VITAMÍN D A OFTALMOPATIE. PREHĽAD

Hribová P.[1], Sotak Š.[2]

[1]Očná klinika LF UPJŠ a UN LP v Košiciach
[2]I. interná klinika LF UPJŠ a UN LP v Košiciach

Autori práce prehlasujú, že vznik aj téma odborného článku a jeho zverejnenie nie je v strete záujmov a nie je podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Zároveň prehlasujú, že práca nebola zadaná ku publikácii inému časopisu ani inde publikovaná.

Do redakce doručeno dne: 17. 4. 2021
Přijato k publikaci dne: 21. 9. 2021
Publikováno on-line: 15. 12. 2021



MUDr. Paulína Hribová

Korešpondenčný autor:
MUDr. Štefan Sotak, PhD., MPH, EMBA, LL.M
I. interná klinika LF UPJŠ a UN LP v Košiciach
Trieda SNP 1
040 11 Košice
E-mail: stefan.sotak@upjs.sk

SÚHRN

Význam vitamínu D3 (hydroxycholekalciferol) ako jedného z liposolubilných vitamínov je známy v prevencii a liečbe metabolických ochorení kostí (rachitída, osteomalácia, osteoporóza). V ostatných rokoch sa však množia informácie o význame vitamínu D3 v početných orgánových systémoch a v patogenéze rozličných ochorení, napr. oftalmopatií. Imunologické funkcie vitamínu D3 sú predmetom štúdií, ktoré sa zaoberajú autoimunitným postihnutím zrakového nervu a ich výsledkom sa javí jeho pozitívne pôsobenie pri demyelinizačných ochoreniach. Takisto zohráva dôležitú úlohu pri zachovaní hrúbky vrstvy nervových vláken sietnice, jeho dodatočné podávanie sa však neosvedčilo. Optická neuritída môže byť prvým príznakom sklerózy multiplex. Zdá sa, že dostatočná hladina sérového vitamínu D3 môže ochrániť pacientov pred zhoršením v podobe ďalšieho ataku demyelinizácie. Priebeh diabetickej retinopatie je pravdepodobne tiež ovplyvniteľný vitamínom D3 okrem iného aj koreláciou faktu, že jeho receptor a enzýmy jeho metabolizmu sa exprimujú na sietnici. Nízke sérové hladiny vitamínu D3 môžu byť dokonca spúšťačom vekom podmienenej degenerácie makuly. Vyšší príjem vitamínu D3 v potrave naopak môže pozitívne ovplyvniť neovaskularizáciu. Optimálna hladina hydroxycholekalciferolu je medzi 60 a 200 nmol/l, závažný deficit predstavuje pokles pod 25 nmol/l. Organizmus bežne po expozícii slnečnému žiareniu môže vyprodukovať až 10000 IU tohto vitamínu. Preukázanie jeho protektívneho charakteru v súvislosti so spomínanými ochoreniami sietnice a zrakového nervu si však bude vyžadovať dostatočné množstvo štúdií, ktoré potvrdia doposiaľ zistené fakty o tomto znovuobjavenom vitamíne.
Kľúčové slová: vitamín D, oftalmopatie

SUMMARY
VITAMIN D AND OPHTHALMOPATHIAS. A REVIEW

The importance of vitamin D3 (hydroxycholecalciferol) as one of the liposoluble vitamins is known in the prevention and treatment of metabolic bone diseases (rickets, osteomalacia, osteoporosis). In recent years, however, information has increased on the importance of vitamin D3 in numerous organ systems and in the pathogenesis of various diseases, e. g. ophthalmopathies. The immunological functions of vitamin D3 are the subject of studies dealing with autoimmune optic nerve disorders and their results appear to have a positive effect on demyelinating diseases. It also plays an important role in maintaining the thickness of the retinal nerve fiber layer, but its additional administration has not been successful. Optical neuritis may be the first sign of multiple sclerosis. It appears that sufficient serum vitamin D3 levels may protect patients from deterioration in the form of a further attack of demyelination. The course of diabetic retinopathy is probably also influenced by vitamin D3, inter alia, by correlating the fact that its receptor and the enzymes of its metabolism are expressed on the retina. Low serum levels of vitamin D3 may even trigger age-related macular degeneration. Conversely, higher dietary intake of vitamin D3 may positively affect neovascularization. The optimal level of hydroxycholecalciferol is between 60 and 200 nmol /l, the severe deficit represents a decrease below 25 nmol/l. The body can normally produce up to 10,000 IU of this vitamin after exposure to sunlight. However, the demonstration of its protective character in connection with the mentioned diseases of the retina and optic nerve will require a sufficient number of studies to confirm the facts found so far about this rediscovered vitamin.
Key words: vitamin D, ophtalmopathias

ÚVOD

Celková koncepcia vitamínov z konca 19. storočia je už prekonaná. Vitamíny sa pôvodne definovali ako tzv. vitálne amíny, to znamená látky, ktoré si telo nedokáže syntetizovať samo, ale musí ich prijímať potravou, a ktoré sú po chemickej stránke amíny. Túto definíciu spĺňajú látky, ktoré medzi vitamíny historicky nezara-

dzujeme, a, naopak, niektoré látky, ktoré medzi vitamíny historicky zaradzujeme, túto definíciu nespĺňajú. U vitamínu D_3, teda cholekalciferolu, sa pojmy vitamín a hormón v tomto prípade prelínajú.

Metabolizmus vitamínu D

Tvorba aktívnej formy vitamínu D je regulovaná potrebami kalcia a fosforu. Ich znížené plazmatické hladiny stimulujú príštitné telieska k produkcii parathormónu (PTH). PTH sa viaže na osteoblasty v kosti, v pečenie a v nefrónoch obličky. Ten stimuluje 1-α-hydroxylázu zodpovednú za tvorbu aktívneho vitamínu D. Treba zdôrazniť, že okrem nefrónov bola aktivita 1-α-hydroxylázy dokázaná aj v koži, bunkách imunitného systému a osteoblastoch. Aj preto je možná extrarenálna tvorba aktívnej formy vitamínu D, čím sa tiež vysvetľujú aj jeho nonskeletálne účinky [1,2].

Keďže vitamín D patrí medzi látky steroidnej povahy, jeho účinky sú sprostredkované cez jadrový receptor vitamínu D (*vitamin D receptor*, VDR), ktorý pôsobí ako transkripčný faktor aktivovaný ligandom. Práve distribúcia VDR receptorov vysvetľuje pleiotropné účinky vitamínu D [1,2].

Normálna hladina vitamínu D je medzi 60 a 200 nmol/l, závažný deficit predstavuje pokles pod 25 nmol/l [3].

Vitamín D komplexne ovplyvňuje kostný metabolizmus a má esenciálny význam pre správny vývoj skeletu. Jeho nedostatok v detstve má za následok nedostatočný rast a vznik rachitídy. V dospelom veku nedostatok vitamínu D vedie k vzniku sekundárnej hyperparatyreózy s následnou mobilizáciou kalcia z kosti. Dôsledkom toho býva vznik osteoporózy alebo osteomalácie, resp. ich kombinácie [2].

Deficit vitamínu D je zodpovedný za senilný typ osteoporózy s mimoriadnou epidemiologickou dimenziou [2]. Deficit vitamínu D hrá významnú úlohu aj v etiopatogenéze Crohnovej choroby, onkologických ochorení (prsníka, vaječníkov, prostaty, pankreasu, hrubého čreva, dyslipidémií, artériovej hypertenzie, autoimunitných ochorení, ako je roztrúsená skleróza, reumatoidná artritída, lupus erythematodes, autoimunitná tyroiditída a diabetes mellitus 1. typu [1,2], syndrómu polycystických ovárií [4], infekcii SARS-CoV-2 [5] a neposlednom rade nižšie uvedených oftalmopatií.

Vitamín D a oftalmopatie

V oftalmológii sa význam suplementácie vitamínu D skúma najmä v súvislosti so zápalovým autoimunitným postihnutím zrakového nervu, ktoré je asociované s demyelinizačnými ochoreniami centrálnej nervovej sústavy (CNS). Štúdie sa už dlho zameriavajú v súvislosti s liečbou týchto ochorení na imunologické funkcie vitamínu D [6]. Štúdia, v ktorej porovnávali hladinu autoprotilátok IgG proti proteínu akvaporínu 4 u pacientov s novo diagnostikovanou optickou neuromyelitídou (*neuromyelitis optica*, NMO) pomocou MRI preukázala, že NMO-IgG-negatívny pacienti mali signifikantne vyššiu mieru expozície slnečnému žiareniu a vyššie sérové hladiny hydroxycholekalciferolu v porovnaní s NMO-IgG-pozitívnymi pacientmi. Pacienti s negatívnym NMO-IgG tiež konzumovali výrazne vyššie množstvo vitamínu D. Táto štúdia naznačuje, že vitamín D môže mať dôležitú úlohu v patogenéze NMO svojím vplyvom na syntézu NMO-IgG [7].

Viaceré štúdie tiež naznačujú súvislosť medzi sérovými hladinami vitamínu D a hrúbkou vrstvy nervových vláken sietnice (*retinal nerve fiber layer*, RNFL) či hrúbky vrstvy gangliových buniek (*ganglion cell layer*, GCL) nameranou pomocou optickej koherentnej tomografie (*optical coherence tomography*, OCT). U pacientov s nedostatkom vitamínu D bol zistený po prekonaní optickej neuritídy výraznejší úbytok RNFL i GCL v porovnaní s pacientmi s dostatkom vitamínu D [8,9]. V inej štúdii pri porovnávaní pacientov v počiatočnom štádiu diabetickej retinopatie s nedostatkom a s dostatkom vitamínu D, priemerná hrúbka RNFL bola výrazne znížená u deficientných pacientov v porovnaní s pacientmi s dostatkom vitamínu D, čo naznačuje potenciálny neuroprotektívny účinok vitamínu D [10].

Napriek tomu že niektoré štúdie poukazujú na pozitívny vplyv dostatku vitamínu D u pacientov s NMO, jeho podávanie pacientom s nízkymi sérovými hladinami vitamínu D nepriniesli predpokladaný efekt. Štúdia zameraná na vplyv vitamínu D na hrúbku RNFL pomocou OCT sledovala 52 pacientov s potvrdenou jednostrannou NMO, vo veku 15–38 rokov, s nízkymi sérovými hladinami 25-hydroxyvitamínu D. U 27 pacientov, ktorým bol podávaný vitamín D (50000 IU/týždeň) po 6 mesiacoch, poklesla priemerná hrúbka RNFL zo 111,3 μm na 91,4 μm. Podobne u 25 pacientov, ktorým bolo podávané placebo, došlo k poklesu hrúbky RNFL z pôvodných 113,7 μm na 96,1 μm. Pridanie vitamínu D k štandardnej liečbe NMO teda nemalo žiadny vplyv na hrúbku RNFL [11].

Bola realizovaná aj štúdia hodnotiaca účinky preventívneho podávania vitamínu D_3 na konverziu na SM a zmeny na MRI u pacientov s NMO a s nízkymi sérovými hladinami vitamínu D. Jedna skupina pacientov dostávala 50000 IU vitamínu D_3 týždenne počas 12 mesiacov a druhá skupina dostávala placebo. Počas sledovania len u 5 pacientov užívajúcich placebo nedošlo k ďalšiemu ataku demyelinizácie, v skupine pacientov užívajúcich vitamín D_3 nedošlo u žiadneho pacienta k ďalšiemu ataku. Taktiež výskyt nových lézii CNS na MRI bol výrazne nižší v skupine podávanej vitamín D ako v skupine s placebom. Podávanie vitamínu D môže mať teda ochranný účinok na konverziu na SM. Na potvrdenie tohto zistenia však je potrebné ďalšie sledovanie s dlhšou dobou trvania [12]. Nedávna laboratórna štúdia poukázala aj na možný priaznivý účinok vitamínu D v zlepšení účinnosti glukokortikoidov pri relapse ochorenia. Hoci niektoré ukazovatele aktivity ochorenia boli významne redukované po suplementácii vitamínom D, doteraz zhromaždené dôkazy však nie sú dostatočné na to, aby bolo možné vyvodiť definitívny

záver o účinkoch suplementácie vitamínom D na klinické parametre [13].

Závery množstva štúdii týkajúcich sa priaznivého účinku vitamínu D pri demyelinizačných optických neuritídach sú stále nejednoznačné. Stanovenie, či vitamín D môže slúžiť ako profylaxia NMO a SM, alebo dokonca znížiť mieru zdravotného postihnutia či relapsu, si vyžaduje ďalšie skúmanie [6].

Už vyššie spomenutá diabetická retinopatia je jedna z celosvetovo vedúcich príčin slepoty. Ochorenie sa najskôr prejavuje ako neproliferatívna forma (*non-proliferative diabetic retinopathy*, NPDR). Narastajúce poškodenie vaskulatúry sietnice vedie neskôr k presakovaniu ciev a diabetickému makulárnemu edému, vaskulárna skleróza má za následok ischémiu, angiogenézu a prípadne neovaskularizáciu sietnice, proliferatívnu formu diabetickej retinopatie (*proliferative diabetic retinopathy*, PDR). Štúdie na zvieracích modeloch pre diabetickú retinopatiu naznačujú, že dopĺňanie kalcitriolu chráni pred retinálnou neovaskularizáciou, pričom mnohé ďalšie štúdie dokumentujú tiež antiangiogénny efekt vitamínu D, hoci primárne v nádorových modeloch [14]. Možný vplyv vitamínu D na sietnicu podporujú dôkazy, že VDR a enzýmy podieľajúce sa na jeho metabolizme sa exprimujú v sietnici [15]. Metaanalýzami bola u pacientov preukázaná významná súvislosť medzi deficitom vitamínu D a diabetickou retinopatiou a tiež štatisticky významný rozdiel v priemerných hladinách vitamínu D v sére medzi pacientmi s/bez diabetickej retinopatie. Taktiež je zaujímavé, že pacienti s PDR majú významne nižšiu priemernú hladinu vitamínu D v sére ako pacienti s NPDR [16]. Štúdia publikovaná v roku 2018 potvrdila protektívny účinok vitamínu D výrazným znížením rýchlosti apoptózy retinálnych buniek a vaskulárnej permeability v sietniciach diabetických potkanov. Vitamín D má teda značný potenciál v liečbe diabetickej retinopatie [18]. Klinický význam vyššie uvedených štúdii však zatiaľ ostáva nejasný. V dostupnej literatúre nie sú v súčasnosti žiadne informácie o vplyve suplementácie vitamínu D u pacientov s diabetickou retinopatiou. Je však možné, že ďalšie štúdie preukážu pozitívny efekt suplementácie vitamínom D. Dopĺňanie vitamínu D ako ochranný mechanizmus proti vývoju a progresii tohto druhu retinopatie si teda vyžaduje ďalšie skúmanie [14].

Predmetom záujmu štúdii sa nedávno stal aj vplyv vitamínu D na vekom podmienenú degeneráciu makuly (VPDM). Najpresvedčivejším dôkazom o tom, že vitamín D má priaznivý účinok na VPDM, je jeho schopnosť modulovať imunitný systém, ako aj jeho schopnosť inhibovať zápal a angiogenézu [17]. Kumulatívne údaje experimentálnych observačných štúdií naznačujú, že nízke sérové hladiny vitamínu D môžu byť potenciálnym rizikovým faktorom pre vývoj VPDM. Avšak, hoci sú tieto štúdie užitočné na skúmanie možnej súvislosti medzi vitamínom D a VPDM, nie sú určené na stanovenie príčinnej súvislosti. Doposiaľ chýbajú intervenčné štúdie hodnotiace účinok suplementácie vitamínom D pri prevencii nástupu alebo progresie VPDM. Neexistujú preto žiadne konkrétne výživové odporúčania týkajúce sa príjmu vitamínu D v súvislosti s primárnou alebo sekundárnou prevenciou VPDM. Vo viacerých štúdiách sa však skúmal vzťah medzi vitamínom D v potrave a VPDM [18]. Takáto štúdia publikovaná v roku 2017 potvrdila, že vyšší príjem vitamínu D v potrave bol spojený so signifikantne nižším rizikom progresie VPDM k pokročilej forme. Priaznivý účinok sa pozoroval najmä vo vzťahu k vývoju neovaskularizácii [19].

ZÁVER

Pri súčasnom narastajúcom počte dôkazov, ktoré svedčia o význame vitamínu D v klinickej medicíne, je nutné tomuto hormónu venovať pozornosť. Samozrejme, v problematike pleiotropných účinkov vitamínu D ostáva ešte celé množstvo nezodpovedaných otázok, na ktoré sa budú v najbližšej dobe isto hľadať odpovede. Týka sa to jednak cieľových hladín vitamínu D, spresnenia dávkovania vitamínu D v nonskeletálnych indikáciách, ktoré sú pravdepodobne odlišné od dávkovania v kostných indikáciách [1,2].

LITERATÚRA

1. Jackuliak P. Pleiotropné účinky vitamínu D. MEDICUS news. 2019;1(3):49-52. Slovak.
2. Jackuliak P. Pleiotropné účinky vitamínu D. Lekárnické listy. 2020;22(2):38-39. Slovak.
3. Šterzl I. Vliv vitaminu D na imunitní mechanismy. Interní Med. 2014;16(3):110-112. Czech.
4. Lazúrová I, Figurová J, Dravecká I. Vitamín D a syndróm polycystických ovárií. Vnitř Lék. 2016;62(S3):87-91. Slovak.
5. Smaha J, Kužma M, Jackuliak P, Payer J. Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19: aké máme dôkazy? Vnit Lék. 2020;66:494-500. Slovak.
6. Rodney C, Rodney S, Millis R. Vitamin D and demyelinating diseases: Neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) [internet]. Hindawi Autoimmune Diseases; 2020. [cited 2020 Nov 18]. Available from: //https://www.hindawi.com/journals/ad/2020/8718736/
7. Shaygannejad V, Maljaei MB, Bank SS, Mirmosayyeb O, Maracy MR, Askari G. Association between sun exposure, vitamin D intake, serum vitamin D level, and immunoglobulin G level in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Int J Prev Med. 2018;9:68.
8. Burton JM, Eliasziw M, Trufyn J, Tung C, Carter G, Costello F. A prospective cohort study of vitamin D in optic neuritis recovery. Mult Scler. 2016;23(1):82-93
9. Burton JM, Trufin J, Tung C, Eliasziw, Costello F. The Role of Vitamin D Status in Optic Neuritis – An Update. Neurology. 2016;80:7.
10. Gungor A, Ates O, Bilen H, Kocer I. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency. IOVS. 2015;56:6433-6437.
11. Salari M, Janghorbani M, Etemadifar M, Dehghani A, Razmjoo H, Naderian G. Effects of vitamin D on retinal nerve fiber layer in vitamin D deficient patients with optic neuritis: Preliminary findings of a randomized, placebo-controlled trial. J Res Med Sci. 2015;4:372-378.
12. Derakshandi H, Etemadifar M, Feizi A et al. Preventive effect of vitamin D_3 supplementation on conversion of optic neuritis

to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. Acta Neurol Belg. 2013;113:257-263.
13. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis. Front Immunol. 2020;11:781.
14. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. Can J Ophthalmol. 2017;52(S1):S39-44.
15. Skowron, K, Pawlicka I, Gil K. The role of vitamin D in the pathogenesis of ocular diseases. Folia Med Cracov. 2018;58(2):103-118.
16. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D_3 protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway [internet]. J Diab Res; 2018. [cited 2020 Dec 05]. Available from: //https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/8193523/
17. Kaarniranta K, Pawlowka E, Szczepanska J, Jablkowska A, Błasiak J. Can vitamin D protect against age-related macular degeneration or slow its progression? Acta Biochim Pol. 2019;66:147-158.
18. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G et al. Vitamin D and age-related macular degeneration. Nutrients. 2017;9(10):1120.
19. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations between vitamin D intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(11):4569-4578.