

BODOLAY EDIT DR.

DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

D-VITAMIN SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEKBEN: A D-VITAMIN IMMUNREGULATORIKUS HATÁSA

AZ AUTOIMMUN KÓRKÉPEK KIALAKULÁSÁBAN A GENETIKAI FAKTOROK MELLETT A KÖRNYEZETI HATÁSOKNAK IS ALAPVETŐ SZEREPÜK VAN. A D-VITAMIN-HIÁNY EGYIKE LEHET AZOKNAK A TÉNYEZŐKNEK, AMELYEK AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁÉRT FELELŐSEK. A SZERZŐK IRODALMI ÁTTEKINTÉST ADNAK ARRÓL, HOGY AZ ALACSONY D-VITAMIN-SZINT MILYEN ÖSSZEFÜGGÉST MUTAT AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSÁVAL. A D-VITAMIN OPTIMÁLIS SZINTJE SZÜKSÉGES A NORMÁLIS IMMUNFUNKCIÓHOZ, ÉS JELENTŐS SZEREPE VAN AZ IMMUNTOLERANCIA FENNTARTÁSÁBAN. A D-VITAMIN LEGFONTOSABB HATÁSA, HOGY BEFOLYÁSOLJA A REGULATORIKUS T-SEJTEK SZÁMÁT ÉS FUNKCIÓJÁT. A JELENLEGI ISMERTEK SZERINT AZ OPTIMÁLIS D-VITAMIN-SZINT CSÖKKENTI A TH1 ÉS A TH17 SEJTEK MŰKÖDÉSÉT, ÉS JAVÍTTJA A REGULATORIKUS T-SEJT FUNKCIÓT. A MEGFELELŐ D-VITAMIN ELLÁTOTSÁG MELLETT AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK ESÉLYE, VALAMINT A MÁR FENNÁLLÓ BETEGSÉG SÚLYOSSÁGA CSÖKKEN.

Kulcsszavak: D-vitamin, immunreguláció, autoimmun betegségek

THE ROLE OF VITAMIN D IN AUTOIMMUNE DISEASES – THE MECHANISM OF VITAMIN D MEDIATED IMMUNOREGULATION. THERE IS RECENT EVIDENCE THAT GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS PLAY AN IMPORTANT ROLE IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES. VITAMIN D DEFICIENCY IS ONE OF THE ENVIRONMENTAL FACTORS THAT MAY PLAY A ROLE IN DEVELOPING AUTOIMMUNE DISEASES. EXPERIMENTALLY, VITAMIN D DEFICIENCY RESULTS IN AN INCREASED INCIDENCE OF AUTOIMMUNE DISEASES. THE AUTHORS DISCUSS THE ACCUMULATING EVIDENCE POINTING TO A LINK BETWEEN VITAMIN D AND AUTOIMMUNITY. THE OPTIMAL LEVEL OF VITAMIN D INTAKE IS NECESSARY TO NORMALIZE THE IMMUNE FUNCTIONS AND IT PLAYS AN IMPORTANT ROLE IN THE DEVELOPMENT OF SELF-TOLERANCE. TARGETS FOR VITAMIN D IN THE IMMUNE SYSTEM HAVE BEEN IDENTIFIED AND THE MECHANISM OF VITAMIN D MEDIATED IMMUNOREGULATION IS BEGINNING TO BE UNDERSTOOD. ON THE BASIS OF RECENT KNOWLEDGE, VITAMIN D CAUSES A DECREASE IN TH1-TH17 DRIVEN AUTOIMMUNE RESPONSE AND REPAIRS THE FUNCTION OF REGULATORY T CELLS. INCREASED VITAMIN D INTAKES MIGHT DECREASE THE INCIDENCE AND SEVERITY OF AUTOIMMUNE DISEASES.

Keywords: vitamin D, immunoregulation, autoimmune disorders

Az autoimmun betegségek morbiditása és mortalitása világszerte nő, és jelenleg a harmadik helyet foglalja el a kardiovaszkuláris és tumoros betegségek mögött (1).

Az autoimmun kórképek kialakulásában a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezőknek is jelentős szerepük van. Az 1990-es évek óta egyre több adat bizonyítja, hogy a D-vita-

min-hiányállapot egyike azoknak a faktoroknak, amelyek meghatározó tényezők abban, hogy az autoimmun kórképek prevalenciája egyes földrészekben, éghajlati övekben és népcsoportokban növekszik (2). Az 1-es típusú diabetes mellitus (DM1T), a sclerosis multiplex (SM), a rheumatoid arthritis (RA), a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a gyulladáso-

gok vonatkozásában a D-vitamin-hiányos állapot és a betegségek prevalenciája közötti összefüggés egyértelmű, tehát a szervezet D-vitamin ellátottsága fontos tényező az autoimmun kórképek patogenezisében (2, 3).

A D-vitamin-pótlás különböző állatmodellekben javította az autoimmun encephalitis (4, 5), a kollagén indukált arthritis (6), a DM1T (7), a gyulladá-

sos bélbetegségek (8) az SLE (9) kórfolyását, és egyes állatmodellben D-vitamin-pótlással meg lehetett előzni a DM1T és az SLE kialakulását.

A D-VITAMIN METABOLIZMUSA

A D-vitamin étkezéssel juthat a szervezetbe, mint D₂-vitamin (ergokalciferol), míg D₃-vitamin (kolekalciferol) endogén formában képződik a bőrben az UVB fény hatására (1. ábra). Az emberben az elsődleges D-vitamin forrás a bőr; a táplálékkal bevitt D-vitamin mindössze 20%-át fedezi a szervezet napi D-vitamin szükségletének (10, 11). A D₃-vitamin a májban hidroxilálódik és 25-hidroxivitamin D 25(OH)D képződik. A 25(OH)D plazmaszint mérését használják a klinikai gyakorlatban a D-vitamin ellátottság megítélésére.

Az 1- α -hidroxiláz hatására a 25(OH)D-ből képződik a biológiailag aktív D-vitamin, az 1,25-dihydroxivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃]. A renális hidroxilációt a táplálékkal bevitt kalcium, foszfát, a keringő 1,25(OH)₂D₃ metabolitok és a parathormon (PTH) befolyásolja.

Az 1,25(OH)₂D₃ az egyik legfontosabb génregulátor, mint ligand a vitamin D receptorokhoz (VDR) kötődve a retinoid X-receptorral (RXR) heterodimert képezve bejut a sejtmagba és különböző gének promotor régióihoz kap-

csolódva befolyásolja számos gén működését és szabályozza az mRNS szintézist (3).

A D-vitamin nem klasszikus hatását mintegy 30 évvel ezelőtt ismerték meg, amikor az 1,25(OH)₂D₃ receptorát tumoros sejtvonalakon kimutatták. A D-vitamin kötődése a VDR-hez gátolta a tumorsejtek differenciálódását és proliferációját.

Az D-vitamin receptort eddig több mint harminc különböző szövetben találtak, így a bélben, vesében, mellékpajzsmirigyben, hematopoetikus sejtekben, pankreasz szigetsejtekben, izom-, idegsejtekben, tumorsejteken, valamint a limfocitákon, monocitákon és a dendritikus sejteken is. Az immunrendszer sejtjein jelenlevő VDR alapján a D-vitamin az immunrendszer működését is befolyásolja (12). A VDR folyamatosan expresszálódik az antigén prezentáló sejteken (APCs), így a makrofágokon, a dendritikus sejteken (DCs), illetőleg megjelenik az aktivált limfocitákon is.

A 25(OH)D-vitamint aktiváló enzim, a 1- α hidroxiláz (CYP27B1-hidroxiláz) számos extrarenális szövetben is kimutatható, vagyis ezek a sejtek aktív D-vitamin szintézisre képesek. Az 1,25(OH)₂D₃ parakrin és autokrin funkciója révén a klasszikus a csont és ásványi anyagcsere, az endokrin működésén túl a tumorgenezisben, a bőr keratinociták proliferációjában játszott

regulatív szerepe mellett az immunrendszer szabályozásában is alapvető funkciót tölt be (10, 11, 13) (1. ábra).

ANTIGÉN PREZENTÁLÓ SEJTEK

A D-vitamin immunmoduláló hatását az elmúlt évek kísérletes és humán vizsgálatai bizonyították. A dendritikus sejtek (DC) professzionális antigén prezentáló sejtek, amelyeknek a T-sejt függő immunválasz elindításában és annak fenntartásában van szerepük. Az aktív D-vitamin gátolja a mieloid prekurzorok dendritikus sejté történő differenciálódását és érését, csökkenti a MHC-II és a kostimulátorok (CD80, CD86, CD40), valamint más, érést elősegítő proteinek (CD1a, CD83) felszíni megjelenését, a dendritikus sejtek antigén prezentáló képességét és az IL-12-termelést (14, 15). In vivo az 1,25(OH)₂D₃ vitamin hatása a DC sejtekre abban is megnyilvánul, hogy gátolja az IL-12 termelést, így az IL-12 által befolyásolt Th1 választ, és ezzel a Th1 típusú citokinek, az IFN- γ , az IL-2, és a TNF- α termelésének csökkenését eredményezi (16, 17).

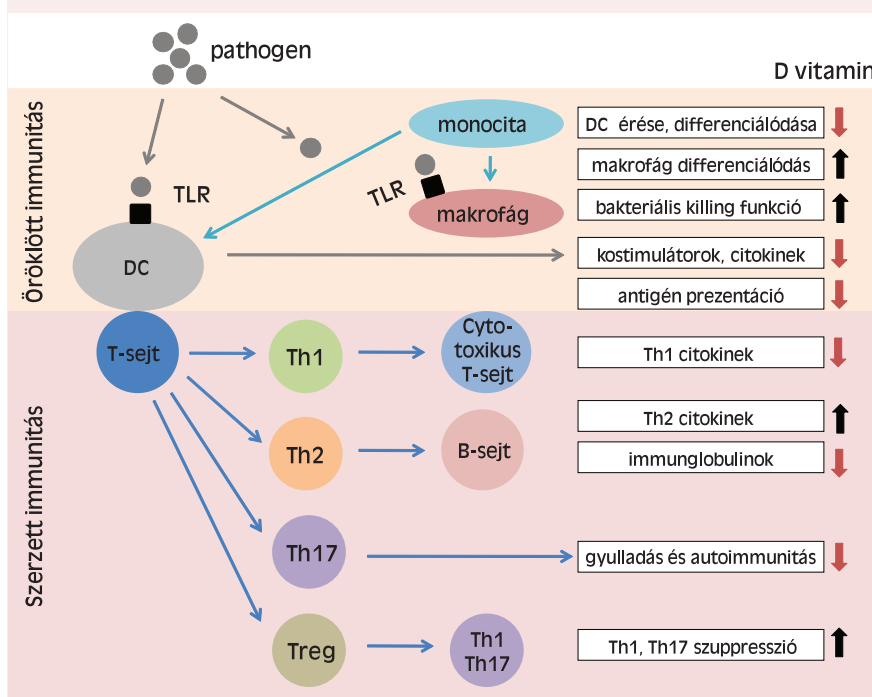
Figyelembe véve önmagában a dendritikus sejtekre kifejtett hatását, az immunrendszert a D-vitamin egyértelműen a tolerogenitás irányába tereli (18).

A nyugvó CD4+ T-sejtek is expresszálják VDR-t alacsony koncentrációban, ami azonban ösztörösére növekszik, ha a T-sejtek aktiválódnak (19).

Az 1,25(OH)₂D₃ vitaminnak a Th2 sejtekre kifejtett hatása még nem egyértelmű. Egyes megfigyelések szerint in vivo a 1,25(OH)₂D₃ fokozza a Th2 sejtek IL-4 citokin termelését, míg más adatok azt mutatják, hogy gátolja a Th2 sejtek IL-4 citokin szekrécióját (20, 21). Penna és Adorini (15), valamint Canning (22) adatai szerint az 1,25(OH)₂D₃-vitamin fokozza az IL-10 termelését, és ezáltal segíti a Th2 típusú T-sejtek funkcióját.

A naiv CD4+ T-sejtekből a dendritikus sejtek által prezentált antigének hatására Th1, Th2, Th17 típusú sejtek differenciálódnak, amelyek az effektor feladatokat ellátják. Ezek az effektor reakciók protektivitást biztosítanak a szervezet számára, de nemritkán ezek az immunreakciók a saját szervezet ellen irányulhatnak, vagyis autoreaktívak. Az immunszisztémának biztosítani

1. ÁBRA: D-VITAMIN HATÁSA A VELESZÜLETETT ÉS A SZERZETT IMMUNITÁSRA



kell, hogy a protektív immunreakciókat is szabályozza, megfelelő szinten leállítsa, és különösen vigyáznia kell arra, hogy a saját antigén struktúráját ne károsítsa, hanem tolerálja. Ebben a szabályozásban kitüntetett szerepet játszanak a különböző típusú immunregulatorikus sejtek, így jórészt a timuszban képződő természetes (CD4+CD25+Foxp3+) regulatorikus T-sejtek (Treg sejtek), továbbá az IL-10-et termelő Treg sejtek, és a TGF- β termelő Th3 helper sejtek (23–26).

Az újonnan megismert T-helper típusú Th17 sejtek az IL-17 pleiotrop hatású proinflammatorikus citokin termelésével növelik az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét (27–29). Kísérletesen kiváltott colitisben a kalcitriol a bél mukózában csökkentette a Th17 sejtek által termelt IL-17 citokinek mennyiségét, fokozta Th2 típusú helper sejtek számát, és növelte a regulatorikus T-sejtek (Treg) aktivitását (30).

A humán sejtekben, az IL-6, IL-21, IL-23 és TGF- β együttes jelenléte segíti elő a naiv Th-sejtek Th17 effektor sejtek irányába történő differenciálódását (31–33). Az IL-6 csökkenti a TGF- β indukálta Foxp3 (forkhead box) expressziót és a Treg-sejtek kialakulását, az IL-6 és a TGF- β együttes jelenléte elősegíti a Th17 sejtek képződését. Mindez azt jelenti, hogy az effektor és a regulatorikus T-sejtek ugyanabból a naiv CD4+ T-prekursor sejtéből alakulnak ki, differenciálódásuk a lokális citokin miliőtől függ. A lokális citokin környezet módosulása, a TGF- β /IL-6 arány változására-, az effektor Th17 sejtek, Foxp3+ regulatorikus, aktív, szuppresszor T-sejttekké (Tregs) képesek konvertálódni (34, 35). In vitro, D-vitamin analógok gátolják az IL-6 citokin termelődést, és a Th17 sejtek számát is csökkentik.

Az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ adaptív immunválaszt szabályozó hatásában igen fontos a regulatív T-sejtes választ befolyásoló képessége. A Foxp3+ regulatorikus T-sejteknek alapvető regulatív-szuppresszív funkciójuk van, kulcsszerepet játszanak az immunrendszer homeosztázisának, valamint a saját antigénnel szembeni toleranciának a fenntartásában. A természetes regulatív T-sejtek fejlődésében és működésében Foxp3 transzkripció faktor molekula lényegi szerepet tölt be, hiányában több szervet érintő autoimmun betegség, az ún. IPEX (immundiszregu-

láció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött szindróma) alakulhat ki. A Foxp3+ Treg-sejtek és Th17 sejtek közötti egyensúly alapvető az immunválasz kimenetele szempontjából. Az in vivo vizsgálatok arra utalnak, hogy az aktív D-vitamin jelenléte elősegíti a Treg-sejt irányú differenciálódást, míg a Th17 sejtekre szuppresszív hatással bír (36, 37).

2002-ben Varrat és munkatársai igazolták, hogy 1,25(OH) $_2$ D $_3$ elősegíti az IL-10 termelésére képes CD4+/CD25+Treg-sejtek termelését (38). Az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ immunszuppresszív hatása megnyilvánul abban, hogy gátolja az érett dendritikus sejtek differenciálódását, ezáltal a tolerogén DC-sejtek nem képesek antigén prezentációra, ugyanakkor az aktív D-vitaminnak direkt hatása van a T-sejtekre is (39). Urry és munkacsoportja mutatta ki, hogy az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ az IL-10 szekréció fokozása mellett elősegíti a Treg-sejtek TLR9 expresszióját, így szoros kapcsolatot biztosít az innate és az adaptív immunitás között.

1,25(OH) $_2$ D $_3$ vitamin hiányában a Treg-sejtek száma és funkciója csökken, ami megnöveli az autoimmun betegségek, az SLE, az RA, a DM1T, az SM kialakulásának veszélyét.

D-VITAMIN ÉS A B-SEJT FUNKCIÓ

Az aktivált B-sejtek is expresszálnak VDR-t (40). Az [1,25(OH) $_2$ D $_3$] direkt a B-sejtekre hatva gátolja azok proliferációját és immunglobulin termelését, a B-sejtek plazmasejtté történő differenciálódását, a B memória sejtek kialakulását. Így a D-vitaminnak fontos szerepe van olyan B-sejt mediálta betegségekben, mint az SLE. A 1 α -hidroxiláz gén, a CYP27b1 jelenléte kimutatható a B-sejtekben, ami azt jelenti, hogy a B-sejtek a T-sejthez hasonlóan autokrin/intracrin válaszra képesek (41).

MAKROFÁGOK

A D-vitamin elősegíti a monociták makrofág irányba történő differenciálódását, ugyanakkor befolyásolja a makrofágok gyulladáscitokin és kemokin termelését (38–42). A D-vitamin fokozza a makrofágok fagocitáló képességét, az ADCC reakciót, az antigén prezentáló működést (43–46).

Az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ növeli az acid foszfatáz szintet, fokozza az „oxidatív burst”-t a monocitákban (44). A D-vitamin elősegíti a szuppresszor hatású prosztaglandin E2 termelődést a monocitákban, míg a granulocita-makrofág kolónia stimúláló faktor (GM-CSF) szintézist gátolja (43–47). Egy 2005-ben közölt vizsgálat adatai szerint a vaszkuláris endothel sejtekben az aktív D-vitamin csökkentette a lipopoliszacharidok által indukált citokin-kemokin termelést (45). Több, egymástól független munkacsoport bizonyította, hogy az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ növeli az antimikrobás peptid aktivitást a humán monocitákban és a neutrofilben (17).

A neutrofilek és makrofágok mellett a natural killer sejtek (NK), a felső és az alsó légúti traktus epitheliális sejtjei is szekretálnak antimikrobás peptideket, amelynek fontos szerepe van a légúti betegségekkel szembeni védelemben. A D-vitamin hatása összefügg bizonyos antimikrobás proteinek stimulálásával. Szisztémás bakteriális fertőzések a Toll Like Receptor (TLR)2/CD14 komplexhez kapcsolódva fokozzák az 1 α -hidroxilációt, és ilyen módon a D-vitamin aktivációt. A képződött kalcitriol a VDR-hez kapcsolódva elősegíti az antibakteriális peptidok szintézisét. Az endogén antibiotikumoknak, a defenzinnek, a katelicidinnek direkt mikroorganizmusokat károsító funkciójuk van. A katelicidin mint antimikrobás peptid az intracelluláris Mycobacterium tuberculosisist is képes elpusztítani (19, 48–49).

D-vitamin hiányában a makrofágok kevesebb lizoszomális enzimet és a hidrogén-peroxidot termelnek, ami elengedhetetlenül szükséges az antimikrobás funkciójukhoz. D-vitamin hiányában a fertőzések kialakulásának valószínűsége nő.

Az aktivált makrofágok és a DC-sejtek tartalmaznak 1 α -hidroxiláz enzimet, ami ahhoz szükséges, hogy a 25(OH)D metabolikusan aktív D-vitaminná alakuljon. Ezek a sejtek szekretálnak és szintetizálnak 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -t. Az 1 α -hidroxiláz az immunsejtekben azonos a renális enzimmel. A vesével ellentétben az antigén prezentáló sejtekben az 1 α -hidroxiláz enzimaktivitást az IFN- γ szabályozza, míg a parathormon vagy az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ nem képes szupprimálni azt.

A D-vitamin-hiánnyal összefüggésben fellépő, fertőző betegségekre való fogé-

konyságot támasztják alá a VDR-gén polimorfizmust elemző genetikai vizsgálatok is (50). Összefüggést találtak a VDR-gén polimorfizmus és számos infektív betegség, mint a *M. tuberculosis* és *M. leprae* között, különösképpen ezen fertőzések iránti fogékonyság, valamint a betegségek kimenetele tekintetében.

D-VITAMIN HIÁNNYAL ÖSSZEFÜGGŐ BETEGSÉGEK

A D-vitamin jelentőségére utal az a régi megfigyelés, hogy a különböző autoimmun betegségek gyakorisága jellegzetes észak-déli megoszlást mutat (51–53). Egyértelmű összefüggést találtak az DM1T, SM, RA, SLE, és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) prevalenciája, valamint az észak-déli földrajzi szélességi fok, napfény expozíció, illetőleg a D-vitamin-szintek között.

SCLEROSIS MULTIPLEX

Az SM incidenciája az egyenlítő mentén 1-2 eset/10⁵ lakos, míg az 50. szélességi fokon több mint 200 eset/10⁵ lakos az előfordulási arány. Több tanulmány bizonyította, hogy az SM-ben a D-vitamin adása nemcsak a relapszusok gyakoriságát befolyásolta, de csökkentette a betegség kialakulásának valószínűségét is. *Munger* (54) több mint 7 millió, az amerikai hadseregben szolgáló egyén D-vitamin-szintjét követte és az eredményeket összevetette az SM-incidenciával. Megállapította, hogy a kaukázusi rasszban magasabb a 25(OH)D-szint, mint a fekete és a spanyol populációban és a magasabb szérumban D-vitamin-szint mellett az SM kialakulásának veszélye csökkent.

Munger és munkatársai 1980 és 2000 között 92 253 nőben, majd a további tanulmányukban 1991 és 2001 között 95 310 D-vitamint szedő nőkben mérték a szérumban D-vitamin-szintet és figyelték az SM kialakulásának valószínűségét (55). Azt találták, hogy az SM kialakulásának kockázata 40%-kal alacsonyabb volt azokban a nőkben, akik napi 400 IU D-vitamin kezelésben részesültek, mint azokban, akik nem kaptak D-vitamin-pótlást. Hasonló megfigyelésről számolt be *Embry és munkacsoportja* Németországból, ahol fordított összefüggést találtak a szérumban D-vitamin-szint és az SM incidenciája

között (56). A D-vitamin kezelés hatására a koponya MR-en az SM-léziók száma csökkent, ami bizonyította a D-vitamin kedvező hatását (57).

Az experimentális allergiás encephalitisben (EAE), a sclerosis multiplex (SM) modelljében a Th1-es típusú sejteknek a myelin antigénnel szembeni specifikus citotoxicitása kimutatható (58). *Lemire és munkacsoportja* azt találta, hogy az 1,25(OH)₂D₃-vitamin és analógjai EAE-ban gátolták az IL-12 függő Th1 sejtek kialakulását, ami a krónikus relapszussal járó EAE hatásos kezelését jelentette (59).

RHEUMATOID ARTHRITIS

A D-hipovitaminózis és az ezzel járó immunregulációs zavar magyarázhatja, hogy az RA prevalenciája északról dél felé haladva csökken; amíg Finnországban 0,8%, addig Olaszországban 0,3% az előfordulása (60, 61). Az alacsony D-vitamin-szint az RA fokozottabb aktivitásával függ össze. A 64 észak-európai (Észtország) és az 54 dél-európai (Olaszország) RA-s beteg szérumban alacsony 25(OH)D-vitamin-szintje korrelált a betegség aktivitási score-ral (DAS28) (62).

Az epidemiológiai adatok szerint az RA-s betegek több mint 60%-ában a 25(OH)D-vitamin-szint 20 ng/ml (<50 nmol/l) alatt van (63). Az RA kezelésében az 1α D-vitamint 1 μg/nap feletti adagban alkalmazva csökkentette a fájdalomérzetet és a C-reaktív proteinszintet (64).

SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS

SLE-s betegekben több rizikófaktor vezethet D-vitamin-hiányállapothoz. USA-ban az SLE incidenciája háromszoros az afroamerikaiakban, mint a kaukázusi populációban, és fiatalabb életkorban kezdődik a betegség (65). Genetikai tényezőkkel nem magyarázható, hogy az afroamerikai fekete populációban az SLE gyakoribb, mint az afrikai feketékben. Az eltérő gyakoriságot az egyéb rizikótényezők mellett az alacsonyabb szérumban D-vitamin-szint is okozhatja. További klinikai megfigyelés, hogy a kaukázusi populációval szemben sötét bőrű személyek D-vitamin-szintje alacsonyabb, mert a bőr nagyobb melanin tartalma miatt kisebb mértékben szintetizálódik a bőrben a D-vitamin.

Kamen és munkacsoportja több mint száz frissen diagnosztizált SLE-s beteg szérumban a 25-hidroxi D-vitamin (25(OH)D) szintet szignifikánsan alacsonyabbnak találták, mint a kontrollként használt Carolina Lupus Study 240 korban és nemben azonos SLE-s betegekben (66).

Az SLE-s betegekben az alacsony D-vitamin-szint kialakulását több tényező magyarázhatja: az UV fény hiánya, az SLE-s betegek szérumban a gyulladásos citokinek kórosan magas szintje, a fokozott D-vitamin metabolizmus, valamint az SLE-s betegek kortikoszteroid (KS) kezelése. Az SLE-s betegek kezelésében a szöveti gyulladás megszüntetésére KS alkalmazása elengedhetetlenül szükséges. A betegség aktivitása és a szervi tünetek súlyossága határozza meg, hogy milyen adagban és mennyi ideig kell adni KS készítményt. *Borba* (67) és munkatársai a KS-al kezelt aktív SLE-s betegekben lényegesen alacsonyabb D-vitamin-szintet mértek, mint a viszonylagos nyugalmi szakban levő SLE-s betegekben. Az aktív szakban levő SLE-s betegekben az alacsony D-vitamin-szint mellett a csontformációs marker, az oszteokalcin szintje is csökkent, ami azt jelentette, hogy a D-vitamin-hiány az immunregulációt és a csontmetabolizmust egyaránt kedvezőtlenül befolyásolhatja SLE-ben (68).

KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉG (MCTD)

Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő 125 betegből 58,2% D-vitamin-hiányban vagy elégtelenségben szenved. A D-vitamin-hiányállapot szoros korrelációt mutatott az MCTD-hez társuló szekunder antifoszfolipid szindrómával és a kardiovaszkuláris történésekkel (69).

NEM DIFFERENCIÁLT KOLLAGÉNÓZIS (NDC)

Különös figyelmet érdemel a definitív poliszisztémás autoimmun kórképet megelőző állapot, amit Nem Differenciált Collagenosis (NDC) néven jelölnek (70). Ebben a stádiumban a poliszisztémás autoimmun betegségre jellemző tünetek észlelhetők, a betegek szérumban autoantitestek vannak jelen, ugyanakkor a meglévő eltérések nem elegendőek ahhoz, hogy egy definitív poliszisztémás autoimmun betegség diagnózisa

felállítható legyen (71, 72). Az NDC kórállapot 30-40%-ban differenciálódik poliszisztémás autoimmun betegségbe, így SLE, RA, *Sjögren-szindróma*, kevert kötőszöveti betegség, polymyositis egyaránt kialakulhat.

A vizsgálatba került 161 magyarországi NDC-s beteg szérumának D-vitamin-szintje jelentősen alacsonyabb volt, mint az egészséges kontroll csoportté. NDC-ben a 25(OH)D szint szezonális ingadozást mutatott, a nyári hónapokban magasabb, a téli időszakban alacsonyabb értékeket találtak (73). D-vitamin analóg, alfakalcidol 0,5 µg/nap adagban alkalmazva csökkentette az NDC-s betegekben a CD4+ T-sejtek IL-17 termelését, és növelte az IL-10 regulatív citokin választ. Az alfakalcidol kezelés hatására csökkent az NDC-s betegek szérumában a kórosan magas proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-17 és IL-23) szintje, és a Th1 típusú immunválaszra jellemző citokinek (IFN-γ és IL-12) szérum koncentrációja. A CD4+CD25+highFoxp3+ regulatív T-sejtek százalékos aránya és funkcionális aktivitása emelkedett D-vitamin analóg hatására (73–74). Az eredmények azt igazolták, hogy NDC kórállapotban a D-vitamin alkalmazása kedvezően befolyásolhatja a Th17/nTreg egyensúlyzavart és hatékony lehet az autoimmun betegségek terápiájában.

OPTIMÁLIS D-VITAMIN-SZINT

Jelenleg nincs nemzetközileg egységes álláspont arról, hogy mennyi az optimális 25(OH)D-vitamin-szint. A klinikai vizsgálatok egyre növekvő száma alapján általánosan elfogadott, hogy a szervezet optimális D-vitamin ellátottságról 30 ng/ml vagy e fölötti értéknél beszélhetünk (75).

D-vitamin-hiányos állapot áll fenn, ha a 25(OH)D-szint 20-29 ng/ml között van, míg D-vitamin elégtelenség állapotának tekintik a 20 ng/ml (50 nmol/L) alatti 25(OH)D-szintet (76).

Az intesztinális kalciumtranszport 45%-ról 65%-ra emelkedik azokban a nőkben, akikben a szérum D-vitamin-szintje a 20 ng/ml-ről 32 ng/ml-re emelkedik (77).

Az irodalomban eddig megjelent humán vizsgálatok alapján napi 1000 IU aktív D-vitaminnal vagy 0,5-1,0 µg/nap D-vitamin analógok adásával érhető el a szérumban a 30 ng/ml feletti érték.

A D-vitamin készítményeket nemzetközi egységben (IU) vagy µg-ban adják meg, 1000 IU D-vitamin 0,25 µg aktív D-vitaminnak felel meg.

Jelenleg már ismertek azok környezeti faktorok – napfény hiánya, évszaki ingadozások, a napsütötte órák számának csökkenése, étkezési szokások – amelyek D-vitamin-hiányt válthatnak

ki. Szisztémás autoimmun kórképekben a tartós kortikoszteroid kezelés is megváltoztathatja a D-vitamin metabolizmust, miután a 25-hidroxiláció károsodik (78).

A már ismert D-vitamin-hiányos állapotok mellett, mint az idősebb életkor a krónikus veseelégtelenség, oszteoporózis mellett roppant fontos, hogy egyre nagyobb számú autoimmun kórképben szenvedő betegek D-vitamin ellátottságát megismerjük, és a D-vitamin kezelés hatásosságáról mind pontosabb adatokat kapjunk.

Az egyre bővülő tanulmányok száma bizonyítja, hogy a D-vitamin több szinten befolyásolja az immunrendszer működését, részt vesz az immunreguláció szabályozásában, az innate és az adaptív immunitás fiziológiás funkciójának biztosításában (79).

Rendkívül fontos az is, hogy a poliszisztémás autoimmun betegségek kezdeti szakaszában, az ún. nem differenciált kollagenózis (NDC) stádiumában, vagy a nem differenciált artritiszben szenvedő betegek D-vitamin ellátottságát ismerjük. Az előzetes irodalmi adatok ismeretében várható, hogy a potenciálisan autoimmun betegségre gyanús betegek D-vitamin kezelésével csökkenteni lehet a definitív autoimmun kórkép irányába történő progressziót, vagy legalábbis remélhető, hogy lassítani lehet a kórfolyamat előrehaladását.

Rövidítések:

DC: dendritikus sejt; **Th1:** T helper 1 sejt; **Th2:** T helper 2 sejt; **Th17:** Th17 sejt; **Treg:** regulatorikus T-sejt; **TLR:** Toll like receptor.

IRODALOM

- Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90: 1463–1466.
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 230–233.
- Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 611–614.
- Van Etten E, Branisteanu DD, Overbergh Bouillon R, et al. Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone. *Bone* 2003; 32: 397–404.
- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103–1107.
- Cantorna MT, Hayhes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68–72.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37: 552–558.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648–2652.
- Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143–148.
- Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 210–212.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–28.
- Fritsch J, Mondale K, Ehrnsperger A, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003; 102: 3314–3316.
- Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, et al. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int* 2000; 58: 559–568.
- DeLuca HF, Cantina M. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579–2585.
- Penna D, Adorini L. Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405–2411.
- Berer A, Stockl J, Majdic O, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol* 2000; 28: 575–583.
- Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 701–708.
- Mahan BD, Wittke A, Weaver V, et al. The targets of vitamin D depend of the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922–932.
- Van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, et al. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation* 2000; 69: 1932–1942.

20. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* 1998; 160: 5314–5319.
21. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+T cells. *J Immunol* 2002; 168: 1181–1189.
22. Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, et al. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 351–357.
23. Cools N, Ponsaerts P, VanTendelo VFI, et al. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol* 2007; 2007: 981–995.
24. Roncaldo MG, Gregori S, Battaglia M, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunological Reviews* 2006; 212: 28–50.
25. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Medicine* 2004; 200: 277–285.
26. Yates J, Whittington A, Mitchell P, et al. Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 44–55.
27. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467–476.
28. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123–1132.
29. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation Sakauchi S. Viewpoints on Treg. *Eur J Immunol* 2008; 38: 901–937.
30. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune Modulatory Treatment of Trinitrobenzene Sulfonic Acid Colitis with Calcitriol is Associated with a Change of a T Helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and Regulatory T Cell Profile. *JPET* 2008; 324: 23–33.
31. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235–238.
32. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 652–657.
33. Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res* 2008; 41: 87–102.
34. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231–234.
35. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179–189.
36. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 2005; 106: 3490–3497.
37. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167: 1945–1953.
38. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603.
39. Uryy Z, Xystrakis E, Rochards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Treg by 1alpha,25dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119: 387.
40. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1 alpha,25 Dihydroxyvitamin D3 binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol* 1986; 136: 2734.
41. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin d3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634–1647.
42. Helming L, Bose J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005; 106: 4351–4358.
43. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice* 2008; 4: 404–412.
44. Channell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and D-vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–1140.
45. Equals E, Nike Q, Shapiro Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2005; 143: 58–64.
46. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and D-vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–1140.
47. Towers TL, Staeva TP, Freedman LP. A two-hit mechanism for vitamin D3-mediated transcriptional repression of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene: vitamin D receptor competes for DNA binding with NFAT1 and stabilizes c-Jun. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4191–4199.
48. Kankova M, Luini W, Pedrazzoni M, et al. Impairment of cytokine production in mice fed a Vitamin D3 – deficient diet. *Immunology* 1991; 73: 466–471.
49. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383–388.
50. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143–156.
51. Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2003; 987: 258–261.
52. Brown SJ. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1158–1161.
53. Lim WC, Hanauer SB, Li YC. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 308–315.
54. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
55. Munger KL, Levin U, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.
56. Embry AF, Snowden LR, Vieth R. Vitamin D, and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 271–272.
57. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 645–651.
58. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437–441.
59. Lemire JM, Archer DC, Beck L, et al. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704–1708S.
60. Sokka T. Rheumatoid arthritis data bases in Finland. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl 39): S201–204.
61. Cutolo M. Solar light effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 2: 148–150.
62. Cutolo M, del Campo MT, Gorces MV, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 739–744.
63. Aguado P, del Campo MT, Gorces MV. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 739–744.
64. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 453–456.
65. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in Minority populations: Nature vs Nurture*. *Lupus* 1999; 8: 197–209.
66. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Review* 2006; 5: 114–117.
67. Borba VZ, Vieira JGH, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis* 2009; 3: 427–433.
68. Becker A, Fischer R, Schneider M. Bone density and 25-OH vitamin D serum level in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2001; 60: 352–358.
69. Hajos A, Sandor J, Csathy L, et al. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec 14. [Epub ahead of print]
70. Bodolay E, Szegedi G. Nem differenciált kollagenózis. *Orv Hetil* 2009; 150: 867–872.
71. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313–320.
72. Mosca M, Tani C, Neri C, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev* 2006; 6: 1–4.
73. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R128.
74. Zold E, Szodoray P, Kappelmayer J, et al. Impaired regulatory T-cell homeostasis due to Vitamin D deficiency in Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Scan J Rheum* 2010; 39: 490–497.
75. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–78.
76. Khan OJ, Fabian CJ. How I treat vitamin D deficiency. *Am Soc of Clin Oncology* 2010; 6: 97-101.
77. Heaney PR, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–146.
78. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, et al. Intestinal calcium adsorption in exogenous hypercortisolism. Role of 25-hydroxy vitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977; 60: 253–259.
79. Hewison M. Vitamin D and immune system: new perspectives on old theme. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010; 39: 365–379.