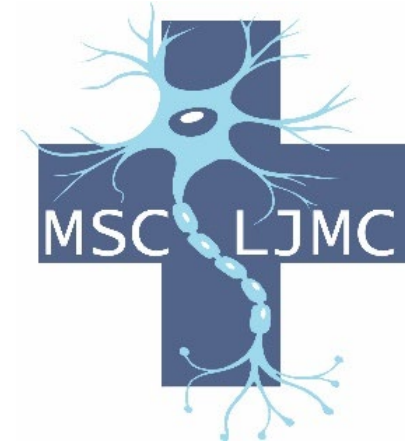


# D vitamīns un multiplā skleroze



Jolanta Kalniņa

Latvijas Jūras medicīnas centrs,

Multiplās sklerozes centrs

02.02.2024

# Multiplās sklerozes definīcija

- **Multiplā skleroze (MS)** ir hroniska, iekaisīga, demielinizējoša, neurodeģeneratīva un autoimūna centrālās nervu sistēmas slimība, kas ir galvenais gados jaunāku un pusmūža pieaugušo invaliditātes cēlonis, ko nav izraisījusi trauma

# Multiplās sklerozes diagnostika

## Izplatība telpā

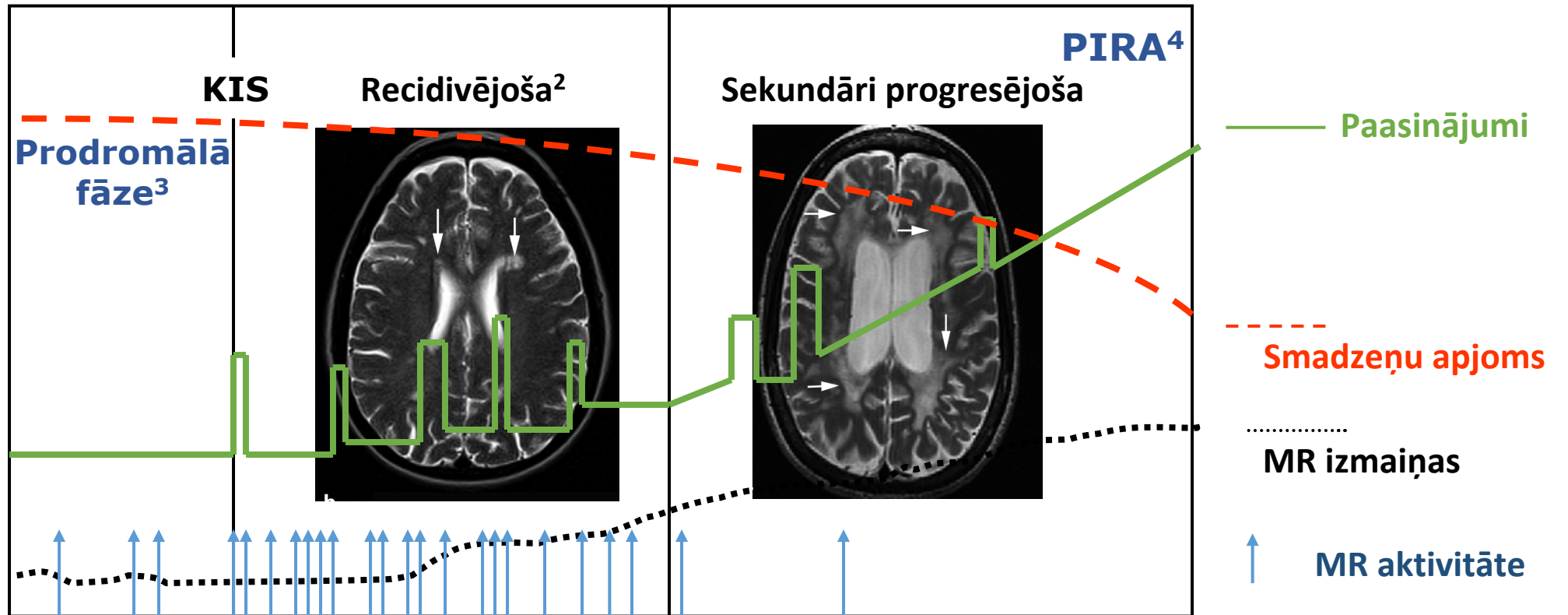
2 un > T2 perēkļi/notikumi

1. Periventrikulāri
2. Infratentoriāli
3. Jukstakortikāli/ kortikāli
4. Muguras smadzenēs

## Izplatība laikā

- Pacientam 2 vai > atšķirīgi paasinājumi
- Vienlaicīgi kontrastvielu krājošie un nekrājoši perēkļi
- Jauni/palielināti T2 perēkļi

# MS norise



1. Lublin FD, et al. Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions. *Neurol* (2014) 83(3):278–86.
2. Makhani, M., et al. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell* 2023, 186, 1309–1327.
3. Makhani N, Tremlett H. The Multiple Sclerosis Prodrome. *Nat Rev Neurol* (2021) 17(8):515–21.
4. Kuhlmann T, Antel J. Multiple sclerosis: 2023 update. *Free Neuropathol*. 2023

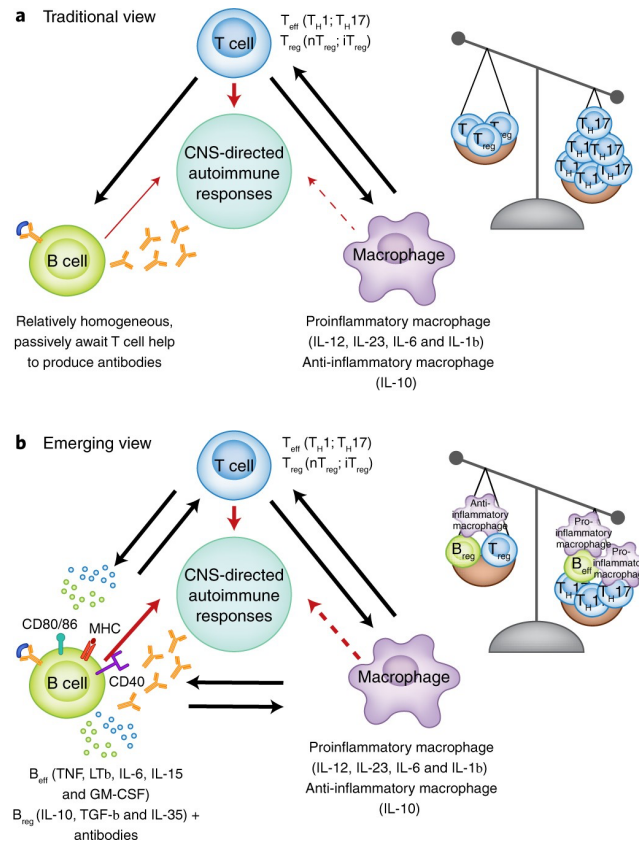
# MS patoģenēze

Esošā izpratne

Jaunā izpratne

## Akūts fokāls iekaisums

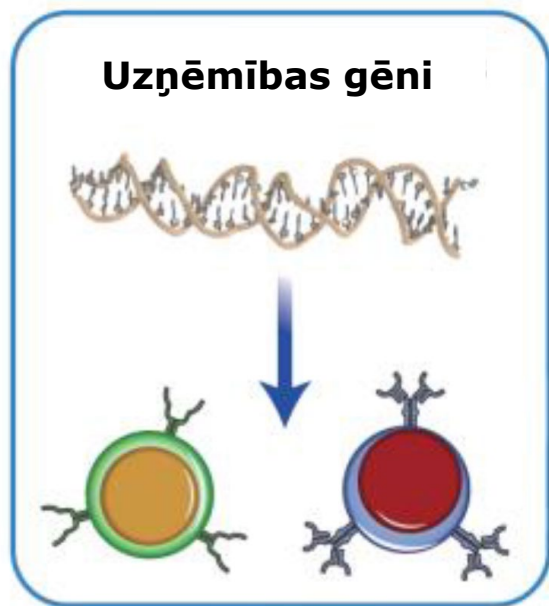
- Adaptīvo imūno šūnu (B un T š.) pieplūdums CNS
- Jauni un palielināti T1 Gd+ un jauni T2 prerēkļi
- Paasinājumi



## Gruzdošs iekaisums

- Noturīga, **hronisks neuroiekaisums**, kas norobežots **CNS**
- To regulē **iedzimtās imūnsistēmas** procesi (mikroglija)
- Ietekmē balto vielu, garozu, saistīts ar **neurodeģenerāciju**

# MS ģenētiskie un ārējās vides riska faktori



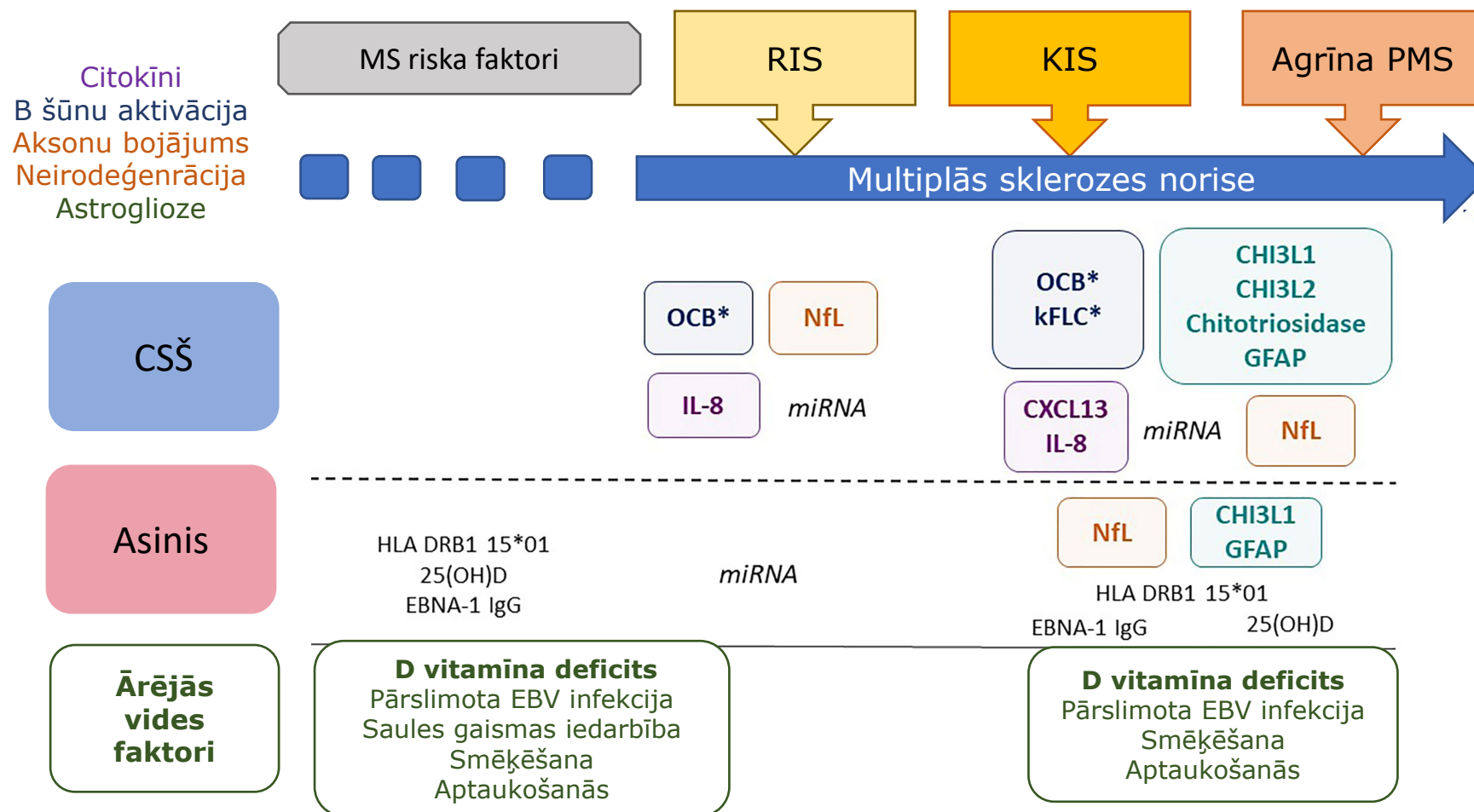
**20%**

## Ārējās vides faktori

EBV infekcija  
Smēķēšana  
Aptaukošanās  
Mikrobioms  
Zems D vitamīna līmenis  
Zema D vitamīna atbildes reakcija?

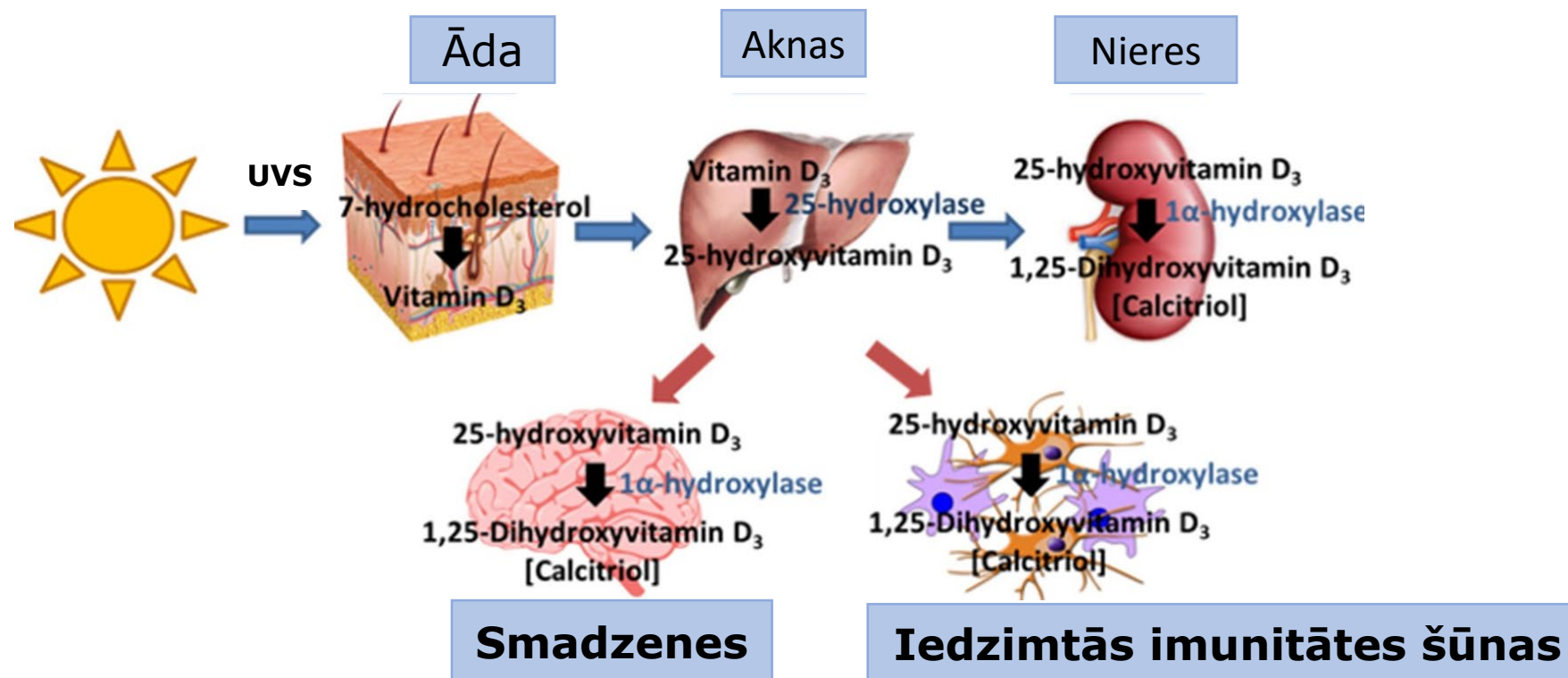
**80%**

# MS prognostiskie bioloģiskie marķeri



EBNA= EBV kodēts nukleārs antigēns; GFAP= gliālais fibrālais skābais proteins; OCB= oligoklonālās ķēdes; NfL=neurofilamentu vieglās ķēdes; kFLC=kappa brīvās vieglās ķēdes; CHI3L2=hitināze3 līdzīgais proteins 2  
 Adaptēts no Rival M et al. Frontiers in immunology 2022.

# D vitamīna metabolisms un imūregulatorā funkcija





# D vitamīns un MS attīstības risks

- MS riska SNP lielākā daudzumā klasiskajos gēna pastiprinātājos (SE)
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  un VDR ir imūnsistēmu modulējoša loma
- SE modulē mijiedarbību starp D vitamīnu (vides faktoru) un ģenētiskajiem faktoriem
- Pētījumā secināja, ka VSE reģioni ir bagātināti arī ar MS riska SNP, kas atrodas divos VSE2 reģionos un divos VSE3 reģionos

SE – gēnu pastiprinātājs; VDR – D vitamīna receptors; SNP – viena nukleotīda polimorfisms; VSE – D vitamīna SE

# D vitamīns un MS attīstības risks

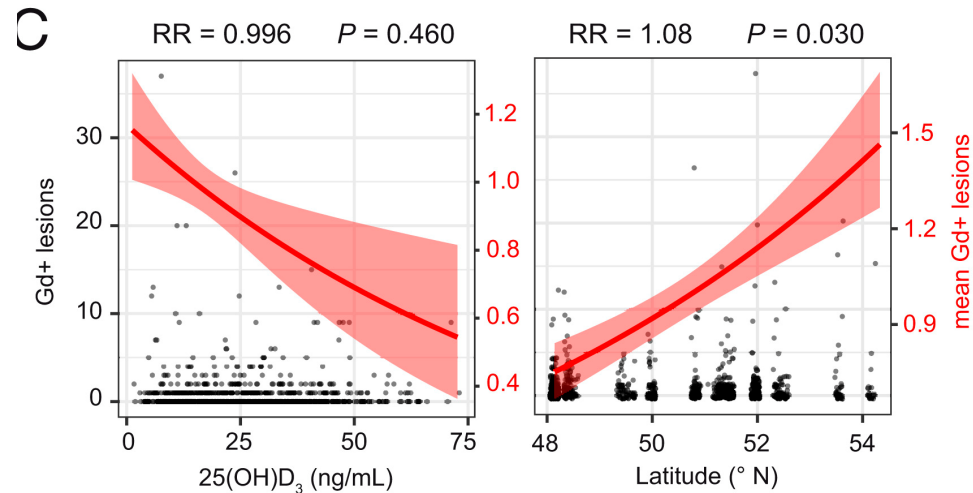
Vitamin D status and multiple sclerosis — evidence from Mendelian randomization studies

Study and ref.	Genes <sup>a</sup>	Number of controls; number of cases	Outcome	Estimate of effect (OR and 95% CI)	P value	Unit of estimated effect
Mokry et al. <sup>96</sup>	<i>DHCR7</i> , <i>CYP2R1</i> , <i>GC</i> and <i>CYP24A1</i>	38,589; 14,498	Multiple sclerosis	2.02 (1.65–2.46)	7.7 × 10 <sup>-12</sup>	One standard deviation decrease in log-transformed 25OHD level
Rhead et al. <sup>99</sup>	<i>DHCR7</i> , <i>CYP2R1</i> and <i>GC</i>	22,168; 7,391	Multiple sclerosis	0.85 (0.76–0.94)	0.003	Unit change in polygenic risk score
Jacobs et al. <sup>97</sup>	<i>CYP2R1</i> , <i>DHCR7</i> , <i>CYP24A1</i> , <i>SEC23A</i> and <i>AMDHD1</i>	41,505; 14,802	Multiple sclerosis	0.57 (0.41–0.81)	0.001	One unit increase in natural log-transformed vitamin D level
Gianfrancesco et al. <sup>98</sup>	<i>GC</i> , <i>CYP2R1</i> and <i>DHCR7</i>	1,715; 34	Paediatric-onset multiple sclerosis	0.72 (0.55–0.94)	0.02	NA

**Mendeļa randomizācijas pētījumi atklāja paaugstinātu MS risku indivīdiem ar ģenētiski pazeminātu 25(OH)D koncentrāciju serumā**

# MS ģeogrāfiskais sadalījums

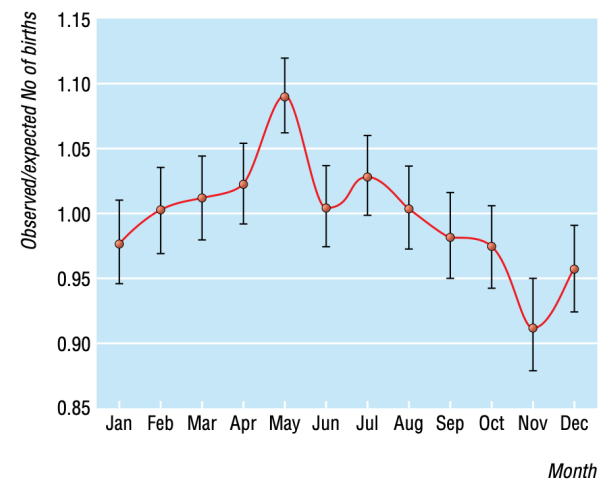
Multicentru kohorta pētījumi ( $n_{\text{NationMS}} = 946$ ,  $n_{\text{BIONAT}} = 990$ )



Zems D vitamīna līmenis un augsti platuma grādi ir saistīti ar MS norises smagumu un MRI aktivitāti

# Dzimšanas mēnesis un MS

- Austrijas MS kohortā analizēto 7886 MS pacientu dati neatšķirās no vispārējās populācijas (7,26545 dzīvi dzimušie Austrijā no 1940. līdz 2010. gadam)<sup>1</sup>
- Neapstiprinājās iepriekšējos pētījumos (valstīs virs 49. platuma grāda) iegūtie dati par dzimšanas mēneša efektu<sup>3</sup>



1. Walleczek NK, et al. Month-of-birth-effect in multiple sclerosis in Austria. *Mult Scler.* (2019) 25:1870–7. 2. Fiddes B, Wason J, Sawcer S. Confounding in association studies: month of birth and multiple sclerosis. *Neurol.* (2014) 261:1851–6.
3. Willer CJ, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ.* (2005) 330:120–120.

# D vitamīns grūtniecības laikā un MS risks

- Somu maternitātes kohorta (FMC) pētījumā 193 MS pacientiem tika analizēti mātes asins paraugi grūtniecības laikā
- MS pacientu mātēm D vitamīna deficīts (25[OH]D līmenis < 30 nmol/L) grūtniecības sākumā bija saistīts ar gandrīz 2 reizes palielinātu MS risku pēcnācējiem (relatīvais risks, 1,90; 95% TI, 1,20-3,01;  $P = 0,006$ ), salīdzinot ar sievietēm, kurām nebija 25(OH)D līmeņa deficīta
- Nebija statistiski nozīmīgas saistības starp MS risku un 25(OH)D līmeņa paaugstināšanos serumā

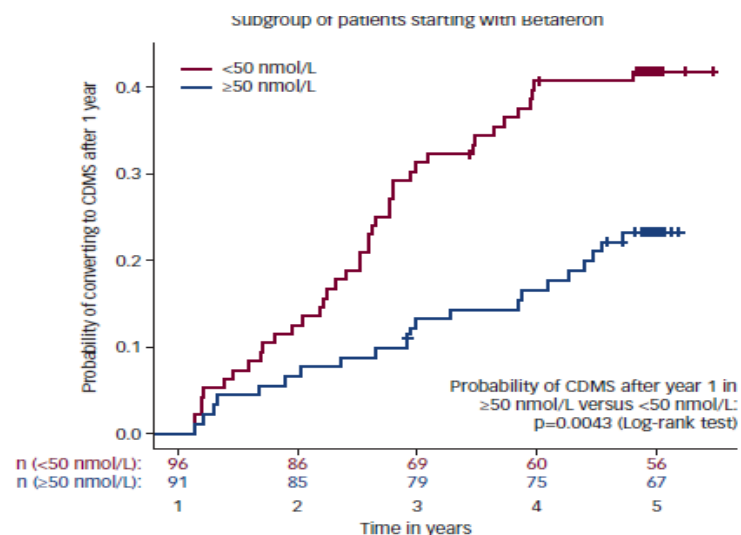
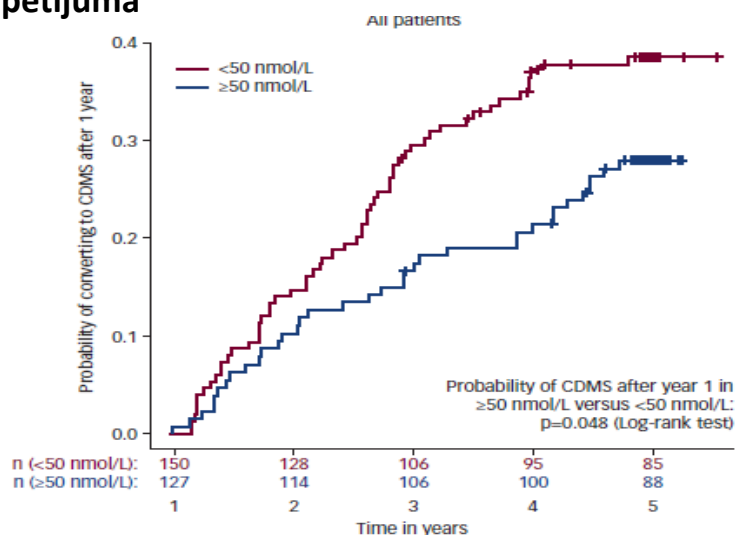
# Jaundzimušo D vitamīns un MS risks

- Dāņu MS reģistra dati par 521 MS pacientiem (1981. - 2012. g. dzimušie), kontroles grupa (n=972)
- Zemāks 25(OH)D līmenis jaundzimušajiem bija saistīts ar paaugstinātu MS risku
  - visaugstākais risks - 25(OH)D (<20,7 nmol/L)
  - viszemākais risks - 25(OH)D (≥48,9 nmol/L)
- Jaundzimušo 25(OH)D palielināšanās par **25 nmol/L** samazināja MS risku par **30%** (OR 0,70, 95% TI 0,57-0,84)

# D vitamīna ietekme uz pāreju no KIS uz MS

- Statistiski sliktāki rezultāti bija pacientiem ar zemu D vit. līmeni, ņemot vērā pāreju uz klīniski apstiprinātu MS ( $p=0.05$ ) un jaunu aktīvu bojājumu skaita palielināšanos ( $p=0.002$ )

25(OH)D līmenis  $\geq 50$  nmol/L nozīmīgi samazināja pārejas risku uz klīniski apstiprinātu MS BENEFIT pētījumā



25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; BENEFIT= Betaferon/Betaseron in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment; CDMS = clinically definite multiple sclerosis.  
Source: reproduced with permission from Ascherio et al., 2014.<sup>8</sup>

KIS- klīniski izolēts sindroms

Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-314.

# D vitamīns un slimības aktivitāte

Sistemātiskajā pārskatā iekļāva 19 klīniskos pētījumus (17 RRMS, 2 KIS) par D vitamīna papildus lietošanas ietekmi uz recidīviem, invaliditāti un MRI perēkļiem

Langlois, J.; Denial, D. Clinical and imaging outcomes after vitamin D supplementation in patients with Multiple Sclerosis: A systematic review. *Nutrients* 2023, *15*, 1945.



# D vitamīns un slimības aktivitāte

## D vitamīns un recidīvi

- 15 pētījumi (554 MS pacienti saņēma D vitamīnu, 456 MS pacienti kontroles grupā)
- **Nav pārliecinošu pierādījumu**, ka D vitamīna papildināšana efektīvi novērš recidīvus MS pacientiem

# D vitamīns un slimības aktivitāte

## D vitamīns un invaliditāte

- 15 pētījumi (459 MS pacienti saņēma D vitamīnu, 353 MS pacienti kontroles grupā)
- Rezultāti pārāk **neviendabīgi**, lai apstiprinātu D vitamīna ietekmi uz EDSS rādītāju

# D vitamīns un slimības aktivitāte

## D vitamīns un MRI aktivitāte

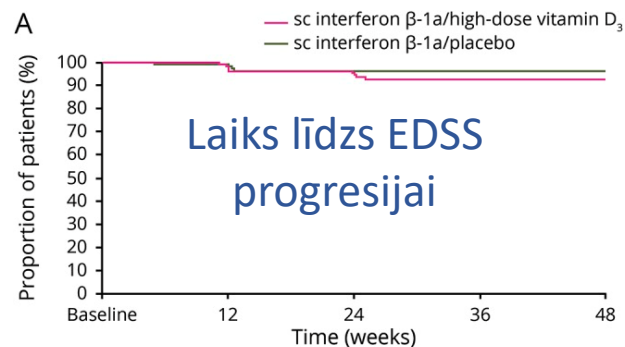
- 9 pētījumi (278 MS pacienti saņēma D vitamīnu, 228 MS pacienti kontroles grupā)
- D vitamīna papildināšanai ir labvēlīga ietekme – samazinājās kontrastvielu krājošie T1 un jauni/palielināti T2 perēkļi

# D vitamīns un slimības aktivitāte

**Study design** SOLAR was a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study, performed at 40 sites in Denmark, Estonia, Finland, Germany, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, and Switzerland.

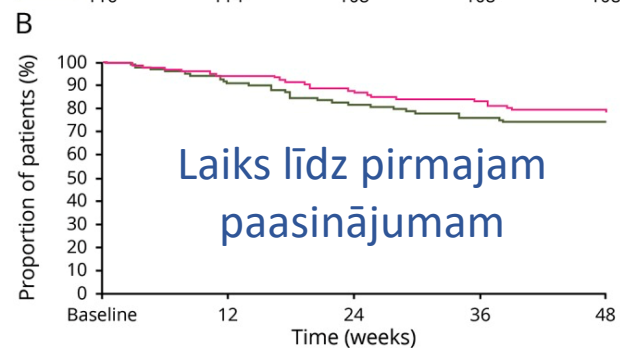
- Pētījumā piedalījās 229 pacienti ar RRMS, kas MS terapijā saņēma IFN-beta-1a sc un serumā 25(OH)D līmenis bija <150 mol/L
- Randomizēja 1:1, kur 116 dalībnieki saņēma IFN-beta-1a sc un perorāli placebo vai IFN-beta-1a sc D3 vitamīnu 14,007 SV (N=113)

# D vitamīns un slimības aktivitāte



Number of patients at risk:

—	113	111	105	102	102
—	116	114	108	108	108



Number of patients at risk:

—	113	106	96	89	63
—	116	102	89	80	74

- Pētījums nesasniedza primāro mērķi – **NEDA-3** (nav pierādījumi slimības aktivitātei)
- Pacienti, kuri saņēma D3 vitamīnu, MRI vēroja mazāk kombinētos unikālos aktīvos perēkļus

# Secinājumi

- D vitamīnam ir imūnmodulējoša un neiroprotektīva iedarbība
- D vitamīna lietošana būtiski uzlabo multiplās skleroze pacientu dzīves kvalitāti
- D vitamīnu lietot atbilstoši rekomendējamām devām gan D vitamīna deficīta/ nepietiekamības gadījumā, gan profilaksei; uzturēt D vitamīna līmeni normas augšējās robežās (60 – 80 ng/ml)