

RODZAJEWSKA, Anna and KURYŁO, Weronika. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: a review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;32(1):156-171. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.32.01.012>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44907>  
<https://zenodo.org/record/8202468>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 04.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 31.07.2023. Published: 08.08.2023.

## The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: a review

Autorzy: Anna Rodzajewska<sup>1</sup>, Weronika Kuryło<sup>2</sup>

1. Student Research Group at the Department of Clinical Genetics, Medical University of Lublin, 11 Radziwiłowska Str., 20-080 Lublin, Poland
2. Students' Scientific Association, Independent Laboratory of Cancer Diagnostics and Immunology, Medical University of Lublin, Chodźki 1, 20-093 Lublin, Poland

ORCID ID:

Anna Rodzajewska: [arodzajewska@gmail.com](mailto:arodzajewska@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6204-770X>

Weronika Kuryło: [weronika.kurylo@vp.pl](mailto:weronika.kurylo@vp.pl), <https://orcid.org/0000-0003-0992-1343>

Key words: multiple sclerosis; vitamin D; multiple sclerosis prevention; vitamin D deficiency.

### Abstract:

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, multifocal, inflammatory disease of the central nervous system (CNS) with an autoimmune basis. There is a strong correlation between vitamin D deficiency and the onset of multiple sclerosis and a more severe course of the disease and more severe comorbid symptoms. Many studies have investigated vitamin D supplementation to compensate for low 25(OH)D levels in MS patients.

**Methods of research:** A literature review was conducted based on PubMed, Google Scholar database. Articles were researched using following keywords: multiple sclerosis; vitamin D; multiple sclerosis prevention; vitamin D deficiency.

**The results:** The results of these studies have provided important information on the safety and efficacy of vitamin D therapy in MS. Dietary vitamin D supplementation can therefore

serve as a prevention of MS and as an adjunct to traditional MS therapy. However, it is important to emphasize the need to assess the risks and benefits individually for each patient.

### **Abstrakt:**

**Wprowadzenie:** Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, wieloogniskową, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym. Istnieje silna korelacja między niedoborem witaminy D a wystąpieniem stwardnienia rozsianego i cięższym przebiegiem choroby oraz bardziej nasilonymi objawami współistniejącymi. Wiele badań dotyczyło suplementacji witaminy D w celu wyrównania niskiego poziomu 25(OH)D u chorych z MS.

**Metodyka:** Przegląd literatury został przeprowadzony w oparciu o bazy danych: PubMed, Google Scholar. Artykuły badano przy użyciu następujących słów kluczowych: stwardnienie rozsiane; witamina D; zapobieganie stwardnieniu rozsianemu; niedobór witaminy D.

**Wyniki:** Wyniki tych badań dostarczyły istotnych informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności terapii witaminą D w MS. Suplementacja diety witaminą D może zatem służyć jako profilaktyka SM oraz uzupełnienie tradycyjnej terapii SM. Należy jednak podkreślić konieczność indywidualnej oceny ryzyka i korzyści dla każdej osoby chorej.

### **Wprowadzenie:**

Stwardnienie rozsiane Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, wieloogniskową, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym, najczęściej przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, w której dochodzi do demielinizacji, utraty aksonów i oligodendrocytów [1]. Przyczyna inicjacji odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nerwowym jest niejasna, jednak w patogenezie choroby znaczną rolę odgrywają komórki odporności nabytej: limfocyty T pomocnicze (CD4+), limfocyty T cytotoksyczne (CD8+) oraz, wraz z postępem choroby, limfocyty B i komórki plazmatyczne. W związku z aktywacją komórek układu odpornościowego dochodzi do wydzielania cytokin prozapalnych oraz rekrutacji kolejnych komórek, przez co powstają okołonaczyniowe nacieki komórkowe. Nasilenie procesu zapalnego doprowadza do zniszczenia bariery krew-mózg (BBB) i migracji limfocytów T do OUN. W ośrodkowym układzie nerwowym powstają ogniska demielinizacyjne, tzw. „plaki”, w których aktywowany mikroglej i makrofagi pochłaniają szczątki mielinowe. Aksony

pozbawione osłonki mielinowej łatwiej ulegają uszkodzeniu i dochodzi do ich neurodegeneracji. W przebiegu choroby ma miejsce również wtórny przerost astrogleju. Rozwój tkanki limfatycznej w przedziałach tkanki łącznej mózgu odpowiada za utrzymujący się stan zapalny i dalszy postęp choroby [2]. Spontanicznie może dochodzić do częściowej remielinizacji „plaków”, co sprzyja przywróceniu przewodnictwa nerwowego oraz reorganizacji aktywności funkcjonalnej regionów korowych, a to z kolei kompensuje utratę neuronów [3]. W zależności od lokalizacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, chorzy prezentują różne objawy kliniczne. U około 80% chorych występują objawy nieswoiste, takie jak: uczucie zmęczenia i osłabienia, niewielkie upośledzenie funkcji poznawczych i czynności seksualnych. Częstymi manifestacjami stwardnienia rozсіяnego jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego i wynikająca z niego utrata widzenia, zaburzenia czucia (parestezje, przeczulica, niedoczulica), osłabienie kończyn i zaburzenia chodu, utrata kontroli nad pęcherzem moczowym, niedowład spastyczny i ataksja [1, 4]. Charakterystycznym symptomem stwardnienia rozсіяnego jest objaw Lhermitte'a (przy przygięciu głowy do klatki piersiowej chory odczuwa „prąd elektryczny” przebiegający wzdłuż kręgosłupa) oraz zjawisko Uhthoffa (wysiłek fizyczny i wzrost temperatury powodują pogorszenie objawów) [6].

Diagnoza stwardnienia rozсіяnego jest stawiana w oparciu o kryteria MacDonalda [1]. W 1996 roku Amerykańskie Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozсіяnego (NMSS) zaproponowało 4 fenotypy stwardnienia rozсіяnego:

- Rzutowo-remisyjne stwardnienie rozсіяne (RRMS),
- Pierwotnie postępujące stwardnienie rozсіяne (PPMS),
- Wtórnie postępujące stwardnienie rozсіяne (SPMS),
- Postępująco-nawracające stwardnienie rozсіяne,

przy czym zdiagnozowany fenotyp, wraz z przebiegiem choroby, może ulec zmianie. U około 85% na początku występuje rzutowo-remisyjne stwardnienie rozсіяne, które zwykle po 10 – 20 latach choroby u 80% chorych zmienia się we wtórnie postępujące stwardnienie rozсіяne. U około 15% chorych występuje pierwotnie postępujące stwardnienie rozсіяne. [1, 4, 6] Obecnie stwardnienie rozсіяne jest chorobą nieuleczalną. Celem stosowanych leków jest opóźnienie postępu choroby oraz ograniczenie oznak jej aktywności poprzez leczenie ostrych nawrotów i objawów klinicznych oraz zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby [4, 6]. W terapii stwardnienia rozсіяnego stosuje się preparaty interferonu  $\beta$ , octan

glatirameru, fingolimod, fumaran dimetylu, teriflunomid oraz przeciwciała monoklonalne: natalizumab, alemtuzumab, daclizumab i ocrelizumab [4]. Na rozwój stwardnienia rozsianego mają wpływ predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe. Badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS/Genome-Wide Association Study) pozwoliło zidentyfikować ponad 200 wariantów różnych genów, które zwiększają ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego [4]. Wykazano, że nosiciele allelu HLA-DRB1 (6p21.3) są około trzy razy bardziej narażeni na rozwój choroby [3]. Wśród czynników środowiskowych wpływających na rozwój stwardnienia rozsianego wymienia się: infekcje wirusowe – zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) oraz ludzkim herpeswirusem typu 6 (HHV-6), palenie tytoniu, niedobór witaminy D oraz otyłość i znaczna odległość od równika we wczesnym dzieciństwie, co może również wiązać się z niedoborem witaminy D [1, 3, 6]. Wykazano, że czynniki środowiskowe zwiększają ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego przy współwystępowaniu predyspozycji genetycznych [3]. Stwardnienie rozsiane jest chorobą dotykającą osoby młode i zwykle rozpoczyna się między 20 a 40 rokiem życia [5]. Częściej występuje u kobiet. Szacuje się, że na stwardnienie rozsiane choruje około 2,3 miliona ludzi, jednak ze względu na brak danych z niektórych rejonów świata, liczba chorych może być większa [6]. W większości obszarów na świecie wraz ze wzrostem odległości od równika wzrasta ryzyko zapadalności na stwardnienie rozsiane. Stwardnienie rozsiane jest powszechne wśród narodowości zamieszkujących północ Europy. Jednak jeśli we wczesnym dzieciństwie te osoby emigrują z rejonów wysokiego ryzyka do regionów z niższym ryzykiem rozwoju choroby, ryzyko zachorowalności na stwardnienie rozsiane zmniejszy się [3]. Choroba jest główną przyczyną występowania niepełnosprawności wśród osób młodych, pociąga za sobą wykluczenie społeczne spowodowane objawami neurologicznymi i duże obciążenie ekonomiczne dla budżetu państwa oraz skraca przewidywaną długość życia, w porównaniu do zdrowej populacji, o 7 – 14 lat [1, 5, 12]. Należy położyć nacisk na profilaktykę stwardnienia rozsianego i zmianę stylu życia umożliwiającą zmniejszenie wpływu modyfikowalnych czynników ryzyka takich jak palenie tytoniu, otyłość we wczesnym dzieciństwie czy niedobór witaminy D.

## **Witamina D**

Witamina D jest hormonem steroidowym. Głównym źródłem witaminy D w organizmie człowieka jest jej produkcja w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV - B). Powstały w ten sposób cholekalcyferol (nieaktywna forma witaminy D<sub>3</sub>) jest następnie wchłaniany do krwi. Zamieszkanie w

rejonach oddalonych od równika zmniejsza dostępność promieniowania UV o wymaganej długości fali do konwersji 7-dehydrocholesterolu zgromadzonego w skórze. Z tego powodu stężenie witaminy D u osób przebywających w klimacie umiarkowanym jest najniższe pod koniec zimy. Przy niewystarczającej ekspozycji na światło słoneczne należy uzupełniać niedobór witaminy D wraz z pożywieniem np. poprzez spożywanie żywności wzbogaconej w witaminę D (witamina ta występuje naturalnie w małej ilości produktów spożywczych), tłustych ryb oraz tranu (oleju z wątroby ryb dorszowatych) lub suplementów diety [7, 8]. Zarówno witamina D syntezowana w skórze, jak i witamina D pozyskiwana z pożywienia, wymaga dwóch hydroksylacji [7]. Pierwsza hydroksylacja zachodzi w wątrobie – w jej wyniku z cholekalcyferolu powstaje kalcydiol – 25(OH)D. Druga hydroksylacja ma miejsce w nerkach, jej efektem jest powstanie aktywnego metabolitu, kalcytriolu – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [9]. W celach diagnostycznych można oznaczyć stężenie kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy. Najczęściej wykonuje się oznaczenie stężenia kalcydiolu, którego referencyjna wartość wynosi ponad 80 nmol/l (32 ng/ml) [10], przy czym stężenie co najmniej 50 nmol/l pokrywa potrzeby 97,5% populacji [9]. Stężenie 25(OH)D poniżej 30 nmol/l wskazuje na niedobór witaminy D [9]. Produkty spożywcze pokrywają 5 – 10% dziennego zapotrzebowania na witaminę D, pozostałe 90 – 95% zapotrzebowania musi zostać pokryte przez skórą produkcją witaminy D lub przyjmowane suplementy. Zakłada się w przybliżeniu, że każde 100 IU witaminy D przyjmowanej doustnie zwiększa stężenie 25(OH)D w surowicy o około 2,5 nmol/l [10], przy czym należy zwrócić uwagę na indywidualną reakcję osobniczą, ponieważ na stężenie 25(OH)D w surowicy może wpływać efektywność wchłaniania jelitowego czy skład spożywanego posiłku [11]. W zależności od wieku, zalecana dzienna dawka witaminy D jest różna i wynosi 200 IU/24h dla dzieci i dorosłych do 50 roku życia, 400 IU/24h od 50 do 70 roku życia oraz 600 IU/24h po 70 roku życia, co jest związane ze zmniejszoną wydajnością skórnej produkcji witaminy D w starszym wieku [10]. Jedną z funkcji witaminy D jest regulacja homeostazy wapnia poprzez zwiększanie absorpcji wapnia w jelitach, zwiększanie reabsorpcji wapnia w dystalnych kanalikach nerkowych oraz mobilizację wapnia i fosforanów z kości w stanie hipokalcemii [10]. Poza regulacją stężenia wapnia we krwi, kalcytriol bierze udział w regulacji transkrypcji genów. Aktywna forma witaminy D wiąże się z receptorem jądrowym witaminy D (VDR) i doprowadza do jego heterodimeryzacji z receptorem RXR, co ostatecznie umożliwia połączenie heterodimeru z promotorami genów zależnych od witaminy D. Dzięki temu komórki mogą prawidłowo reagować na odbierane sygnały i w odpowiedzi na nie produkować wymagane białka [13]. Receptor VDR występuje na większości komórek układu odpornościowego, przez co

witamina D odgrywa również rolę w modulacji odpowiedzi immunologicznej [14]. Niedobór witaminy D, a przez to zaburzenie jej funkcji immunomodulujących, może zwiększać ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego.

### **Dyskusja:**

Wpływ witaminy D na stwardnienie rozsiane: metaanaliza przeprowadzona przez Simpsona i wsp. wykazała wyraźny gradient równoleżnikowy w częstości występowania stwardnienia rozsianego (SM). Autorzy stwierdzili istotny dodatni związek między chorobowością standaryzowaną względem wieku, a szerokością geograficzną, który zmniejszał się na dużych szerokościach geograficznych. Wyjątki od tego gradientu w regionie Włoch i północnej Skandynawii są prawdopodobnie wynikiem różnic genetycznych i behawioralno-kulturowych. Utrzymywanie się dodatniego gradientu w Europie (po skorygowaniu częstości występowania alleli HLA-DRB1) zdecydowanie przemawia za rolą czynników środowiskowych, które różnią się w zależności od szerokości geograficznej. Najbardziej znane z nich to promieniowanie ultrafioletowe (UVR)/witamina D [15]. Ponieważ niedobór witaminy D jest chorobą endemiczną na całym świecie, potencjalny wpływ suplementacji witaminy D na zachorowalność na SM jest bardzo duży. Hipoteza, że odpowiednia suplementacja witaminą D jako silnego immunomodulatora może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego (SM) została pierwotnie zaproponowana w celu wyjaśnienia geograficznego rozmieszczenia SM, ale dopiero w ostatnich latach zbadano związek między różnymi wskaźnikami zawartości witaminy D (np. ekspozycją na słońce, źródłami pokarmowymi i stężeniem 25- hydroksywitaminy D w surowicy) a ryzykiem rozwoju SM [16]. Wyniki tych badań przemawiają za ochronnym działaniem witaminy D, ale pozostaje wiele niejasności i pytań bez odpowiedzi, w tym dotyczących tego, w jaki sposób witamina D wywiera efekt ochronny, jak warianty genetyczne modyfikują ten efekt i czy witamina D może wpływać na przebieg progresji MS. Badania asocjacyjne obejmujące cały genom wykazują, że niektóre allele ryzyka MS są zlokalizowane w genach kodujących enzymy związane z metabolizmem witaminy D lub w ich pobliżu [17]. Istotnie, pacjenci z MS mają zwykle tło genetyczne związane z niższym poziomem 25(OH)D [18], a niski poziom 25(OH)D jest z kolei związany z wyższym ryzykiem aktywności choroby MS [19-21]. Polimorfizmy genetyczne pojedynczego nukleotydu (single-nucleotide polymorphisms -SNP) związane z witaminą D powodują większe ryzyko zachorowania na SM oraz wpływają na odpowiedź serologiczną dużymi dawkami witaminy D w MS [22]. Witamina D ma działanie immunoregulacyjne i potencjał

terapeutyczny w MS, zwiększając produkcję cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 [23]. Hashemi i wsp. wykazali, że wystarczające stężenie witaminy D3 w surowicy może nie tylko zwiększyć produkcję IL-10, która ma działanie przeciwzapalne, ale także zmniejszyć stężenie IL-17A i IL-6, które mają działanie prozapalne [24]. Behrens i wsp. wykazali, że poziom DBP (ang. Vitamin D Binding Protein, białko wiążące witaminę D), nie różnił się pomiędzy zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, a pacjentami z SM, ale obliczony poziom 25 (OH) witaminy D był niższy u pacjentów z SM [25]. W podwójnie ślepych, jednoośrodkowym badaniu pilotażowym, 40 pacjentów z nawracająco-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zostało poddanych randomizacji do otrzymywania 10 400 IU lub 800 IU cholekalcyferolu codziennie przez 6 miesięcy. Oceny dokonywano na początku oraz po 3 i 6 miesiącach. Średni wzrost poziomu 25- hydroksywitaminy D od wizyty wyjściowej do wizyty końcowej był większy w grupie otrzymującej duże dawki niż w grupie otrzymującej małe dawki. Działania niepożądane były niewielkie i nie różniły się między dwiema grupami. Wystąpiły dwa nawroty choroby, po jednym w każdym ramieniu leczenia. Badanie to dostarcza dowodów klasy I, że suplementacja cholekalcyferolem w dawce 10 400 IU dziennie jest bezpieczna i dobrze tolerowana u pacjentów z SM oraz że wykazuje in vivo plejotropowe działanie immunomodulacyjne, obejmujące zmniejszenie produkcji interleukiny-17 przez limfocyty T CD4(+), a także zmniejszenie odsetka limfocytów T pamięci efektorowej CD4(+) przy jednoczesnym wzroście limfocytów T pamięci centralnej CD4(+) i limfocytów T naiwnych CD4(+). Efektów tych nie zaobserwowano w grupie otrzymującej niskie dawki [26]. Badanie oparte na próbie klinicznej BENEFIT (Betaferon/Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment), która zakończyła się 11-letnią oceną (BENEFIT-11), wykazało, że wyższe stężenie witaminy D w surowicy korelowało z lepszymi wynikami poznawczymi u pacjentów z MS [27]. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo doustnej suplementacji dużymi dawkami witaminy D3 w czasie ciąży, to w jednoośrodkowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy I/II grupa 15 ciężarnych kobiet z potwierdzonym SM i niskim poziomem 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w surowicy została losowo podzielona na część do otrzymywania 50 000 IU/tydzień witaminy D3 i na część do rutynowej opieki od 12 do 16 tygodnia ciąży do porodu. Autorzy donoszą, iż włączenie suplementacji dużymi dawkami witaminy D3 miało istotny wpływ na zwiększenie stężenia 25(OH)D w surowicy oraz mniejszą liczbę nawrotów choroby w czasie ciąży i w ciągu 6 miesięcy po porodzie. Ponadto średni wynik w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale, Rozszerzona Skala Niepełności) nie zmienił się w tym czasie, podczas gdy w grupie nieotrzymującej

suplementów średni wynik w skali EDSS wzrósł. Nie wystąpiły przy tym żadne istotne zdarzenia niepożądane [28]. Zostały przeprowadzone również badania, w których oceniano związek między stężeniem witaminy D w ciąży a ryzykiem wystąpienia stwardnienia rozsianego (SM) u potomstwa. Wykazały one, że prawidłowe stężenie witaminy D w czasie ciąży może chronić przed rozwojem stwardnienia rozsianego u potomstwa w późniejszym okresie życia. Niedobór witaminy D u matki (poziom 25[OH]D <12,02 ng/mL) we wczesnym okresie ciąży był związany z prawie 2-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia SM u potomstwa w porównaniu z kobietami, które nie miały niedoboru 25(OH)D [29]. W prowadzonym przez 2 lata podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu równoległym w grupach o nazwie CHOLINE (Cholecalciferol in Relapsing-Remitting MS: A Randomized Clinical Trial) włączono 129 pacjentów z RRMS (Relapsing-remitting MS), u których kryteriami włączenia było niskie stężenie 25(OH)D w surowicy (< 75 nM) oraz leczenie IFN-β-1a. Wszystkie parametry skuteczności przemawiały na korzyść cholekalcyferolu. W tym badaniu u pacjentów, którzy otrzymywali doustnie 100 000 IU cholekalcyferolu co drugi tydzień przez 96 tygodni, stwierdzono zmniejszenie ARR (Annualized Relapse Rate), mniejszą liczbę nowych hipointensywnych zmian T1-zależnych, mniejszą objętość hipointensywnych zmian T1-zależnych oraz mniejszą progresję EDSS. Na podstawie powyższych wyników autorzy ci zasugerowali potencjalne działanie terapeutyczne cholekalcyferolu u pacjentów z RRMS, którzy byli leczeni IFN-β-1a i prezentowali pierwotnie niskie stężenie 25(OH)D w surowicy [30]. Analogicznie do CHOLINE, przeprowadzono badanie SOLAR, obserwując 232 pacjentów z RRMS z niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy (w tym przypadku < 150 nM), którzy również byli leczeni IFN-β-1a. W badaniu II fazy, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo wykazano, że doustne leczenie cholekalcyferolem w dawce 14 000 IU/d przez 48 tygodni chroniło pacjentów przed rozwojem nowych zmian w obrazie MRI [31]. Wysoka dawka witaminy D3 jako dodatek do IFN-β-1a nie przyniosła jednak korzyści w postaci różnicy w stężeniu krążących łańcuchów lekkich neurofilamentu, które są biomarkerem aktywności choroby w RRMS [32]. Badanie EVIDIMS (ang. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis) miało na celu zbadanie związku między hipowitaminozą D a aktywnością choroby w kohorcie pacjentów z nawracająco-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) i klinicznie izolowanym zespołem (CIS). U 51 pacjentów z RRMS i 2 z CIS, leczonych interferonem-β-1b (IFN-β-1b) oceniono wyjściowe stężenie witaminy D w surowicy i porównano efekty prowadzonej co drugi dzień suplementacji cholekalcyferolem w wysokiej (20 400 IU) i niskiej (400 IU) dawce.



Pacjentów podzielono w oparciu o definicję niedoboru witaminy D, którą odzwierciedla poziom 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D)  $< 30$  vs.  $\geq 30$  ng/ml. Analizowano zależności pomiędzy niedoborem witaminy D a cechami klinicznymi i MRI choroby. Autorzy badania donoszą, iż wyższe stężenie 25(OH)D wiązało się z mniejszą liczbą zmian T2 i niższą punktacją w skali EDSS [33]. Nie zaobserwowano różnic między tymi dwoma sposobami leczenia w zakresie parametrów klinicznych (częstość nawrotów, progresja niepełnosprawności) i radiologicznych (rozwój zmian w obrazie T2-zależnym, rozwój zmian wzmacniających się pod wpływem kontrastu, zanik mózgu). Autorzy zasugerowali, że wyniki nie potwierdzają ani nie obalają korzyści terapeutycznych wynikających z suplementacji dużych dawek witaminy D, ale stanowią podstawę do rzetelnego oszacowania wielkości próby w przyszłych badaniach potwierdzających [34].

Witamina D a niepełnosprawność w SM: Mahmood Moosazadeh i wsp. postanowili się skupić na zbadaniu związku między poziomem 25 (OH) witaminy D a poziomem niepełnosprawności wśród pacjentów z SM w skali EDSS. Metaanaliza wykazała istotną ujemną korelację pomiędzy poziomem 25 (OH) witaminy D a niepełnosprawnością pacjentów z SM, wskazując, że niepełnosprawność zmniejsza się wraz ze wzrostem poziomu 25 (OH) witaminy D [35]. Bettencourt i wsp. wykazali, że korelacja pomiędzy witaminą D a niepełnosprawnością była silnie ujemna i istotna. W tym badaniu skorygowana zależność była istotna po wyeliminowaniu wpływu czynników zakłócających [36]. Broła i wsp. wykazali związek między witaminą D a niepełnosprawnością u obu płci w okresie letnim i zimowym [37]. Jednak tylko współczynnik korelacji wśród kobiet w okresie zimowym był istotny statystycznie. Nie można było wyodrębnić wspomnianego współczynnika wśród kobiet w lecie, a także wśród mężczyzn w obu porach roku, ponieważ podano jedynie nieistotną wartość "p". W związku z tym wyniki mogą być obarczone ryzykiem błędu systematycznego. Co więcej, Kragt oraz współpracownicy wykazali związek między witaminą D a niepełnosprawnością u obu płci, zarówno latem, jak i zimą. Stwierdzili oni, że korelacja ta wśród mężczyzn w obu porach roku była nieistotna, natomiast wśród kobiet w tych sezonach odnotowano istotny współczynnik korelacji. Należy zauważyć, że na podstawie wyników badań Broła i Kragt, płeć może odgrywać znaczącą rolę w związku między witaminą D a niepełnosprawnością [38]. Badania wykazały, że estrogeny zwiększają ekspresję receptora witaminy D, sprzyjając jej gromadzeniu i zwiększając ekspresję receptora witaminy D, co prowadzi do silniejszej odpowiedzi przeciwzapalnej u kobiet niż u mężczyzn [39]. Wpływ estrogenów na odpowiedź immunologiczną może być regulowany poprzez

profil limfocytów -Th1 lub Th2, w zależności od stężenia hormonu [39]. Luchetti i wsp., na podstawie zmian ekspresji genów i cytokin zapalnych w zmianach chorobowych w OUN u kobiet i mężczyzn, wykazali, że różnice płciowe w OUN chorych na SM mogą wpływać na patogenezę, tak że zmiany te u mężczyzn wynikają z syntezy estrogenów i ich sygnalizacji, a u kobiet z syntezy progestagenów i ich sygnalizacji. Zaproponowali oni, że udział tych czynników może prowadzić do różnic płciowych w częstości występowania i przebiegu SM [40]. Dostępne dane pozwalają postawić hipotezę o większym ochronnym działaniu terapii opartej na witaminie D u kobiet, przynajmniej w wieku płodnym, niż u mężczyzn. Konieczne są przyszłe badania w celu poszerzenia obecnej wiedzy na temat immunomodulacyjnej roli witaminy D w perspektywie płci, co otworzy drogę do bardziej spersonalizowanego podejścia terapeutycznego w chorobach autoimmunologicznych.

Witamina D a jakość życia pacjentów z SM: mimo, że tylko w nielicznych badaniach oceniano wpływ suplementacji witaminą D na zdrowie psychiczne u chorych na SM, to te, które przeprowadzono, wskazują na potencjalnie pozytywny wpływ takiej suplementacji. W szczególności należy wziąć pod uwagę wyniki prospektywnych badań opartych na interwencji [41-46], w tym wyniki badań z randomizacją w stosunku do placebo [41,42]. Przy czym suplementację stosowano przez różny czas - od 4 tygodni do 12 miesięcy, lub porównywano pacjentów, którzy stosowali suplementację witaminą D, z tymi, którzy jej nie stosowali i weryfikowano efekt suplementacji po kilku latach. Oceniane wyniki dotyczące zdrowia psychicznego obejmowały jakość życia, depresję/objawy depresyjne oraz zmęczenie jako element dodatkowy. Wszystkie badania, w których oceniano jakość życia, wskazywały na pozytywny wpływ witaminy D, natomiast badania, w których nie stwierdzono pozytywnego wpływu witaminy D, dotyczyły depresji/objawów depresyjnych.

### **Podsumowanie:**

Wyniki badań przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi, pozwalają stwierdzić, że witamina D odgrywa znaczącą rolę w stwardnieniu rozsianym. Niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SM i z większą aktywnością kliniczną (nawroty choroby, postęp niepełnosprawności) oraz aktywnością radiologiczną MRI mózgu. Suplementacja witaminą D korzystnie wpływa również na zdrowie psychiczne i jakość życia, które są obniżone u chorych na SM. Witamina D staje się obiecującą metodą zapobiegania stwardnieniu rozsianemu u osób zdrowych, natomiast u osób chorych może stanowić szansę na poprawę obecnych strategii leczenia

poprzez terapię skojarzoną z uznanymi metodami leczenia MS, ale konieczna jest ocena ryzyka i korzyści dla każdej osoby i stanu zdrowia. Dowody badań przemawiają za tym, że chorzy na SM powinni unikać niedoboru witaminy D i dążyć do uzyskania stężenia witaminy D na poziomie około 100 nmol/l lub nieco wyższym. Zaleca się regularne monitorowanie i poprawę poziomu witaminy D u pacjentów z MS w ramach programu kontroli i nadzoru nad MS. Suplementacja witaminy D u chorych na stwardnienie rozsiane okazała się być niezwykle złożonym zagadnieniem, które wymaga dalszej oceny i dodatkowych badań w celu wyjaśnienia wątpliwości takich jak zmienność odpowiedzi każdego pacjenta na ten hormon, zróżnicowanie dawek, czasu trwania leczenia oraz terapii modyfikującej przebieg choroby lub innych leków stosowanych przez pacjenta. Przyszłe badania nad wszystkimi terapiami stwardnienia rozsianego, w tym nad suplementacją witaminy D, powinny koncentrować się na dostosowaniu leczenia do potrzeb pacjenta.

#### Bibliografia:

1. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemon H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Jun 30;71(0):551-563. doi: 10.5604/01.3001.0010.3836
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*. 2007 Apr;17(2):210-218. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2018 Jan;378(2):169-180. DOI: 10.1056/nejmra1401483
5. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 Sep;8(9):a028928. DOI: 10.1101/cshperspect.a028928.
6. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine (London, England)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6- s53

7. Brustad M, Meyer HE. Vitamin D--hvord mye er nok, og er mer bedre for helsen? [Vitamin D--how much is enough, and is more better for your Health?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014 Apr 8;134(7):726-8. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.13.1513.
8. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug;54(8):1055-61. doi: 10.1002/mnfr.200900578.
9. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 24;9(9):CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3
10. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2008 Sep;3(5):1535-1541. DOI: 10.2215/cjn.01160308
11. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897
12. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):783. doi: 10.3390/nu12030783
13. Sun J, Zhang YG. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease. *Cells*. 2022 Mar;11(7):1129. DOI: 10.3390/cells11071129
14. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):438-443
15. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1132-41. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432. Epub 2011 Apr 8
16. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):599-612.
17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10;476(7359):214-9. doi: 10.1038/nature10251.

18. Rhead B., et al., Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*, 2016. 2(5): p. e97
19. Ascherio A., et al., Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3): p. 306–14
20. Fitzgerald K.C., et al., Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*, 2015. 72(12): p. 1458–65
21. Runia T.F., et al., Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(3): p. 261–6
22. Muris AH, Smolders J, Rolf L, Thewissen M, Hupperts R, Damoiseaux J; SOLARIUM study group. Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN $\beta$ ; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol*. 2016 Nov 15;300:47-56. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.018. Epub 2016 Oct 3
23. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, et al. Vitamin D binding protein and 25- hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications. *Endocr Practi*. 2017;23:605– 613
24. Hashemi R, Morshedi M, Jafarabadi MA, et al. Anti-inflammatory effects of dietary vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. *Neurol Genet*. 2018;4:e278
25. Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, et al. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23:62–67
26. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, Gocke A, Steinman L, Mowry EM, Calabresi PA. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000002316. Epub 2015 Dec 30
27. Hartung HP, Graf J, Kremer D. Long-term follow-up of multiple sclerosis studies and outcomes from early treatment of clinically isolated syndrome in the BENEFIT 11 study. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):308-316. doi: 10.1007/s00415-018-09169-w. Epub 2019 Jan 4.

28. Etemadifar M, Janghorbani M. Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iran J Neurol*. 2015 Apr 4;14(2):67-73.
29. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):515-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800.
30. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hautecoeur P, Besserve A, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Aug 6;6(5):e597. doi: 10.1212/NXI.0000000000000597. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 15;7(1)
31. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, Killestein J, Barkhof F, Beelke M, Grimaldi LME; SOLAR Study Group. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):e1906-e1916. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445. Epub 2019 Oct 8.
32. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F, Grimaldi LM, Holmoy T, et al.; SOLAR study group. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*. 2011 Dec 15;311(1- 2):44-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.04.013. Epub 2011 May 28.
33. Bäcker-Koduah P, Bellmann-Strobl J, Scheel M, Wuerfel J, Wernecke KD, Dörr J, Brandt AU, Paul F. Vitamin D and Disease Severity in Multiple Sclerosis-Baseline Data From the Randomized Controlled Trial (EVIDIMS). *Front Neurol*. 2020 Feb 25;11:129. doi: 10.3389/fneur.2020.00129.
34. Dörr J, Bäcker-Koduah P, Wernecke KD, Becker E, Hoffmann F, Faiss J, Brockmeier B, Hoffmann O, Anvari K, Wuerfel J, Piper SK, Bellmann-Strobl J, Brandt AU, Paul F. High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis - results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Jan 24;6(1):2055217320903474. doi: 10.1177/2055217320903474.

35. Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M, Nasehi MM, Shabani M, Kheradmand M, Aghaei I. Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci.* 2021 Feb 5;8(2):239-253. doi: 10.3934/Neuroscience.2021013.
36. Bettencourt A, Boleixa D, Reguengo H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients from the north of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;180:137–141
37. Broła W, Sobolewski P, Szczuchniak W, et al. Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:995–999
38. Kragt J, Van Amerongen B, Killestein J, et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 2009;15:9–15
39. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ.* 2021 Jan 12;12(1):12. doi: 10.1186/s13293-021-00358-3.
40. Luchetti S, van Eden CG, Schuurman K, et al. Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73:123–135
41. Ashtari, F.; Toghianifar, N.; Esfahani, S.H.Z.; Mansourian, M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol. Res.* 2016, 38, 888–892
42. Rolf, L.; Muris, A.-H.; Bol, Y.; Damoiseaux, J.; Smolders, J.; Hupperts, R. Vitamin D 3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. *J. Neurol. Sci.* 2017, 378, 30–35
43. Kotb, M.A.; Kamal, A.M.; Aldossary, N.M.; Bedewi, M.A. Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019, 29, 111–117
44. Beckmann, Y.; Türe, S.; Duman, S.U. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J.* 2020, 11, 65–72

45. Taylor, K.L.; Simpson, S.J.; Jelinek, G.A.; Neate, S.L.; De Livera, A.M.; Brown, C.R.; O’Kearney, E.; Marck, C.H.; Weiland, T.J. Longitudinal Associations of Modifiable Lifestyle Factors With Positive Depression-Screen Over 2.5-Years in an International Cohort of People Living With Multiple Sclerosis. *Front. Psychiatry* 2018, 9, 526
46. Simpson-Yap, S.; Jelinek, P.; Weiland, T.; Nag, N.; Neate, S.; Jelinek, G. Selfreported use of vitamin D supplements is associated with higher physical quality of life scores in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021, 49, 102760