

Magdalena Antczak, Andrzej Głąbiński

Received: 03.04.2013

Accepted: 15.04.2013

Published: 30.04.2013

## Aktualne poglądy na temat roli witaminy D w patogenezie stwardnienia rozsianego

The current concepts on the role of vitamin D in pathogenesis of multiple sclerosis

Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Witamina D jest powszechnie znana ze swojej roli w gospodarce wapniowo-fosforanowej, ale wzrastająca ilość danych wskazuje na jej działania pleiotropowe. Zaobserwowano pozytywną korelację między niedoborem witaminy D a występowaniem chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego itp. Receptory witaminy D są obecne w szeregu tkanek i narządów, w tym w kościach, mięśniach, narządach rozrodczych, sercu, mózgu oraz w obrębie układu odpornościowego. Coraz lepiej poznawane działanie immunomodulujące witaminy D obejmuje wpływ zarówno na mechanizmy odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej, poprzez hamowanie proliferacji i cytotoksyczności limfocytów T, promowanie różnicowania limfocytów T regulatorowych oraz modulowanie działania makrofagów i komórek dendrytycznych. Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego spowodowaną przez skomplikowane i w dużej mierze nieznanne interakcje między predyspozycjami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi. Badania epidemiologiczne wskazują, że ekspozycja na promieniowanie słoneczne i związany z nią poziom witaminy D są ważnymi czynnikami mogącymi wyjaśniać zróżnicowanie geograficzne częstości zachorowań na SM. Wyniki niektórych wstępnych obserwacji sugerują, że suplementacja witaminy D może zmniejszać ryzyko zachorowania na SM oraz modulować przebieg choroby i zmniejszać częstość jej nawrotów u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Wyniki te skłoniły do podjęcia prób włączenia witaminy D jako składnika wspomagającego terapię SM. Obserwacje te wymagają dalszego potwierdzenia i badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** witamina D, stwardnienie rozsiane, autoimmunizacja, mózg, immunomodulator

### Summary

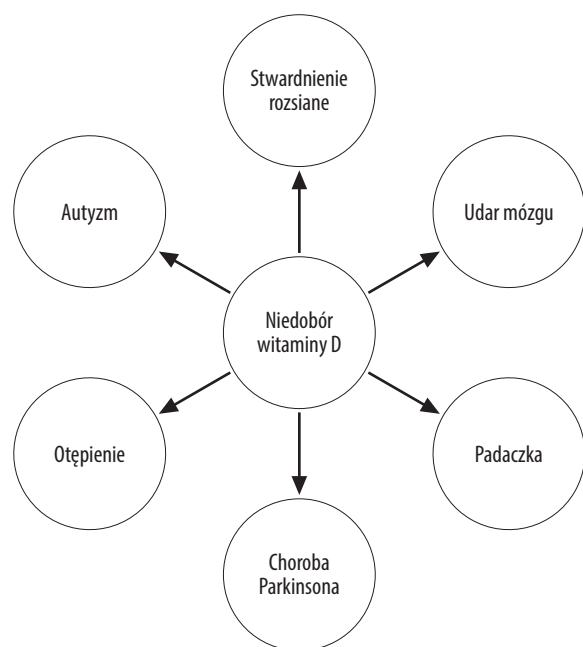
Vitamin D is commonly known for its role in calcium-phosphate metabolism but there is growing amount of data showing its pleiotropic actions. Positive correlation between vitamin D deficiency and the prevalence of autoimmune diseases including multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc. has been observed. Vitamin D receptors have been found in spectrum of tissues and organs, including bones, muscles, reproductive organs, heart, brain, and within the immune system. Widely investigated immunomodulatory action of vitamin D affects both innate and adaptive immunity by suppressing T cell proliferation and cytotoxicity, promoting regulatory T cells differentiation and modulating macrophage and dendritic cell functions. Multiple sclerosis

(MS) is an autoimmune disease of the central nervous system caused by complex and predominantly unknown interactions of genetic susceptibility and environmental factors. Epidemiological studies show that the sun exposure and corresponding vitamin D level are important factors that can explain geographical distribution of MS. Some preliminary observations suggest that vitamin D supplementation not only reduces the risk of developing MS but also modulates disease course and reduces relapses rate among patients with relapsing-remitting MS. Further studies and clinical trials are required to confirm the role of vitamin D in MS pathogenesis.

**Key words:** vitamin D, multiple sclerosis, autoimmunity, brain, immunomodulator

## WSTĘP

**N**a początku XX wieku odkryto, że niedobory witaminy D są przyczyną krzywicy u dzieci. Przez dziesięciolecia uważano, że rola tej witaminy odnosi się do zapewnienia prawidłowego metabolizmu tkanki kostnej i regulowania gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu. Postęp w technikach badawczych i wnikliwe obserwacje epidemiologiczne wskazują, że znaczenie witaminy D jest dużo szersze, a jej działanie w organizmie wielokierunkowe. Receptory dla witaminy D znaleziono w komórkach licznych tkanek organizmu, w jelitach, kościach i nerkach, czyli klasycznych tkankach docelowych, ale również w gonadach, gruczołach piersiowym, trzustce, mózgu, sercu oraz komórkach układu immunologicznego<sup>(1)</sup>. Dysponujemy rosnącą ilością danych z badań obserwacyjnych oraz interwencyjnych wskazujących na zaangażowanie w patogenezie oraz modulowanie przebiegu choroby w przypadku licznych schorzeń autoimmunologicznych, sercowo-naczyniowych, nowotworowych i neurodegeneracyjnych<sup>(2-8)</sup>.



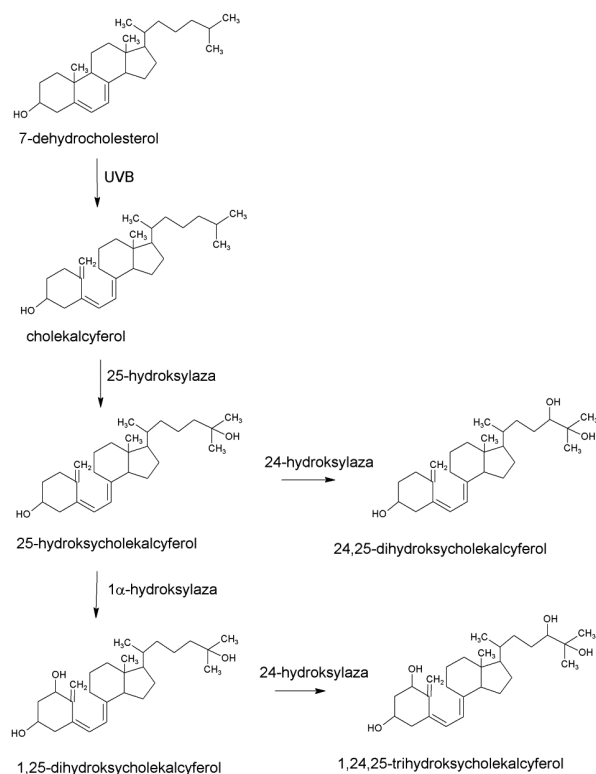
Rys. 1. Niedobór witaminy D i choroby ośrodkowego układu nerwowego

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, które prawdopodobnie są związane z niedoborami witaminy D, przedstawiono na rys. 1.

W neurologii najszerzej dyskutowane jest obecnie znaczenie witaminy D w patogenezie i terapii stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM). SM jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, cechującą się demielinizacją oraz uszkodzeniami aksonalnymi spowodowanymi atakiem autoreaktywnych komórek układu odpornościowego. Przyczyna tych zaburzeń nie jest znana, czynniki ryzyka rozwoju choroby można podzielić na dwie główne grupy: czynniki środowiskowe i czynniki genetyczne. Na znaczenie czynników genetycznych wskazuje obserwacja, że członkowie rodzin chorych na SM mają zwiększone ryzyko zachorowania (20–40%), jednak wśród bliźniąt jednojajowych współczynnik zgodności wynosi tylko 25%, co znaczy, że z pary identycznych genetycznie bliźniąt w 75% przypadków tylko u jednego rozwija się SM<sup>(9)</sup>. Występowanie tej rozbieżności wskazuje na występowanie trudnych do zidentyfikowania czynników środowiskowych. Dystrybucję geograficzną zachorowań na SM cechuje duże zróżnicowanie w zależności od szerokości geograficznej, choroba jest najbardziej rozpowszechniona w północnych częściach Stanów Zjednoczonych, Kanadzie oraz północnych rejonach Europy Zachodniej<sup>(9)</sup>. Wpływ czynnika geograficznego próbuje się tłumaczyć za pomocą hipotezy higienicznej oraz hipotezy wpływu witaminy D. W myśl hipotezy higienicznej poprawa warunków życia, lepszy poziom higieny, szczepienia ochronne i użycie antybiotyków prowadzą do zmniejszenia częstości chorób infekcyjnych we wczesnym okresie życia. Kontakt z patogenami ma jednak ważną rolę, „uczy” układ odpornościowy prawidłowo reagować i tolerować własne antygeny. Wysoka częstość infekcji w krajach Trzeciego Świata koresponduje z niską częstością zachorowań na SM, co wspiera hipotezę higieniczną. Z drugiej strony populacje krajów rozwijających się zamieszkują głównie rejonami okołorównikowe, gdzie mamy do czynienia z dużą ekspozycją na promieniowanie słoneczne i w rezultacie większym wytwarzaniem witaminy D. Zarówno hipoteza higieniczna, jak i hipoteza wpływu witaminy D znajdują potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych, prawdopodobnie obie po części tłumaczą wpływ środowiska na częstość SM.

## METABOLIZM WITAMINY D

W organizmie człowieka witamina D pochodzi ze źródeł pokarmowych oraz – w przeważającej części – z fotokonwersji zachodzącej w skórze pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Spożywany pokarm, w zależności od diety, dostarcza średnio 100–200 IU, czyli 10–20% zasobów witaminy D<sup>(10)</sup>. W głębokiej warstwie naskórka, pod wpływem promieniowania UVB (290–315 nm), z prekursora – 7-dehydrocholesterolu – powstaje prewitamina D, która ulega błyskawicznej konwersji do witaminy D<sup>(10)</sup>. Witamina D – cholekalcyferol – jest nieaktywna biologicznie, wymaga dwuetapowego procesu aktywacji, przy udziale 25-hydroksylazy (CYP2R1) i 1 $\alpha$ -hydroksylazy (CYP27B1). W rezultacie powstaje aktywna forma – 1,25-dihydroksycholekalcyferol [1,25(OH)2D], której okres półtrwania wynosi 4 godziny<sup>(11)</sup>. 25-hydroksylacja zachodzi w wątrobie, 25-hydroksycholekalcyferol [25(OH)D], który tworzy w surowicy kompleks z białkiem transportowym wiążącym witaminę D (VDBP), stanowi podstawową formę witaminy D krążącą w ustroju. Kolejny etap, 1 $\alpha$ -hydroksylacja, następuje w nerkach, ale również w szeregu tkanek organizmu, m.in. w skórze, sercu, mózgu, mięśniach szkieletowych, chrząstce, makrofagach i komórkach dendrytycznych<sup>(12)</sup>. Stężenie 1,25(OH)2D jest regulowane między innymi w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, 1,25(OH)2D indukuje ekspresję CYP24A1, enzymu katalizującego



24-hydroksylację, która prowadzi do powstania nieaktywnego metabolitu<sup>(13)</sup>. Etapy metabolizmu witaminy D zostały przedstawione na rys. 2.

Wewnątrz komórki docelowej 1,25(OH)2D aktywuje cytoplazmatyczny receptor witaminy D (VDR), aktywowany VDR tworzy heterodimer z receptorem retinoidowym X (RXR). Kompleks VDR/RXR wiąże się ze specyficznymi sekwencjami rozpoznawczymi w obrębie promotorów genów, znanymi jako elementy odpowiedzi na witaminę D (*vitamin D response elements*, VDREs), przez co moduluje transkrypcję licznych genów i wpływa wielokierunkowo na metabolizm komórek w wielu tkankach. Badania molekularne wskazują, że transkrypcja 0,8–5,0% wszystkich genów podlega, w ten czy inny sposób, kontroli przez witaminę D<sup>(14)</sup>, co wiąże się z jej rolą w licznych procesach biologicznych, m.in. w odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej, wzroście, różnicowaniu i apoptozie komórek, naprawie DNA i obronie przed stresem oksydacyjnym oraz transporcie przez błony komórkowe<sup>(15)</sup>. Na powierzchni komórek znajduje się drugi rodzaj receptorów dla witaminy D – receptory błonowe pośredniczące w niezwłocznej odpowiedzi na witaminę D, takiej jak szybka stymulacja pobierania wapnia i fosforanów<sup>(16)</sup>.

## NIEDOBORY WITAMINY D

W wyższych szerokościach geograficznych promieniowanie ultrafioletowe nie zapewnia utrzymania właściwego poziomu witaminy D przez cały rok. Szczególnie zmniejsza się synteza witaminy D w miesiącach zimowych, na terenach położonych powyżej 42° szerokości geograficznej. Biologiczny okres półtrwania 25(OH)D wynosi 19 dni<sup>(17)</sup>, dlatego powszechnie występuje niedobór witaminy D w chłodniejszych porach roku, gdy ilość promieniowania słonecznego jest ograniczona. W populacji europejskiej blisko 70% osób ma suboptymalne stężenie 25(OH)D w surowicy, nawet jeżeli uwzględnimy słoneczne kraje południa Europy<sup>(4)</sup>.

Stężenie witaminy D jest również uzależnione od płci, wieku, BMI, nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej, ilości czasu spędzanego na świeżym powietrzu, sposobu ubierania się, fototypu skóry, palenia papierosów i zanieczyszczenia środowiska<sup>(10)</sup>. Niedobory witaminy D są częściej stwierdzane u kobiet; to spostrzeżenie budzi szczególną troskę o zapewnienie prawidłowego stężenia witaminy D w czasie ciąży. Szeroko dyskutowany jest wpływ witaminy D na zdrowie rozwijającego się w łonie matki dziecka. Wielu badaczy uważa, że niedobór witaminy D w okresie prenatalnym wiąże się z występowaniem wielu schorzeń w życiu dorosłym, m.in. stwardnienia rozsianego i chorób sercowo-naczyniowych.

Najlepszym parametrem do oceny gospodarki witaminy D w organizmie jest stężenie 25(OH)D w surowicy, ponieważ jest postacią o stosunkowo długim okresie półtrwania, którego stężenie nie podlega okresowym wahaniom<sup>(18)</sup>.

Aktualnie hipowitaminoza D jest definiowana jako stężenie 25(OH)D w surowicy w zakresie 50–75 nmol/l, a niedobór witaminy D to stężenie poniżej 50 nmol/l<sup>(10)</sup>. Brakuje konsensusu w sprawie optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy, przyjmowane są wartości w zakresie 75–225 nmol/l, ponieważ wiążą się z minimalną sekrecją parathormonu i minimalną resorpcją wapnia z kości<sup>(4)</sup>. Interesujące jest spostrzeżenie, że w organizmie konwersja 25(OH)D do 1,25(OH)2D osiąga *plateau* przy stężeniu 25(OH)D w surowicy wynoszącym około 100 nmol/l<sup>(19)</sup>. Za toksyczne uznawane jest stężenie 25(OH)D przekraczające 250 nmol/l<sup>(20)</sup>.

### WITAMINA D A UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

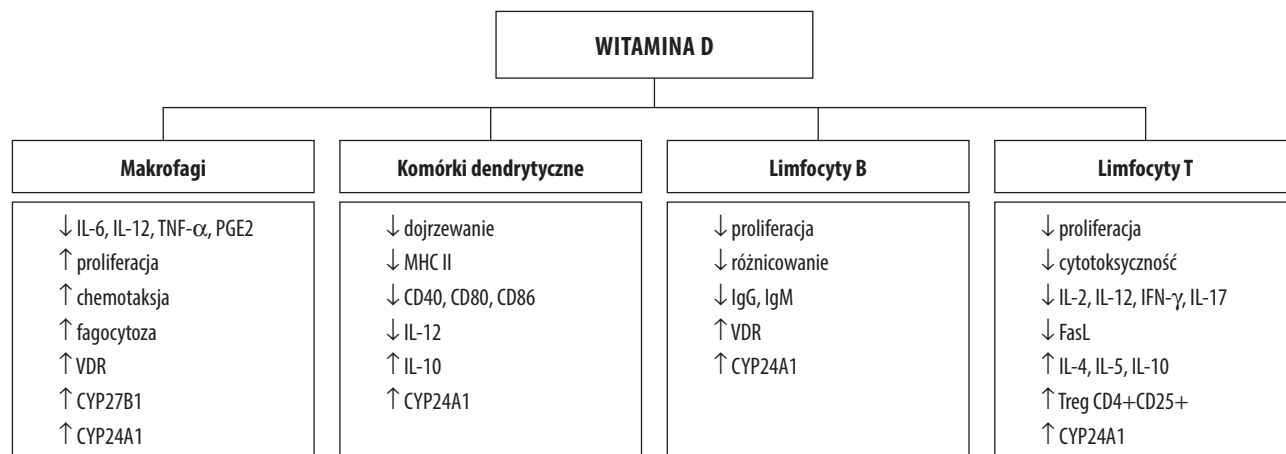
Witamina D odgrywa rolę modulatora odpowiedzi immunologicznej, receptory witaminy D (VDR) posiada większość komórek układu odpornościowego – aktywowane limfocyty CD4 i CD8, limfocyty B, neutrofile, makrofagi i komórki dendrytyczne<sup>(21)</sup>. Co więcej, w komórkach układu odpornościowego następuje ekspresja enzymów uczestniczących w metabolizmie witaminy D – 25-hydroksylazy i 1 $\alpha$ -hydroksylazy, dlatego mogą syntetyzować 1,25(OH)2D. Proces konwersji do aktywnej witaminy D jest w tych komórkach regulowany odmiennie niż w nerkach, nie wiąże się z parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale jest regulowany przez interferon  $\gamma$  i lipopolisacharydy<sup>(22)</sup>.

1,25(OH)2D hamuje proliferację i cytotoksyczność limfocytów T, proliferację i produkcję przeciwciał przez limfocyty B<sup>(7)</sup>, a także różnicowanie i dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz ich zdolność prezentowania antygenów poprzez zmniejszanie ekspresji MHC klasy II oraz cząsteczek kostymulujących CD40, CD80 i CD86<sup>(22)</sup> (rys. 3).

Witamina D działa modulująco na równowagę odpowiedzi Th1 i Th2, w obecności 1,25(OH)2D mniejsze jest wytwarzanie IFN- $\gamma$  i IL-2, związanych z limfocytami Th1 i promujących odpowiedź komórkową, podczas gdy zwiększa się produkcja IL-4, IL-5 i IL-10, związanych z profilem Th2 i odpowiedzią humoralną. Obniżenie ekspresji IFN- $\gamma$  wynika z wiązania się kompleksu VDR/receptor retinoidowy X do sekwencji wyciszającej w regionie promotorowym genu IFN- $\gamma$ <sup>(23)</sup>. W obecności 1,25(OH)2D3 zwiększa się ekspresja GATA3 (*GATA-binding protein 3*), czynnika transkrypcyjnego, który promuje odpowiedź Th2-zależną<sup>(24)</sup>. Ponadto 1,25(OH)2D hamuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów Th17, zmniejsza wytwarzanie IL-17<sup>(25)</sup>, natomiast poprzez zwiększanie ekspresji FoxP3 i produkcji IL-10 promuje różnicowanie limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+ (T<sub>reg</sub>)<sup>(26)</sup>. Stwierdzono korelację między stężeniem 25(OH)D w surowicy a aktywnością supresyjną limfocytów T<sub>reg</sub> u pacjentów z SM<sup>(27)</sup> oraz zwiększenie ilości limfocytów T<sub>reg</sub> u pacjentów z SM po suplementacji witaminą D w dawce 1000 IU/d przez 6 miesięcy<sup>(28)</sup>. W obrębie promotora genu *HLA-DRB1\*1501*, który jest związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju MS, odnaleziono konserwatywną sekwencję VDRE<sup>(13)</sup>. W badaniach na modelach *in vitro* wykazano, że 1,25(OH)2D zmniejsza ekspresję lub obniża stabilność mRNA metaloproteinazy 9 (MMP-9), która zwiększa przepuszczalność bariery krew-mózg dla komórek układu immunologicznego, jej poziom jest podwyższony u pacjentów z SM, podnosi się także w czasie rzutów choroby<sup>(13)</sup>.

### WITAMINA D A MÓZG

Witamina D, tak jak hormony tarczycy, witamina A, androgeny i glikokortykosteroidy, jest uważana za neurosteroid, pełniący ważne funkcje w rozwoju i funkcjonowaniu



↑ – wzrost ekspresji lub nasilenie procesu; ↓ – spadek ekspresji lub hamowanie procesu.

Rys. 3. Wpływ witaminy D na układ odpornościowy

mózgu<sup>(29)</sup>. Metabolity witaminy D – 25(OH)D, 1,25(OH)2D i 24,25(OH)2D – są obecne w ludzkim płynie mózgowo-rdzeniowym<sup>(30)</sup>. Enzymy zaangażowane w metabolizm witaminy D – CYP27B1 i CYP24A1 – występują w mózgu. CYP27B1 zidentyfikowano w ludzkiej tkance nerwowej i gleju, z najsilniejszą ekspresją w istocie czarnej oraz jądrach nadwzrokowym i przykomorowym podwzgórza<sup>(31)</sup>. Ekspresja CYP24A1, enzymu konwertującego 1,25(OH)2D do nieaktywnej postaci 24,25(OH)2D, w kulturze komórek glejowych szczura wzrastała proporcjonalnie do zawartości 1,25(OH)2D w środowisku<sup>(32)</sup>. Te obserwacje wskazują, że mózg aktywnie uczestniczy w metabolizmie witaminy D, regulując jej lokalne stężenie. W ludzkim mózgu ekspresję VDR wykazano w obrębie mostu, mózdzku, wzgórza, podwzgórza, hipokampa, jąder podstawy, kory skroniowej, oczodołowej i zakrętu obręczy<sup>(31)</sup>.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że witamina D może mieć działanie neuroprotektoryjne. 1,25(OH)2D zmniejsza poziom Ca<sup>2+</sup> w mózgu, czemu towarzyszy zmniejszenie ekspresji kanałów wapniowych typu L<sup>(33)</sup>, oraz hamuje ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu, enzymu, którego ekspresja wzrasta w komórkach w czasie niedokrwienia i w chorobach neurodegeneracyjnych<sup>(2)</sup>. Stwierdzono, że 1,25(OH)2D zwiększa ekspresję czynnika wzrostu nerwów (NGF)<sup>(34)</sup>, neurotrofyny 3 (NT3)<sup>(35)</sup>, białek MAP2, GAP43 i synapsyny-1<sup>(36)</sup>, w kulturze komórek hipokampa pobudza wzrost neurytów<sup>(37)</sup>.

## WITAMINA D A RYZYKO ZACHOROWANIA NA SM

Powszechnie znane badania epidemiologiczne wskazują, że liczne choroby autoimmunologiczne, w tym SM, cukrzyca typu I, reumatoidalne zapalenie stawów i nieswoiste choroby zapalne jelit, częściej występują w wyższych szerokościach geograficznych, gdzie ekspozycja na promieniowanie słoneczne jest mniejsza<sup>(38)</sup>. Mniejsza ekspozycja wiąże się z mniejszym wytwarzaniem witaminy D. Częstość występowania SM zwiększa się wraz ze wzrostem szerokości geograficznej, w pobliżu równika wynosi 1–2/10<sup>5</sup>, a przekracza 200/10<sup>5</sup> na terenach położonych powyżej 50<sup>o</sup> szerokości geograficznej<sup>(39)</sup>. Zaobserwowano, że na obszarach położonych w wyższych szerokościach geograficznych niższą zachorowalność na SM mają populacje o dużej konsumpcji ryb, bogatych w witaminę D<sup>(40)</sup>.

Stwierdzono występowanie korelacji pomiędzy czasem spędzonym na świeżym powietrzu w okresie dzieciństwa i dorastania oraz obniżonym ryzykiem rozwoju SM<sup>(41–43)</sup>. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Tasmanii, obejmującym grupę 136 pacjentów chorujących na SM oraz kontrolną, złożoną z 272 osób dobranych pod względem płci i wieku, wysoka ekspozycja na promieniowanie słoneczne, wynosząca przynajmniej 2 godz. dziennie, między 6. a 15. rokiem życia była związana ze zmniejszonym ryzykiem SM (OR 0,31; 95% CI 0,16–0,59)<sup>(44)</sup>.

W badaniach norweskich stwierdzono związek częstego spędzania czasu na świeżym powietrzu w młodości, szczególnie między 16. a 20. rokiem życia, a zmniejszonym ryzykiem SM (OR 0,55; 95% CI 0,39–0,78)<sup>(42)</sup>. Interesujące są także analizy wpływu migracji na częstość zachorowań. Migranci nabywają ryzyko zachorowania właściwe dla terenu, na którym się osiedlają, ale tylko wtedy, jeżeli zmienili miejsce zamieszkania przed 15. rokiem życia; po okresie dojrzewania ryzyko nie ulega zmianie<sup>(45)</sup>. W przypadku dzieci imigrantów występuje ryzyko zachorowania nowego kraju, do którego przybyli ich rodzice<sup>(46)</sup>. Występowanie SM jest częstsze u osób urodzonych w miesiącach zimowych, od listopada do kwietnia, nie istnieje pewne wyjaśnienie tego zjawiska, ale obserwacje epidemiologiczne wskazują na wpływ stężenia witaminy D w organizmie kobiety ciężarnej na ryzyko zachorowania przez dziecko na SM w dorosłym życiu. W badaniach z 1950 roku zaobserwowano na grupie amerykańskich weteranów, że średnia liczba słonecznych godzin w miejscu urodzenia pozostaje w silnej, odwrotnej korelacji z zachorowalnością na SM<sup>(17)</sup>. W dwóch prospektywnych badaniach obejmujących grupę 187 563 kobiet (Nurses' Health Studies I and II) po 30-letnim okresie obserwacji stwierdzono, że w grupie osób znajdujących się w najwyższym kwintylu spożycia witaminy D częstość zachorowań na SM była o 33% niższa niż u osób w najniższym kwintylu. Wykazano również zmniejszenie o 41% częstości zachorowań na SM u kobiet przyjmujących codzienną suplementację przynajmniej 400 IU witaminy D w porównaniu z brakiem suplementacji (RR 0,59; 95% CI 0,38–0,91)<sup>(47)</sup>.

Przytoczone powyżej spostrzeżenia uwzględniały pośrednie wskaźniki zasobów witaminy D w ustroju, ale przeprowadzono również badania, w których analizowano bezpośredni związek między stężeniem witaminy D w surowicy a ryzykiem zachorowania na SM. W największym tego typu badaniu, obejmującym grupę ponad 7 milionów pracowników armii Stanów Zjednoczonych, stwierdzono zmniejszone ryzyko zachorowania (OR 0,38; 95% CI 0,19–0,75) u osób rasy kaukaskiej, ze stężeniem 25(OH)D w surowicy mieszczącym się w najwyższym kwintylu (99,1–152,9 nmol/l) w porównaniu z najniższym kwintylem (<63,3 nmol/l). Stężenie 25(OH)D w surowicy młodych dorosłych było ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju SM, niezależnie od miejsca urodzenia i szerokości geograficznej zamieszkiwania w okresie dzieciństwa<sup>(48)</sup>.

## WITAMINA D A PRZEBIEG SM

Stężenia 25(OH)D u pacjentów z nowo rozpoznanym SM są niższe niż u osób zdrowych. W badaniu fińskim stężenia 25(OH)D w surowicy (między czerwcem a wrześniem) były znacząco niższe u chorych ze zdiagnozowanym SM (58±3 nmol/l) niż w grupie kontrolnej (85±8 nmol/l), p=0,022<sup>(49)</sup>. W badaniu obejmującym grupę 132 hiszpańskich pacjentów Corrales i wsp. stwierdzili znacząco niższe stężenia 25(OH)D w surowicy pacjentów

z rzutowo-remisyjną postacią SM ( $47,3 \pm 9,0$  ng/ml w czasie remisji i  $38,5 \pm 8,7$  ng/ml w czasie rzutu) niż u osób zdrowych ( $61,2 \pm 5,6$  ng/ml). Natomiast u pacjentów z pierwotnie postępującym SM stężenia 25(OH)D ( $52,2 \pm 6,5$  ng/ml) nie różniły się w sposób istotny statystycznie od grupy kontrolnej ( $52,7 \pm 8,2$  ng/ml). Podobne zależności występowały w przypadku stężenia 1,25(OH)2D<sup>(50)</sup>.

Wyniki badań wskazują na obniżenie stężenia 25(OH)D w czasie rzutu choroby w porównaniu z remisją oraz odwrotną zależność między częstością występowania rzutów choroby i stężeniem 25(OH)D<sup>(49-51)</sup>. W grupie pacjentów w Tasmanii ryzyko rzutu zmniejszało się o 12% przy każdym wzroście stężenia 25(OH)D o 10 nmol/l<sup>(51)</sup>. Wykazano także korelację między stężeniem witaminy D a występowaniem zmian w obrazie MRI świadczących o aktywności choroby<sup>(13)</sup>. Analizując przytoczone obserwacje, należy uwzględnić możliwy wpływ czynników zakłócających, takich jak związane z chorobą zmniejszenie aktywności fizycznej i przez to ograniczenie ekspozycji na promieniowanie słoneczne, co może prowadzić do wtórnego zmniejszenia stężenia witaminy D.

Przytoczone powyżej wyniki badań skłoniły do podjęcia prób włączenia witaminy D jako elementu wspomagającego terapię SM. W podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próbie 17 pacjentom podawano 800 mg wapnia i 1000 IU witaminy D na dobę przez 6 miesięcy. Osiągnięto wzrost średniego stężenia 25(OH)D z 42,5 nmol/l do 72 nmol/l oraz wzrost stężenia TGF- $\beta$ 1, ale nie uzyskano zmian w zakresie stężeń TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-13<sup>(52)</sup>. W innym badaniu 12 pacjentów z SM otrzymywało 1200 mg wapnia oraz witaminę D w dawce wzrastającej od 4000 do 40 000 IU/dobę przez 28 tygodni. Średnie stężenie 25(OH)D wzrosło u tych pacjentów z 78 nmol/l do 386 nmol/l, nie zaobserwowano przy tym żadnych skutków niepożądanych. Ilość zmian wzmacniających się po gadolinie uległa zmniejszeniu, ze średnio 1,75 do 0,83 na pacjenta ( $p=0,03$ ), częstość rzutów i wskaźnik EDSS pozostawały bez zmian<sup>(53)</sup>. W dalszym etapie do badania włączono grupę 49 osób z RRMS, która otrzymywała 1000 mg wapnia i witaminę D w dawkach od 4000 do 40 000 IU/dobę. Średnie stężenie 25(OH)D w surowicy wzrosło z 78 nmol/l do 413 nmol/l, nie stwierdzono efektów niepożądanych, natomiast odnotowano istotne statystycznie zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz zmniejszenie częstości rzutów w porównaniu z wcześniejszym rokiem<sup>(28)</sup>.

## SUPLEMENTACJA WITAMINY D

Zakłada się, że suplementacja witaminy D powinna zapewnić utrzymywanie przez cały rok stężenia 25(OH)2D powyżej 75 nmol/l, a najlepiej około 100 nmol/l<sup>(54)</sup>. Codzienna suplementacja witaminy D w ilości 100 IU podnosi stężenie 25(OH)D w surowicy o 1–2 nmol/l<sup>(19)</sup>. Osiągnięcie optymalnego stężenia 25(OH)D, czyli powyżej 75 nmol/l, następuje u 90% badanych zdrowych

osób dorosłych przy suplementacji 4000 IU witaminy D na dobę<sup>(54)</sup>. Aktualne polskie zalecenia przewidują podawanie witaminy D doustnie w dawce 800–1000 IU/dobę zdrowym osobom dorosłym w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, od października do kwietnia, a także przez cały rok osobom unikającym ekspozycji na promieniowanie słoneczne oraz osobom po 65. roku życia<sup>(20)</sup>.

Dawki witaminy D, optymalne z punktu widzenia efektu terapeutycznego, działające wspomagająco w leczeniu SM, a jednocześnie dobrze tolerowane, wciąż nie są precyzyjnie określone. Dostępne dane wskazują, że objawy toksyczności witaminy D pojawiają się przy stężeniach 25(OH)D w surowicy powyżej 375–500 nmol/l<sup>(55)</sup>. Doniesienia literaturowe wskazują, że dobowe dawki witaminy D do 10000 IU są bezpieczne, nie wywołują hiperkalcemii czy hiperkalciurii<sup>(56)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C.: Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; 133: 1869–1888.
2. Fernandes de Abreu D.A., Eyles D., Féron F.: Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 suppl. 1: S265–S277.
3. Holick M.F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl.): 1678S–1688S.
4. Pérez-López F.R., Brincat M., Erel C.T. i wsp.: EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012; 71: 83–88.
5. Muscogiuri G., Sorice G.P., Ajjan R. i wsp.: Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; 22: 81–87.
6. Grant W.B.: Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 65–79.
7. van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C.: Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 617–632.
8. Holick M.F.: The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29: 361–368.
9. Cantorna M.T.: Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr. Rev.* 2008; 66 (supl. 2): S135–S138.
10. Bouvard B., Annweiler C., Sallé A. i wsp.: Extraskelletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 10–16.
11. Souberbielle J.C., Friedlander G., Kahan A., Cormier C.: Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 249–253.
12. Holick M.F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
13. Hanwell H.E., Banwell B.: Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1812: 202–212.
14. Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D. i wsp.: Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 2685–2695.

15. Berlanga-Taylor A.J., Disanto G., Ebers G.C., Ramagopalan S.V.: Vitamin D-gene interactions in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2011; 311: 32–36.
16. Norman A.W.: Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542–5548.
17. Chaudhuri A.: Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 2005; 64: 608–618.
18. Ascherio A., Munger K.L., Simon K.C.: Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 599–612.
19. Glade M.J.: A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition* 2012; 28: 344–356.
20. Marcinowska-Suchowierska E., Wálicka M., Talałaj M. i wsp.: Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2010; 2: 160–166.
21. Baeke F., Takiishi T., Korf H. i wsp.: Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10: 482–496.
22. Borges M.C., Martini L.A., Rogero M.M.: Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011; 27: 399–404.
23. Cippitelli M., Santoni A.: Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 3017–3030.
24. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J. i wsp.: GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16: 3–10.
25. Tang J., Zhou R., Luger D. i wsp.: Calcitriol suppresses anti-retinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.* 2009; 182: 4624–4632.
26. Zhang H.L., Wu J.: Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. *Neurosci. Bull.* 2010; 26: 445–454.
27. Smolders J., Menheere P., Thewissen M. i wsp.: Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D, but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 121: 243–246.
28. Burton J.M., Kimball S., Vieth R. i wsp.: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1852–1859.
29. Harms L.R., Burne T.H.J., Eyles D.W., McGrath J.J.: Vitamin D and the brain. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 657–669.
30. Balabanova S., Richter H.P., Antoniadis G.: 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin. Wochenschr.* 1984; 62: 1086–1090.
31. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R. i wsp.: Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 29: 21–30.
32. Naveilhan P., Neveu I., Baudet C. i wsp.: Expression of 25(OH) vitamin D3 24-hydroxylase gene in glial-cells. *Neuroreport* 1993; 5: 255–257.
33. Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C. i wsp.: Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2001; 21: 98–108.
34. Wion D., MacGrogan D., Neveu I. i wsp.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J. Neurosci. Res.* 1991; 28: 110–114.
35. Neveu I., Naveilhan P., Jehan F. i wsp.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994; 24: 70–76.
36. Taniura H., Ito M., Sanada N. i wsp.: Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83: 1179–1189.
37. Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles D.W.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.* 2003; 343: 139–143.
38. Hernán M.A., Olek M.J., Ascherio A.: Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711–1718.
39. Hayes C.E., Cantorna M.T., DeLuca H.F.: Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997; 216: 21–27.
40. Kampman M.T., Brustad M.: Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis – observations from Norway. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 140–146.
41. Islam T., Gauderman W.J., Cozen W., Mack T.M.: Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69: 381–388.
42. Kampman M.T., Wilsgaard T., Mellgren S.I.: Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J. Neurol.* 2007; 254: 471–477.
43. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T. i wsp.: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J. Neurol.* 2007; 254: 581–590.
44. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T. i wsp.: Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327: 316–321.
45. Kurtzke J.F., Delasnerie-Lauprêtre N., Wallin M.T.: Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98: 302–309.
46. Elian M., Nightingale S., Dean G.: Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 906–911.
47. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E. i wsp.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
48. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. i wsp.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.
49. Soilu-Hänninen M., Airas L., Mononen I. i wsp.: 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 266–271.
50. Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitán M.I.: Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146–1160.
51. Simpson S. Jr, Taylor B., Blizzard L. i wsp.: Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 193–203.
52. Mahon B.D., Gordon S.A., Cruz J. i wsp.: Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J. Neuroimmunol.* 2003; 134: 128–132.
53. Kimball S.M., Ursell M.R., O'Connor P., Vieth R.: Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 645–651.
54. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. i wsp.: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 18–28.
55. Kimball S.M., Burton J.M., O'Connor P.G. i wsp.: Urinary calcium response to high dose vitamin D3 with calcium supplementation in patients with multiple sclerosis. *Clin. Biochem.* 2011; 44: 930–932.
56. Vieth R.: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 842–856.