

Received: 2014.02.21  
Accepted: 2015.02.25  
Published: 2015.04.08

## Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym

### The role of vitamin D in multiple sclerosis

Medea Kfoczyńska, Alicja Kucharska, Beata Sińska

Zakład Żywienia Człowieka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o autoimmunologicznym podłożu. Chociaż etiologia SM nie została w pełni wyjaśniona uważa się, że jednym z odpowiedzialnych za jej wystąpienie czynników środowiskowych może być hipowitaminoza witaminy D. Witamina ta oprócz roli w utrzymaniu prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej, ma znacznie szersze znaczenie dla ludzkiego organizmu o czym świadczy obecność jej receptora w wielu narządach i tkankach. Witamina D wykazuje właściwości immunomodulujące, przez co może pełnić istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat znaczenia witaminy D w stwardnieniu rozsianym, a w szczególności jej wpływu na ryzyko wystąpienia choroby, występowanie jej rzutów, modyfikację parametrów immunologicznych, jak również znaczenia suplementacji witaminy D i jej podaży z dietą w profilaktyce i leczeniu SM.

Słowa kluczowe:

stwardnienie rozsiane • witamina D • układ immunologiczny

#### Summary

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating disease which affects the central nervous system and is linked to autoimmune disorders. Although the precise causes of multiple sclerosis remain unknown, some evidence points towards hypovitaminosis D. Apart from the maintenance of calcium and phosphorus homeostasis, vitamin D also plays a major role in other aspects of human health. It is caused by the vitamin D receptor, which is present in many human organs and tissues. Vitamin D is an immunomodulating factor and accordingly has a potential to be effective in both preventing and treating autoimmune diseases, including multiple sclerosis. The aim of this review was to present up-to-date knowledge about vitamin D, especially its impact on risk of multiple sclerosis onset, relapses, and potential to modify the immune response. A further objective was to describe the role of vitamin D supplementation and its provision in the everyday diet for both prevention and treatment of multiple sclerosis.

Key words:

multiple sclerosis • vitamin D • immune system

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1148709>

Word count:

3059

Tables:

–

Figures:

–

References:

65



**Adres autorki:** dr n. med. Alicja Kucharska, Zakład Żywności Człowieka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Erazma Ciołka 27, 01-445 Warszawa; e-mail: alicjakucharska@wum.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **EAE** - model zwierzęcy SM - eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis), **EBV** - wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr Virus), **EDSS** - rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego (Expanded Disability Status Scale), **SM** - stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex).

## STWARDNIENIE ROZSIANE JAKO CHOROBA AUTOIMMUNIZACYJNA

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM) to przewlekła nieuleczalna choroba ośrodkowego układu nerwowego o niewyjaśnionej etiologii, polegająca na niszczeniu osłonek mielinowych wokół włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym i w mózgu oraz rozwinięciu stanu zapalnego, co powoduje wiele zaburzeń nerwowych. Na stwardnienie rozsiane choruje z roku na rok coraz więcej osób, głównie kobiet [4,13,17,40]. Dane z 2008 r. mówią o dwóch przypadkach zachorowań na 100 000 osób/rok u mężczyzn i 3,6 na 100 000 osób/rok u kobiet [3]. Wśród bodźców potencjalnie wywołujących chorobę wyróżnia się czynniki immunologiczne, środowiskowe i genetyczne [65].

Uważa się, że SM jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym wynikającą z nieprawidłowego rozpoznawania włókien nerwowych otoczonych mieliną, przez komórki układu odpornościowego [14]. Za przeciwdziałanie procesowi autoimmunizacji (utrzymanie tolerancji immunologicznej) w organizmie człowieka odpowiadają między innymi limfocyty T regulatorowe (Treg). Limfocyty T regulatorowe CD4<sup>+</sup> można podzielić na dwa typy: naturalnie występujące limfocyty T regulatorowe oraz aktywowane limfocyty T regulatorowe. Naturalnie występujące, w przeciwieństwie do limfocytów T regulatorowych aktywowanych, charakteryzują się wysoką ekspresją cząsteczki CD25 (będącej podjednostką  $\alpha$  receptora interleukiny 2) [45]. Ponadto, do ich powstania i prawidłowego funkcjonowania konieczne jest białko Foxp3, którego ekspresja jest swoista dla tych komórek. Z tego powodu naturalnie występujące limfocyty T regulatorowe nazywa się komórkami CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>. Białko skurfina, nazywane białkiem Foxp3 (od nazwy genu – *Foxp3* – kodującego skurfinę) to czynnik niezbędny do prawidłowego funkcjonowania, a także samego powstawania, naturalnych limfocytów T regulatorowych [22,25]. Zarówno brak ekspresji genu *Foxp3* jak i jej zmniejszenie prowadzą do rozwoju chorób autoimmunologicznych, w wyniku pozbawienia komórek CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> ich właściwości supresorowych [29,62]. Prawidłowość taką zaobserwowano również u pacjentów z SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym [60]. Białko Foxp3, charakterystyczne dla komórek CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>, uważa się obecnie za najlepszy wskaźnik funkcjonowania naturalnych limfocytów T regulatorowych [15]. Limfocyty regulatorowe działają supresyjnie przez hamujący wpływ na działanie limfocytów efektorowych CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, limfocytów CD8<sup>+</sup>, limfocytów B, komórek dendrytycznych, komórek NK i monocytów. Limfocyty T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> wykazują działanie supresyjne i są

odpowiedzialne za utrzymywanie tolerancji immunologicznej. Nadmierna aktywność limfocytów T regulatorowych może być przyczyną immunosupresji prowadzącej do infekcji i nowotworów, natomiast ich niedobór powoduje występowanie chorób autoimmunologicznych [7]. Uważa się, że stwardnienie rozsiane jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w której ważną rolę pełnią limfocyty T rozpoznające peptydy białek osłonki mielinowej [56] oraz monocyty, będące głównymi mediatorami reakcji zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym [5].

U pacjentów z SM zaobserwowano zaburzenia funkcji supresorowych komórek CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> we krwi obwodowej, na podstawie porównania stopnia inhibicji proliferacji komórek efektorowych CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> w grupie badanej i kontrolnej. Warto podkreślić, że częstotliwość występowania komórek CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> we krwi obwodowej nie różniła się między grupami. W SM dochodzi więc do zaburzeń funkcjonowania limfocytów T regulatorowych mimo niezmięnionej ich liczby [61].

Venken i wsp. podają, że w SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym zaobserwowano upośledzone funkcjonowanie limfocytów T regulatorowych oraz zmniejszoną ekspresję genu *Foxp3*, natomiast w postaci wtórnie postępującej zmian tych nie obserwowano [59].

## NIEDOBÓR WITAMINY D JAKO CZYNNIK RYZYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Jednym z czynników środowiskowych związanych z rozwojem stwardnienia rozsianego jest witamina D. Witamina D (cholekalcyferol) jest znana głównie z roli w utrzymywaniu homeostazy w gospodarce wapniowo-fosforanowej organizmu, a tym samym w mineralizacji kości i zapewnianiu prawidłowego funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego. Witamina ta wykazuje jednak znacznie szerszy wpływ, o czym świadczy obecność jej receptora w wielu narządach i tkankach. W obrębie układu immunologicznego witamina D ma wpływ m.in. na aktywację i różnicowanie limfocytów CD4, wytwarzanie cytokin, funkcjonowanie limfocytów Th1, Th2 i T regulatorowych, co może mieć istotne znaczenie w patogenezie i leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak stwardnienie rozsiane [1,10,20].

Na związek niedoboru witaminy D ze stwardnieniem rozsianym zwrócono uwagę obserwując zależność między występowaniem choroby a szerokością geograficzną. Wyniki

metaanalizy Simpsona i wsp. wskazują, że istnieje dodatnia korelacja między szerokością geograficzną a zapadalnością na stwardnienie rozsiane [46]. Najbardziej popularna hipoteza mówi, że jest to związane ze zmniejszonym stopniem nasłonecznienia regionów położonych dalej od równika. Ponieważ słabsze promieniowanie ultrafioletowe ma związek ze zmniejszoną skórą syntezą cholekalcyferolu, przypuszcza się, że pewien udział w częstszym występowaniu stwardnienia rozsianego w krajach o klimacie umiarkowanym, może mieć niedobór witaminy D. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 152 pacjentów z SM urodzonych i mieszkających w Norwegii (66-71°N) udowodniono, że dłuższy czas spędzany na zewnątrz podczas miesięcy letnich, zarówno we wczesnym dzieciństwie jak i w życiu dorosłym, wiąże się z mniejszym ryzykiem SM w przyszłości [24]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu dotyczącym chorych na SM w Tasmanii (41-43°S) [58]. Znaczenie promieniowania słonecznego w zapobieganiu SM potwierdza również badanie Willera i wsp., którzy zauważyli, że wśród pacjentów z SM znacznie więcej jest tych, którzy urodzili się w maju (po okresie małego nasłonecznienia predysponującego do niedoboru witaminy D u kobiety ciężarnej) a mniej tych, którzy przyszli na świat w listopadzie (po okresie wiosenno-letnim) [63].

Istotne znaczenie we wpływie promieniowania słonecznego (a co za tym idzie witaminy D) na ryzyko zachorowania na SM ma płeć. W badaniu Ortona i wsp. zależność między promieniowaniem UVB a zachorowalnością na SM była znacznie większa u kobiet, niż u mężczyzn, zwłaszcza na obszarach bardzo słabo nasłonecznionych. Czyli im mniejsza była średnia ilość promieniowania słonecznego w ciągu roku, tym większą obserwowano różnicę między zachorowalnością kobiet i mężczyzn (na niekorzyść kobiet) [41]. Za większą, w porównaniu do mężczyzn, wrażliwością kobiet na niedobór witaminy D przemawiają również badania Correale'a i wsp., którzy wykazali, że działanie immunomodulujące cholekalcyferolu (przejawiające się m.in. hamowaniem proliferacji autoreaktywnych limfocytów T, zmniejszeniem liczby komórek wydzielających prozapalne cytokiny - IL-17 i IFN- $\gamma$ , a także zwiększeniem wydzielania przeciwwzpalnej IL-10 i limfocytów T regulatorowych CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) było znacznie silniejsze u kobiet niż u mężczyzn, zarówno w grupie osób zdrowych, jak i chorych na SM. Pewnym potwierdzeniem tych obserwacji może być to, że u kobiet stwierdzono m.in. mniejszą w porównaniu do mężczyzn transkrypcję genu *CYP24A1* kodującego enzym inaktywujący 1,25-dihydroksywitaminę D<sub>3</sub> (24-hydroksylazę). Przyczyną tego zjawiska był prawdopodobnie 17- $\beta$  estradiol, który wykazywał synergistyczne działanie z 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> przez receptor estrogenowy  $\alpha$ , co udowodniono poddając działaniu 17- $\beta$  estradiolu autoreaktywne limfocyty T i makrofagi mężczyzn i uzyskując równie zadowalające efekty, jak te obserwowane wcześniej u kobiet [12].

W badaniach na modelu zwierzęcym SM (experimental autoimmune encephalomyelitis – eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia, EAE) również zaobserwowano różnice w odpowiedzi na witaminę D, zależne od płci. Zarówno w badaniach Spacha, jak i Nashold, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> łagodziła przebieg choroby u samic, lecz nie u samców. Po-

nadto, nie zauważono protekcyjnego działania witaminy D u samic po wycięciu jajników, co sugeruje powiązanie żeńskich hormonów płciowych z metabolizmem witaminy D [37,53]. Podanie 17- $\beta$  estradiolu samicom myszy po wycięciu jajników przywróciło ochronne działanie witaminy D<sub>3</sub>, obserwowane wcześniej u myszy niepoddanych operacji. Wyników takich nie uzyskano jednak u samców [37]. Przyczyną braku protekcyjnego działania witaminy D<sub>3</sub> u samców nie była jednak obecność męskich hormonów płciowych, co Spach udowodnił na podstawie wcześniejszych badań, w których wykazał, że witamina D<sub>3</sub> nie hamuje rozwoju EAE, zarówno u samców myszy poddanych, jak i niepoddanych kastracji [53]. U samic myszy 17- $\beta$  estradiol pośredniczył w poprawie ekspresji receptora witaminy D w ośrodkowym układzie nerwowym objętym procesem zapalnym, natomiast 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stymulował syntezę 17- $\beta$  estradiolu (dwukrotny wzrost stężenia 17- $\beta$  estradiolu w surowicy krwi). Witamina D i 17- $\beta$  estradiol wykazują więc synergizm w działaniu, a ich brak lub niedobór (m.in. u kobiet po menopauzie lub po operacji wycięcia jajników) może się przyczyniać do rozwoju lub pogorszenia przebiegu SM [37].

Niedobór witaminy D jest wiązany także z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) ważnym immunologicznym czynnikiem ryzyka zachorowania na stwardnienie rozsiane [30,39,57]. Zakażenie to obserwuje się znacznie częściej u osób z niedoborem witaminy D [18]. Istnieje teoria, że jeśli do zakażenia dochodzi we wczesnym dzieciństwie to zazwyczaj przebiega ono bezobjawowo i nie zwiększa ryzyka chorób autoimmunologicznych, natomiast późna infekcja wirusem EBV wiąże się zazwyczaj z rozwinięciem mononukleozy zakaźnej, która znacząco zwiększa ryzyko zachorowania m.in. na SM [16]. Dotąd nie wiadomo jednak, czy zależność między zakażeniem wirusem EBV a zachorowaniem na SM ma charakter przyczynowy. Ponieważ witamina D wzmacnia wytwarzanie katelicyny, która chroni przed zakażeniem wirusem EBV, jej niedobór może niekorzystnie wpływać na odpowiedź immunologiczną organizmu narażonego na kontakt z wirusem. Byłby to dowód na to, że zakażenie wirusem EBV jest jedynie markerem ryzyka stwardnienia rozsianego, a przyczyną jest niedobór witaminy D [21]. Jednak udowodniono, że EBNA-3, białko EBV, blokuje aktywność receptora witaminy D, co potwierdzałoby hipotezę o związku przyczynowo - skutkowym między zakażeniem wirusem EBV a zachorowaniem na SM [64].

#### WPLYW WITAMINY D NA ROZWÓJ ZWIERZĘCEGO MODELU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wśród mechanizmów przeciwdziałających procesowi chorobowemu w modelu zwierzęcym SM, zaistniałych po podaniu działaniu witaminy D, obserwowano m.in. regulację ekspresji wielu genów układu immunologicznego (zarówno hamowanie nadmiernej, jak i pobudzanie niedostatecznej ekspresji określonych genów) oraz zwiększenie ekspresji genów o działaniu proapoptotycznym (kalpaina 2 i białko związane z kaspazą 8), odpowiedzialnych za hamowanie stanu zapalnego towarzyszącego chorobie [55]. Niezbędny w zapewnieniu ochrony organizmu przed EAE przez 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> okazał się receptor witaminy D na limfocytach T [32] oraz



IL-10, hamujące syntezę cytokin, działanie komórek prezentujących antygen oraz aktywację prozapalnych limfocytów T [54]. Ponieważ przeciwdziałanie EAE wymaga dużych dawek  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  prowadzących do hiperkalcemii, pojawiła się hipoteza, że to kalcytonina, wydzielana w odpowiedzi na zwiększone stężenie wapnia we krwi, częściowo lub całkowicie może odpowiadać za obserwowane korzystne skutki podawania witaminy D. Wyniki badań wykazały, że sama kalcytonina nie zapobiega EAE, jednak w połączeniu z witaminą D przeciwdziała EAE nie powodując hiperkalcemii i co ważne, znacząco zmniejsza potrzebną do uzyskania pozytywnego wyniku dawkę  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [6].

Według Adzemovic skuteczność witaminy D w leczeniu stwardnienia rozsianego może być uzależniona od okresu rozwoju, w jakim stosuje się suplementację. W badaniach na modelu zwierzęcym znaczne złagodzenie przebiegu choroby, objawiające się zmniejszeniem stanu zapalnego ośrodkowego układu nerwowego i spowolnieniem demielinizacji włókien nerwowych (zmniejszenie zarówno ilości jak i rozmiaru zmian demielinizacyjnych), uzyskano stosując suplementację na szczurach w okresie młodości i dorastania. Wyniku takiego nie uzyskano w przypadku szczurów w okresie prenatalnym, wczesnym okresie poporodowym i okresie dorosłości [2].

#### **WPLYW WITAMINY D NA RYZYKO ZACHOROWANIA NA STWARDNIENIE ROZSIANE**

Doniesienia na temat wpływu kalcyferolu na pojawienie się choroby opierały się najczęściej na badaniu korelacji między stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi a występowaniem choroby. Soilu-Hänninen i wsp. opublikowali pracę badawczą, w której stężenie 25(OH)D we krwi, zmierzone od razu przy diagnozowaniu SM, nie różniło się między osobami zdrowymi a chorymi w miesiącach zimowych, natomiast próbki zebrane od czerwca do września wskazywały na znamienne niższe stężenia 25(OH)D we krwi u osób chorych niż w grupie kontrolnej [52]. Badanie Neau i wsp. również potwierdziło, iż pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mieli znacznie niższe stężenia 25-hydroksywitaminy D we krwi, niż osoby zdrowe [38]. Podobne wyniki uzyskali Munger i wsp. w grupie 257 członków personelu wojskowego - wykazano, że wzrost stężenia 25(OH)D we krwi o każde 50 nmol/l wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na SM o 41%. Zależność ta była szczególnie silna u pacjentów poniżej 20. roku życia [35]. Podobną korelację, jednak jedynie u kobiet, zaobserwowano w badaniach Kragta i wsp. Każdy wzrost stężenia 25(OH)D we krwi o 10 nmol/l wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka SM w tej grupie o 19% [27]. Correale i wsp. udowodnili, że u chorych na SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, zarówno stężenia 25(OH)D, jak i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w surowicy krwi były znacznie niższe niż u osób zdrowych, jednak stężenie obu tych metabolitów nie różniło się między grupą chorych z pierwotnie postępującą postacią SM a grupą kontrolną [11]. W badaniach Soilu-Hänninen i wsp., 70% wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanym SM miało odpowiednie dla prawidłowego metabolizmu kostnego stężenie 25(OH)D we krwi (powyżej 37 nmol/l) przez cały rok, co zwraca szczególną uwagę, iż w profilaktyce SM, wymagana

jest prawdopodobnie znacznie większa podaż witaminy D niż ta, którą rekomenduje się dla profilaktyki osteoporozy u dorosłych, czy krzywicy u dzieci [52]. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Munger i wsp., obejmującym jedynie kobiety, suplementacja witaminy D w dawce  $\geq 400$  IU na dobę korelowała ze zmniejszeniem ryzyka SM o 41%, natomiast nie zaobserwowano zależności między spożyciem witaminy D z dietą a występowaniem stwardnienia rozsianego w tej grupie [46].

#### **WPLYW WITAMINY D NA WYSTĘPOWANIE RZUTÓW STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

U pacjentów z już zdiagnozowaną chorobą, witamina D prawdopodobnie działa ochronnie i stabilizuje stan pacjenta. Smolders i wsp. wykazali, że u pacjentów z SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, chorujących nie dłużej niż 5 lat, wyższe stężenia 25(OH)D korelowały ze zmniejszonym ryzykiem pojawienia się rzutu choroby [49]. Podobne wyniki uzyskali Pierrot i wsp. w badaniu z udziałem 156 chorych na SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym w wieku 18-65 lat [43], wykazując, że wzrost stężenia 25(OH)D we krwi o każde 10 nmol wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia rzutu choroby o 13,7%. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Simpsona i wsp. w grupie 145 chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym również zaobserwowano odwrotną korelację między stężeniem 25(OH)D we krwi a ryzykiem nawrotów choroby, każdy wzrost stężenia 25(OH)D we krwi o 10 nmol/l wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 12% [47]. Odwrotną korelację między stężeniem 25-hydroksywitaminy D we krwi a ryzykiem wystąpienia rzutu SM zaobserwował także Soilu-Hänninen i wsp. Zaobserwowali, iż pacjenci w okresie nawrotu choroby mieli mniejsze stężenia 25(OH)D we krwi niż pacjenci w okresie remisji [52]. Correale i wsp. zauważyli odwrotną korelację między stężeniem we krwi obydwu metabolitów witaminy D: 25(OH)D i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , a ryzykiem rzutu choroby. Wśród pacjentów z SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w okresie remisji stężenia 25(OH)D oraz  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w surowicy krwi były wyższe niż w okresie nawrotów, co sugeruje potencjalny korzystny wpływ witaminy D na przebieg choroby [11]. Smolders, w przeciwieństwie do Correale'a, potwierdziwszy wpływ wysokiego stężenia 25(OH)D na zmniejszone ryzyko rzutu SM, nie zaobserwował takiego związku w przypadku  $1,25$  - dihydroksywitaminy D [49]. Burton i wsp. w randomizowanym, prospektywnym badaniu kontrolnym przeprowadzonym w grupie 49 chorych na SM wykazali, że suplementacja witaminy  $\text{D}_3$  w dawce 10 000 IU na dobę przez 52 tygodnie zmniejszyła liczbę nawrotów choroby u pacjentów z SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym [9]. W badaniu Shaygannejad, w którym stosowano niskie dawki (20 IU na dobę) cholekalcyferolu przez okres 12 miesięcy u 50 chorych na SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, liczba nawrotów SM nie uległa zmianie [44].

#### **WPLYW WITAMINY D NA SPRAWNOŚĆ RUCHOWĄ CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE**

Witamina D ma prawdopodobnie również wpływ na sprawność ruchową osoby chorej na SM. Pacjenci stan-

dardowo są poddawani ocenie wg tzw. rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [28], określającej stopień niepełnosprawności. Im większy wynik uzyskany w skali Kurtzkiego, tym większe problemy ze sprawnością fizyczną ma dany pacjent. Zarówno w badaniach Neau [38], jak i Smolders [49], stężenie witaminy D we krwi odwrotnie korelowało ze stopniem niepełnosprawności chorych mierzonym za pomocą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego. Podobne wyniki uzyskali Kragt i wsp., którzy zanotowali odwrotną korelację między stopniem w skali EDSS a stężeniem 25(OH)D we krwi chorych na SM kobiet [27]. Zależności takiej nie zaobserwowano w badaniu Hatamian i wsp. [19]. Suplementacja 20 IU cholekalcyferolu na dobę przez okres 12 miesięcy również nie korelowała ze sprawnością ruchową chorych [44]. Nie zarejestrowano także związku między stężeniem 1,25(OH)<sub>2</sub>D we krwi a stopniem niepełnosprawności w skali EDSS [36].

### WPLYW WITAMINY D NA OBECNOŚĆ ZMIAN OGNISKOWYCH OBRAZOWANYCH REZONANSEM MAGNETYCZNYM

W badaniu Mowry i wsp. z udziałem 469 chorych na SM wzrost stężenia 25(OH)D we krwi o każde 10 ng/ml wiązał się ze zmniejszeniem o 32% ryzyka wystąpienia wzmacniającego się pod wpływem gadoliny zmian ogniskowych w obrazie rezonansu magnetycznego [34]. Kimball i wsp. w wyniku suplementacji witaminy D w grupie 12 pacjentów w dawce 40 000 IU dziennie przez 28 tygodni zmniejszyli liczbę zmian ogniskowych w układzie nerwowym powstałych w wyniku SM widocznych w rezonansie magnetycznym. Jednocześnie autorzy badania zaznaczają, że dawka ta, mimo że wysoka, nie spowodowała u pacjentów hiperkalcemii, hiperkalciurii i innych niekorzystnych następstw suplementacji [26].

### WPLYW WITAMINY D NA PARAMETRY IMMUNOLOGICZNE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE

W patogenezie SM główną rolę pełnią mechanizmy immunologiczne. Smolders i wsp. zaobserwowali, że wyższe stężenie 25(OH)D wiąże się ze zwiększoną funkcjonalnością limfocytów T regulatorowych oraz większym stosunkiem limfocytów Th2 do Th1, co powoduje wygaszanie stanu zapalnego i hamowanie reakcji autoimmunologicznej [51].

W randomizowanym badaniu kontrolnym z podwójnie ślepą próbą półroczna suplementacja witaminy D<sub>3</sub> w dawce 1000 IU na dobę u pacjentów z SM istotnie zwiększyła stężenia transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β) we krwi (230±21 pg/ml vs 295±40 pg/ml) będącego ważnym czynnikiem przeciwzapalnym stwardnienia rozsianego. Nie zmieniły się natomiast stężenia czynników prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) i interferonu gamma (IFN-γ) oraz przeciwzapalnej interleukiny 13 (IL-13) [31].

Suplementacja witaminy D<sub>3</sub> w dawce 20 000 IU przez 12 tygodni nie spowodowała zwiększenia liczby limfocytów T

regulatorowych we krwi, zauważono jednak zmniejszenie stosunku limfocytów Th1 do Th2 (prozapalnego IFN-γ do przeciwzapalnej IL-4), a także większy udział IL-10. Pozwala to na jednoznaczne potwierdzenie przypuszczenia o immunomodulującym wpływie witaminy D [50]. Wśród limfocytów T pełniących istotną rolę w rozwoju i przebiegu stwardnienia rozsianego, takich jak limfocyty Th1, Th2, czy Treg wyróżnia się również limfocyty Th17, zaangażowane w rozwój wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Komórki te są odpowiedzialne za wydzielanie IL-17 o działaniu prozapalnym [42]. W badaniach *in vitro* udowodniono, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D hamuje ekspresję IL-17 w ludzkich limfocytach T za pośrednictwem receptora witaminy D, a więc przeciwdziała autoimmunizacji przez co może mieć podstawowe znaczenie w terapii stwardnienia rozsianego [48]. Smolders i wsp. w badaniach *in vitro* zaobserwowali, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D hamuje proliferację limfocytów CD4<sup>+</sup> oraz wytwarzanie IL-17 i IFN-γ (cytokin o działaniu prozapalnym), jednocześnie zwiększając wytwarzanie IL-4 i IL-10 (cytokin o działaniu przeciwzapalnym). W badaniu *ex vivo* zaobserwowano, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hamowała proliferację komórek CD4<sup>+</sup> oraz limfocytów T swoistych dla peptydów mieliny, a także wzmagala rozwój komórek wydzielających przeciwzapalną IL-10 oraz zmniejszała wytwarzanie komórek wydzielających IL-6 i IL-17 (o działaniu prozapalnym) [11]. Doniesienie o stałym zmniejszeniu proliferacji limfocytów pojawiło się również w badaniach Burton i wsp. [9].

### WPLYW PODAŻY WITAMINY D Z DIETĄ NA RYZYKO STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Retrospektywne badanie kwestionariuszowe, przeprowadzone w Norwegii w grupie 152 chorych na SM i 402 osób w grupie kontrolnej, wykazało, iż spożycie ryb 3 lub więcej razy w tygodniu koreluje odwrotnie z zachorowalnością na SM, potwierdzając przypuszczenie o ochronnym wpływie witaminy D na ryzyko wystąpienia choroby [24]. Ponadto ważne są doniesienia na temat możliwej wczesnej profilaktyki SM już w życiu płodowym. Badanie z udziałem ponad 35 tysięcy kobiet dowiodło, że większe spożycie mleka i witaminy D u kobiet w okresie ciąży wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia SM u potomstwa [33].

Stężenie witaminy D we krwi wiąże się również z postacią stwardnienia rozsianego. W badaniu obejmującym 267 pacjentów chorych na SM zaobserwowano, iż zarówno stężenia 25(OH)D jak i 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy krwi pacjentów z postępującym SM były niższe niż u pacjentów z SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym [49].

### PODSUMOWANIE

Wyniki badań przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi, pozwalają przypuszczać, że witamina D odgrywa znaczącą rolę w stwardnieniu rozsianym. Chociaż w chwili obecnej brak jest jednoznacznych podstaw do stosowania witaminy D jako samodzielnej terapii SM, nie wyklucza się jej roli we wspomaganiu tradycyjnego leczenia choroby [8].



## PIŚMIENNICTWO

- [1] Adorini L, Penna G.: Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2008; 4: 404-412
- [2] Adzemovic M.Z., Zeitelhofer M., Hochmeister S., Gustafsson S.A., Jagodic M.: Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp. Neurol.*, 2013; 249: 39-48
- [3] Alonso A., Hernán M.A.: Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008; 71: 129-135
- [4] Barnett M.H., Williams D.B., Day S., Macaskill P., McLeod J.G.: Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J. Neurol. Sci.*, 2003; 213: 1-6
- [5] Bar-Or A., Nuttall R.K., Duddy M., Alter A., Kim H.J., Ifergan I., Pennington C.J., Bourgoin P., Edwards D.R., Yong V.W.: Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis. *Brain*, 2003; 126: 2738-2749
- [6] Becklund B.R., Hansen D.W.Jr., Deluca H.F.: Enhancement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by calcitonin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 5276-5281
- [7] Bluestone J.A., Tang Q.: How do CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells control autoimmunity? *Curr. Opin. Immunol.*, 2005; 17: 638-642
- [8] Brum D.G., Comini-Frota E.R., Vasconcelos C.C., Dias-Tosta E.: Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2014; 72: 152-156
- [9] Burton J.M., Kimball S., Vieth R., Bar-Or A., Dosch H.M., Cheung R., Gagne D., D'Souza C., Ursell M., O'Connor P.: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D<sub>3</sub> and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010; 74: 1852-1859
- [10] Cantorna M.T., Mahon B.D.: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp. Biol. Med.*, 2004; 229: 1136-1142
- [11] Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitan M.I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 132: 1146-1160
- [12] Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitan M.I.: Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J. Immunol.*, 2010, 185: 4948-4958
- [13] Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Louis S., Roederer T., Guillemain F.: Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult. Scler.* 2007; 13: 962-967
- [14] Ebers G.C.: Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2008; 7: 268-277
- [15] Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y.: Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 330-336
- [16] Granieri E., Casetta I., Tola M.R., Ferrante P.: Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurol. Sci.*, 2001; 22: 179-185
- [17] Granieri E., Economou N.T., De Gennaro R., Tola M.R., Caniatti L., Govoni V., Fainardi E., Casetta I.: Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *J. Neurol.*, 2007; 254: 1642-1648
- [18] Grant W.B.: Latitude and multiple sclerosis prevalence: vitamin D reduces risk of Epstein-Barr virus infection. *Mult. Scler.*, 2010; 16: 373-375
- [19] Hatamian H., Bidabadi E., Seyed Saadat S.M., Saadat N.S., Kazemnezhad E., Ramezani H., Bakhshayesh B.: Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis? *Iran J. Neurol.*, 2013; 12: 41-46
- [20] 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 (Suppl. 6): 1678S-1688S
- [21] Holick M.F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 266-281
- [22] Hori S., Nomura T., Sakaguchi S.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003; 299: 1057-1061
- [23] Joshi S., Pantalena L.C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama K., Yoshimura A., Steinman L., Christakos S., Yousef S.: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol. Cell. Biol.*, 2011; 31: 3653-3669
- [24] 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
- [25] Khattri R., Cox T., Yasayko S.A., Ramsdell F.: An essential role for scurf in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 337-342
- [26] Kimball S.M., Ursell M.R., O'Connor P., Vieth R.: Safety of vitamin D<sub>3</sub> in adults with multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 86: 645-651
- [27] Kragt J., van Amerongen B., Killestein J., Dijkstra C., Uitdehaag B., Polman C., Lips P.: Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult. Scler.*, 2009; 15: 9-15
- [28] Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983; 33: 1444-1452
- [29] Lahl K., Loddenkemper C., Drouin C., Freyer J., Arnason J., Eberl G., Hamann A., Wagner H., Huehn J., Sparwasser T.: Selective depletion of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 57-63
- [30] Levin L.I., Munger K.L., Rubertone M.V., Peck C.A., Lennette E.T., Spiegelman D., Ascherio A.: Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA*, 2005; 293: 2496-2500
- [31] Mahon B.D., Gordon S.A., Cruz J., Cosman F., Cantorna M.T.: Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J. Neuroimmunol.*, 2003, 134: 128-132
- [32] Mayne C.G., Spanier J.A., Relland L.M., Williams C.B., Hayes C.E.: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.*, 2011; 41: 822-832
- [33] Mirzaei F., Michels K.B., Munger K., O'Reilly E., Chitnis T., Forman M.R., Giovannucci E., Rosner B., Ascherio A.: Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann. Neurol.*, 2011; 70: 30-40
- [34] Mowry E.M., Waubant E., McCulloch C.E., Okuda D.T., Evangelista A.A., Lincoln R.R., Gourraud P.A., Brenneman D., Owen M.C., Qualley P., Buccini M., Hauser S.L., Pelletier D.: Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2012; 72: 234-240
- [35] Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006; 296: 2832-2838
- [36] Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., Hernán M.A., Olek M.J., Willett W.C., Ascherio A.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004; 62: 60-65
- [37] Nashold F.E., Spach K.M., Spanier J.A., Hayes C.E.: Estrogen controls vitamin D<sub>3</sub>-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D<sub>3</sub> metabolism and receptor expression. *J. Immunol.*, 2009; 183: 3672-3681

- [38] Neau J.P., Artaud-Uriot M.S., Lhomme V., Bounaud J.Y., Lebras F., Boissonnot L., Moinot N., Ciron J., Larrieu D., Mathis S., Godeneche G., Ingrand P.: Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev. Neurol.*, 2011; 167: 317-323
- [39] Nielsen T.R., Rostgaard K., Nielsen N.M., Koch-Henriksen N., Haahr S., Sørensen P.S., Hjalgrim H.: Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch. Neurol.*, 2007; 64: 72-75
- [40] Orton S.M., Herrera B.M., Yee I.M., Valdar W., Ramagopalan S.V., Sadovnick A.D., Ebers G.C., Canadian Collaborative Study Group: Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.*, 2006; 5: 932-936
- [41] Orton S.M., Wald L., Confavreux C., Vukusic S., Krohn J.P., Ramagopalan S.V., Herrera B.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C.: Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*, 2011; 76: 425-431
- [42] Park H., Li Z., Yang X.O., Chang S.H., Nurieva R., Wang Y.H., Wang Y., Hood L., Zhu Z., Tian Q., Dong C.: A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 1133-1141
- [43] Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Péchéux S., Clerson P., de Paz R., Souberbielle J.C.: Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2012; 5: 187-198
- [44] Shaygannejad V., Janghorbani M., Ashtari F., Dehghan H.: Effects of adjunct low-dose vitamin D on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult. Scler. Int.*, 2012; 2012: 452541
- [45] Shevach E.M.: From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*, 2006; 25: 195-201
- [46] Simpson S. Jr., Blizzard L., Otahal P., Van der Mei I., Taylor B.: Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011; 82: 1132-1141
- [47] Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A.L., Pittas F., Tremlett H., Dwyer T., Gies P., van der Mei I.: Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2010; 68: 193-203
- [48] Smolders J., Damoiseaux J., Menheere P., Hupperts R.: Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J. Neuroimmunol.*, 2008; 194: 7-17
- [49] Smolders J., Menheere P., Kessels A., Damoiseaux J., Hupperts R.: Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2008; 14: 1220-1224
- [50] Smolders J., Peelen E., Thewissen M., Cohen Tervaert J.W., Menheere P., Hupperts R., Damoiseaux J.: Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2010; 5: e15235
- [51] Smolders J., Thewissen M., Peelen E., Menheere P., Tervaert J.W., Damoiseaux J., Hupperts R.: Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 2009; 4: e6635
- [52] Soilu-Hänninen M., Airas L., Mononen I., Heikkilä A., Viljanen M., Hänninen A.: 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2005; 11: 266-271
- [53] Spach K.M., Hayes C.E.: Vitamin D<sub>3</sub> confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J. Immunol.*, 2005; 175: 4119-4126
- [54] Spach K.M., Nashold F.E., Dittel B.N., Hayes C.E.: IL-10 signalling is essential for 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2006; 177: 6030-6037
- [55] Spach K.M., Pedersen L.B., Nashold F.E., Kayo T., Yandell B.S., Prolla T.A., Hayes C.E.: Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol. Genomics*, 2004; 18: 141-151
- [56] Steinman L., Martin R., Bernard C., Conlon P., Oksenberg J.R.: Multiple sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2002; 25: 491-505
- [57] Thacker E.L., Mirzaei F., Ascherio A.: Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann. Neurol.*, 2006; 59: 499-503
- [58] van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T., Blizzard L., Simmons R., Taylor B.V., Butzkueven H., Kilpatrick T.: Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Br. Med. J.*, 2003; 327: 316
- [59] Venken K., Hellings N., Hensen K., Rummens J.L., Medaer R., D'hooghe M.B., Dubois B., Raus J., Stinissen P.: Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J. Neurosci. Res.*, 2006; 83: 1432-1446
- [60] Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens J.L., Medaer R., Hupperts R., Stinissen P.: Compromised CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*, 2008; 123: 79-89
- [61] Viglietta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L., Hafler D.A.: Loss of functional suppression by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J. Exp. Med.*, 2004; 199: 971-979
- [62] Wan Y.Y., Flavell R.A.: Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature*, 2007; 445: 766-770
- [63] Willer C.J., Dyment D.A., Sadovnick A.D., Rothwell P.M., Murray T.J., Ebers G.C.; Canadian Collaborative Study Group: Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*, 2005; 330: 120
- [64] Yenamandra S.P., Hellman U., Kempkes B., Darekar S.D., Petermann S., Sculley T., Klein G., Kashuba E.: Epstein-Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D receptor and blocks activation of its target genes. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010; 67: 4249-4256
- [65] Young C.A.: Factors predisposing to the development of multiple sclerosis. *QJM*, 2011; 104: 383-386
- 
- Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

