

A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben

Gaál János dr.¹, Szegedi Andrea dr.², Csáthy László dr.², Szodoray Péter dr.²,
Csipő István dr.², Zöld Éva dr.², Bodolay Edit dr.²

1 Kenézy Gyula Megyei Kórház és Rendelőintézet, Debrecen

2 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

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. Több vizsgálat igazolta, hogy az alacsony D-vitamin-szintnek szerepe lehet a sclerosis multiplex, a szisztémás lupus erythematosus, reumatoid arthritis, az 1-es típusú diabetes mellitus és a gyulladásos bélbetegségek kialakulásában. Kísérletes adatok egyértelműen alátámasztják, hogy D-vitamin-hiányban nő az autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága.

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 a saját antigénekkel szembeni tolerancia megtartásában. A D-vitamin legfontosabb hatása, hogy befolyásolja a regulatorikus T-sejtek számát és funkcióját. A jelenlegi ismeretek szerint az optimális D-vitamin-szint csökkenti a Th1-sejtek működését, és javítja a regulatorikus T-sejtfunkciót. A megfelelő D-vitamin-ellátottság mellett az autoimmun betegségek kialakulásának esélye, valamint a már fennálló betegség súlyossága csökken.

KULCSSZAVAK: autoimmun kórkép, D-vitamin

Bevezetés

Az autoimmun kórképek kialakulásában a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezőknek is jelentős szerepük van.

Az 1990-es évek óta egyre több adat bizonyította, hogy a D-vitamin egyike azoknak a környezeti faktoroknak, amelynek hiánya szerepet játszhat az autoimmun betegségek kifejlődésében [1, 2].

A D-vitamin-szintézise

A D-vitamin története 1919-ben kezdődött, amikor felismerték, hogy D-vitamin-hiányában az angolkórnek (rachitis) nevezett tünetcsoport alakul ki a rosszul táplált és napfényhiányban szenvedő gyermekeknél.

THE EFFECT OF VITAMIN D IN AUTOIMMUNE DISEASES

Recent evidence suggests that both genetic and environmental factors play an important role in the development of autoimmune diseases. Vitamin D deficiency may be one of the responsible factors in the development of autoimmune diseases. Numerous studies verified that low vitamin D levels may have a role in the etiology of autoimmune diseases such as sclerosis multiplex, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, insulin dependent diabetes mellitus and inflammatory bowel diseases. According to experimental data, vitamin D deficiency results in an increased incidence of autoimmune diseases.

Based on an overview of the literature, the authors discuss the correlation between low vitamin D levels and the incidence of autoimmune diseases. An optimal vitamin D level is necessary for the normal immune functions and plays an important role in preserving the tolerance against one's own antigens. The most important effect of vitamin D is the regulation of the number and the function of regulatory T cells. According to author's current knowledge, optimal vitamin D levels might decrease the function of Th1 cells and improve that of the regulatory T cells. Sufficient provision of vitamin D may decrease the incidence and severity of autoimmune diseases.

KEY-WORDS: Autoimmune disease, Vitamin D

A növekvő csont- vagy osteoid szövet mineralizációjának elégtelensége miatt kialakult csontosodási zavar a D-vitamin-tartalmú csukamájolajjal gyógyítható.

D-vitaminok képződnek a növényi eredetű ergoszterinből, amiből az ibolyántúli sugarak hatására D₂-vitamin (ergocalciferol) keletkezik. Az emberi szervezetben a D-vitamin elsősorban forrása nem a táplálék, hanem a bőrben levő 7-dehidrocholesterin (7-DHC), amiből a napfény hatására fotokémiai reakció révén D₃-previtamin keletkezik. Ez hő hatására D₃-vitaminná alakul tovább, mely a májba szállítódik, és a májban történő hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin-D₃-má, calcidiollá alakul (25(OH)D₃). A vesében az 1-alfa-hidroxiláz enzim segítségével 1,25-dihidroxi-vitamin-D₃ (1,25(OH)₂D₃ calcitriol) keletkezik belőle, míg a 24-hidroxiláz hatására képződik a 24,25-dihidroxi-vitamin-D₃.

Az D-vitamin aktív metabolitja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aminek jelenleg több funkciója ismert.

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ az egyik legfontosabb génregulátor, mint ligand a vitamin D receptorokhoz (VDR) kötődve a retinoid X-receptorral (RXR) heterodimer képezve bejut a sejtmagba, és különböző gének promoter régióihoz kapcsolódva szabályozza a mRNS szintézist.

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alapvető funkciója, hogy fokozza a kalcium és a foszfát felszívódását a belekből, valamint a pajzsmirigyre hatva gátolja a parathormon (PTH) szekrécióját és a mellékpajzsmirigy proliferációt. A $24,25$ -dihidroxi- D_3 fiziológiás koncentrációban a porcnövekedésben, valamint a csontátépülésben játszik szerepet.

A D-vitaminnak legjobban ismert hatása a csontképzésben van [3, 4]. A D-vitamin-hatásának hiánya a szérumban csökkent kalciumszintet eredményezhet, ennek folyamánként szekunder hyperparathyreosis alakulhat ki, amely egy szint alá csökkenve (12-15 ng/ml 25-hidroxi-D-vitamin-szint alatt) felnőtt- és öregkorban osteomalatiához vezethet. A szuboptimális D-vitamin-hatás szerepet játszik a ma már népbetegségnek számító osteoporosis kialakulásában is. A hazai felmérések alapján a magyar populációban a 60 éven felüliek 34%-a D-vitamin-hiányban szenved [5, 6].

Az aktív D-vitamin a kalcium-anyagcserében, az endokrin működésben, a tumorgenezisben, a bőr keratinocyták proliferációjában játszott regulatív szerepe mellett az immunrendszer szabályozásában is alapvető funkciót tölt be.

A D-vitamin immunregulatív hatásának mechanizmusai

A D-vitamin szerepe a T-sejtekre és a monocita-dendritikus sejtek funkciójára

A VDR a legtöbb immunkompetens sejten jelen van. Egyes sejtek konstitutíve fejezik ki felszínükön (monocyták, macrophagok, dendritikus sejtek), míg mások aktivált állapotban expresszálják (lymphocyták) [7].

Több munkacsoport igazolta, hogy a D-vitamin direkt és indirekt módon szabályozza a CD4^+ T-sejtek differenciálódását, aktivitását, és képes megakadályozni az autoimmun kórfolyamat kialakulását [8, 9]. A direkt hatás a T-sejtek antigén- és lektinmediált proliferációjának és cytonin (elsősorban IL-2 , $\text{IFN}\gamma$, GM-CSF) termelésének csökkentését jelenti. Az indirekt hatás a regulatív sejtpopulációkon keresztül érvényesül [10]. A naiv CD4^+ T-sejtekből Th1 - és Th2 -sejtek mellett regulatorikus funkciójú T-sejtek is differenciálódnak, amelyek az IL-2 receptor alfa láncát (CD25) hordozzák. A regulatorikus-szuppresszor aktivitású T-sejtek funkciója az, hogy megakadályozza, hogy a perifériára került autoreaktív T-sejtek aktiválódjanak. A D-vitamin-hatás ezen sejtek számának növekedését és funkciójának fokozódását idézi elő [9, 10]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin hiányában a T regulatorikus sejtek száma és funkciója csökken, ami megnöveli az

autoimmun betegségek, a szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) autoimmun diabetes (IDDM), sclerosis multiplex (SM) kialakulásának veszélyét.

A dendritikus sejtek (DC) professzionális antigén prezentáló sejtek, melyeknek alapvető szerepük van a T-sejt-függő immunválasz elindításában és fenntartásában [11]. In vitro az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin gátolja a monociták differenciálódását DC-sejtté, így az érett DC-re jellemző markerek (MHCII , CD80 , CD86) expressziója mérséklődik, és csökkenti a DC-sejtek antigén prezentáló képességét, és gátolja az antigén specifikus T-helper sejtek polarizációját.

In vivo a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin az immunmoduláló hatása következtében gátolja a DC-sejtek és a monociták IL-12 termelését, és ez is hozzájárul a Th1 -sejtek aktivitásának gátlásához, az $\text{IFN-}\gamma$ és a $\text{TNF-}\alpha$ produkció csökkenéséhez [12–14].

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitaminnak a Th2 -sejtekre kifejtett hatása még nem egyértelmű. *Staeva-Vieira* és *Freedman* [15] úgy találták, hogy gátolja az IL-4 választ, *Penna* és *Canning* adatai szerint az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin az fokozza az IL-10 termelést, és segíti a Th2 -típusú T-helper funkciót [14, 16].

A D-vitamin-hatása a veleszületett immunitás egyéb sejtjeire

Jelenleg három egymástól független munkacsoport bizonyította, hogy az aktív D-vitamin, az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ növeli az antimikrobás peptid aktivitást a humán monocitákban és neutrofilekben és szintén növeli más sejtonalon [13]. Az aktív D-vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ növeli az acid foszfatáz szintet, fokozza az „oxydatív burst”-öt a monocitákban. Emellett egy 2005-ben közzétett vizsgálat adatai szerint a vasculáris endothelsejtekben a D_3 -vitamin csökkentette a lipopoliszacharidok által indukált cytokin-chemokin termelést [17].

A D_3 -vitamin szérumszintje és autoimmun, illetve immun-mediált gyulladásos betegségek közötti kapcsolat

A humán adatok arra utalnak, hogy a D-vitamin-hiány közrejátszik abban, hogy egyes autoimmun betegségek prevalenciája bizonyos földrészekben, éghajlati övben és népcsoportokban gyakoribb [8]. Az I-es típusú diabetes mellitus, a sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, gyulladásos bélbetegségek prevalenciája és a D-vitamin-hiányos állapot közötti összefüggés egyértelműnek tűnik.

A SM és a gyulladásos bélbetegségek előfordulása jóval gyakoribb Kanadában, az USA és Európa északi részén, mint a délebbi országokban. Az SM súlyossága évszaktól függően változik, a fellángolások gyakoribbak tavasszal, mint az év többi hónapjában. Ennek egyik valószínűsíthető oka, hogy az északi államokban a napsütéses órák száma alacsonyabb, különösen a téli hónapokban. A D-vitamin-szint is szezonálisan változik, a téli-tavaszi hónapokban alacsonyabb, mint nyáron. Az alacsony D-vitamin-szinttel párhuzamosan

megnőtt a SM fellángolásainak száma [18]. Németországban is hasonló figyelmet fordítottak a szérumban D-vitamin-szint és a SM incidenciája között [19]. *Munger* 187 ezer betegben vizsgálta a D-vitamin-szintet, és 10, illetve 20 éven keresztül figyelemmel kísérte a betegeket [20]. A SM kialakulásának kockázata 40%-kal alacsonyabb volt azokban a nőkben, akiknek a D-vitamin-szintje a normális érték felső határán volt. *Merlino és mtsai* közel 30 ezer RA-es nőbetegben azt találták, hogy a D-vitamin-bevitellel csökkenteni lehetett a RA kialakulásának a valószínűségét [21].

Hyponen és mtsai megfigyelték, hogy a csecsemőkorból alkalmazott 2000 IU/nap D-vitaminnal szignifikánsan csökkenteni lehetett az IDDM kialakulását azokhoz képest, akik nem kaptak D-vitamint [22]. Az epidemiológiai megfigyelések tapasztalatai mellett egyelőre csak feltételezések vannak arra nézve, hogy a D-vitamin valójában milyen mechanizmussal képes az autoimmun kórképek kialakulását gátolni.

Az eddigi adatok alátámasztják, hogy a D-vitamin-bevitel és a napfény-expozíció fordítottan aránylik az IDDM, RA és a SM kialakulásának kockázatával. *Mahon és mtsai* azt észlelték, hogy 1000 IU/nap D-vitamin- és 800 mg Ca-bevitel emelte az antiinflammatorikus hatású citokinek, a TGF- β 1 szintjét, ami kedvezően javította a T-sejt-funkciót [23]. *Andjelkovic és mtsai* adatai szerint a szintetikus $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin csökkentette a RA tüneteinek súlyosságát [24].

A jelenleg még kisszámú, sok esetben nem kontrollált tanulmányok arra utalnak, hogy a D-vitamin-szupplementáció lassítja az autoimmun betegségek kialakulását, és mérsékelni képes a meglévő tünetek súlyosságát is.

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitaminnak és analógjainak immunmodulátor hatása autoimmun kórképekben

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és analógjai képesek kivédeni az SLE-t lpr/lpr egerekben, csökkentik experimentális allergiás encephalitis (EAE), a collagen indukálta arthritis, a Lyme arthritis, gyulladásgátló bélbetegségek és nonobes diabeteses (NOD) egerekben az autoimmun diabetes kialakulását [25]. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitaminnal és analógjaival nemcsak megelőzhető az autoimmun betegségek, de az aktív D-vitaminnal és analógjaival kezelni is lehet a betegséget [26].

Experimentális allergiás encephalitis

Az experimentális allergiás encephalitis (EAE) a sclerosis multiplex modellje. Mindkét kórképben a Th1 típusú sejtek a myelin antigénnel szembeni specifikusak és patogének [9]. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és a nem hypercalcaemiás analógok szelektíven és hatásosan gátolják a Th1-sejtek kialakulását in vitro és in vivo anélkül, hogy érintenék a Th2-fenotípust [27]. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és az analógok kivédik a krónikus relapszusokat EAE-ban, amit MOG peptiddel indukáltak Biozzi AB/H egerekben. Ezen

hatásuk szinergizmusban van ebben a tekintetben a cyclosporin A-val. [26]. Nagyon lényeges, hogy a nem hypercalcaemiás analógok, pl. az Ro 63-2023 hosszan tartó védelmet biztosítanak az EAE relapszusok ellen. Neuropathológiai analízissel kimutatták, hogy a kezelt egerekben csökkent a gyulladásgátló infiltráció, a demyelinizáció mértéke, az axonalis lesio az agyban és a gerincvelőben. *Lemire és mtsai* [28] azt találták, hogy az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és az analógok gátolták a Th1-sejtek IL-12 függő kialakulását, ami a krónikus relapszussal járó EAE hatásos kezelését jelenti.

Cantorna és mtsai adatai szerint a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitaminnal és analógjaival való kezelést követően megnőtt a szisztémás és lokális TGF- β 1-, valamint az IL-4 szint is a kísérleti állatokban [29]. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és analógok legfontosabb hatása az, hogy gátolják az encephalitogén Th1-sejteket, és IL-10 termelő regulatorikus sejteket indukálnak. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin átjut a vér agy gáton, így direkt gátolni tudja a központi idegrendszer APC-jeit, a microgliát és az infiltráló T-sejteket is. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin adása gátolja az indukálható nitrit oxid szintetáz a makrofágokban, az aktivált microgliában és az astrocytáknál EAE-ban, amivel elősegíti a betegség javulását [30]. Alternatíván a VDR ligand immunmoduláló hatása főleg a perifériás nyirokszervekben érvényesül, és gátolja az encephalitogén T-sejtek kialakulását.

Gyulladásgátló bélbetegségek

A gyulladásgátló bélbetegségek (inflammatory bowel diseases – IBD) immunmediált betegségek, két formája a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség. Krónikus rekuráló kórképek, melyek érintik a terminális ileumot és a colont, de a béltraktus valamennyi helyén is megjelenhetnek. A genetikai tényezőkön kívül az IBD-ben környezeti hatásoknak, így a D-vitaminnak is jelentős szerepe van. Az alacsony D-vitamin-szint és a betegség is gyakoribb az észak-amerikai és az észak-európai lakosokban, mint a dél-amerikai vagy dél-európai államokban [2, 31].

Az IBD állatmodellben a gastrointestinalis traktusban Th1-sejtek vannak, melyek Th1-típusú citokineket, az IFN- γ -t termelik, mint a humán IBD-ben [31]. Állatmodellben az IBD spontán is megjelenhet az IL-10 knock-out (KO) egerekben. Az IL-10 KO egereknek enterocolitisük van 5–8 hetes életkorban, és az egerek 30%-a súlyos anaemia és súlyvesztés mellett pusztul el. Az IL-10 KO egerekben kialakuló enterocolitis a konvencionális mikroflóra elleni kontrollálatlan immunválasznak tulajdonítható. Erre utal, hogy a germ-free IL-10 KO egerekben nem alakul ki a betegség és a specifikus patogénmentes környezetben enyhébb a betegség lefolyása. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin kivédi az IBD tüneteit, és már kéthetes kezelés képes megakadályozni a betegség progresszióját és csökkenti a betegség tüneteit [32]. A Crohn-szindrómás betegekben szintén csökkent az IL-10-termelés, és az eddigi kis esetszámú vizsgálatok az IL-10 adásának kedvező hatását mutatták [33]. Érdekes, hogy a VDR ligandok

gátolják a rectalis epithel sejtproliferációt és a T-sejt-proliferációt aktív colitises betegekben, ami felveti, hogy hasznos lehet számukra a D-vitamin adása [34].

Rheumatoid arthritis

A RA immunmediált gyulladásoz betegség, melynek pathogenezisében döntően a Th1-sejtek érintettek. A RA jellegzetes ízületi gyulladással és következményes szövetkárosodással jár, ami súlyos mozgáskorlátozottsághoz és megnövekedett mortalitáshoz vezet. A különféle mechanizmusú arthritisek állatmodelljein *Cantorna és mtsai* vizsgálták a VDR ligandok hatását a betegség kórlefolására. A reaktív arthritiseket modellező egér Lyme arthritiseben a kísérleti állatok lábfej- és könyökduzzanata a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin-szupplementáció és megfelelő diéta mellett minimális mértékű volt, szemben a kontroll, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -pótlást nem kapott állatokéval, ahol a *Borrelia Burgdorferi* infekciót követő 7. naptól kifejezett ízületi duzzanatok alakultak ki [35]. A humán RA-ben a II. típusú kollagénnel szembeni immunreaktivitás kimutatása adta az ötletet ahhoz, hogy a kísérleti állatokban bovin II. típusú kollagén adásával arthritist indukáljanak. Ez az ún. kollagénindukált arthritis (CIA) klinikai és szövettani, sőt MHC haplotípus sajátosságaiban is nagymértékben hasonlít az emberi RA-re [36]. CIA-ban a 20. postimmunizációs napon elkezdett $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -pótlással csökkenteni lehet az arthritis progresszióját, szemben a kezeletlen kontrollal. Amennyiben a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -szupplementációt még az immunizáció előtt vezették be, akkor teljesen kivédhető volt az arthritis kialakulása anélkül, hogy hyperkalcémiát okozott volna [36]. Más vizsgálok azt is megfigyelték, hogy a II. típusú kollagén elleni autoantitestek titer szintén szignifikánsan alacsonyabb volt az alphacalcidollal kezelt, mint a kontrollcsoportban [37].

RA-ben a döntően az IL-1 β és TNF- α által aktivált synoviális fibroblastok és chondrocyták által termelt mátrix metalloproteázok (MMP-k) képződése és felszabadulása a betegség fontos pathogenetikai mozzanata. In vitro adatok arra utalnak, hogy az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin hat az MMP-regulációra. *Tetlow és mtsai* vizsgálatai szerint szemben a nyugvó fibroblastokra és chondrocytáakra gyakorolt marginális hatásával, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ezen sejtek aktivált állapotában az MMP-termelésre és release-re gátló hatást gyakorol [38]. A humán adatok a kísérletes állatmodellel összevetve arra utalnak, hogy a VDR ligand képes lehet kontrollálni a RA kialakulását [38].

I-es típusú diabetes mellitus

Nonobes diabeteses (NOD) egerekben spontán alakul ki I-es típusú diabetes mellitus. Több effektor mechanizmus működik, melyek sejtdestrukciónak vezetnek, beleértve a CD8+ T-limfocitákat és a makrofágokat, melyek az IL-12 függő Th1-sejt irányú differenciálódást szabályozzák. A pancreas autoreaktív T-sejt-klónokkal való infiltrációja arra utal, hogy hiányzik ezen T-sejt-klónok eliminálása, nem megfelelő a perifériás

tolerancia, megnő az IL-12-termelés, vagy a szuppresszor mechanizmusok károsodnak [39].

Andorini vizsgálatai szerint az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gátolja az antigén-indukált T-sejt-proliferációt, a proinflammatorikus cytokinek termelését, az antigén prezentáló sejtek aktivitását, fokozza az autoreaktív T-sejtek érzékenységét az apoptózist indukáló szignálok iránt és növeli a környéki nyirokcsomókban a CD4+CD25+ regulatorikus T-sejtek számát NOD egerekben [40]. NOD egerekben az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin csökkenti az insulitis mértékét és kivédi az I-es típusú diabetes mellitus kialakulását akkor, amikor az állatoknak a 3. héttől kezdve adják, mielőtt még az insulitis kialakulna. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin-hatástalan volt az NOD egerekben a diabetes progresszió kivédésében, ha a 8. héttől kezdve adják, amikor az egerekben már az insulitis megjelent. Ha a 8 hetes NOD egerekben az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamint vagy analógját (MC 1288-at) Cyclosporin-A kezeléssel kombinálták, csökkenteni lehetett ugyan a diabetes incidenciát, de a 8 hetes NOD egerekben a kombinált kezelés sosem volt teljesen eredményes [26].

Létezik egy metabolikusan stabil, a C-24 és a C-26 hydroxilációnak és a C-3 epimerizációnak ellenálló $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ analóg (Ro 26-2198), mely 100x erősebb immunosuppresszív aktivitással rendelkezik, mint az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin [41]. Az Ro 26-2198 adása alkalmas volt az I-es típusú diabetes mellitus kezelésére felnőtt NOD egerekben is, és jelentősen javította a betegség lefolyását. A nem hypercalcaemiás dóziszú Ro 26-2198 gátolta az IL-12-termelődést, a pancreas és a környéki nyirokcsomók Th1-sejtekkel való infiltrációját, növelte a CD4+CD25+ regulatorikus T-sejtek számát a peripancreatikus nyirokcsomóban, megakadályozta az immunológiai progressziót és kivédte az I-es típusú diabetes mellitus klinikai kezdetét NOD egerekben [42].

Az eddigi adatok szerint a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin és analógjai képesek lehetnek emberben is arra, hogy az újonnan diagnosztizált I-es típusú diabeteses egerekben a betegség progresszióját lassítsák [43].

Epidemiológiai, illetve prospektív vizsgálatok azt találták, hogy az I-es típusú diabetes mellitus kialakulásának esélye negatív korrelációban van a D-vitamin-ellátottsággal. Egy 88 friss kezdetű I. típusú diabetes mellitusos populációt vizsgálva *Pozzilli és mtsai* lényegesen alacsonyabb szérumszintű 25OH D_3 -vitamin-szinteket találtak a betegekénél, mint a kontrollcsoportban, ami arra utal, hogy a D_3 -vitamin-hiánynak szerepe lehet az I-es típusú diabetes mellitus kialakulásában [44].

Szisztémás lupus erythematosus

A SLE T-sejt-függő, ellenanyag-mediált betegség, mely kísérletes modelljének tekinthető MRL/l egerekben spontán kialakulnak az SLE-hoz hasonló tünetek és a humán SLE-ra jellemző eltérések. Megfigyelték, hogy a kísérleti állatokban VDR ligand 22-oxa- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ szignifikánsan megnyújtja az élettartamot.

Emellett az MRL/l egerekben csökkent a proteinuria, a renalis arteritis, a granulomaképzés és a térdzületi arthritis [45]. *Lemire* [46] is hasonló eredményeket talált 1,25(OH)₂D₃-vitamin adásával. A bőrtünetek, mint alopecia, orr necrosis, hegesedés, szintén gátható volt 1,25(OH)₂D₃-vitamin-kezeléssel. Ezek alapján felvethető, hogy a VDR ligand hasznos a humán SLE kezelésében is. A VDR ligand csökkenti az IgG-termelést, a sejtproliferációt, az anti-ds-DNS-termelődést, míg a B-limfocitákban fokozott B-sejt-apoptosist észleltek [47].

Ismert tény ugyanakkor, hogy a napfény expozíció rontja a SLE tüneteit. Egyes kutatók felvetik, hogy az UV fény káros hatása (legalábbis részben) D-vitamin-képzés serkentésén alapul. *Vaisberg és mtsai* azt találták, hogy a SLE másik modelljének tekinthető (NZBxW) F1 egerekben az 1,25(OH)₂D₃-vitamin adása rontotta a betegséget [48].

Kamen és mtsainak a felmérése volt az első, akik kezeletlen SLE-os betegekben vizsgálták a szérum 25-hidroxivitamin D szintet. Azt találták, hogy 123 frissen diagnosztizált SLE-os betegben a szérum 25-hidroxivitamin D (25(OH)D)-szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollként használt Carolina Lupus Study 240, korban és nemből azonos SLE-os betegekben [49]. A frissen diagnosztizált SLE-os betegekben belül az afro-amerikaiakban még kisebb volt (25(OH)D)-szint, mint a kaukázusi populációban. Mindezeket túlmenően kritikusan alacsony D-vitamin-szintet mértek a veseérintettséggel és a fotoszenzitív bőrtünettel járó SLE-os betegekben. Felmérésük azt igazolta, hogy a szérumban mért alacsony 25(OH)D₃-vitamin-szint rizikófaktor a SLE kialakulására. A D-vitamin-kezelés nemcsak a csontképzést javította, de pozitívan hatott az immunreaktivásra is [49].

Az autoimmun betegségben szenvedő betegek többsége nehezen mozog, keveset van a szabadban, így számítani kell arra, hogy D-vitamin-szintjük az életkori értéknél alacsonyabb. A szisztémás autoimmun betegségekhez gyakran társuló fokozott csontvesztés megállítására alkalmazott antiporotikus kezelés alapja a megfelelő calcium- és D-vitamin-pótlás. Csábítóan tűnik az az elképzelés, hogy a D-vitaminnak, illetve aktivált származékainak előnyös összeális hatásai mellett immunmoduláns hatásait is kihasználjuk az immunopathogenezisű kórképek gyógyításában.

Fontos lehet, hogy az autoimmun betegség kezdeti szakaszában, a nem differenciált collagenosis (NDC) stádiumában vagy a nem differenciált arthritisben szenvedő betegek D-vitamin-ellátottságát ismerjük. Az előzetes irodalmi adatok ismeretében várható, hogy a valószínűsíthetően autoimmun betegségben szenvedők D-vitamin-kezelésével csökkenteni lehet a definitív autoimmun kórkép irányába történő progressziót, vagy legalábbis remélhető, hogy lassítani lehet a kórfolyamat előrehaladását.

Irodalom:

- [1] Lips, P.: Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, 89–90, 611–614.
- [2] Cantorna, M. T.: Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000, 223, 230–233.
- [3] Lakatos P.: Az osteoporosis kezelése. *Orv Hetil* 2003, 144, 1551–1552.
- [4] Lakatos, P., Horváth, Cs., Marton, I. és mtsai: Ajánlás az életkorral járó osteoporosis gyógyszeres kezelésére 2005-ben. *Ca és Csont* 2004, 7, 85–91.
- [5] Lakatos, P.: Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2003, 144, 1373–1379.
- [6] Kaptoge, S., Reid, D. M., Scheidt-Nave, C. et al.: Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at hip and spine. A population-based study from the Network Europe for Male Osteoporosis (NEMO). *Bone* 2007, 40, 662–673.
- [7] Weldman, C. M., Cantorna, M. T., DeLuca, H. F.: Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000, 374, 334–338.
- [8] Cantorna, M., Mahon, B. D.: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004, 229, 1136–1142.
- [9] 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.
- [10] Adorini, L.: Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother* 2001, 13, 219–234.
- [11] Szegedi, A., Nagy, G., Baráth, S., és mtsai: A D3-vitamin immunmoduláló hatása. *Magyar Immunol* 2007, 1–2, 4–10.
- [12] 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.
- [13] Griffin, M. D., Lutz, W. H., Phan, V. A. et al.: Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 270, 701–708.
- [14] 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.
- [15] Staeva-Vieira, T. P., Freedman, L. P.: 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.
- [16] Canning, M. O., Grotenhuis, K., de Wit, H. et al.: 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001, 145, 351–357.
- [17] Equils, Q., Naiki, Y., Shapiro, A. M. et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced human activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2005, 143, 58–64.
- [18] Bamford, C. R., Sibley, W. A., Thies, C.: Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbation in Arizona. *Neurology* 1983, 697–701.

- [19] Embry, A. F., Snowdon, L. R., Vieth, R.: Vitamin D, and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000, 48, 271–272.
- [20] Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E. et al.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62, 60–65.
- [21] Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R. et al.: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Woman's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 72–77.
- [22] Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500–1503.
- [23] Mahon, B. D., Gordon, S. A., Cruz, J. et al.: Cytokine profile in patients with Multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003, 134, 128–132.
- [24] 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.
- [25] Adorini, L.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Invest Drugs* 2002, 3, 1458–1463.
- [26] Casteels, K. M., Mathieu, C., Waer, M. et al.: Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by late intervention with nonhypercalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with a short induction course of cyclosporin A. *Endocrinol* 1998, 139, 95–102.
- [27] Mattner, F., Smiroldo, S., Galbiati, F. et al.: Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a nonhypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Eur J Immunol* 2000, 30, 498–508.
- [28] Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L. et al.: Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995, 125, 1704–1708.
- [29] Cantorna, M., Woodward, W., Hayes, C. et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta and IL-4. *J Immunol* 1998, 160, 5314–5319.
- [30] Garcion, E., Nataf, S., Berod, A. et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res* 1997, 45, 255–257.
- [31] Danese, S., Sans, M., Fiocchi, C.: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004, 3, 5, 394–400.
- [32] Bregenholt, S., Claesson, M. H.: Increased intracellular Th1 cytokines in scid mice with inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 1998, 28, 379–389.
- [33] Braat, H., Rottiers, P., Hommes, D. W. et al.: A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4, 6, 754–759.
- [34] Holt, P. R., Arber, N., Halmos, B. et al.: Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11, 1, 113–119.
- [35] Cantorna, M. T., Hayes, C. E., DeLuca, H. F.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998, 128, 68–72.
- [36] Nepom, G. T., Byers, P., Seyfried, C.: HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989, 32, 15–21.
- [37] Tsuji, M., Fujii, K., Nakamo, T., Nishii, Y.: 1 alpha-hydroxyvitamin D3 inhibits type II collagen-induced arthritis in rats. *FEBS Lett* 1994, 17, 337, 3, 248–250.
- [38] Tetlow, L. C., Woolley, D. E.: The effects of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on matrix metalloproteinase and prostaglandin E(2) production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 1999, 1, 63–70.
- [39] Salomon, B., Lenschow, D. J., Rhee, L. et al.: B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000, 12, 431–440.
- [40] 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.
- [41] Uskokovic, M. R., Norman, A. W., Manchand, P. S. et al.: Highly active analogs of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) that resist metabolism through C-24 oxidation and C-3 epimerization pathways. *Steroids* 2001, 66, 463–471.
- [42] Gregori, G., Giarratana, N., Smiroldo, S. et al.: A 1a,25-Dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002, 51, 1374–1376.
- [43] Pitocco, D., Crinò, A., Di Stasio, E. et al.: The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006, 23, 8, 920–923.
- [44] Pozzilli, P., Manfrini, S., Crinò, A. et al.: Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005, 37, 11, 680–683.
- [45] Abe, J., Nakamura, K., Takita, Y. et al.: Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D3: 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1990, 36, 21–31.
- [46] Lemire, J. M., Ince, A., Takashima, M.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992, 12, 143–148.
- [47] Linker-Israeli, M., Elstner, E., Klinenberg, J. R., Wallace, D. J., Koeffler, H. P.: Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001, 99, 1, 82–93.
- [48] Vaisberg, M. W., Kaneno, R., Franco, M. F. et al.: Influences of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. *J Clin Lab Anal* 2000, 14, 91–96.
- [49] Kamen, D. L., Cooper, G. S., Bouali, H. et al.: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Review* 2006, 5, 114–117.

Levelezés: Prof. Bodolay Edit DEOEC, 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., Tél/fax: 52 414-969, e-mail: bodolai@iibel.dote.hu