

Received: 2015.03.06
Accepted: 2017.03.29
Published: 2017.08.28

Rola witaminy D w rozwoju chorób autoimmunologicznych*

The role of vitamin D in the development of autoimmune diseases

Katarzyna A. Lisowska¹, Ewa Bryl²

¹Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Witamina D, poza istotną rolą w utrzymaniu homeostazy wapnia i metabolizmie kostnym, odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Niedobór witaminy D wiąże się z wieloma niekorzystnymi dla zdrowia skutkami, włączając w to m.in. osłabienie odporności, czego skutkiem jest zwiększona podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne oraz grzybicze. W artykule opisano podstawy metabolizmu witaminy D oraz jej rolę fizjologiczną, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na komórki układu odpornościowego. Ze względu na jej istotną rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej oraz wytwarzaniu cytokin zwraca się uwagę na jej rolę w rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak cukrzyca typu 1, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, nieswoiste zapalenia jelit, łuszczyca, bielactwo, czy twardzina, w których witamina D ma potencjalne szerokie zastosowanie zarówno w prewencji, jak i w wspomaganiu działań terapeutycznych.

Słowa kluczowe:

witamina D • limfocyty • makrofagi • komórki dendrytyczne • choroby autoimmunologiczne

Summary

Apart from playing a major role in maintaining calcium homeostasis and bone metabolism, vitamin D also plays an important role in the immune system. Vitamin D deficiency is associated with numerous adverse health effects, including immune deficiency, resulting in increased susceptibility to viral, bacterial or fungal infections. This article discusses the basics regarding the metabolism of vitamin D and its physiological role, with a particular focus on its impact on immune cells. Because of its role in the regulation of the inflammation process and cytokine production, attention is drawn to its role in autoimmune diseases, such as type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis, vitiligo or scleroderma, in which the vitamin D is used for both prevention and therapy assistance.

Keywords:

vitamin D • lymphocytes • macrophages • dendritic cells • autoimmune diseases

*Publikacja powstała w ramach pracy badawczej statutowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nr 02-0118/07.

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245789
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3857
Word count:	9126
Tables:	–
Figures:	3
References:	120

Adres autorki: prof. dr hab. Ewa Bryl, Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; e-mail: ebryl@gumed.edu.pl

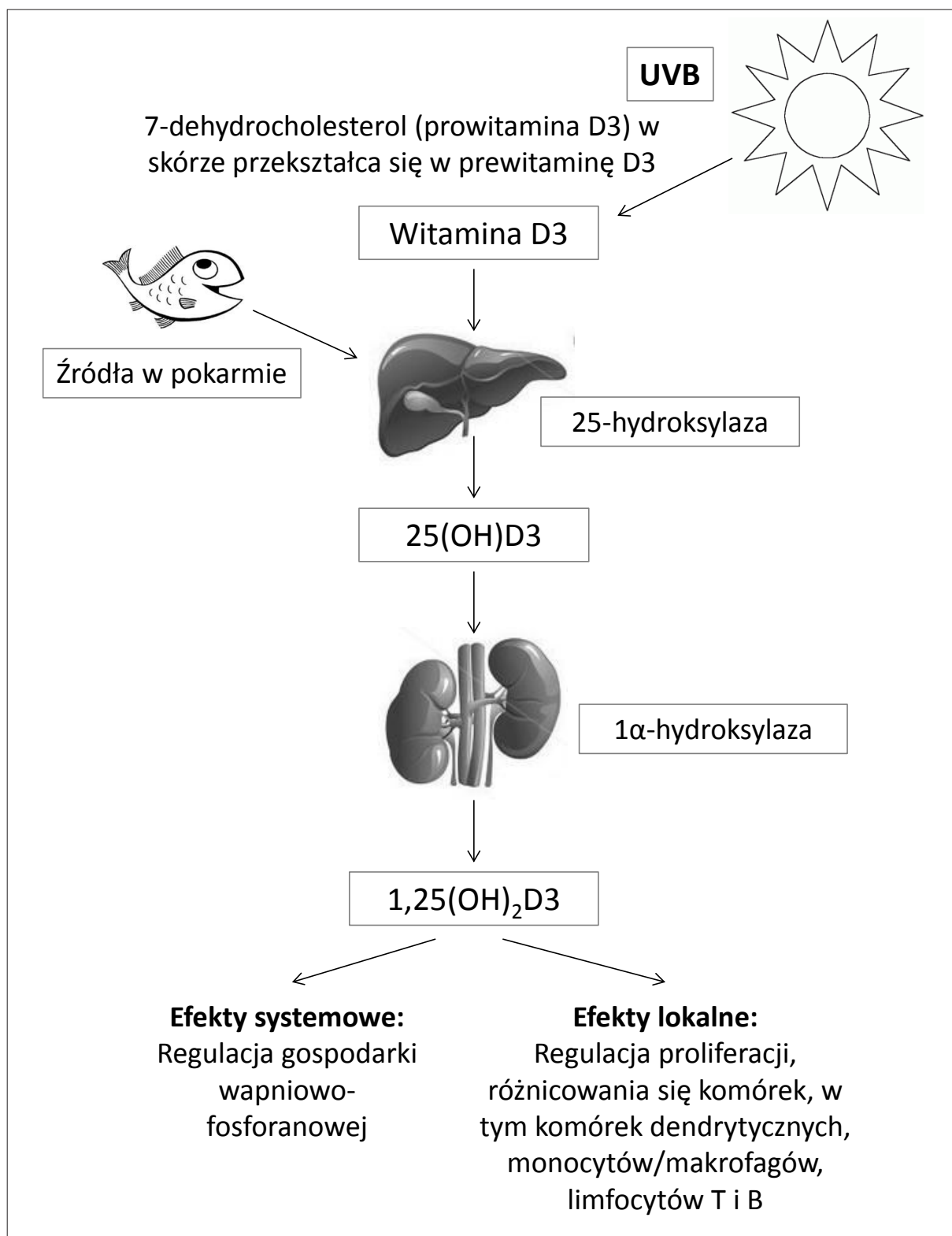
WSTĘP

Niedobór witaminy D jest powszechny na całym świecie będąc tym samym przyczyną schorzeń układu kostnego, takich jak krzywica czy osteoporoza, ale także zaburzeń układu odpornościowego. W szerokości geograficznej, w której leży Polska, kąt padania promieni słonecznych już wczesną jesienią jest zbyt mały, aby umożliwić wytwarzanie odpowiednich ilości cholekalcyferolu w skórze. Badania wykazały, że jesienią około 50% dorosłych Polaków ma niedobór witaminy D [63], a w okresie zimowym odsetek ten wzrasta nawet do 80% [64,65]. Z tego też względu, od października do marca zaleca się suplementację witaminy D, zgodnie z wytycznymi ustalonymi dla Europy Środkowej przy założeniu, że optymalne stężenie witaminy D, mierzone przez oznaczenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu, powinno wynosić 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) [85]. Wyróżnia się dwie podstawowe strategie w stosowaniu witaminy D: wczesną profilaktykę w zdrowej populacji oraz leczenie niedoborów stwierdzonych u indywidualnych pacjentów. U dorosłych osób zdrowych zalecana suplementowana dawka witaminy D to 800-2000 jednostek dziennie, natomiast w przypadkach niedoboru witaminy dawka może wynosić nawet 10 000 jednostek, zależnie od wieku, masy ciała i stopnia niedoboru [27].

Podstawową funkcją witaminy D jest udział w regulacji homeostazy wapnia i fosforanów (ryc. 1), co jest związane z jej działaniem na dwa główne narządy efektorowe, czyli jelita i kości oraz w mniejszym stopniu nerki [30]. Głównym źródłem witaminy D jest pochodna cholesterolu – 7-dehydrocholesterol (prowitamina D3) znajdujący się w naskórku, przede wszystkim w keratynocytach. Pod wpływem promieniowania UV o długości 290-315 nm (zakres UVB) 7-dehydrocholesterol jest przekształcany do prewitaminy D3, co jest związane z zerwaniem podwójnego wiązania między węglami 9 i 10, a następnie ulega izomeracji do cholekalcyferolu, czyli witaminy D3. W tej postaci witamina D3 jest uwalniana do przestrzeni międzykomórkowych, skąd wędruje do krwi [30]. Ponieważ cholekalcyferol jest związkiem słabo rozpuszczalnym w środowisku wodnym, we krwi jest transportowany za pomocą nośnika białkowego (vitamin D binding protein, DBP) do wątroby, gdzie ulega hydroksylacji pod wpływem izoenzymów układu cytochromowego p450: 25-hydroksylazy (CYP27A1 lub CYP2R1) do 25-hydroksycholekalcyferolu ($25(\text{OH})\text{D}_3$, kalcydiolu) (ryc. 1).

Drugi etap aktywacji witaminy D3 odbywa się w nerkach, gdzie pod wpływem 1α -hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferolu D3 (CYP27B1) jest przekształcany do $1,25$ -dihydroksycholekalcyferolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, kalcytriol) – biologicznie aktywnej postaci witaminy D3 [30]. Warto podkreślić, że aktywność 1α -hydroksylazy stwierdzono w wielu różnych komórkach, takich jak keratynocyty, komórki mięśniówki gładkiej naczyń, a nawet makrofagach, monocytach, które dzięki temu mogą syntetyzować $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ lokalnie, w zależności od potrzeb danej komórki [118]. Kalcytriol, jak również jego analogi, wpływają na komórki docelowe za pomocą receptora witaminy D (vitamin D receptor, VDR), który jest zaliczany do rodziny receptorów hormonów steroidowych [67]. Związanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z receptorem wymusza zmiany konformacyjne w obszarze nazywanym domeną dimeryzacyjną, co powoduje interakcję z receptorem retinoidowym (retinoid x receptor, RXR) i powstanie aktywnego czynnika transkrypcyjnego wykazującego powinowactwo do sekwencji VDRE (vitamin D-responsive element) położonej w rejonach promotorowych genów regulowanych przez kalcytriol [30]. Obecność VDR wykazano w enterocytach, osteoblastach, komórkach dalszych kanalików nerkowych, przytarczyc i przysadki, keratynocytach, promielocytach oraz limfocytach. Niewyjaśniona pozostaje kwestia istnienia receptorów błonowych rozpoznawanych przez kalcytriol, które mogą odpowiadać za jego niegenomowe działanie, np. prowadzące do otwarcia kanałów jonowych czy aktywacji enzymów cytoplazmatycznych [67]. Receptorem tym miałyby być białko ERp57 należące do rodziny disulfidoizomeraz, białek, które po związaniu z kalcytriolem powoduje aktywację ścieżek sygnalizacyjnych z udziałem m.in. fosfolipazy C lub A2, czy białkowej kinazy C [28]. ERp57 może przypuszczalnie odgrywać rolę w dojrzewaniu osteoblastów [28] oraz regulować funkcjonowanie chondrocytów [24].

Głównym skutkiem działania kalcytriolu jest utrzymanie odpowiedniego stężenia wapnia w surowicy krwi, co jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego w przewodzeniu impulsów nerwowych, a także umożliwia prawidłowy rozwój kości [38]. W odpowiedzi na niewielkie stężenie jonów wapniowych w surowicy przytarczyce wydzielają parathormon (PTH), który zwiększa uwalnianie wapnia w kościach oraz nasila zwrotne wchłanianie jonów wapnia w nerkach, jednocześnie hamując zwrotną resorpcję fosforanów. W ner-



Ryc. 1. Udział witaminy D w regulacji homeostazy wapnia i fosforanów

kach PTH stymuluje również syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przez aktywację 1α -hydroksylazy. Kalcytriol zwiększa absorpcję wapnia w jelitach ze źródeł pokarmowych, a wraz z PTH stymuluje reabsorpcję jonów wapniowych w dal-

szych kanalikach nerkowych. Następnie, poprzez stymulację ekspresji liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B (receptor activator for nuclear factor kappa B ligand, RANKL) w osteoblastach, powoduje różni-

cowanie i aktywację osteoklastów w kościach. Ponadto, uwrażliwia przytarczycę na wahania stężenia wolnego wapnia [38]. Badania wykazały, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ może też stymulować różnicowanie się promonocytów do monocytów [104], które następnie, również pod wpływem kalcytriolu, stają się prekursorami osteoklastów [89].

Poza utrzymywaniem prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej, kalcytriol odgrywa istotną rolę w sekrecji insuliny w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na ten hormon, co wiąże się z obecnością VDR również w komórkach beta trzustki [21]. Niedobór witaminy D może więc niekorzystnie wpływać na wydzielanie insuliny oraz tolerancję glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 [21]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jest również wytwarzany miejscowo w tkance mózgowej, a jego receptory znajdują się m.in. w przodomózgowiu, hipokampie, mózdzku, pniu mózgu, rdzeniu kręgowym oraz tkance okołonaczyniowej [42], co oznacza, że witamina D jest ważna do prawidłowego rozwoju tkanki układu nerwowego. Wykazano też, że witamina D może, przez regulację ekspresji swoistych neurotrofin, stymulować wzrost neuronów [25]. Kalcytriol ma też istotny wpływ na komórki, w których powstaje pod wpływem promieniowania UV. Regulując stężenia wapnia, a tym samym ekspresję genów w keratynocytach, promuje ich różnicowanie do korneocytów, przez co wpływa na zachowanie prawidłowej bariery naskórkowej [18]. Ponadto, kalcytriol jest silnym stymulatorem układu odpornościowego, co jest związane z występowaniem VDR w komórkach układu odpornościowego. Istnieje wiele doniesień naukowych na temat wpływu witaminy D na funkcje układu odpornościowego, zwłaszcza wzmacniania odpowiedzi wrodzonej oraz działania antyzapalnego. Z tego też względu bada się rolę witaminy D w profilaktyce oraz terapii schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane oraz nieswoiste zapalenia jelit, a także chorób skóry, takich jak łuszczyca, bielactwo czy twardzina. Jednocześnie poszukuje się powiązań deficytu witaminy z patogenezą wymienionych chorób.

WPLYW WITAMINY D NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

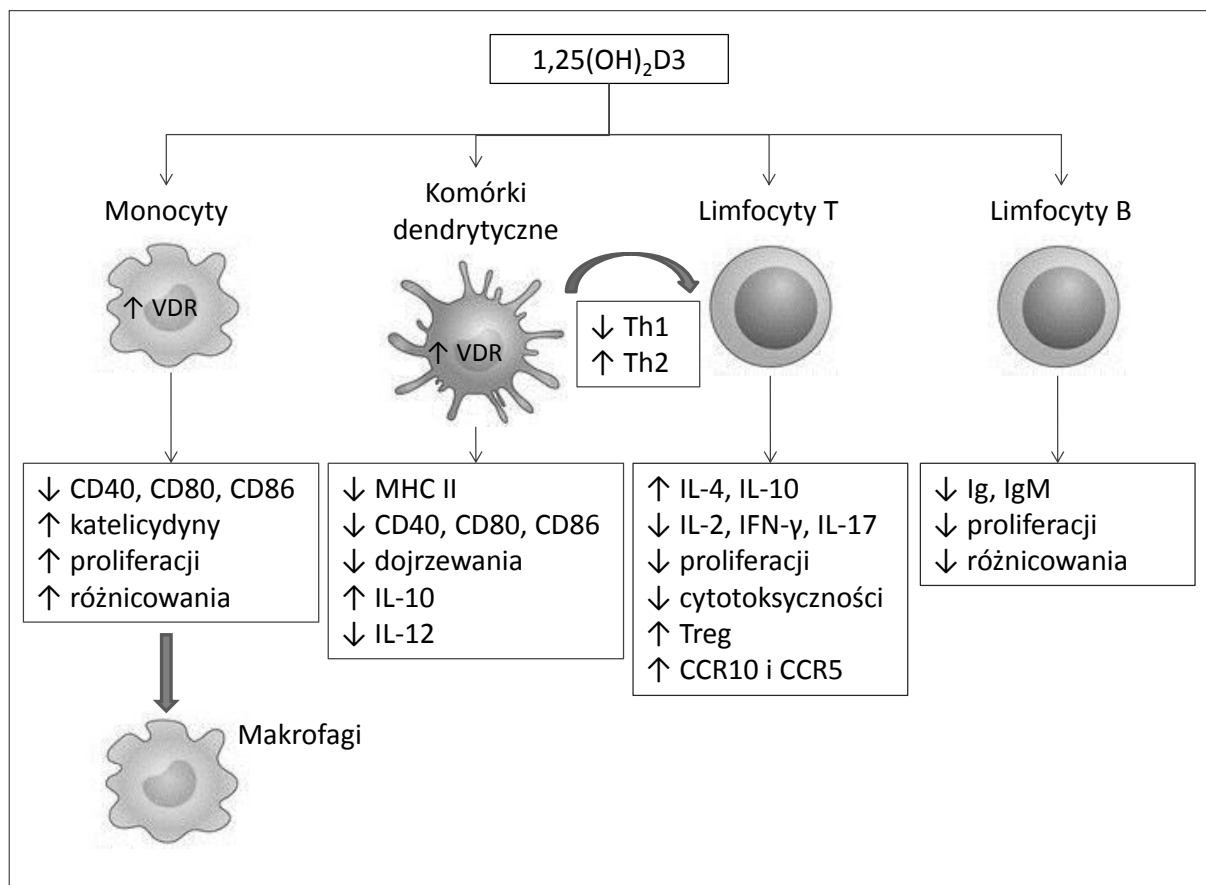
Aktywna postać witaminy D ma istotny wpływ na działanie układu immunologicznego, co wiąże się m.in. z występowaniem receptorów witaminy D w większości jednojądrzastych komórek krwi obwodowych. VDR występują zarówno w limfocytach T i B, jak i w komórkach prezentujących antygen (antygen presenting cell, APC), do których są zaliczane komórki dendrytyczne, monocyty i makrofagi, co opisano po raz pierwszy w 1983 r. [88]. Komórki APC w czasie dojrzewania charakteryzują się dużym stężeniem 1α -hydroksylazy, co pozwala im na syntezę kalcytriolu z krążącego 25 -hydroksycholekalcyferolu [53]. Dotychczasowe badania potwierdzają wpływ witaminy D na aktywność transkrypcyjną około 290 genów zaangażowanych w funkcjonowanie komórek układu odpornościowego. Są to geny odpowiedzialne za

kontrolę prawie 160 ścieżek sygnalizacyjnych regulujących procesy, takie jak różnicowanie się komórek, cykl komórkowy, programowana śmierć komórkowa (apoptoza) czy odpowiedź na stres [55].

Wśród limfocytów T wyróżnia się dwie podstawowe grupy komórek: limfocyty T pomocnicze (helper T cells, Th cells) charakteryzujące się obecnością antygeny CD4 oraz limfocyty T cytotoksyczne (cytotoxic T cells, Tc cells) z antygenem CD8. Natomiast wśród limfocytów Th można wyróżnić m.in. populacje Th1, Th2, Th9, Th17 i Th22 [79]. Limfocyty Th1 wydzielając interleukinę 2 (IL-2) i interferon γ (IFN- γ) uczestniczą w odpowiedzi typu komórkowego, skierowanej przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym. Ze względu na udział w odpowiedzi zapalnej, komórki te odgrywają dość istotną rolę w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym [94]. Natomiast limfocyty Th2 wydzielając IL-4, IL-5, IL-10, czy IL-13 biorą udział w odpowiedzi typu humoralnego, związanej z aktywacją limfocytów B. Interleukiny 4, 5 oraz 13 są też związane ze wzrostem wytwarzania przeciwciał IgE, degranulacją mastocytów oraz aktywacją eozynofiliów, co ma istotne znaczenie w chorobach o podłożu alergicznym [94]. Nadmierna aktywacja komórek Th2 przeciwdziała przeciwdrobnoustrojowemu działaniu komórek Th1 [17]. Prawidłowa reakcja układu immunologicznego zależy więc od równowagi między limfocytami Th1 i Th2, co ma też istotny wpływ na przebieg wielu schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. Warto wręcz podkreślić, że rodzaj cytokin determinuje przebieg reakcji immunologicznej w chorobie autoimmunologicznej. Przykładowo, w chorobie Hashimoto limfocyty Th obecne w tarczycy wydzielają przede wszystkim cytokiny typu Th1, co nasila apoptozę komórek pęcherzykowych, podczas gdy w chorobie Gravesa-Basedowa nadmierne wytwarzanie IL-4 i IL-10 chroni komórki przed apoptozą [103].

Aktywacja limfocytów T pomocniczych powoduje pięciokrotne zwiększenie ekspresji VDR [88]. Jednym ze skutków działania kalcytriolu na limfocyty T jest przesunięcie równowagi w kierunku odpowiedzi Th2 przez zmniejszenie wytwarzania IL-2 i IFN- γ (ryc. 2). Ograniczenie syntezy IL-2 oraz IFN- γ jest częściowo wynikiem związania się $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z receptorami, co hamuje transkrypcję genów kodujących te cytokiny [5,31]. Poza tym, pod wpływem kalcytriolu zwiększa się też ekspresja czynnika transkrypcyjnego GATA3, niezbędnego do rozwinięcia się odpowiedzi typu Th2, czego rezultatem jest podwyższenie stężenia IL-4 [100]. Innym skutkiem działania $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jest obniżenie aktywności proliferacyjnej limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych [13] oraz indukcja limfocytów T regulatorowych (regulatory T cells, Treg) [14].

Ważną populacją limfocytów są komórki Th17 znane ze względu na istotną rolę w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów czy nieswoistych zapaleniach jelit. Limfocyty Th17 są zaangażowane m.in. w odporność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, zwłaszcza w obrębie błon śluzowych



Ryc. 2. Skutki działania kalcytriolu na limfocyty T

[82]. Liczne badania wskazują, że kalcytriol hamuje odpowiedź limfocytów Th17 przez bezpośrednie obniżanie wytwarzania IL-17, a także przez zmniejszenie wytwarzania innych cytokin (IL-1, IL-6, IL-12/IL-23p40, IL-23p19), sprzyjających przekierowaniu odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th17 [105].

Opisany wyżej wpływ witaminy D na różne populacje limfocytów T sugeruje jej istotną rolę w osłabianiu procesu zapalnego, co zapobiega uszkodzeniu tkanek przez komórki zapalne. Ale są też badania wykazujące, że analogi witaminy D stymulują migrację limfocytów Th i Tc, gdyż pod ich wpływem zwiększa się ekspresja receptorów chemokin odpowiedzialnych za migrację komórek do skóry (CCR4) oraz miejsc, w których toczy się proces zapalny (CCR5, CXCR3 i CXCR6) [13].

1,25(OH)₂D₃ wpływa też bezpośrednio na limfocyty B; hamuje wytwarzanie immunoglobulin (IgG i IgM) oraz proliferację komórek, a także ich różnicowanie się do komórek plazmatycznych oraz komórek pamięci. Spadek proliferacji limfocytów B pod wpływem kalcytriolu był związany z indukcją apoptozy [29].

Bardzo istotny jest wpływ kalcytriolu na komórki dendrytyczne oraz monocyty i makrofagi, które przez prezentację antygenów odgrywają ważną rolę w utrzy-

mywaniu ochrony i tolerancji immunologicznej oraz w aktywacji limfocytów. Rola komórek dendrytycznych w dużej mierze zależy od stopnia ich dojrzałości: niedojrzałe komórki dendrytyczne promują tolerancję immunologiczną przez zwiększanie liczby limfocytów T regulatorowych oraz wzmacnianie ich funkcji, podczas gdy komórki dojrzałe aktywują naiwne limfocyty T, co jest związane z ich zdolnością do prezentacji antygenów oraz ekspresją różnych białek kostymulujących (głównie CD40, CD80 i CD86) [59]. 1,25(OH)₂D₃ hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych, zmniejsza też ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (major histocompatibility complex II, MHC II) oraz CD40, CD80 i CD86, przez co utrzymuje ich fenotyp indukujący tolerancję immunologiczną [49,83]. Ponadto, 1,25(OH)₂D₃ pobudza komórki dendrytyczne do wydzielania IL-10, zmniejszając jednocześnie syntezę IL-12, co też sprzyja przesunięciu odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2 [37,83]. W ten sposób witamina D może modulować odpowiedź limfocytów T nie tylko bezpośrednio, jak opisano wyżej, ale także pośrednio, poprzez wpływ na same komórki dendrytyczne. Kalcytriol zmniejsza też ekspresję białek kostymulujących na powierzchni monocytów, ale jednocześnie promuje ich proliferację i różnicowanie się w kierunku makrofagów charakteryzujących się zwiększoną zdolnością do fagocytozy i wytwarzania IL-1 [80].

Nie można pominąć wpływu kalcytriolu na peptydy antybakteryjne (antimicrobial peptides, AMP), do których są zaliczane m.in. defensyny oraz katelicydyny [14]. Wydzielane są z ziarnistości granulocytów, makrofagów oraz komórek nabłonkowych w miejscach, które są narażone na działanie drobnoustrojów pochodzących ze środowiska; są to zwłaszcza nabłonek płaski jamy ustnej, płuc, przełyku, macicy, pochwy oraz jelit, a także keratynocyty [78]. AMP wykazują przede wszystkim silne działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe; defensyny są głównie odpowiedzialne za dezintegrację osłon komórkowych drobnoustrojów [71], natomiast katelicydyny biorą również udział w regulacji proliferacji i migracji komórek, uwalnianiu cytokin i histaminy [92]. I tak, stymulowanie makrofagów za pomocą *Mycobacterium tuberculosis* przez receptory Toll-like (TLR) zwiększa ekspresję 1α -hydroksylazy oraz syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, która pobudza komórki do zwiększonego wydzielania AMP [66]. Jednocześnie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ obniża ekspresję TLR, głównie TLR2 i TLR4, w hodowli komórek jednojądrzastych stymulowanych *M. tuberculosis* [61], co wskazuje, że wpływ kalcytriolu na wytwarzanie AMP jest w dużej mierze samoograniczający się, co jest związane z modulacją aktywności 1α -hydroksylazy oraz poziomu ekspresji VDR i TLR.

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU I TERAPII CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Ze względu na opisane wyżej właściwości immunomodulacyjne witaminy D, coraz częściej zwraca się uwagę na jej rolę w profilaktyce oraz terapii schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, nieswoiste zapalenie jelit, łuszczyca, bielactwo czy twardzina. Jest to też związane z obserwacją, że niedobór witaminy D zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego czy łuszczycy [98].

Z obserwacji wynika, że najwięcej zachorowań na cukrzycę typu 1 stwierdza się w okresie jesienno-zimowym, co sugeruje bezpośredni związek z dostępnością światła słonecznego oraz podkreśla rolę endogennej syntezy witaminy D w obniżaniu ryzyka rozwoju tego typu cukrzycy [87]. W badaniu kohortowym wykazano, że suplementacja więcej niż 2000 jednostek witaminy D dziennie zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 o 80% w porównaniu do dzieci przyjmujących niższą dawkę. Ponadto, ryzyko wystąpienia choroby jest 3 razy większe u dzieci z podejrzeniem krzywicy [56]. Nie bez znaczenia wydaje się również występowanie pewnych polimorfizmów genów związanych z metabolizmem lub aktywnością witaminy D, takich jak gen kodujący receptor witaminy D [87], geny kodujące enzymy układu cytochromowego p450 oraz biorące udział w syntezie cholesterolu [34]. Związek wystąpienia nowych przypadków cukrzycy z witaminą D badano na zwierzęcym modelu cukrzycy typu 1 - myszach NOD (new-onset dia-

abetic), u których 50 ng kalcytriolu w codziennej diecie hamowało rozwój choroby [48].

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się przenikaniem do wysp trzustki autoaktywnych komórek, głównie limfocytów CD8^+ , które są aktywowane przez komórki Th1, co jest związane z wydzielaniem IL-12; wynikiem autoimmunoagresji jest niszczenie komórek beta trzustki [109]. Można więc przypuszczać, że kalcytriol oraz jego analogi obniżając wytwarzanie IL-12, przez co zmniejsza się liczba limfocytów Th1 penetrujących wyspy trzustkowe, a także zwiększając liczbę Treg w przewodach limfatycznych tego narządu, obniżają ryzyko wystąpienia niepożądanego reakcji immunologicznej, która może uszkodzić komórki trzustki doprowadzając w ten sposób do wystąpienia objawów cukrzycy [48].

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą, prowadzącą do wielonarządowych uszkodzeń z zajęciem skóry. Bezpośrednie przyczyny pojawienia się choroby nie są jeszcze wyjaśnione, jednak wiadomo, że na rozwój mają wpływ m.in. czynniki genetyczne, zaburzone działanie układu immunologicznego, czynniki środowiskowe, takie jak stosowane leki czy infekcje wirusowe oraz przyczyny hormonalne. Niektóre przypadki TRU są związane z występowaniem mutacji, których skutkiem jest obniżony poziom składowych układu dopełniacza, np. białka C1q, C2, C3 lub C4, co może spowodować gromadzenie się ciałek apoptotycznych, nadmiaru kompleksów immunologicznych, a w konsekwencji rozwoju nieprawidłowych reakcji zapalnych. Ciałka apoptotyczne mogą też powstawać w wyniku nieprawidłowego działania komórek fagocytujących, powodując wydostawanie się kwasów nukleinowych oraz białek z uszkodzonej komórki, a to generuje przewlekły proces zapalny [58].

Pacjentom chorującym na toczeń zaleca się unikanie światła słonecznego oraz miejscową fotoprotekcję za pomocą filtrów przeciwsłonecznych, ponieważ promieniowanie UV często nasila objawy skórne schorzenia, co z kolei naraża chorych na niedobór witaminy D, jak potwierdzają liczne obserwacje kliniczne [7,60,101]. Badania na Uniwersytecie Kraju Basków w Hiszpanii wykazały, że nawet pacjenci przyjmujący witaminę D w dawce 800 jednostek dziennie mają jej deficyt; bardzo niskie poziomy były obserwowane zwłaszcza u pacjentów zgłaszających też przewlekłe zmęczenie [60]. W badaniach tych jednak nie stwierdzono istotnego związku między poziomem niedoboru witaminy D a nasileniem objawów tocznia. Podobne wyniki uzyskano również w innych krajach [60,101]. Inne badania dowiodły, że niski poziom $25(\text{OH})\text{D}_3$ koreluje ze zwiększoną aktywnością choroby [1,7,117]. Zróżnicowane wyniki badań w poszczególnych krajach mogą mieć związek z polimorfizmami genów związanych z metabolizmem oraz aktywnością witaminy D, które zostały zidentyfikowane u pacjentów z TRU. Przykładowo, pewne polimorfizmy genu kodującego VDR (FokI i BsmI), mimo że nie stano-

wią czynnika rozwoju choroby, mogą wpływać na stężenie kalcydiolu [72]. W populacji polskiej polimorfizmy FokI są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby nerek w przebiegu tocznia [76].

Uważa się, że niedobór witaminy D może sprzyjać nadmiernej aktywacji komórek dendrytycznych, które odgrywają istotną rolę w patogenezie tocznia, gdyż prezentują autoantygeny (kwasy nukleinowe i białka jądrowe) oraz podtrzymują nieprawidłową odpowiedź immunologiczną autoreaktywnych limfocytów T i B. Prawdopodobnie, podobnie jak w cukrzycy typu 1, kalcytriol oraz jego analogi mogą zwiększać tolerancję na własne antygeny, głównie przez indukcję Treg oraz obniżanie odsetka limfocytów Th1 i Th17 [84].

Zróznicowane wyniki badań z różnych części świata nie pozwalają jednak jednoznacznie stwierdzić, czy przyjmowanie witaminy D zmniejsza ryzyko rozwoju choroby. Jednak badacze skłaniają się ku opracowaniu skutecznych metod mających na celu prewencję oraz skuteczne leczenie jej niedoborów u tych pacjentów [20]. Istotne jest suplementowanie odpowiednich dawek witaminy D [27,85]; w niektórych z cytowanych prac dawki podawane pacjentom z toczniem były zbyt niskie, aby zapobiec deficytowi. Tymczasem badania *in vitro* wskazują, że wpływ witaminy D na komórki układu odpornościowego chorych wymaga stosowania wysokich dawek [84]. Jedne z ostatnich badań udowadniają, że dopiero dawka witaminy D wielkości 4000 jednostek dziennie skutecznie podnosi stężenie kalcydiolu u pacjentów z TRU [8].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się nieswoistym symetrycznym zajęciem stawów, któremu często towarzyszą powikłania narządowe oraz zmiany pozastawowe, które prowadzą do niepełnosprawności, kalectwa i przedwczesnej śmierci pacjentów [26]. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych na tę chorobę cierpi 0,5-1% populacji, przy czym choroba trzykrotnie częściej dotyka kobiety niż mężczyzn [57].

Główną cechą RZS jest przewlekłe zapalenie błony maziowej z towarzyszącym przerostem warstwy podściółkowej, na skutek czego tworzy się łuszcza stawowa penetrująca chrząstkę oraz uszkodzająca kość [26]. W obrębie zmienionej błony maziowej i łuszczy stwierdza się nagromadzenie komórek układu odpornościowego, zwłaszcza limfocytów oraz makrofagów [26]. Rozwój oraz przebieg RZS wynikają z patologicznych procesów autoimmunologicznych, co potwierdza obecność przeciwciał skierowanych przeciwko różnym elementom różnych tkanek. Jest to wynikiem licznych zaburzeń związanych m.in. z upośledzeniem czynności limfocytów T pomocniczych, co jest prawdopodobnie wynikiem przedwczesnego starzenia się układu odpornościowego [26], preferencyjnym różnicowaniem się limfocytów Th17 [50] oraz nadmierną aktywnością limfocytów B [68]. Nieprawidłowa aktywacja komórek prowadzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego,

w którym istotną rolę odgrywają przede wszystkim cytokiny prozapalne (IL-1, -6, -17, TNF- α) oraz cytokiny podtrzymujące wzrost i różnicowanie się limfocytów B (IL-4, -5, -10) [57]. Cytokiny prozapalne niszczą chrząstkę i kości zarówno bezpośrednio, jak TNF- α czy IL-17, które aktywują osteoklasty przez RANKL lub pośrednio przez aktywację synowocytów, które wydzielają metalloproteinazy niszczące tkankę łączną [26,57]. Rola Treg w rozwoju RZS pozostaje w dalszym ciągu dyskusyjna, o ile w błonie maziowej chorych stwierdza się niewielką liczbę tych komórek, testy *in vitro* nie potwierdzają zaburzeń ich funkcji [33].

Większość pacjentów chorujący na RZS ma niedobory witaminy D, które też są zazwyczaj większe niż w populacji ogólnej [47]. Nie jest pewne, czy deficyty są spowodowane chorobą, czy przyczyniają się do jej rozwoju. Częściej zakłada się, iż niskie stężenia witaminy D u osób chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów są skutkiem choroby i wynikają m.in. z ograniczenia czasu spędzanego na świeżym powietrzu ze względu na dokuczliwe objawy. Badania wykazały, że chondrocyty oraz synowocyty chorych na RZS zawierają VDR [107], co może sugerować związek między niedoborem witaminy D a progresją choroby. Ponadto, immunomodulacyjne właściwości kalcytriolu mogą mieć również znaczenie dla rozwoju procesu zapalnego w błonie maziowej. Uzyskane do tej pory dane są sprzeczne; niektóre badania wskazują istotną zależność między niskim stężeniem 1,25(OH)₂D₃ lub 25(OH)D₃ a dużą aktywnością choroby [36,90], inne – brak takiej zależności [97]. Niektórzy autorzy sugerują wręcz, że u chorych z RZS witamina D, ze względu na pełnioną funkcję, może nasilać resorpcję kości. Badania *in vitro* wykazały jednak, że kalcytriol zwiększa stężenie osteoprotegeryny hamując w ten sposób aktywność osteoklastów, a także obniża wytwarzanie cytokin Th1, w tym TNF- α , co dodatkowo obniża osteoklastogenezę, która w RZS jest wynikiem przewlekłego stanu zapalnego [44]. Niestety, dotychczasowe badania kliniczne nie potwierdzają korzystnego wpływu suplementacji witaminą D na aktywność choroby, poprawę gęstości kości lub ciężkość stanu zapalnego u chorych z RZS [51].

Stwardnienie rozsiane (SR) jest wolno postępującą chorobą, atakującą centralny układ nerwowy oraz charakteryzującą się demielinizacją neuronów mózgu oraz rdzenia kręgowego, niszczącąc aksony. Podobnie jak w innych chorobach autoimmunologicznych, kobiety są bardziej narażone na rozwój SR [102]. Etiologia choroby nie jest dobrze poznana, ale uważa się, że poza czynnikami genetycznymi czy środowiskowymi, kluczowa dla rozwoju choroby jest nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna wobec składników otoczki mielinowej wytwarzanej przez oligodendrocyty [102]. Limfocyty swoiste dla białek mieliny wraz z makrofagami oraz komórkami plazmatycznymi tworzą ogniska nacieczenia zapalnego nazywanego blaszką demielinizacyjną. W SR wydaje się dominować odpowiedź typu Th1, której dodatkowo towarzyszą zaburzenia funkcji limfocy-

tów T regulatorowych, co przyczynia się do uszkodzenia otoczki mielinowej oraz nasilenia apoptozy oligodendrocytów [102].

Stwardnienie rozsiane jest chorobą powszechniej spotykaną w klimacie umiarkowanym niż tropikalnym oraz w populacjach narażonych na niedobór witaminy D. Śmiertelność wśród chorych z SR jest odwrotnie skorelowana z ekspozycją na promienie światła słonecznego [112], a badania przeprowadzone m.in. we Francji oraz Anglii wykazały, że ryzyko rozwoju choroby zależy od szerokości geograficznej [81,91]. Ponadto wykazano, że zwiększona ekspozycja na światło słoneczne w okresie 6-15 roku życia obniża ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego [112]. Dowiedziono też, iż jednym z czynników środowiskowych zwiększających podatność na SR jest miesiąc urodzenia; wśród chorych nad urodzonymi jesienią dominują pacjenci urodzeni pod koniec wiosny. Oznacza to, że matki dzieci urodzonych wiosną mogły mieć mniejsze stężenia witaminy D we krwi ze względu na ograniczone nasłonecznienie zimą [108].

Niedobór witaminy D jest często stwierdzany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jest to prawdopodobnie spowodowane niskim spożyciem witaminy D oraz niedostateczną ilością czasu spędzanego na świeżym powietrzu, a suplementacja witaminą D wydaje się zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby [52]. Kobiety, które przyjmują środki farmaceutyczne zawierające stosunkowo wysokie dawki witaminy D (powyżej 400 jednostek dziennie) mają o 40% niższe ryzyko zachorowania na SR niż kobiety niestosujące żadnej suplementacji. Dzienna dawka w wysokości 1000-4000 jednostek jest bezpieczna i pozwala utrzymać stężenie witaminy D we krwi na odpowiednim poziomie, obniżając ryzyko stwardnienia rozsianego o nawet 62% [52]. Dotychczasowe badania potwierdzają, że wynik działania witaminy D u pacjentów z SR w dużej mierze zależy od podawanej dawki [11]. Ważnymi czynnikami wpływającymi na poziom witaminy D czy postęp choroby wydają się polimorfizmy genu kodującego VDR; warianty TaqI, BsmI są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SR, podczas gdy wariant ApaI spowalnia postęp choroby [6]. Ponadto, uważa się, że kalcytriol przywraca równowagę między odpowiedzią Th1 a Th2 przez podwyższenie stężenia IL-10 i obniżenie stężenia IL-6 i IL-17, a także osłabienie zdolności proliferacyjnej limfocytów T i podwyższenie odsetka Treg [35].

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (tzw. nieswoiste zapalenie jelit, NZJ) są grupą chorób przewodu pokarmowego o przewlekłym przebiegu, charakteryzujących się okresami zaostrzeń i remisji [86]. Ich rozwój jest wypadkową czynników genetycznych, środowiskowych z istotną komponentą immunologiczną, która prowadzi do zaburzeń jelitowych mechanizmów odpornościowych. Ponieważ u chorych tych stwierdza się deficyt witaminy D, podejrzewa się, że może to mieć istotny wpływ na rozwój i przebieg choroby [77]. Badania potwierdzają bardzo

częste występowanie niedoboru witaminy D u pacjentów z NZJ, który w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest też ściśle skorelowany z dużą aktywnością choroby [110]. Badania kohortowe wykazały, że niski poziom witaminy D jest związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna [77].

Istnieje kilka czynników przyczyniających się do niedoboru witaminy D u osób chorujących na nieswoiste zapalenie jelit. Część z nich jest bezpośrednio związana z chorobą, zwłaszcza w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w której zmiany zapalne przeważnie obejmują jelito cienkie, co zaburza wchłanianie witaminy z pokarmu [43]. U niektórych osób chorujących na schorzenia zapalne jelit dochodzi ponadto do enteropatii przebiegającej z utratą białka, a witamina D i jej metabolity występują w krwiobiegu głównie w postaci związanej z DBP. W związku z tym utrata DBP może być potencjalną przyczyną tłumaczącą niedobór witaminy D w tej grupie pacjentów [77]. Innym powodem może być niedostateczna ekspozycja na światło słoneczne związana ze stylem życia lub niedostateczna podaż składników pokarmowych spowodowana wykluczeniem pewnych produktów na skutek choroby [77]. Coraz większą uwagę zwraca się również na udział polimorfizmów genów kodujących DBP lub VDR w rozwoju niedoboru witaminy D w NZJ [45].

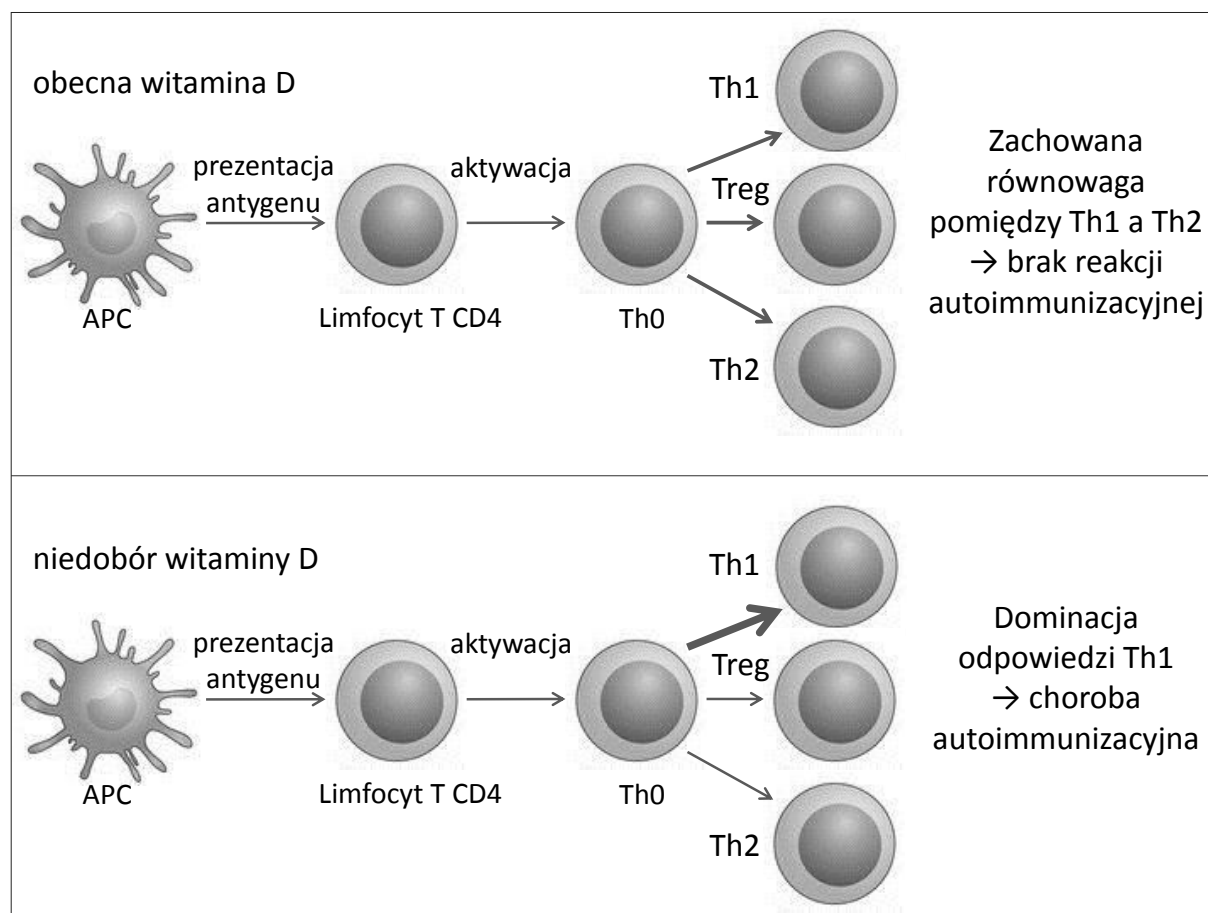
Proces zapalny, który uszkadza ściany jelita, charakteryzuje się naciekiem komórek układu odpornościowego, przede wszystkim neutrofilów, makrofagów oraz komórek plazmatycznych. Przy czym w chorobie Leśniowskiego-Crohna dominującą rolę odgrywa odpowiedź typu Th1, co powoduje wzrost stężenia TNF- α , IFN- γ , IL-2 oraz IL-6, podczas gdy we WZJG bardziej istotną rolę odgrywa odpowiedź typu humoralnego [86]. Z tego też względu, w badaniach klinicznych obserwuje się większą zależność właśnie między witaminą D a chorobą Leśniowskiego-Crohna [77,110]. Kalcytriol może u tych chorych przywracać prawidłową równowagę między odpowiedzią typu komórkowego i humoralnego przez zmniejszenie wytwarzania IFN- γ , obniżenie stężenia cytokin prozapalnych, a także indukcję Treg [9]. Co więcej, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ wiążąc się z VDR w makrofagach, komórkach dendrytycznych czy komórkach nabłonkowych jelita nasila transkrypcję genu kodującego białko NOD2 [114]. Białko to odgrywa istotną rolę w odpowiedzi wrodzonej na zakażenia bakteryjne, m.in. przez zwiększanie wytwarzania defensyn w świetle jelita oraz reguluje odpowiedź nabytą przez stymulację wytwarzania cytokin Th2 [22]. Polimorfizmy genu kodującego białko NOD2 prowadzące do utraty funkcji są dobrze opisane w rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna [3]. Nowsze badania wykazują, że polimorfizmy w genie kodującym receptor witaminy D również mogą mieć wpływ na rozwój i przebieg choroby [113]. Natomiast w WZJG działanie protekcyjne witaminy D wydaje się związane głównie z utrzymaniem prawidłowej odpowiedzi wrodzonej, dzięki czemu zachowana zostaje integralność błony śluzowej jelita oraz zahamowany proces zapalny [45].

Jak można zauważyć, cukrzyca typu 1, RZS, stwardnienie rozsiane czy choroba Leśniowskiego-Crohna są przykładami chorób autoimmunologicznych, w których dominującą rolę odgrywa nadmierna aktywacja odpowiedzi typu komórkowego, czyli Th1, co wiąże się z nadmiernym wytwarzaniem takich cytokin, jak TNF- α , IFN- γ , IL-2 czy IL-6, czego skutkiem jest przewlekły proces zapalny uszkadzający tkanki. Utrzymanie więc prawidłowego stężenia 25(OH)D3 u tych chorych może przywracać równowagę między odpowiedzią typu Th1 a Th2, zwiększając aktywność limfocytów T regulatorowych wygaszając w ten sposób proces zapalny (ryc. 3). Niewyjaśniona jest rola witaminy D w patogenezie TRU, a niektóre obserwacje kliniczne wręcz sugerują, że obraz kliniczny choroby nie zależy od stężenia witaminy D w organizmie chorego. Co więcej, nie ma też dowodu na to, że przyjmowanie witaminy D zmniejsza ryzyko rozwoju toczenia lub wpływa na jego przebieg.

Biorąc pod uwagę miejsce powstawania witaminy D, nie można pominąć wpływu jej niedoboru na choroby skóry o podłożu autoimmunologicznym. W skórze kalcytriol nie tylko wpływa na zachowanie prawidłowej bariery, m.in. przez regulację różnicowania się keratynocytów [18], ale wykazuje też działanie antybakteryjne i regulujące odpowiedź immunologiczną, zarówno wrodzoną,

jak i nabytą [75]. Ponadto, postuluje się rolę 1,25(OH) $_2$ D $_3$ w ochronie keratynocytów przed promieniowaniem UV, co jest głównie związane ze stymulacją naprawy uszkodzeń w DNA [70]. Witamina D jest też prawdopodobnie niezbędna do prawidłowego funkcjonowania melanocytów w skórze; wpływa na ich przeżycie, aktywację oraz proliferację przez regulację ścieżki sygnalizacyjnej zależnej od czynnika wzrostu komórek macierzystych [19]. Niedobór witaminy D jest obserwowany w takich chorobach skóry, jak łuszczyca, bielactwo czy twardzina. Obecnie nie wiadomo jednak, czy jest przyczyną choroby, czy raczej wynikiem zmian patologicznych w obrębie skóry.

Czynnik wywołujący łuszczycę nie jest poznany, ale wydaje się, że w rozwoju choroby istotną rolę odgrywa zaburzenie bariery naskórkowej, co jest wynikiem pewnych predyspozycji genetycznych [23]. Jej nieszczelność sprzyja infekcjom, a także mechanicznym oraz chemicznym podrażnieniom, co ułatwia rozwój stanu zapalnego i uaktywnia odpowiedź immunologiczną typu Th1 oraz Th17, której towarzyszy nadmierne wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- α), IL-17 i IL-22. IL-17 i TNF- α aktywują komórki dendrytyczne, a także keratynocyty, co prowadzi do ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz wytwarzania chemokin, a to umożliwia rekrutację komórek układu odpornościowego [16]. IL-22 pobudza



Ryc. 3. Rola prawidłowego stężenia 25(OH)D3 u chorych

prolifrację keratynocytów, skracając proces keratynizacji z 30-40 do zaledwie paru dni, czego skutkiem są łuszczące się wykwity skórne [93]. Ze względu na rolę kalcytriolu w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej typu Th1 i Th17, uważa się, że jej niedobór może mieć wpływ na przebieg choroby. Badania wykazały, że nawet 60% pacjentów z łuszczycą charakteryzuje się niskim poziomem witaminy D [46]. Niewielkiemu stężeniu kalcydiolu towarzyszy wzrost stężenia IL-17, co wydaje się potwierdzać związek witaminy D ze stanem zapalnym stwierdzanym w łuszczycy [41], a także tłumaczy korzystne działanie stosowanych w terapii łuszczycy analogów witaminy D [95]. W zmianach skórnych pacjentów z łuszczycą obserwuje się też wysokie stężenia peptydów antybakteryjnych. Ich rola w patogenezie łuszczycy nie została jednak dobrze poznana; zmniejszają ryzyko infekcji w wykwitach łuszczycowych, ale wydają się nasilać odpowiedź prozapalną [74].

Bielactwo jest przewlekłą chorobą skóry polegającą na zaburzeniu pigmentacji skóry, spowodowanym wymieraniem melanocytów. Na temat etiopatogenezy bielactwa powstało kilka różnych teorii, w tym teoria autoimmunologiczna, która zakłada, że śmierć melanocytów jest wynikiem nieprawidłowej reakcji immunologicznej. Przemawia za tym m.in. współistnienie bielactwa z innymi chorobami autoimmunologicznymi, np. z chorobą Hashimoto, niedokrwistością złośliwą, chorobą Addisona, czy toczeniem rumieniowatym układowym [4]. Liczne badania udowodniły, że istotną rolę w reakcji immunologicznej odgrywają autoreaktywne limfocyty CD8⁺, które są wykrywane w bezpośrednim sąsiedztwie plam bielactwych, gdzie indukują apoptozę melanocytów [115]. Nadmierną aktywację limfocytów cytoksycznych odzwierciedla obserwowany istotny wzrost odsetka limfocytów CD8⁺ we krwi pacjentów, któremu często towarzyszy niedobór limfocytów Treg [39]. U pacjentów stwierdza się też wysokie stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF- α [73] oraz INF- γ , który odgrywa znaczącą rolę w hamowaniu melanogenezy [116]. Chociaż niedobór witaminy D może dotyczyć nawet 80% pacjentów z bielactwem [96], nie poznano jego dokładnej przyczyny. Jego niedobór może jednak sprzyjać nadmiernemu wytwarzaniu cytokin typu Th1 oraz Th17, a także apoptozie melanocytów w zmianach bielactwych. Analogi witaminy D są obecnie stosowane w terapii bielactwa ze względu na ich immunosupresyjne działanie. Mimo że badania kliniczne nie potwierdzają bezsprzecznie ich skuteczności, wydaje się, że w połączeniu z fototerapią z wykorzystaniem wąskopasmowego UVB przyczyniają się do repigmentacji zmian bielactwych [54].

Twardzina jest rzadko występującą przewlekłą chorobą tkanki łącznej, w której dochodzi do akumulacji kolagenu w tkankach oraz procesu włóknienia, które zmieniają strukturę skóry i narządów wewnętrznych, przyczyniając się do upośledzenia ich funkcji. W zależności od stopnia zajęcia tkanek, wyróżnia się twardzinę układową (TU) oraz twardzinę ograniczoną. Patogeneza

twardziny jest złożona i wynika z nakładania się wzajemnie oddziałujących na siebie czynników genetycznych oraz środowiskowych powodujących nieprawidłowości w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych, utratę tolerancji immunologicznej, a w konsekwencji zaburzając proces biosyntezy i degradację składników macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej [2]. Dla rozwoju choroby podstawowe wydaje się uszkodzenie i dysfunkcja komórek śródbłonna, co sprzyja rekrutacji komórek układu odpornościowego, głównie monocytów oraz limfocytów [2]. Na wczesnym etapie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty Th1 i Th17 promując tym samym przewlekły proces zapalny. Na dalszym etapie rozwoju twardziny, zwłaszcza postaci układowej, zaczynają dominować limfocyty Th2 wytwarzające duże ilości IL-4, -5, -10 czy IL-13 [15]. Główną rolę w patogenezie twardziny odgrywają jednak fibroblasty, których nadmierna proliferacja i aktywność jest wynikiem wysokiego stężenia TGF- β oraz PDGF [32] wytwarzanych prawdopodobnie zarówno przez leukocyty, jak i aktywowany śródbłonek oraz płytki krwi. Rola limfocytów Treg nie jest do końca wyjaśniona ze względu na sprzeczne wyniki badań; niektóre wskazują na zwiększoną ekspansję Treg u pacjentów z TU, inne na ich osłabioną aktywność [62,99]. Skutkiem nadmiernej aktywności fibroblastów jest odkładanie się dużej ilości kolagenu w ścianie naczyń oraz włóknienie okołonaczyniowe powodujące zwężenia, a nawet zamknięcia światła naczyń. Od dawna zwraca się też uwagę na rolę niedoboru witaminy D w rozwoju twardziny. Większość pacjentów z TU charakteryzuje się niskim stężeniem kalcydiolu, który wydaje się ściśle skorelowany z przebiegiem choroby [10]. Niedobór witaminy D prawdopodobnie zależy od kilku czynników, m.in. od niewystarczającej ekspozycji na promieniowanie słoneczne wynikającej ze zwłóknienia skóry, niepełnosprawności chorego oraz zaburzeń wchłaniania w układzie pokarmowym [111]. Badania zarówno u pacjentów, jak i na modelu mysim, wykazały, że analogi witaminy D mogą obniżyć nadmierne wytwarzanie kolagenu przez zahamowanie zależnej od TGF- β aktywności fibroblastów [106,119]. Jednak obecnie takie leki nie są zalecane w terapii twardziny.

Niedobór witaminy D stwierdza się również w innych chorobach skóry o podłożu autoimmunologicznym, takich jak pęcherzyca zwykła [40] czy pemfigoid pęcherzowy [69]. Nie jest on związany z wiekiem czy ekspozycją na słońce, ale wydaje się mieć istotne znaczenie w patogenezie obu chorób. Nie tylko wpływa na ich przebieg, ale sprzyja również patologicznym złamaniom.

WNIOSKI

Powyższe obserwacje sugerują, że utrzymanie prawidłowego stężenia witaminy D może zarówno zmniejszać ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych, jak też wpływać na ich przebieg. Utrzymanie prawidłowego stężenia witaminy D u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit jest utrudnione, ponieważ pacjenci ci często cierpią na zaburzenia wchłaniania substancji

odżywczych przez błonę śluzową jelita. Jednak wykluczenie pewnych produktów z powodu choroby również sprzyja występowaniu niedoboru witaminy D w tej grupie chorych. Natomiast u pacjentów z RZS czy toczeniem, niedobór witaminy D może wynikać przede wszystkim z ograniczonej ekspozycji na światło słoneczne spowodowanej: w przypadku RZS narastającym upośledzeniem ruchowym, w TRU – nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne. Wprawdzie w dalszym ciągu trudno jest ocenić, czy niedobory witaminy D przyczyniają się do rozwoju chorób autoimmunologicznych, czy są ich skutkiem, w przypadkach, gdy uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia witaminy D w organizmie nie jest możliwe lub jest utrudnione ze względu na czynniki środowiskowe, takie jak położenie geograficzne kraju, a także wiek, płeć oraz poziom aktywności fizycznej pacjenta [64,65], jej suplementacja powinna być stałym elementem terapii

tych schorzeń. Liczne badania kliniczne wykazują, że odgrywa ona istotną rolę w regulacji stanu zapalnego oraz wytwarzaniu cytokin i w szeroko pojętej immunomodulacji. W niektórych schorzeniach, takich jak łuszczyca czy bielactwo, może wręcz sprzyjać remisji choroby [54,95]. Ale utrzymywanie prawidłowego stężenia kalcytriolu w tej grupie pacjentów jest istotne, przede wszystkim ze względu na możliwe zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej [12,69,120]. Pacjenci, u których stwierdza się niedobór witaminy D, charakteryzują się zmniejszoną gęstością tkanki kostnej, są bardziej narażeni na rozwój osteoporozy, występowanie patologicznych złamań, skrzywień czy zwyrodnień układu kostnego. Z tego też względu, suplementacja witaminy D ma potencjalne szerokie zastosowanie zarówno w prewencji chorób autoimmunologicznych, jak i wspomaganie działań terapeutycznych u pacjentów już zdiagnozowanych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmi M.: The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.*, 2013; 40: 265-272
- [2] Abraham D.J., Krieg T., Distler J., Distler O.: Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2009; 48, Suppl. 3: iii3-iii7
- [3] Adler J., Rangwalla S.C., Dwamena B.A., Higgins P.D.: The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 699-712
- [4] Alkhateeb A., Fain P.R., Thody A., Bennett D.C., Spritz R.A.: Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.*, 2003; 16: 208-214
- [5] Alroy I., Towers T.L., Freedman L.P.: Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol. Cell Biol.*, 1995; 15: 5789-5799
- [6] Al-Temaimi R.A., Al-Enezi A., Al-Serri A., Al-Roughani R., Al-Mulla F.: The association of vitamin D receptor polymorphisms with multiple sclerosis in a case-control study from Kuwait. *PLoS One*, 2015; 10: e0142265
- [7] Amital H., Szekanecz Z., Szücs G., Dankó K., Nagy E., Csépanyi T., Kiss E., Rovinsky J., Tuchynova A., Kozakova D., Doria A., Corocher N., Agmon-Levin N., Barak V., Orbach H., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.: Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1155-1157
- [8] Aranow C., Kamen D.L., Dall'Era M., Massarotti E.M., Mackay M.C., Koumpouras F., Coca A., Chatham W.W., Clowse M.E., Criscione-Schreiber L.G., Callahan S., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., Oswald M., Gregersen P.K., Diamond B.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D₃ on the interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 2015; 67: 1848-1857
- [9] Ardesia M., Ferlazzo G., Fries W.: Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 470805
- [10] Arnson Y., Amital H., Agmon-Levin N., Alon D., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Matucci-Cerinic M., Szücs G., Shapira Y., Szekanecz Z., Shoenfeld Y.: Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 490-494
- [11] Ascherio A., Munger K.L., Lünemann J.D.: The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012; 8: 602-612
- [12] Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G., Miceli G., Sangari D., Morgante S., Visalli E., Bagnato G.: Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*, 2013; 8: e66991
- [13] Baeke F., Korf H., Overbergh L., van Etten E., Verstuyf A., Gysemans C., Mathieu C.: Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 121: 221-227
- [14] Baeke F., Korf H., Overbergh L., Verstuyf A., Thorrez L., Van Lommel L., Waer M., Schuit F., Gysemans C., Mathieu C.: The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J. Immunol.*; 2011; 186: 132-142
- [15] Baraut J., Michel L., Verrecchia F., Farge D.: Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 2010; 10: 65-73
- [16] Becher B., Pantelyushin S.: Hiding under the skin: Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells go under the skin? *Nat. Med.*, 2012; 18: 1748-1750
- [17] Berger A.: Th1 and Th2 responses: what are they? *Br. Med. J.*, 2000; 321: 424
- [18] Bikle D.D.: Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 347: 80-89
- [19] Birlea S.A., Costin G.E., Norris D.A.: Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr. Drug Targets*, 2008; 9: 345-359
- [20] Bogaczewicz J., Sysa-Jędrzejowska A., Arkuszewska C., Hawro T., Ząbek T., Karczmarewicz E., Lorenc R.S., Płudowski P., Woźniacka A.: Potrzeba suplementacji witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia*, 2008; 46: 223-229
- [21] Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G., Dakovska L., Kovacheva R.: The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.*, 2003; 57: 258-261

- [22] Borzutzky A., Fried A., Chou J., Bonilla F.A., Kim S., Dedeoglu F.: NOD2-associated diseases: Bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin. Immunol.*, 2010; 134: 251-261
- [23] Bowcock A.M., Shannon W., Du F., Duncan J., Cao K., Aftergut K., Catier J., Fernandez-Vina M.A., Menter A.: Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from large-scale gene expression studies. *Hum. Mol. Genet.*, 2001; 10: 1793-1805
- [24] Boyan B.D., Wong K.L., Fang M., Schwartz Z.: $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007; 103: 467-472
- [25] Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles D.W.: 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.*, 2003; 343: 139-143
- [26] Bryl E., Witkowski J.M.: Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów. *Forum Med. Rodz.*, 2008; 2: 196-207
- [27] Buczkowski K., Chlabicz S., Dytfield J., Horst-Sikorska W., Jarczyński A., Kardas P., Marcinkowska M., Siebert J., Tałałał M.: Wytyczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D. *Forum Med. Rodz.*, 2013; 7: 55-58
- [28] Chen J., Olivares-Navarrete R., Wang Y., Herman T.R., Boyan B.D., Schwartz Z.: Protein-disulfide isomerase-associated 3 (Pdia3) mediates the membrane response to 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in osteoblasts. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 37041-37050
- [29] Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E.: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.*, 2007; 179: 1634-1647
- [30] Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J.: Vitamin D: metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2010; 39: 243-253
- [31] Cippitelli M., Santoni A.: Vitamin D_3 : a transcriptional modulator of the interferon-g gene. *Eur. J. Immunol.*, 1998; 28: 3017-3030
- [32] Cipriani P., Di Benedetto P., Ruscitti P., Campese A.F., Liakouli V., Carubbi F., Pantano I., Berardicurt O., Screpanti I., Giacomelli R.: Impaired endothelium-mesenchymal stem cells cross-talk in systemic sclerosis: a link between vascular and fibrotic features. *Arthritis Res. Ther.*, 2014; 16: 442
- [33] Cooles F.A., Isaacs J.D., Anderson A.E.: Treg cells in rheumatoid arthritis: an update. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2013; 15: 352
- [34] Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M., Stevens H., Burren O.S., Wallace C., Greissl C., Ramos-Lopez E., Hyppönen E., Dunger D.B., Spector T.D., Ouweland W.H., Wang T.J., Badenhop K., Todd J.A.: Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*, 2011; 60: 1624-1631
- [35] Correale J., Ysraelit M.C., Gaitán M.I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 132: 1146-1160
- [36] Craig S.M., Yu F., Curtis J.R., Alarcón G.S., Conn D.L., Jonas B., Callahan L.F., Smith E.A., Moreland L.W., Bridges S.L.Jr., Mikuls T.R.: Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 275-281
- [37] D'Ambrosio D., Cippitelli M., Cocciolo M.G., Mazzeo D., Di Lucia P., Lang R., Sinigaglia F., Panina-Bordignon P.: Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D_3 . Involvement of NF- κB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 252-262
- [38] DeLuca H.F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80 (Suppl. 1): 1689S-1696S
- [39] Dwivedi M., Laddha N.C., Arora P., Marfatia Y.S., Begum R.: Decreased regulatory T-cells and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ratio correlate with disease onset and progression in patients with generalized vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2013; 26: 586-591
- [40] El-Komy M.H., Samir N., Shaker O.G.: Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014; 28: 859-863
- [41] El-Moaty Zaher H.A., El-Komy M.H., Hegazy R.A., El Khashab M.H., Ahmed H.H.: Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013; 69: 840-842
- [42] Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J.: Distribution of the vitamin D receptor and 1α -hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.*, 2005; 29: 21-30
- [43] Farraye F.A., Nimitphong H., Stucchi A., Dendrinis K., Boulanger A.B., Vijjeswarapu A., Tanenbaum A., Biancuzzo R., Chen T.C., Holick M.F.: Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011; 17: 2116-2121
- [44] Feng X., Lv C., Wang F., Gan K., Zhang M., Tan W.: Modulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on IL1 β -induced RANKL, OPG, TNF α , and IL-6 expression in human rheumatoid synovioocyte MH7A. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 160123
- [45] Garg M., Lubel J.S., Sparrow M.P., Holt S.G., Gibson P.R.: Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease – established concepts and future directions. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 36: 324-344
- [46] Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., Farina S., Beltrami G., Peris K., Girolomoni G.: Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2012; 166: 505-510
- [47] Grazio S., Naglič Đ.B., Anić B., Grubišić F., Bobek D., Bakula M., Kavanagh H.S., Kuna A.T., Cvijetić S.: Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am. J. Med. Sci.*, 2015; 349: 46-49
- [48] Gregori S., Giarratana N., Smirollo S., Uskokovic M., Adorini L.: A $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2002; 51: 1367-1374
- [49] Griffin M.D., Lutz W., Phan V.A., Bachman L.A., McKean D.J., Kumar R.: Dendritic cell modulation by $1\alpha,25$ dihydroxyvitamin D_3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 6800-6805
- [50] Gullick N.J., Evans H.G., Church L.D., Jayaraj D.M., Filer A., Kirkham B.W., Taams L.S.: Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS One*, 2010; 5: e12516
- [51] Hansen K.E., Bartels C.M., Gangnon R.E., Jones A.N., Gogineni J.: An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 2014; 20: 112-114
- [52] Harandi A.A., Harandi A.A., Pakdaman H., Sahraian M.: Vitamin D and multiple sclerosis. *Iran. J. Neurol.*, 2014; 13: 1-6
- [53] Hewison M.: Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010; 321: 103-111
- [54] Hossani-Madani A.R., Halder R.M.: Topical treatment and combination approaches for vitiligo: new insights, new developments. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2010; 145: 57-78
- [55] Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F.: Influence of vitamin D status and vitamin D_3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*, 2013; 8: e58725
- [56] Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001; 358: 1500-1503
- [57] Jasik A., Tałałał M.: Witamina D a reumatoidalne zapalenie stawów. *Postępy Nauk Med.*, 2012; 3: 237-240

- [58] Jasiuk B., Reich A.: Znaczenie apoptozy w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego. *Dermatol. Klin.*, 2005; 7: 97-100
- [59] Kaczmarczyk M., Niedźwiecka P., Deptuła W.: Charakterystyka komórek dendrytycznych. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2006; 15: 871-879
- [60] Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H., Shaftman S.R., Hollis B.W., Gilkeson G.S.: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.*, 2006; 5: 114-117
- [61] Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J., Oosting M., Steinmeyer A., Zuegel U., Joosten I., Netea M.G., van der Ven A.J.: Vitamin D₃ downregulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011; 55: 294-300
- [62] Klein S., Kretz C.C., Ruland V., Stumpf C., Haust M., Hartschuh W., Hartmann M., Enk A., Suri-Payer E., Oberle N., Krammer P.H., Kuhn A.: Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1475-1481
- [63] Kmieć P., Sworczak K.: Vitamin D deficiency in early autumn among predominantly non-elderly, urban adults in Northern Poland (54°N). *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 918-924
- [64] Kmieć P., Żmijewski M., Lizakowska-Kmieć M., Sworczak K.: Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation. *Endokrynol. Pol.*, 2015; 66: 30-38
- [65] Kmieć P., Żmijewski M., Waszak P., Sworczak K., Lizakowska-Kmieć M.: Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in Northern Poland. *Endokrynol. Pol.*, 2014; 65: 105-113
- [66] Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., Ochoa M.T., Schaubert J., Wu K., Meinken C., Kamen D.L., Wagner M., Bals R., Steinmeyer A., Zügel U. i wsp.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006; 311: 1770-1773
- [67] Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A., Tillmann H.C., Rossol-Haseroth K., Wehling M.: Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 965-1016
- [68] Marston B., Palanichamy A., Anolik J.H.: B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010; 22: 307-315
- [69] Marzano A.V., Trevisan V., Cairoli E., Eller-Vainicher C., Morelli V., Spada A., Crosti C., Chiodini I.: Vitamin D and skeletal health in autoimmune bullous skin diseases: a case control study. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2015; 10: 8
- [70] Mason R.S., Sequeira V.B., Dixon K.M., Gordon-Thomson C., Pobre K., Dilley A., Mizwicki M.T., Norman A.W., Feldman D., Halliday G.M., Reeve V.E.: Photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010; 121: 164-168
- [71] Melo M.N., Ferre R., Castanho M.A.: Antimicrobial peptides: linking partition, activity and high membrane-bound concentrations. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009; 7: 245-250
- [72] Monticciolo O.A., Brenol J.C., Chies J.A., Longo M.G., Rucatti G.G., Scalco R., Xavier R.M.: The role of Bsm1 and Fok1 vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2012; 21: 43-52
- [73] Moretti S., Fabbri P., Baroni G., Berti S., Bani D., Berti E., Nassini R., Lotti T., Massi D.: Keratinocyte dysfunction in vitiligo epidermis: cytokine microenvironment and correlation to keratinocyte apoptosis. *Histol. Histopathol.*, 2009; 24: 849-857
- [74] Morizane S., Gallo R.L.: Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.*, 2012; 39: 225-230
- [75] Mostafa W.Z., Hegazy R.A.: Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: a review. *J. Adv. Res.*, 2015; 6: 793-804
- [76] Mostowska A., Lianeri M., Wudarski M., Olesińska M., Jagodziński P.P.: Vitamin D receptor gene Bsm1, Fok1, Apa1 and Taq1 polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Mol. Biol. Rep.*, 2013; 40: 803-810
- [77] Mouli V.P., Ananthkrishnan A.N.: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 39: 125-136
- [78] Niedźwiecka-Rystwejt P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Alergia Astma Immunol.*, 2010; 15: 35-41
- [79] Niedźwiecka-Rystwejt P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Charakterystyka subpopulacji limfocytów T. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 371-379
- [80] Ohta M., Okabe T., Ozawa K., Urabe A., Takaku F.: 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) stimulates proliferation of human circulating monocytes *in vitro*. *FEBS Lett.*, 1985; 185: 9-13
- [81] 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
- [82] Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y.: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008; 28: 454-467
- [83] Penna G., Adorini L.: 1 α ,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
- [84] Piantoni S., Andreoli L., Scarsi M., Zanola A., Dall'Arfa F., Pizzorni C., Cutolo M., Airò P., Tincani A.: Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*, 2015; 24: 490-498
- [85] Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Decsi T., Dobrzańska A., Franek E., Gluszek P., Grant W.B., Holick M.F., Yankovskaya L., Konstantynowicz J. i wsp.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.*, 2013; 64: 319-327
- [86] Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemona H.: Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 389-394
- [87] Ponsonby A.L., Pezic A., Ellis J., Morley R., Cameron F., Carlin J., Dwyer T.: Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 2008; 168: 358-365
- [88] Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C.: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*, 1983; 221: 1181-1183
- [89] Quinn J.M., Neale S., Fujikawa Y., McGee J.O., Athanasou N.A.: Human osteoclast formation from blood monocytes, peritoneal macrophages, and bone marrow cells. *Calcif. Tissue Int.*, 1998; 62: 527-531
- [90] Raczkiewicz A., Kisiel B., Kulig M., Țustochowicz W.: Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015; 21: 126-130
- [91] Ramagopalan S.V., Handel A.E., Giovannoni G., Rutherford Siegel S., Ebers G.C., Chaplin G.: Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology*, 2011; 76: 1410-1414
- [92] Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F.: Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.*, 2002; 4: 361-372
- [93] Roberson E.D., Bowcock A.M.: Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.*, 2010; 26: 415-423

- [94] Romagnani S.: Th1/Th2 cells. *Inflamm. Bowel Dis.*, 1999; 5: 285-294
- [95] Romańska-Gocka K.: Farmakoterapia łuszczycy. *Farm. Pol.*, 2009, 65: 647-654
- [96] Sehrawat M., Arora T.C., Chauhan A., Kar H.K., Poonia A., Jairath V.: Correlation of vitamin D levels with pigmentation in vitiligo patients treated with NB-UVB therapy. *ISRN Dermatol.*, 2014; 2014: 493213
- [97] Sen D., Ranganathan P.: Vitamin D in rheumatoid arthritis: placebo or placebo? *Discov. Med.*, 2012; 14: 311-319
- [98] Skaaby T., Husemoen L.L., Thuesen B.H., Linneberg A.: Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*, 2015; 50: 231-238
- [99] Slobodin G., Ahmad M.S., Rosner I., Peri R., Rozenbaum M., Kessel A., Toubi E., Odeh M.: Regulatory T cells (CD4⁺CD25^{bright}FoxP3⁺) expansion in systemic sclerosis correlates with disease activity and severity. *Cell. Immunol.*, 2010; 261: 77-80
- [100] Sloka S., Silva C., Wang J., Yong V.W.: Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J. Neuroinflammation*, 2011; 8: 56-66
- [101] Souto M., Coelho A., Guo C., Mendonça L., Argolo S., Papi J., Farias M.: Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*, 2011; 20: 1019-1026
- [102] Stasiołek M., Mycko M., Selmaj K.: Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2005; 1: 92-98
- [103] Stassi G., De Maria R.: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 2: 195-204
- [104] Suda T., Ueno Y., Fujii K., Shinki T.: Vitamin D and bone. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 259-266
- [105] Tang J., Zhou R., Luger D., Zhu W., Silver P.B., Grajewski R.S., Su S.B., Chan C.C., Adorini L., Caspi R.R.: Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4624-4632
- [106] Terao M., Yang L., Matsumura S., Yutani M., Murota H., Katayama I.: A vitamin D analog inhibits Th2 cytokine- and TGFβ-induced periostin production in fibroblasts: a potential role for vitamin D in skin sclerosis. *Dermatoendocrinol.*, 2015; 7: e1010983
- [107] Tetlow L.C., Smith S.J., Mawer E.B., Woolley D.E.: Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999; 58: 118-121
- [108] Torkildsen O., Grytten N., Aarseth J., Myhr K.M., Kampman M.T.: Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol. Scand.*, 2012; 126 (Suppl. 195): 58-62
- [109] Trembleau S., Penna G., Bosi E., Mortara A., Gately M.K., Adorini L.: Interleukin 12 administration induces T helper type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. *J. Exp. Med.*, 1995; 181: 817-821
- [110] Ulitsky A., Ananthakrishnan A.N., Naik A., Skaros S., Zadivnova Y., Binion D.G., Issa M.: Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2011; 35: 308-316
- [111] Vacca A., Cormier C., Mathieu A., Kahan A., Allanore Y.: Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011; 29: 1024-1031
- [112] Van Amerongen B.M., Dijkstra C.D., Lips P., Polman C.H.: Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2004; 58: 1095-1109
- [113] Wang L., Wang Z.T., Hu J.J., Fan R., Zhou J., Zhong J.: Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.*, 2014; 13: 2598-2610
- [114] Wang T.T., Dabbas B., Laperriere D., Bitton A.J., Soualhine H., Tavera-Mendoza L.E., Dionne S., Servant M.J., Bitton A., Seidman E.G., Mader S., Behr M.A., White J.H.: Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin β2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 2227-2231
- [115] Wu J., Zhou M., Wan Y., Xu A.: CD8⁺ T cells from vitiligo perilesional margins induce autologous melanocyte apoptosis. *Mol. Med. Rep.*, 2013; 7: 237-241
- [116] Yang L., Wei Y., Sun Y., Shi W., Yang J., Zhu L., Li M.: Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo. *Acta Derm. Venereol.*, 2015; 95: 664-670
- [117] Yap K.S., Northcott M., Hoi A.B., Morand E.F., Nikpour M.: Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci. Med.*, 2015; 2: e000064
- [118] Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M.: Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 888-894
- [119] Zerr P., Vollath S., Palumbo-Zerr K., Tomcik M., Huang J., Distler A., Beyer C., Dees C., Gela K., Distler O., Schett G., Distler J.H.: Vitamin D receptor regulates TGF-β signalling in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; 74: e20
- [120] Zhukouskaya V.V., Eller-Vainicher C., Shepelkevich A.P., Dydyshko Y., Cairolì E., Chiodini I.: Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice. *J. Endocrinol. Invest.*, 2015; 38: 941-950

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.