) i vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol). Tokom apsorpcije u crevima i/ili sintezom u koži, vitamin D se prenosi u jetru gde se odvija metabolička konverzija u 25(OH)D, uz naknadnu konverziju 25(OH)D u bubrežima. Aktivni metaboliti 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 24R(OH)D mogu biti konvertovani dejstvom enzima 25(OH)1 $\alpha$ -hidroksi-D (CYP27B1) ili 24R hidroksilaze (CYP24A1 ili CYP24) u bubrežima (3). Hidroksilacija u bubrežima, regulisana delovanjem paratireoidnog hormona, stimulirana je hipokalcemijom i hipofosfatemijom, a inhibira je 1,25-dihidroksi vitamin D (4).

U bubrežima, tokom hidroksilacije, deo kalcidiola se konvertuje u kalcitriol koji je biološki aktivna forma vitamina D. U cirkulaciji se kalcitriol vezuje za vitamin D vezujući protein i transportuje se u različita tkiva, gde se vezuje za specifične intracelularne receptore i ima značajnu ulogu u ćelijskoj proliferaciji i diferencijaciji. Vitamin D ima ulogu u genskoj ekspresiji i regulaciji imuniteta, kao i indukciji apoptoze B limfocita, sintezi i supresiji proinflamatornih citokina kao što su interleukin 10 (IL-10) i interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i interleukin 2 (IL-2) (5).

Biološki efekti vitamina D dele se na dve kategorije: prva, u metabolizmu kalcijuma i fosfora, koja se smatra klasičnom aktivnošću, i druga, koja podrazumeva neklasično ili alternativno dejstvo, a najviše utiče na funkcije imunološkog sistema, inflamaciju, redoks regulaciju, antifibrozirajući efekat i druge, kao i inhibitorni efekat na mnoge oblike maligniteta (3).

Vitamin D ima brojne funkcije i ciljane organe. Vitamin D i nuklearni vitamin D receptor (VDR) mogu da utiču na ekspresiju mnogih gena. Nuklearni vitamin D receptor prisutan je u ćelijama brojnih organa kao što su bubrezi, kosti, creva, paratireoidne žlezde, mozak, dojke, srce, pankreas, prostata, koža i imuni sistem (3,4). Nivoi i

aktivnosti vitamina D blisko su povezani s pojavom i razvojem mnogih hroničnih oboljenja, kao što su maligne i autoimune bolesti, kardiovaskularne bolesti, gojaznost i metabolički poremećaji kao što su dijabetes melitus, gojaznost i metabolički sindrom, neke infektivne bolesti, a čak se smatra da deficit vitamina D korelira s većom incidencijom demencije (3, 6, 7, 8). Vitamin D reguliše rast ćelija i sazrevanje organizma, inhibiše produkciju renina, stimuliše sekreciju insulina, i modulira funkciju aktivisanih T-limfocita, B-limfocita i makrofaga (4).

Nedavno otkriće vitamin D receptora u mozgu moglo bi da objasni uticaj i doprinos vitamina D u psihijatrijskom i neurološkom razvoju, brojnim stanjima i ponašanju. Vitamin D receptor pronađen je u hipokampusu, cerebelumu i *substantia nigra*, što su oblasti mozga odgovorne za depresiju, shizofreniju i druge poremećaje ponašanja. Smatra se da je značajan uticaj vitamina D na pojedine oblasti mozga i produkciju neurotransmitera preko uticaja na hipotalamičko-pituitarno-adrenalnu osovinu, što u slučaju deficijencije vitamina D vodi iritabilnosti, anksioznosti, depresiji, psihozama i deficitima u mentalnom razvoju (9).

Različita su shvatanja koje se doze vitamina D smatraju adekvatnim za unos ishranom. Glavni cirkulišući metabolit vitamina D je serumski 25(OH)D, koji ima poluživot između 10 i 19 dana i predstavlja najbolji indikator statusa vitamina. Globalno, insuficijencija vitamina D ili deficijencija uočena je u mnogobrojnim zemljama, kako kod srednjoškolaca u Iranu, tako i kod zdravih osoba u zapadnoj Kanadi. Značajne sezonske varijacije nivoa vitamina D uočene su na različitim meridijanima (u Kanadi, Australiji), pri čemu do 97% Kanađana ima neadekvatne nivoe vitamina D tokom zime i proleća. Istraživanja pokazuju da je kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom nivo vitamina D bio neadekvatan kod 28,4% osoba. Deficijencija vitamina D povećava se sa starenjem, oko 50% osoba starijih od 70 godina i 80% starijih od 90 godina ima deficit vitamina D (4,10,11).

Kod žena u postmenopauzi istraživanje u Severnoj Americi pokazalo je da kod osoba koje su koristile vitamin D za lečenje ili prevenciju osteoporoze i 59% koje su uzimale  $\geq 400$  Iu vitamina D dnevno, 18% ispitanica imalo je nivo D vitamina ispod 50 nmol/L, a 52% nivo ispod 75 nmol/L. Uprkos suplementaciji, oko 50% žena ima suboptimalne nivoe vitamina D (4).

Nivo D vitamina je takođe generalno nizak kod dece, kao i kod žena u menopauzi. Proporcije deficijencije i insuficijencije među ovom populacijom variraju između 30% i 80%, što je uočeno i kod adolescenata u oblastima sa većim brojem sunčanih dana. Skorije studije ukazuju na to da populacija u oblastima sa većim brojem sunčanih dana ima incidenciju 25(OH)D deficijencije između 23%-44% (3).

## MULTIPLA SKLEROZA I VITAMIN D

Multipla skleroza je autoimuna bolest koja zahvata centralni nervni sistem. Patološku osnovu oštećenja centralnog nervnog sistema karakteriše dobro demarkirana inflamacija, oštećenje mijelinskog omotača (demijelinizacija), aktivacija mikroglije, proliferacija astrocita sa posledičnom gliozom i različitim stepenima aksonalne degeneracije. Postepena akumulacija fokalnih plakova demijelinizacije prisutna je naročito u periventrikularnim regijama mozga (12–14). Demijelinizacione lezije se diseminiraju kroz centralni nervni sistem, uključujući belu, i sivu masu, uzrokujući aksonalne i neuronalne gubitke i, posledično, brojne kliničke deficite kao što su slabost u jednom ili više ekstremiteta, senzorna oštećenja, optički neuritis, ataksija, disfunkcija mokraćne bešike i debelog creva, slabost, kognitivna oštećenja i emocionalni problemi (5, 12, 15, 16). Multipla skleroza počinje kao epizodna, relapsno-remitentna bolest, sa kompletnim ili parcijalnim oporavkom između relapsa. Kod nekih pacijenata bolest se u osnovi razvija u sekundarno progresivnu fazu, koju karakteriše ireverzibilna deterioracija kako motornih, tako i kognitivnih funkcija. Međutim, udeo obolelih od multiple skleroze kod kojih bolest pokazuje progresivni tok bez relapsa i remisija od momenta nastanka kliničkih znakova bolesti iznosi do 15% slučajeva, što se definiše kao primarno progresivna multipla skleroza.

Dostupno je deset FDA-odobrenih (U.S.A. Food and Drug Administration) tretmana za multiplu sklerozu. Međutim, nijedan značajno ne menja dugotrajni ishod bolesti. Štaviše, ove terapije imaju veoma različit bezbednosni profil i toksičnost i ne postoje komparativni podaci koji mogu da posluže kao vodič za selekciju dostupnih mogućnosti. Takođe, ne postoji terapija za progresivnu formu multiple skleroze, što je oblik bolesti najodgovorniji za progresiju ozbiljne onesposobljenosti (12). Trenutno dostupni oblici terapije multiple skleroze su imunomodulatorni: antiinflamatorni i imunosupresivni. Ova terapija usporava autoreaktivni imuni proces koji je u osnovi multiple skleroze (17).

Simptomi multiple skleroze pojavljuju su između 20. i 40. godine (neznatno kasnije kod muškaraca nego kod žena), ali bolest može da se pojavi u bilo kom životnom dobu. Prevalencija multiple skleroze je veća kod žena nego kod muškaraca. Širom sveta, više od 2,5 miliona osoba obolelo je od multiple skleroze (12, 14), čineći je najčešćim uzrokom stečenih neuroloških invaliditeta među mlađim odraslim osobama. Prevalencija multiple skleroze varira u zavisnosti od geografskih oblasti i etničkih karakteristika. Osim pojedinih izuzetaka, prevalencija multiple skleroze je veća u populacijama severne Evrope. Prevalencija multiple skleroze na severnoj zemljinoj hemisferi veća je nego na južnoj (18). Takođe, primećen je porast incidencije tokom XX veka, više nego kod svih drugih autoimunih bolesti (12).

Etiologija multiple skleroze i dalje je uglavnom nepoznata, ali brojni dokazi ukazuju na to da postoji interakcija između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine koji utiču na povećanje rizika za nastanak multiple skleroze (12). Faktori spoljašnje sredine za koje se smatra da učestvuju u patogenezi multiple skleroze uključuju virusne infekcije (Epstein-Barr virusna infekcija), deficijencija D vitamina i pušenje cigareta (10, 19, 20). Deficijencija vitamina (posebno vitamina D i B12) smatra se faktorom rizika za nastanak multiple skleroze (5). Iako tačna etiologija multiple skleroze nije još determinisana, mnogi patofiziološki, eksperimentalni, epidemiološki, imunološki i biološki dokazi ukazuju na značaj uloge hipovitaminoze D kao jednog od najvažnijih spoljašnjih faktora u etiologiji multiple skleroze (13,21).

Prevalencija multiple skleroze veoma je visoka u područjima sa niskim unosom D vitamina. Nivo D vitamina u organizmu uzrokovan je uticajem dva faktora: unosom vitamina D kroz namirnice kao što su mleko, jaja, riba i povrće, kao i izloženosti UV zračenju sunca (18). Raznovrsne studije pokazuju moguću korelaciju između upotrebe vitamina D i multiple skleroze. U Norveškoj, kod osoba u dobu od 16–20 godina koje žive u arktičkom pojasu i konzumiraju masnu ribu kao glavni izvor vitamina D tri ili više puta nedeljno uočen je manji rizik za nastanak multiple skleroze. Ovo istraživanje takođe potvrđuje pretpostavku da aktivnosti u prirodi i izloženost UV zračenju sunca, posebno tokom letnjeg perioda, doprinose smanjenju rizika za nastanak multiple skleroze, pri čemu na protektivni efekat visoke izloženosti suncu između 6 i 15 godine života ukazuje i ranije istraživanje univerziteta u Tasmaniji, ostrvu na kojem postoji visoka incidencija multiple skleroze (22).

Skorija istraživanja ukazuju na to da povoljan uticaj vitamina D zavisi od sezonskih promena (izloženost UVB zračenju), ali i da postoji signifikantno veći rizik za nastanak multiple skleroze kod osoba rođenih u jesen, što se delimično može objasniti dužom *in utero* insuficijencijom usled niskih nivoa serumskog D vitamina kod majke tokom jeseni i zime u odnosu na sezonu leto/proleće. Takođe, više metodološki kvalitetnih studija pokazale su povezanost između smanjene izloženosti suncu i smanjenih spoljašnjih aktivnosti tokom detinjstva i adolescencije i povećanja rizika za nastanak multiple skleroze tokom odraslog doba (22–25).

Brojna istraživanja ukazuju na povoljno dejstvo vitamina D na smanjenje rizika za nastanak multiple skleroze. U kanadskoj kohortnoj studiji ukazano je na rizik za nastanak multiple skleroze kod dece koji je u okviru tri godine bio obrnuto proporcionalan i u nezavisnoj korelaciji sa serumskim nivoom 25(OH)D. Takođe, podaci dobijeni istraživanjem sprovedenim među više od sedam miliona pojedinaca u američkoj vojsci ukazuju na to da kod zdravih mladih osoba veći nivo 25(OH)D

signifikantno smanjuje rizik za razvoj multiple skleroze. Druga studija odnosila se na povezanost između uzimanja D vitamina i rizika za nastanak multiple skleroze u grupi od 200.000 američkih žena i rezultati su pokazali da postoji 33% smanjenje incidencije multiple skleroze tokom perioda praćenja od 30 godina. Štaviše, kod žena koje su dnevno koristile suplemente koji su sadržali najmanje 400 IU vitamina D, uočeno je 41% smanjenje incidencije multiple skleroze u odnosu na grupu žena koja nije koristila suplemente (11, 26).

Mehanizmi odgovorni za ulogu deficijencije vitamina D u etiologiji multiple skleroze i dalje su nepoznati, ali se smatra da vitamin D ima modulirajući potencijal u odnosu na imuni sistem i ima značajnu ulogu u regulaciji homeostaze T limfocita (13).

Pacijenti sa multiplom sklerozom imaju niske nivoe serumskog vitamina D, poredeći ove vrednosti sa internacionalnim normama, što je dovelo do hipoteze da vitamin D ima imunomodulatornu ulogu u centralnom nervnom sistemu, verovatno u okviru Th1-posredovanog odgovora. Vitamin D je *in vitro* snažan imunološki modulator, koji može da poboljša ili čak leči multiplu sklerozu, što je dokazano na životinjskim modelima. To ukazuje da nizak nivo serumskog vitamina D može da poveća rizik za nastanak multiple skleroze i da prouzrokuje nastanak težeg oblika bolesti (26).

Osim osnovne uloge D vitamina u metabolizmu kostiju i homeostazi kalcijuma, vitaminu D se pripisuje dodatni efekat koji uključuje imunomodulatornu, anti-inflamatornu i potencijalnu neuroprotektivnu funkciju i ukazuje na moguću ulogu vitamina D u autoimunim bolestima kao što je multipla skleroza. Sposobnost vitamina D da modulira urođeni i adaptivni imuni odgovor obuhvaćena je većim brojem istraživanja. Poznata je sposobnost vitamina D da modulira diferencijaciju i funkciju antigen prezentujućih ćelija koja rezultuje redukovanom aktivacijom potencijalno autoagresivnih T ćelija, kapacitet vitamina D da inhibira B ćelije i T ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju, sposobnost da menja oblik citokina iz proinflatornog, Th1/Th17-ćelijski posredovanog u anti-inflamatorni Th2-ćelijski modifikovani oblik, i konačno, omogućava diferencijaciju regulatornih T ćelija i funkciju prirodnih ćelija ubica. Činjenice o efektu vitamina D na CD8 ćelije i dalje su kontroverzne. Upravo ovaj imunomodulatorni efekat vitamina D može biti relevantan u patofiziološkoj osnovi multiple skleroze (11,27). Prisustvo aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze u neuronima i mikrogliji i prisustvo vitamin D receptora u centralnom nervnom sistemu ukazuju na lokalno, parakrino ili autokrino-posredovan uticaj vitamina D na centralni nervni sistem. Interesantan podatak predstavljaju rezultati *in vitro* istraživanja na životinjskom modelu da su neurotropni faktori kao što su nervni faktor rasta, neurotropin 3 i neurotropni faktor

poreklom od glijalnih ćelija regulisani dejstvom vitamina D, što može da ukazuje na dodatni, verovatno neuroprotektivni efekat vitamina D (11).

Iako je u mnogim istraživanjima ukazano na značaj vitamina D u prevenciji nastanka autoimunih bolesti kao što je multipla skleroza, sve je više studija koje ukazuju na njegovo povoljno terapeutsko dejstvo u lečenju multiple skleroze (28–33). Takođe, pojedina istraživanja pokazuju da lečenje deficijencije vitamina D može da umanj invaliditet prouzrokovan multiplom sklerozom (13).

Istraživanje Van der Meri i saradnika pokazalo je da ne postoji značajna razlika u nivou serumskog D2 vitamina kod osoba sa multiplom sklerozom i osoba iz kontrolne grupe, ali je pokazalo da postoji signifikantna korelacija između povećane invalidnosti kod obolelih od multiple skleroze i niskih doza D2 vitamina. Osobe obolele od multiple skleroze i osobe kontrolne grupe tokom zimskih meseci u okviru istraživanja Soilu-Hanninen i saradnika imale su podjednake nivoe D2 vitamina u serumu, ali su oboleli od multiple skleroze tokom letnjih meseci imali niže doze D2 vitamina u serumu, kao i tokom relapsa u poređenju sa periodima remisije (34).

Istraživanje Shahbeigi i saradnika pokazalo je da postoji nizak nivo vitamina D kod pacijenata ženskog pola obolelih od multiple skleroze i da vitamin D može da se uključi u regulaciju kliničke progresije multiple skleroze, bazirano na njegovoj inverznoj korelaciji sa težinom bolesti. Pilot studije su takođe pokazale pozitivne efekte suplementacije vitamina D na nivoe citokina, njihovu bezbednost i podnošenje kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Ova istraživanja su takođe postavila pitanje da li su niski nivoi serumskog vitamina D predisponirajući za nastanak multiple skleroze ili njena posledica zbog nedovoljne izloženosti UV zračenju sunca usled nastale invalidnosti (35).

Različita istraživanja ukazuju na to da veće doze vitamina D, veća upotreba morske ribe i konzumiranje vitaminskih suplemenata smanjuju rizik za nastanak multiple skleroze. Takođe, klinička istraživanja pokazuju da kod osoba obolelih od multiple skleroze postoji veoma nizak nivo 25-hidroksivitamina D u serumu (42 nmol/l kod 80 hospitalizovanih pacijentkinja), i signifikantno niži u odnosu na zdrave osobe, iako ove vrednosti variraju u zavisnosti od godišnjeg doba (u zimskim mesecima vrednosti serumskog vitamina D su podjednake kod zdravih osoba i osoba obolelih od multiple skleroze) (36).

Ipak, istraživanje sprovedeno u Francuskoj tokom 2008 i 2009. pokazalo je da kod obolelih od multiple skleroze sa relapsno-remitentnom formom bolesti postoji insuficijencija D vitamina kod 83% obolelih (sa nivoom 25hidroksivitamina D ispod 75 nmol/l) i 17% osoba sa stanjem deficijencije nivoa vitamina D u serumu (ispod 25 nmol/l), pri čemu kod 95% osoba nisu dostignute preporučene doze od 100 nmol/ (36).

Najbolji indikator statusa vitamina D koji odražava celokupni unos iz svih izvora, predstavlja serumski 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Nivoi serumskog vitamina D manji od 25 nmol/l smatraju se izraženo deficijntnim, nivoi između 25 i 80 nmol/l smatraju se insuficijentnim ili blago do umereno deficijntnim, dok se nivoi veći od 80 nmol/l smatraju adekvatnim (10,11,26). Pojedina eksperimentalna istraživanja ukazuju na to da vitamin D utiče na regulaciju procesa inflamacije i homeostazu imunog sistema. Ova važna uloga vitamina D u prevenciji autoimunih poremećaja smatra se osnovom povezanosti niskog nivoa serumskog vitamina D i multiple skleroze, iako još uvek nije u potpunosti potvrđena (26).

Dosadašnji podaci pokazuju da je nivo serumskog D vitamina iznad 100 nmol/l / 40 ng/ml neophodan za prevenciju multiple skleroze. U trudnoći, deficijncija vitamina D u drugom i trećem tromesečju povećava rizik za multiplu sklerozu tokom života dece majki sa deficitom vitamina D. Optimalna doza vitamina D za pacijente obolele od multiple skleroze je 100–150 nmol/l (40–60 ng/ml). Ne postoji opšta saglasnost o ulozi vitamina D u multiploj sklerozi, ali je činjenica da su dijagnoza i lečenje deficijncije vitamina D ključni za pacijente obolele od multiple skleroze, kao i u slučajevima visokog rizika. Takođe, postoje dokazi da kod pacijenata sa multiplom sklerozom postoji suboptimalni nivo serumskog vitamina D, međutim, tačna uloga vitamina D i njegove doze moraju biti razjašnjene kliničkim studijama (37). Dnevna doza vitamina D od 1000 do 4000 IJ do postizanja serumskog nivoa D vitamina od > 99 nmol/l bezbedna je i može da smanji rizik za nastanak multiple skleroze do 62% (26). Brojne studije pokazuju povezanost većeg nivoa serumskog vitamina D (do značajnog povećanja čak i preko 100 nmol/l) sa povoljnijim tokom multiple skleroze, iako razlozi za ovakve rezultate nisu jasni u potpunosti. Uopšteno posmatrano, jatrogei povećani unos vitamina D može da rezultuje po život ugrožavajućim hiperkalcemijama, što je do sada opisano u pojedinačnim slučajevima. Međutim, za razliku od suplementacije sa visokim dozama kalcitriola, za koji postoje dokazi da vodi signifikantnom riziku za nastanak simptomatske hiperkalcemije, lečenje pacijenata sa multiplom sklerozom sa veoma visokim dozama holekalciferola (u dozi od 10.000 IJ) ili ergokalciferola više puta je dokazano kao bezbedno (11).

Kod pacijenata sa multiplom sklerozom i insuficijencijom D vitamina smatra se korisnom suplementacija D vitaminom kod pacijenata u svim fazama bolesti. Glavni cilj ove suplementacije predstavlja jednostavno povećanje serumskih koncentracija do trenutno preporučljivih dnevnih doza (između 1000 i 3000 IJ vitamina D<sub>3</sub>) i usklađenih sa inicijalnim serumskim koncentracijama. Ove mere suplementacije takođe utiču na unapređenje opšteg zdravstvenog stanja pacijenata sa

insuficijencijom ili deficijencijom D vitamina i istovremeno normalizuju metabolizam kalcijuma i fosfora, ali i redukuju astenije, optimiziraju jačinu mišića, smanjuju podložnost različitim infekcijama, pozitivno utiču na status timusa i postižu druge pozitivne efekte, kao što je povoljan uticaj na sprečavanje i odlaganje progresije neurološke bolesti, čak i u ranim fazama. Značajna je i činjenica da do intoksikacije vitaminom D ne može doći ukoliko je kalcemija pre terapije vitaminom D bila normalna, ukoliko se za terapiju koristi vitamin D<sub>3</sub> i ukoliko primenjena dnevna doza nije veća od 10000 IJ (36).

U slučajevima degenerativnih, progresivnih stadijuma multiple skleroze postoje kontradiktorni rezultati. Tačnije, vitamin D nije efikasniji od drugih imunomodulatornih tretmana kad je progresija onesposobljenosti već klinički očigledna. Takođe, nije kod svih pacijenata ustanovljeno da relativno normalan nivo vitamina D u serumu u ranoj fazi bolesti može da uspori progresiju atrofije mozga ili odloži pojavu sekundarno progresivne faze bolesti (38).

Uprkos ujednačenosti rezultata dobijenih različitim istraživanjima koji ukazuju na povoljan efekat D vitamina na sprečavanje i odlaganje progresije multiple skleroze, potrebna su i randomizirana placebo kontrolisana klinička istraživanja radi potvrđivanja ove uloge vitamina D. Takođe, na nivo serumskog D vitamina utiče i mogućnost spontanih relapsa multiple skleroze (tokom kojih je uočen niži nivo serumskog D vitamina), dok je aktivnost vitamina D zavisna od izloženosti suncu i fizičkih aktivnosti u prirodi. Ove činjenice ukazuju na potrebu sprovođenja istraživanja koja će se isključivo bazirati na ispitivanju pozitivnog i preventivnog dejstva vitamina D, kao i utvrđivanje adekvatne doze kojom će se sprovesti njegova suplementacija (39, 40).

## ZAKLJUČAK

Uprkos činjenici da terapija multiple skleroze koja se trenutno koristi pruža veću efikasnost i tolerabilnost u odnosu na terapijske strategije dostupne do pre dvadeset godina, multipla skleroza se i dalje smatra neizlečivom bolesti. Upravo ovaj razlog upućuje na zaključak da je potrebno iskoristiti sve dostupne i alternativne metode prevencije i delimičnog sprečavanja komplikacija multiple skleroze. Održavanje adekvatnog nivoa serumskog vitamina D može da ima značajan uticaj na različite aspekte zdravstvenog stanja i blagostanja osobe obolele od multiple skleroze. Deficijncija D vitamina je faktor rizika koji može da utiče na nastanak i razvoj multiple skleroze i zbog njegove uloge u kontroli imunog odgovora skoro sigurno ima povoljan efekat na sprečavanje i odlaganje progresije multiple skleroze. Pojedine studije otkrile su značajnu ulogu vitamina D u imunološki uslovljenim bolestima kao što je multipla skleroza. Međutim, precizna uloga vitamina D još nije u potpunosti razjašnjena.

Polimorfizmi vitamin D receptora mogu se smatrati nedostajućom karikom koja može da ilustruje zašto različiti pacijenti reaguju na vitamin D različito u kliničkoj praksi. Međutim, vitamin D se sve češće primenjuje u rutinskoj praksi kod pacijenata sa multiplom sklerozom. S obzirom na to da je ovakva terapija za sada samo dopuna klasične terapije multiple skleroze i da čini samo jednu od alternativnih terapijskih opcija, a da je jednostavna, nije skupa i dovoljno je bezbedna za pacijenta, može biti veoma efikasna za ublažavanje pojedinih svakodnevnih simptoma bolesti i sprečavanje i odlaganje celokupne progresije bolesti, ali i korisna iz perspektive daljih neuroloških istraživanja.

### KONFLIKT INTERESA

Autori rada izjavljuju da ne postoji konflikt interesa.

### LITERATURA

- Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol* 2014; 5:248.
- Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Feron F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benefit is in the D-tails. *J Alzheimers Dis* 2016; 53:419-44.
- Wang H, Chen W, Li D, et al. Vitamin D and chronic diseases. *Aging Dis* 2017; 3:346-53.
- Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007; 53:841-54.
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J* 2017; 19:1-10.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014; 21: 319-29.
- Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3:118-26.
- van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12:1013-23.
- Mulcahy KB, Trigoboff E, Opler L, Demler TL. Physician prescribing practices of vitamin D in a psychiatric hospital. *Innov Clin Neurosci* 2016; 13:21-7.
- Darwish H, Haddad R, Osman S, et al. Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis patients. *Sci Rep* 2017; 7:45926.
- Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA J* 2013; 4:4.
- Didonna A, Oksenberg JR. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta* 2015; 449:16-22.
- Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, Akbari M, Hovsepian S. The relation between vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci* 2013; 18:193-7.
- Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2271-9.
- Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med* 2017; 13:3163-6.
- Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21:328-33.
- Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol* 2014; 33:266-83.
- Namjooyan F, Ghanavati R, Majdinasab N, Jokari S, Janbozorgi M. Uses of complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *J Tradit Complement Med* 2014; 4:145-52.
- Shaygannejad V, Golabchi K, Haghghi S, Dehghan H, Moshayedi A. A comparative study of 25 (OH) vitamin D serum levels in patients with multiple sclerosis and control group in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med* 2010; 1:195-201.
- Nessler S, Brück W. Advances in multiple sclerosis research in 2009. *J Neurol* 2010; 257:1590-3.
- Döring A, Paul F, Dörr J. Vitamin D und multiple sklerose. *Nervenarzt* 2013; 84:173-89.
- Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007; 254: 471-7.
- Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69: 381-8.
- Dalmay F, Bhalla D, Nicoletti A, et al. Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case-control study in Cuba, Martinique and Sicily. *Mult Scler* 2010; 16:899-908.
- Mc Dowell TY, Amr S, Culpepper WJ, et al. Sun exposure, vitamin D and age at disease onset in relapsing multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2011; 36:39-45.
- Harandi AA, Harandi AA, Pakdaman H, Sahraian MA. Vitamin D and multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2014; 13:1-6.

27. Kfoczyńska M, Kucharska A, Sińska B. Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69:440-6.
28. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12:976-89.
29. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61:288-99.
30. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77:1611-8.
31. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest* 2011; 40:627-39.
32. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin D on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int* 2012;2012: 452541.
33. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom B-M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon  $\beta$ -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:565-71.
34. Yadav V, Shinto L, Bourdette D. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6:381-95.
35. Shahbeigi S, Pakdaman H, Fereshtehnejad SM, Nikravesh E, Mirabi N, Jalilzadeh G. Vitamin D3 concentration correlates with the severity of multiple sclerosis. *Int J Prev Med* 2013; 4:585-91.
36. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256:1468-79.
37. Speer G. Impact of vitamin D in neurological diseases and neurorehabilitation: from dementia to multiple sclerosis. Part I: the role of vitamin D in the prevention and treatment of multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2013; 66:293-303. [Article in Hungarian]
38. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14:35-45.
39. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96:365-408.
40. Smolders J. Vitamin D and multiple sclerosis: correlation, causality, and controversy. *Autoimmune Dis* 2010; 2011:629538.