



Gaál János dr., Debreceni Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, Debrecen

## A D<sub>3</sub>-vitamin extraosseális és egyéb (döntően immunológiai) hatásai

A D<sub>3</sub>-VITAMIN, ILLETVE ANNAK BIOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLITJA AZ 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>-VITAMIN (KALCITRIOL) NEMCSAK A CSONT ÉS A KALCIUM METABOLIZMUSÁBAN JÁTSZIK FONTOS SZEREPET, HANEM SZÁMOS EGYÉB SEJT DIFFERENCIÁLÓDÁSÁBAN ÉS MŰKÖDÉSÉNEK SZABÁLYOZÁSÁBAN IS. A KLASSZIKUS CÉLSZERVEKEN KÍVÜL A SZERVEZET LEGTÖBB SZERVÉNEK SEJTJEIN KIMUTATHATÓ A KALCITRIOL RECEPTORA, A VITAMIN D-RECEPTOR (VDR). A LEGFONTOSABBK EZEK KÖZÜL AZ ENDOKRIN MIRIGYEK, AZ IDEGRENSZER, AZ IZOMSZÖVET, AZ ÍZÜLETI PORC, A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZER, A REPRODUKTÍV SZERVEK, A VÉRKÉPZŐSZERVEK, A BŐR, AZ EMLŐ, A TÜDŐ ÉS VÉGÜL, DE NEM UTOLSÓ SORBAN AZ IMMUNRENDSZER. A VDR A HORMONFÜGGŐ MAGRECEPTORCSALÁD EGYIK TAGJA. A RECEPTOR-LIGAND KÖLCSONHATÁST KÖVETŐEN VAGY TRANZSKRIPCIÓS FAKTOROK AKTIVÁLÓDNAK, VAGY A RECEPTOR KÖZVETLENÜL KÖTŐDIK A BIZONYOS GÉNEK PROMOTER RÉGIÓJÁBAN TALÁLHATÓ D-VITAMIN VÁLASZADÓ ELEMKEHEZ. A JELEN KÖZLEMÉNYBEN A SZERZŐ A D<sub>3</sub>-VITAMIN CSONTRENDSZEREN KÍVÜLI HATÁSÁIRÓL KÍVÁN ÁTTEKINTÉST ADNI, KIHANGSÚLYOZVA AZ UTÓBBI IDŐKBEN ISMERTTÉ VÁLT ÚJABB (ELSŐSORBAN IMMUNMODULÁLÓ HATÁSAIVAL KAPCSOLATOS) ADATOKAT.

**A**z emberi szervezetben a D-vitamin elsősleges forrása nem a táplálék, hanem a bőrben levő 7-dehidrokoleszterin (7-DHC), amiből a napfény hatására fotokémiai reakció révén D<sub>3</sub>-previtamin keletkezik. Ez hő hatására D<sub>3</sub>-vitaminná alakul tovább, amely a májba szállítódik, és a májban történő hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin-D<sub>3</sub>-á alakul (25(OH)D<sub>3</sub>). A vesében az 1-alfa-hidroxiláz enzim segítségével 1,25-dihidroxi-vitamin-D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kalcitriol) keletkezik belőle, míg a 24-hidroxiláz hatására képződik a 24,25-dihidroxi-vitamin-D<sub>3</sub>. A D-vitamin aktív metabolitja az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, a kalcitriol. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 promoter régióhoz kapcsolódva szabályozza az mRNS szintézist. Kevéssé ismert ugyanakkor a kalcitriol gyorsan kialakuló, úgynevezett non-genomikus hatása, amelyet az 1,25 D<sub>3</sub> MARRS (membrane associated rapid res-

ponse steroid binding proteins) receptor rendszer közvetít.

A D-vitaminnak a csonthatásai a legismertebbek. A D-vitamin hatásának hiánya a hypokalcaeniát és szekunder hyperparathyreosist okozhat, amely 15 ng/ml 25-hidroxi-D-vitamin szint alá csökkenve a 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-vitaminhiányban szenved (1).

Újabb adatok mellett szólnak, hogy a D-vitamin a szervezet szinte minden szervrendszerében fontos szabályozó funkciót tölt be, csaknem minden sejtípus képes D-vitamint aktiválni és kifejez felületén VDR-t. A D<sub>3</sub>-vitamin, illetve annak aktív formája tulajdonképpen autokrin és parakrin úton ható renális hormonnak tekinthető (újabbán D-hormonnak is hívják emiatt), amely receptorán hat, termelődését pedig feedback mechanizmus szabályozza.

### A D-hormon hatása a szervezet különféle szervrendszereiben

#### Vérképző rendszer

Régóta ismert tény, hogy a haematopoeticus sejtek is rendelkeznek VDR-al, D-hormon hiányában anémia, csökkent csontvelői cellularitás alakul ki. Kísérletes adatok szerint a D-hormon a leukémia-sejtvonalak klonális expanszióját gátolja, a sejtek terminális differenciálódását fokozza. Humán adatok bizonyítják, hogy leukémiában a retinsav, illetve a citosztatikumok D-vitamin analóggal kombinálva bizonyultak jó hatásúnak a myeloid elemek szaporodásának gátlásával.

#### Izomrendszer

A D-hormon az izomsejtek terminális differenciálódását serkenti, morfológiáját optimalizálja, calcium metabolizmusát (kontrakció-relaxáció) szabályozza, hiányában izomgyenge-

ség alakul ki. Kísérletes adatok szerint a D-hormon elősegíti a porcsejtek differenciálódását, humán adatok pedig azt támasztják alá, hogy a csípő- és térdízületi arthrosis radiológiai progressziója gyorsabb alacsony (30 ng/ml alatti) szérumszintű 25(OH)D<sub>3</sub> koncentrációnál.

### Légzőrendszer

A tüdőben a D-hormon fokozza a surfactant szintézist, a pneumocyták érést, asztmás egyénekben csökkenti a légutak nyálkahártyájában a kemokin (RANTES) termelést, kísérletes asztma állatmodellben pedig a betegség kifejlődésére preventív hatást gyakorolt.

### Hormonháztartás

A szervezett D-vitamin ellátottsága és a szolid tumorok kialakulása közötti kapcsolatot egyre kiterjedtebben vizsgálja az irodalom. Experimentális adatok szerint a D-hormon az ösztrogén receptor pozitív emlőrák invazivitását és metastázis képző képességét csökkenti, az androgén indukált prosztaták sejteinek szaporodását gátolja, valamint megakadályozza a kémiai karcinogének okozta tumorképződést és aktiválja a retinoblastoma tumorszuppresszor gént. Az USA-ban már az 1940-es években megfigyelték a daganatok okozta halálozás és a napfény expozíció közötti inverz összefüggést. Később egy prospektív humán vizsgálat keretében Lappe és munkatársai egy 1179 betegből álló populációban mutatták ki, hogy D<sub>3</sub>-vitamin adagolása javítja az 5 éves tumormentes túlélést.

Az adekvát D<sub>3</sub>-vitamin szint a női reprodukív szervek megfelelő működéséhez, az ovariális funkció fenntartásához is szükséges, hiányában a női fertilitás csökken (4).

A D<sub>3</sub>-vitamin a pancreas belső elválasztású szigetsejteinek endokrin funkcióját javítja, hiányállapot esetén a 2-es típusú diabetes mellitus, illetve a metabolikus X-szindróma gyak-

rabban fordul elő, a májban a hepatocyták regenerációját és a glikogén termelést serkenti (2).

### Idegrendszer

Érdekes, a közelmúltban publikált adatok bizonyítják a D-hormon hatását a központi idegrendszerben. Az agyban az idegsejtek regenerációját segíti, időskorban javítja a kognitív funkciót a neurotrophin és az idegsejt növekedési faktor szintézisének fokozása által, emellett a depresszió és skizofrénia gyakoribb D<sub>3</sub> deficiens egyéneknél (3).

### Szív- és érrendszer

Talán még a fentieknél is nagyobb jelentőségű az a felismerés, hogy a szervezet D<sub>3</sub>-vitamin statusa alapvetően befolyásolja a szív- és érrendszeri betegségek incidenciáját és prevalenciáját. Martins és munkatársai 2007-ben elvégzett felmérése szerint, hiányában 20-30%-kal nő az iszkémiás kardiovaszkuláris események gyakorisága. A híres Framingham Heart Study adatai szerint a 15 ng/ml alatti szérumszintű 25(OH)D<sub>3</sub> szint esetén kétszer gyakrabban fordult elő akut miokardiális infarktus, stroke vagy más cerebrovaszkuláris esemény 5 éven belül, ez a rizikó a tradicionális rizikófaktorokra való korrigálás után is kimutatható volt (2).

### Bőr

Valószínűleg a legrégebben a D-hormonnak a bőrre, illetve bőrbetegségekre, ezen belül kiemelten a psoriasis vulgarisra kifejtett hatása ismert. A bőrben fokozza a keratinocyták terminális differenciálódását, csökkenti a keratinocyták proliferációját, immunmoduláns aktivitást fejt ki a bőrt infiltráló lymphocytákra és Langerhans-sejtekre, orálisan és helyileg alkalmazva csökkenti a psoriasisos bőrléziók számát és súlyosságát, valamint a psoriasisos arthropathiás betegben az arthritis aktivitását (5).

### A D-hormon immunológiai hatásai: alapvető kutatási adatok

A VDR az immunrendszer legtöbb sejtjén jelen van, a monociták, a makrofágok (MΦ) és a dendritikus sejtek konstitutív expresszálják, a limfociták VDR expressziójára pedig indukált formában kerül sor. Az immunsejtek többsége a D<sub>3</sub>-vitamin aktiváló enzimszisztémát tartalmazza, így lehetővé teszi az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-nak az immunszabályozásban való közvetlen részvételét.

### Hatása az antigén prezentáló sejtekre

Az aktivált D<sub>3</sub>-vitamin (kalcitriol), illetve a VDR agonisták széles körű immunológiai szabályozó szerepe leginkább az antigén prezentáló sejtekben (APS) érvényesül. Az aktív D<sub>3</sub> gátolja a mieloid prekursorok dendritikus sejtekké való érését, differenciálódását. Kifejezetten csökkenti az MHCII, a CD80, CD86, CD40L, továbbá a CD1a, CD83 expresszióját, a dendritikus sejtek antigén prezentáló képességét, és az IL-12 termelését. Csökken az érett dendritikus sejtek aránya az éretlen, kevésbé immunogénnek tekinthető fiatal dendritikus sejtekhez viszonyítva, ami mérsékli az antigén prezentációt. Ezzel párhuzamosan nem csökken a makrofágok fagocita és kemotaktikus aktivitása. A kalcitriol hatására csökken az APS IL-12 és fokozódik az IL-10 termelése, illetve fokozódik a szuppresszor hatású prosztaglandin E<sub>2</sub> képződés is (6).

### Hatás a T-sejtekre

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gátolja a Th1-sejtek differenciálódásához szükséges citokin gének átíródását. Hatására a Th1-limfociták kulcsfontosságú citokineinek, így az IL-2-nek, az IFN $\gamma$ -nak, illetve a granulocita makrofág kolónia stimuláló faktornak (GM-CSF) a transzkripciója is gátlódik. A regulatív szerepkört is betöltő Thelper2 (Th2) sejtek fokozott IL-4, IL-5 és IL-

10 termelésükkel válnak dominálótvá Th1 sejtekkel szemben, más adatok arra utalnak, hogy a Th2 dominancia létrejöttéért a Th2-sejtekre gyakorolt direkt hatás is felelős. Az utóbbi időkben olyan in vivo adatok is napvilágot láttak, miszerint az 1,25(OH)2D3 hatására kialakuló tolerogén dendritikus sejtek mellett, a szuppresszor T-sejtek a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatív T-sejtek aktivitásának fokozódása hozzájárul a transzplantációs tolerancia előidézéséhez is [7].

### Hatás a veleszületett immunitásra

A D-hormon a természetes immunitásban résztvevő sejtek antibakteriális aktivitását növeli. Fokozza a makrofágok fagocitáló képességét, az antitest dependens celluláris citotoxicitást és a makrofágok antigénprezentáló működését, hatására a myeloid őssejtek nagyobb számban differenciálódnak makrofágokká, hiányában a fertőzések kialakulásának veszélye fokozott [6].

A vaszkuláris endothelt a veleszületett immunrendszer részeként tartjuk számon. Több munkacsoport adatai szerint a D<sub>3</sub>-vitamin gátolja az endothel IL-6, IL-8 és a RANTES produkcióját, ezáltal kontrollálja a különféle ágensek által elindított inflammatorikus folyamatokat [8].

### Hatása különféle autoimmun betegségekre

#### TAPASZTALATOK ÁLLATMODELLEKBEN

A humán inzulin dependens diabetes mellitus (IDDM) állatmodelljében, az úgynevezett non obese diabetes (NOD) egértörzsben az aktív D<sub>3</sub>-vitamin adása meggátolta a diabétesz kialakulását, amennyiben az insulitis kezdetét 3 héttel megelőzően indult el a kezelés, a 8 hetes korban induló kezelésnek már nem volt hatása.

A human sclerosis multiplex állatkísérleti modelljéül szolgáló experimentális allergiás encephalomyelitisben (EAE) többen bizonyították, hogy

az 1,25(OH)2D3 vagy analógja megakadályozhatja az EAE kialakulását. A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség az ún. immunológiai tényezők által mediált gyulladásos betegségekhez (IBD) tartoznak. A különböző IBD-s állatmodellek nyújtotta lehetőségek, így az IL-10 deficiens egerek tanulmányozása azt mutatta, hogy a D<sub>3</sub>-agonisták protektív hatást tudnak kifejteni az IBD esetében is. A szisztémás lupus erythematosus (SLE) experimentális modelljeként elfogadott MRL lpr/lpr egerekben a spontán fellépő betegség gátlását lehetett az 1,25(OH)2D3 terápiával elérni [9].

#### HUMÁN TANULMÁNYOK

Régi megfigyelés, hogy a myelin hüvely ellen zajló autoimmun reakció következményeképpen kialakuló sclerosis multiplex incidenciája az egyenlítői től való távolsággal nő, fellángolásainak száma pedig inverz összefüggést mutat a szérumban 25(OH)D3 vitamin szinttel. Egy 12 betegen végzett pilot study adatai szerint az agyi léziók száma csökkent napi 4000 E D<sub>3</sub> adagolása mellett és arra is vannak adataink, hogy napi 1000 IU D-vitamin és 800 mg-os kalcium bevitel mellett az SM-es betegek szérumban emelkedett a keringő anti-inflammatorikus citokinnek a TGF-β1-nek a szintje.

Az IDDM gyakoriságát több tanulmány vizsgálta, ezek egybehangzó adatai szerint a betegség gyakoribb az északi, mint a déli populációban. Friss diabéteszes betegek szérumban 25(OH)D<sub>3</sub> szintjét egy másik tanulmány alacsonyabbnak találta egészséges társaikénál és egy nagy beteganyagot felölelő vizsgálat azt találta, hogy csecsemőkorban adott napi 2000 E D<sub>3</sub>-vitamin csökkenti az élet folyamán az IDDM kialakulási gyakoriságát.

Az SLE T-sejt függő, ellenanyag mediált szisztémás autoimmun betegség. Újabb adatok szerint friss SLE-s betegekben a szérumban 25(OH)D<sub>3</sub> szint alacsonyabb volt a kontrolloknál, legalacsonyabb a fotoszenzitív betegekben és a veseérintettségben szenvedőkben, más

vizsgálatok az aktív SLE-s betegekben lényegesen alacsonyabb D-vitamin szintet (17,4 ng/ml) mértek, mint a viszonylagos nyugalmi szakban levő SLE-s betegekben (44,6 ng/ml). Hasonló megfigyelésekről számoltak be IBD-s betegekben, a 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin szintje kisebb egészséges társaiknál, akiknek 30-66%-ában manifeszt D<sub>3</sub> hiányt mutattak ki. Mindezek mellett kísérletes adatok szerint D<sub>3</sub>-vitamin csökkenti a rektális endothel proliferációját. Egy-egy közlemény említi, hogy a D-vitaminban gazdag halolaj jó hatását észlelték IBD-ben.

Az immunmediált gyulladásos kórképek közül a leggyakrabban a reumatoid arthritis (RA) fordul elő. Amerikai megfigyelések szerint a déli államokban kisebb az RA prevalenciája. Egy 5 évvel ezelőtt lezárt nagy tanulmány 30.000 RA-s beteget követett 10 éven át és adataik szerint a szérumban 25(OH)D<sub>3</sub> szintje inverz összefüggésben volt az RA kialakulásának valószínűségével (Iowa Women's Health Study), más vizsgálatok szerint az VDR-agonisták csökkentik az RA súlyosságát [10].

### Megbeszélés

A D<sub>3</sub>-vitamin hormonszerűen ható anyag, hatását genomikus és nem-genomikus úton fejti ki. Klasszikus célszervein kívül számos más szövetben fejt ki reguláló hatást, csaknem minden szövet expresszál VDR-t és ezek közül több is rendelkezik D<sub>3</sub>-vitamint aktiváló enzim rendszerrel. A D<sub>3</sub>-vitamin (D-hormon) hatása kiemelkedően pozitív a hemopoetikus sejtekre, a porc szövetre, az izmokra és mozgáskoordinációra, a daganatok megelőzésében és a psoriasis vulgaris valamint az ezzel kapcsolt ízületi gyulladás kezelésében. A D<sub>3</sub>-vitamin adásával a tüdő és a központi idegrendszer krónikus gyulladásos betegségeiben biztató eredményekről számoltak be. A megfelelő D-hormon ellátottság javítja a cukor toleranciát, az idegsejt regenerációt és a kognitív funkciót javítja, kardiovaszkuláris morbiditást csökkenti, valamint fokozza a női fertilitást.

A D-hormon immunológiai hatásai igen sokrétűek. A veleszületett immunitást (kórokozók, TBC elleni védelmet) fokozza, hiányában a fertőzések gyakrabban fordulnak elő. Immunmoduláns hatású, az adaptív immunitást a tolerogenitás irányába tolja el. Ezen hatását olyan módon

fejti ki, hogy a T-sejt aktivitást gátolja, a regulatorikus T-sejtek számát és aktivitását növeli, a T-sejtek által szekretált citokin mintázatot a 2. típus irányába tolja (IL 1, 2, 6, 17, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ -szint csökken), a B limfociták proliferációját, DR expresszióját, valamint a plazmasejtek im-

munoglobulin termelését, valamint a dendritikus differenciálódását, érését, funkcióját csökkenti. Az autoimmun kórképek kialakulását gátolja, progressziójukat csökkenti (SM, IDDM, SLE), az immunmediált gyulladásos kórképekben (RA, PA, IBD) a betegség aktivitását csökkenti.

## Irodalom

1. Lakatos P. Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2003; 144: 1373–1379.
2. Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease – a hypothesis. *Mov Disord.* 2007; 22 (4): 461–468.
3. Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S–1688S.
4. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr* 1989; 119 (5): 741–744.
5. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (24): 1949–1956.
6. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy. Results of an open, follow up pilote study. *Acta Dermato Venerol* 2009; 2: 140–144.
7. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93–101.
8. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1068–1076.
9. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2005; 143: 58–64.
10. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scan J Immunol* 2008. May 29.
11. Gaál J, Szegedi A, Csáthy L, et al. A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben. *Magy Reumatol* 2008; 49: 21–26.