



SPOMIENKA NA LADZIANSKEHO V ČASE COVID-19

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová

SPOMIENKA NA LADZIANSKEHO
V ČASE COVID-19

2020
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

© Vydavateľstvo: Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, 2020

Editori: doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD.
 doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
 MUDr. Bc. Jana Jakimová

Recenzenti: prof. RNDr. Ivan Varga, PhD. et PhD.
 prof. MUDr. Oto Masár, PhD

Vytlačilo Polygrafické stredisko UK

ISBN: 978-80-223-5081-5
EAN: 9788022350815

OBSAH

PREDSLOV	3
----------------	---

KAPITOLA I. ANATÓMIA A PEDAGOGIKA

Boleková A. 350. výročie úmrtia učiteľa národov	8
Breza A., Kubíková E. Bolesti tváře, neuralgia n. trigeminus.....	11
Haviarová Z., Kachlík D. Processus supracondylaris.....	15
Korim F., Kuricová M. Variabilita odstupu <i>aa. renales</i> psov	20
Maretta M., Leško N., Gdovinová Z. Význam hypoplázie vertebrálnej artérie na vznik ischemickej cievnej mozgovej príhody	25
Výbohová D., Adamicová K., Hešková G., Mellová Y. Morfometrické hodnotenie krvnej a lymfatickej mikrocirkulácie v léziách lichen ruber planus vo vzťahu k zápalovej infiltrácii a epidermálnej hyperplázii	29

KAPITOLA II. COVID-19

Paduchová Z. Probiotiká a COVID-19	36
Svoboda M., Gergely L., Klimová D., Repiská V., Gbelcová H., Priščáková P. Spôsobuje COVID-19 preklampiú?	42

KAPITOLA III. KARDIOLÓGIA

Horváthová M. Adipokíny a ich úloha v patogenéze aterosklerózy u diabetických pacientov	46
Laubertová L., Dvořáková M., Bališ P., Žitňanová I., Bernátová I. Vplyv akútneho stresu a nanočastíc SPIONs na antioxidačný status spontánne hypertenzných potkanov	50
Sedlák M., Žitňanová I. Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulárne ochorenia	56
Zohdi V., Adameová A., Griecsova-Kindernay L., Lonek L., El Falougy H., Kubíková E., Ravingerová T. Ischémia myokardu a mechanizmy bunkovej smrti - minireview	61

KAPITOLA IV. ONKOLÓGIA

Dovalová D., Zohdi V., Kubíková E.

Karcinóm obličky a jeho chirurgická terapia - minireview67

Hutník J., Gbelcová H.

PH-dependentný účinok atorvastatínu na ľudské bunky melanómu72

Koňariková K., Olejníková P., Víglaš J., Gbelcová H., Žitňanová I.

Krátké peptidy fungálneho pôvodu ako nové bioaktívne látky78

Styk J., Klimová D., Saade R., Krasničanová L., Pös O., Szemes T., Repiská V.

Enteropatogénne Escherichia coli a kolorektálny karcinóm82

KAPITOLA V. UROLÓGIA

Novotná O., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Breza J., Bartoň P.

Epidemiológia, incidencia a diagnostika urolitiázy u detí89

Novotná O., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Polák M., Breza J., Bartoň P.

Typy konkrementov močových ciest92

Novotná O., Polák M., Zaťkuliaková S., Ďubjaková P., Breza J., Bartoň P.

Manažment liečby urolitiázy 97

Novotná O., Zaťkuliaková S., Polák M., Ďubjaková P., Breza J., Bartoň P., Siváček M.

Akútne skrótum 101

KAPITOLA VI. VARIA

Andrežalová L., Lištiak M., Chrappová J., Rakovský E.

Interakcia DNA s Cu(II) komplexami obsahujúcimi 1,10 - fenantrolín 109

Bútorová B., Šimaljaková M., Weismann P., El Falougy H., Záborská M.

Autovakcíny v imunomodulačnej terapii vaginálnych infekcií 115

Dvořáková M., Rollerová E., Žitňanová I., Scsuková S.

Vplyv nanočastíc oxidu titaničitého na celkovú antioxidačnú kapacitu plazmy infantilných a dospelých samíc potkanov 120

Gajdošová L., Muchová J.

Zmeny lipidového profilu u pacientov s alkoholovým ochorením pečene 125

Jakuš V.

Význam pokročilých produktov glykácie a ich receptoru RAGE pri viacerých ochoreniach 130

Janubová M., Žitňanová I.

Vplyv γ -tokotrienolu a δ -tokotrienolu na senescentné ľudské fibroblasty 136

Koňariková K., Chomová M., Janubová M., Muchová J., Ďuračková Z., Žitňanová I. Neuroprotektívne účinky vitamínu D.....	142
Pös O., Styk J., Szemes T. Črevný mikrobióm ovplyvňuje závažnosť Alzheimerovej choroby	146
Tóth Š., Urda M., Kalpakidis T., Pribula M., Kušnier M., Mareta M., Mechírová E. Vplyv betanínu na imunoreaktivitu katalázy v cytoplazme hepatocytov pri ischemicko- reperfúznom poškodení jejúna	151
Žitňanová I., Paduchová Z., Katrenčíková B., Koňariková K., Janubová M., Klobučníková K., Šiarnik P., Hlucháňová A., Kollár B. Poruchy metabolizmu lipidov u pacientov so syndrómom spánkového apnoe	155

NEUROPROTEKTÍVNE ÚČINKY VITAMÍNU D

(Neuroprotective effects of vitamin D)

Koňariková Katarína, Chomová Mária, Janubová Mária, Muchová Jana, Ďuračková Zdenka, Žitňanová Ingrid

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta, Sasinkova 2, 813 72 Bratislava, katarina.konarikova@fmed.uniba.sk

Súhrn

Zvýšené riziko vzniku kognitívnych porúch, demencie a Alzheimerovej choroby (AD) v populácii postihnutej diabetes mellitus (DM) je výsledkom kumulatívneho účinku porušenej glukózovej a inzulínovej homeostázy, chronickej povahy ochorenia a prirodzeného procesu starnutia. Bunkové mechanizmy zodpovedné za zvýšenú senzitivitu mozgových štruktúr k neurodegenerácii u pacientov s DM nie sú detailne známe. Viacúrovňová analýza umožňuje získať komplexnejší pohľad o molekulárnych cestách prebiehajúcich v mozgových bunkách za glykemických podmienok. Najnovšie štúdie naznačujú, že vitamín D hrá dôležitú úlohu v patogenéze diabetes mellitus a Alzheimerovej choroby. Suplementácia vitamínom D môže pozitívne ovplyvniť súvisiace metabolické a imunitné procesy zapojené do patogenézy diabetes mellitus na molekulovej aj genetickej úrovni.

Kľúčové slová

astrocyty, diabetes mellitus, Alzheimerova choroba, neuropatie, vitamín D

Summary

The increased risk of cognitive disorders, dementia and Alzheimer's disease (AD) in the diabetes mellitus (DM) population is the result of the cumulative effect of impaired glucose and insulin homeostasis, the chronic character of the disease and the character aging process. The cellular mechanisms responsible for the increased sensitivity of brain structures to neurodegeneration in patients with DM are not known in detail. Multilevel analysis provides a more comprehensive view of the molecular pathways occurring in brain cells under glycemic conditions. Recent studies suggest that vitamin D plays an important role in the pathogenesis of diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Vitamin D supplementation can positively affect the related metabolic and immune processes involved in the pathogenesis of diabetes mellitus at both the molecular and genetic levels.

Keywords

astrocytes, diabetes mellitus, Alzheimer's disease, neuropathy, vitamin D

Úvod

Vitamín D získaný slnečným žiarením, potravinami a potravinovými doplnkami je biologicky inertný a pre aktiváciu musí prejsť dvoma hydroxyláciami v tele. Prvá hydroxylácia, prebieha v pečeni, premieňa vitamín D na 25-hydroxyvitamín D (25(OH)D₃), tiež známy ako „kalcidiol“. Druhá hydroxylácia sa vyskytuje primárne v obličkách a tvorí fyziologicky aktívny 1,25-dihydroxyvitamín D (1, 25(OH)D₃), tiež známy ako „kalcitriol“ (1).

Nedostatok vitamínu D sa okrem chorôb kostí podieľa ako faktor alebo kofaktor na etiológii diabetes mellitus typu 2, diabetes mellitus typu 1 a ďalších autoimunitných ochorení, srdcových chorôb a rakoviny. Bolo tiež zistené, že pacienti s Alzheimerovou chorobou majú vysokú prevalenciu nedostatku vitamínu D (2). Suplementácia vitamínu D u pacientov s diabetes mellitus trpiacich nedostatkom tohto vitamínu, môže zabrániť alebo oddialiť vznik diabetických komplikácií. Uvádza sa tiež, že prahové hodnoty bolesti pri viacerých etiológiách sa znižujú s nedostatkom vitamínu D a zvyšujú sa pri úprave tohto nedostatku (3).

Vitamín D a diabetes mellitus

Nedostatok vitamínu D je spájaný s diabetes mellitus 1. aj 2. typu a s ich mikrovaskulárnymi a makrovaskulárnymi komplikáciami. Ukázalo sa, že nedostatok vitamínu D je častejší u diabetických pacientov, ktorí majú príznaky distálnej symetrickej polyneuropatie. Forouhi a kol. (4) zistili súvislosť medzi hladinou 25(OH)D₃ a incidenciou diabetes mellitus. Suplementácia vitamínu D tiež zlepšuje HbA_{1c} (glykovaný hemoglobín). Presné mechanizmy, pomocou ktorých suplementácia vitamínom D a vápnikom uplatňujú svoje priaznivé účinky, však nie sú úplne objasnené a je potrebné ich ďalej skúmať (5).

Vitamín D a diabetické neuropatie

Neuropatia sa v určitej forme vyskytuje u 60–70% diabetických pacientov, pričom u 50% týchto pacientov sa vyskytuje rôzny stupeň neuropatickej bolesti, čo má za následok vždy zníženie kvality života (6).

Štúdie na zvieratách preukázali, že nedostatok vitamínu D je spojený s nízkou hladinou neurotrofinov (najmä nervového rastového faktora) a defektnou neuronálnou homeostázou vápnika. Okrem toho vitamín D prostredníctvom svojho receptora moduluje diferenciáciu neurónov, ako aj ich rast a funkciu. U potkanov sa pri nedostatku vitamínu D znižuje produkcia nervového rastového faktora, ktorý je potrebný pre vývoj a prežitie neurónov. U diabetických zvierat s nedostatkom vitamínu D v skutočnosti korekcia nedostatku vitamínu D viedla k zlepšeniu produkcie nervového rastového faktora. Pokles neurotrofinov a narušená homeostáza vápnika spôsobuje, že nerv je náchylný na toxíny a hyperglykémiu. Výsledkom je, že nedostatok vitamínu D zhoršuje funkciu nociceptorov, zhoršuje poškodenie nervov a znižuje prah bolesti (7).

Vitamín D a Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD) je najbežnejšou formou demencie u starších osôb a je spojená s progresívnou neurodegeneráciou ľudského neokortexu. Pacienti s AD majú vysokú prevalenciu nedostatku vitamínu D, čo je tiež spojené s horšou náladou a zhoršenou výkonnosťou u starších ľudí (8). Genetické štúdie naznačujú, ktoré proteíny spájajú vitamín D s patológiou AD. Sú to hlavné molekuly histokompatibilného komplexu triedy II, receptor vitamínu D, renín-angiotenzínový systém, apolipoproteín E, pečeneňový X receptor, Sp1 promótorový gén a poly Gén (ADP-ribóza) polymerázy-1. Vitamín D tiež účinkuje na AD prostredníctvom negenomických faktorov, to znamená vápnikových kanálov, nervového rastového faktora, prostaglandínov, cyklooxygenázy 2, reaktívnych foriem kyslíka a syntázy oxidu dusnatého. Ďalej sa zdá, že suplementy vitamínu D majú priaznivý klinický účinok na AD reguláciou mRNA, zvyšovaním receptorov, moduláciou expresie vaskulárneho endoteliálneho faktora, moduláciou angiogenínu a koncovými produktmi pokročilej glykácie proteínov. Vitamín D tiež uplatňuje svoje účinky na AD reguláciou expresie receptora citlivého na vápnik, zvyšovaním klirensu amyloid-β peptidov, interleukínom 10, down-reguláciou matrixových metaloproteináz, up-reguláciou hemoxygenázy 1 a potlačením redukovanej formy expresie nikotínadenín-dinukleotidfosfátu (9).

Na základe prvýkrát popísanej regulácie syntézy nervového rastového faktora (NGF) 1,25-(OH)₂D₃, rôzne iné štúdie preukázali, že 1,25-(OH)₂D₃ môže pôsobiť na bunky nervového systému produkciou neurotrofinov. Napríklad syntéza NGF, neurotrofinu 3 (NT3) a neurotrofického faktora odvodeného od gliálnych bunkových línií (GDNF) bola zvýšená, zatiaľ čo neurotrofin 4 (NT4) bol down-regulovaný. V tejto súvislosti je pozoruhodné, že sa nedávno ukázalo, že 1,25-(OH)₂D₃ môže zoslabiť hypokinézu a neurotoxicitu vyvolanú 6-hydroxydopamínom u potkanov. Tieto údaje naznačujú, že 1,25-(OH)₂D₃ alebo jeho syntetické analógy môžu byť cenné pri liečbe neurodegeneratívnych ochorení. Okrem svojho vplyvu na syntézu neurotrofinov môže 1,25-(OH)₂D₃ sprostredkovať svoje neuroprotektívne účinky moduláciou neuronálnej Ca²⁺ homeostázy. Ďalším spôsobom, ako môže 1,25-(OH)₂D₃ sprostredkovať svoj neuroprotektívny účinok, je indukcia syntézy proteínov viažucich Ca²⁺, ako je parvalbumín. Uvádza sa tiež, že 1,25-(OH)₂D₃ inhibuje syntézu indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého (iNOS), enzýmu indukovaného v neurónoch CNS a v neuronálnych bunkách počas rôznych ochorení, ako je napríklad ischemia, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, AIDS, infekcie, roztrúsená skleróza a experimentálna autoimunitná encefalomyelitída (EAE). iNOS produkuje oxid dusnatý, ktorého jedným z biologických účinkov je poškodenie neurónov aj oligodendrocytov, keď sa produkuje vo vysokých hladinách. Uvádza sa tiež, že 1,25-(OH)₂D₃ zvyšuje aktivitu y-glutamyltranspeptidázy a expresiu zodpovedajúceho génu v mozgu potkana. Pretože y-glutamyltranspeptidáza je vo veľkej miere zapojená do glutatiónového cyklu mozgu medzi astrocytmi a neurónmi, predpokladá sa, že 1,25-(OH)₂D₃ môže riadiť procesy detoxikácie mozgu. Zvýšenie hladín glutatiónu spojené s neuroprotektívnym účinkom 1,25-(OH)₂D₃, bol pozorovaný u mezencefalických dopaminergných neurónov ovplyvnených inhibítorom syntézy glutatiónu, l-butionín sulfoximínom a neurotoxínom 1-metyl-4-fenylpyridínom (9, 10, 11).



Lokálna syntéza 1,25-(OH)₂D₃ sa môže okrem aktivovaných mikroglií uskutočniť aj bunkami exprimujúcimi 25-OHD₃-1 α -OHÁzu, ako sú neuróny. Táto lokálna syntéza 1,25-(OH)₂D₃ pomocou mikroglií by mohla predstavovať protinádorovú odpoveď centrálného nervového systému, pretože 1,25-(OH)₂D₃ indukuje bunkovú smrť a / alebo programy rediferenciácie v gliómových bunkách. 1,25-(OH)₂D₃ prítomný v mozgu sa môže ďalej metabolizovať bunkami exprimujúcimi 24-D₃-OHÁzu, ako sú astrocyty. Gliálne a neuronálne bunky, ktoré exprimujú gén VDR, sú cieľovými bunkami pre 1,25-(OH)₂D₃. V astrocytoch zvyšuje 1,25-(OH)₂D₃ syntézu niekoľkých neurotrofinov vrátane NGF, NT3 a GDNF a γ -glutamyltranspeptidázy, ktoré by sa mohli podieľať na neuroprotektívnych účinkoch 1,25-(OH)₂D₃. Inhibícia syntézy iNOS pomocou 1,25-(OH)₂D₃ je ďalším spôsobom, ako sprostredkovať 1,25-(OH)₂D₃ neuroprotektívne účinky. Veľké množstvo NO je toxické pre neuróny aj oligodendrocyty (bunky myelinizujúce CNS). NO môže rýchlo reagovať s kyslíkovými formami a vytvárať vysoko škodlivé produkty, ako sú hydroxylové a oxidové radikály. Intracelulárny glutatión (GSH), získaný z extracelulárneho GSH viacerými enzymatickými reakciami v astrocytoch, by sa potom mohol použiť na zabránenie tvorby reaktívnych dusíkových alebo kyslíkových radikálov v týchto bunkách (11).

Záver

Vitamín D je nielen regulátorom metabolizmu kostí a minerálov, ale aj účinným imunomodulátorom spojeným s mnohými ľudskými ochoreniami, homeostázy glukózy, a Alzheimerovej choroby (AD). Taktiež sa ukázalo, že nedostatok vitamínu D ovplyvňuje vylučovanie inzulínu u ľudí a zvieracích modeloch. Hromadiace sa dôkazy naznačujú významnú úlohu vitamínu D v patogenéze diabetes mellitus. Zároveň možno povedať, že vitamín D má zjavne priaznivú úlohu pri AD a zlepšuje kognitívne funkcie u pacientov s týmto ochorením.

Podakovanie

Táto práca bola finančne podporená grantom EU z programu CBC, Interreg V-A-NutriAging V-0014 a grantom VEGA 1/0314/19.

Literatúra

1. **Kulda V.** Vitamin D metabolism. Vnitřní lékařství 2012; 58 (5): 400-404.
2. **Savastano S, Barrea L, Savanelli MC.** Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. Reviews in endocrine and metabolic disorders 2017; 18 (2): 215-225.
3. **Chiang CM, Ismael A, et al.** Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. Journal of strength and conditioning research 2017; 31 (2): 566-574.
4. **Dupuis J, Langenberg C.** New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nature Genetics 2010; 42: 105-116.
5. **Danescu LG, Levy S, Levy J.** Vitamin D and diabetes mellitus 2009; 35: 11-17.
6. **Agashe S, Petak S.** Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Methodist Debakey Cardiovasc 2018; 14 (4): 251-256.
7. **Cui GS, Zeng JY, Zhang J, Lu R.** Effect of nerve growth factor on osteogenic potential of type 2 diabetic mice bone marrow stromal cell in vitro. National Library of Medicine 2018; 53 (2): 97-102.
8. **Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D.** Drug treatments in Alzheimer's disease. Clinical medicine 2016; 16 (3): 247-253.
9. **Landel V, Annweiler C, Millet P.** Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. Journal of Alzheimer's disease 2016; 53 (2): 419-444.
10. **Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD.** Vitamin D: Classic and Novel Actions. Annals of nutrition and metabolism 2018; 72(2): 87-95.
11. **Garcion E, Barbot NW, Menei CNM.** New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends in Endocrinology & Metabolism 2002; 13 (3): 100-105.