

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV –0672-11**

Význam vitamínu D pri nešpecifických črevných zápalových ochoreniach

Zodpovedný riešiteľ **Doc. MUDr. Tibor Hlavatý, PhD.**

Príjemca **Lekárska Fakulta Univerzity Komenského Bratislava**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Bratislava
2. Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Hlavatý, Tibor, Anna Krajcovicova, Tomas Koller, Jozef Toth, Monika Nevidanska, Martin Huorka, and Juraj Payer. "Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases." World journal of gastroenterology, 2014, 42: 15787-96., 4 SCI citácie
2. Hlavatý, Tibor, Anna Krajcovicova, and Juraj Payer. "Vitamin D Therapy in Inflammatory Bowel Diseases who, in what form, and how much?." Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 9 (2), 198-209
3. Krajcovicova, Anna, Tibor Hlavatý, Zdenko Killinger, Ema Miznerova, Jozef Toth, Juraj Letkovsky, Monika Nevidanska et al. "Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF α agent improves bone mineral density in IBD patients." Journal of Crohn's and

Colitis 8,2014, 12, : 1693-1701. 1 SCI citácia

4. Šoltýs, K., Stuchlíková, M., Drahovská, H., Stuchlík, S., Krajčovičová, A., Szemes, T., Kuba, D. Zelinková, Z., Hlavatý, T. Vitamin D association with immune response in inflammatory bowel disease. FEBS Journal. 281, 2014, Suppl. 1, s. 186. Medzinárodná konferencia:FEBS EMBO 2014 Conference, Paris, 30.8.-4.9.2014.

5. Drahovská H. Diversity of human intestinal microflora in health and disease. Medzinárodná konferencia: European Biotechnology Days, European Biotechnology Thematic Network Association (EBTNA), Cluj-Napoca, 2014, 9 - 11 October, Rumunsko. Kniha abstraktov konferencie, str 24-25.

6. Drahovská, H, Mačejovská, D, Šoltýs, K, Hlavatý, T. , Quantification of faecal microflora in IBD patients using real time PCR / Hana Drahovská ... [et al.]. In: Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. - ISSN 1217-8950. - Vol. 60, Suppl. (2013), s. 130. Central European Forum for Microbiology, Keszthely, 16.-18.10.2013. HU, AFG - Abstrakty príspevkov zo zahraničných vedeckých konferencií

7. Hana Drahovská, Dominika Mačejovská, Katarína Šoltýs, Tibor Hlavatý, Stanislav Stuchlík: Real Time PCR Quantification of Faecal Microflora in Inflammatory Bowel Disease Patients. In: 5th Congress of European Microbiologists FEMS 2013 [elektronický dokument]. - [S.l.] : FEMS, 2013. - Nestr. [1 s.] [USB kľúč]. Congress of European Microbiologists FEMS 2013, Leipzig, 21.-25.7.2013. DE, BFA - Abstrakty odborných prác zo zahraničných podujatí (konferencie...)

8. T. Hlavaty, A. Krajcovicova, T. Koller, J. Toth, M. Nevidanska, M. Huorka, J. Payer. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. Abstract book 2015. Medzinárodná konferencia: 18th World Vitamin D Workshop: April 21-24.2015, Delft, The Netherlands

9. Krajcovicova A, Hlavaty T, Leskova Z, J. Payer. Vitamin D in IBD patients: comparison of three different assays. Abstract book 2015. Medzinárodná konferencia: 18th World Vitamin D Workshop: April 21-24.2015, Delft, The Netherlands

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu ukázali, že vitamín D má významný vplyv na aktivitu črevných zápalových ochorení. Ukázali sme, že súčasná suplementácia vitamínom D v dávke 800 IU/deň je u pacientov s črevnými zápalmi nedostatočná na normalizáciu sérových hladín. Identifikovali sme cytokíny, ktorých expresia je ovplyvnená vitamínom D (TNF α , IL6, IL10, IL23A, TLR2 a 4 CD 206 a 207, CCR1 a 5), ako aj zmeny mikrobiómu u pacientov s CD.

Naše výsledky majú priamy dopad na klinickú prax v zmysle liečby deficitu vitamínu D u týchto pacientov v adekvátnych dávkach. Adekvátne substituovanie má zrejme priamy pozitívny dopad na aktivitu ochorenia, liečbu komplikácií ako je osteoporóza ale aj celkovú kvalitu života. Zlepšenie liečby môže mať dopad nielen na kvalitu života, ale aj na zníženie nákladov na liečbu relapsov a komplikácií.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V prierezovej štúdii na 220 pacientoch s IBD sme preukázali vplyv hladiny vitamínu D na aktivitu ochorenia meranú pomocou sIBDQ v zimnom období u pacientov s CD ako aj UC. Nepozorovali sme vplyv suplementácie VD v súčasne doporučenej suplementačnej dávke 800 IU/deň ani na sérovú hladinu VD ani na aktivitu ochorenia. V prospektívnej štúdii na 52 pacientov s IBD sme nepozorovali významný vplyv tejto suplementácie na minerálnu kostnú denzitu. Táto bola naopak pozitívne ovplyvnená kombinovanou

imunosupresívnou/antiTNF α terapiou a negatívne ovplyvnená kortikoidmi a menopauzou.

Pri analýze troch rôznych laboratórnych metód stanovujúcich sérovú koncentráciu 25(OH)VD sme zistili nie optimálnu koreláciu v rozmedzí 0,63-0,69. V 18,8-24% sme pozorovali klinicky signifikantný rozdiel v stanovených hladinách 25(OH)D.

V samostatnej štúdii sme vyšetrili 87 IBD pacientov (40 UC a 47 CD), odobrali sme bioptické vzorky z čreva ako aj vzorky stolice a korelovali hladiny VD s endoskopickými, imunologickými a mikrobiologickými parametrami. Nepozorovali sme koreláciu hladiny VD a endoskopickej aktivity. Hladina VD signifikantne ovplyvňoval expresiu viacerých cytokínov (TNF α , IL6, IL10, IL23A, TLR2, TLR 4, CD206, CD207, CCR1 a CCR5) U pacientov s CD sme zistili signifikantné zníženie zastúpenia skupiny Actinobacteria u CD pacientov s normálnou hladinou VD (>30 ng/ml) v zapálenej sigme ako aj v ich stolici.

Analýzou VDR polymorfizmov FokI, BsmI, ApaI a TaqI na kohorte 210 pacientov (122 CD, 88 UC) a 155 zdravých kontrol sme nezistili žiadnu s rizikom ochorenia ani so základnými fenotypovými charakteristikami IBD.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

We performed a cross-sectional study on 220 IBD patients and observed a significant influence of the VD serum concentration on the disease activity measured by the SIBDQ index both in CD as well as UC in the winter and spring period. We have not observed any influence of the supplementation with currently recommended VD dose of 800 IU/d neither on the serum VD concentration nor the disease activity. In a three year prospective study with 52 patients we have not observed an effect of this dose on the change of bone mineral density.

Next we compared three different assays of 25(OH)D concentration and evaluated the impact of 25(OH)D assessment on clinical decision making. The linear correlation between different assays was only moderate 0.63–0.69. We observed a clinically significant difference between measured 25(OH)D values in 18.8–24% of samples.

Further we performed colonoscopy examination in a cohort of 87 IBD patients (40 UC and 47 CD), collected stool samples and mucosal biopsie and correlated serum VD with endoscopic, immunological and microbiological parameters. We observed no significant correlation of VD levels and endoscopic activity. Serum VD significantly positively influenced mucosal expression of several cytokines (TNF α , IL6, IL10, TLR2, TLR 4, CD206, CD207, CCR1, CCR5). We observed a decrease of Actinobacteria group in CD patients with normal vitamin D level (>30 ng/ml) in inflamed sigma tissue as well as in their stool.

Analysis of VD receptor polymorphisms FokI, BsmI, ApaI a TaqI on a cohort of 210 IBD patients (122 CD, 88 UC) and 155 healthy controls revealed no significant association of VDR polymorphism with the risk for the disease nor the basic phenotype characteristics of IBD

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

doc. MUDr. Tibor Hlavatý, PhD.

V Bratislave 15.07.2015

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc.

V Bratislave 31.07.2015

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu