

Potrzeba suplementacji witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Requirement of vitamin D supplementation in patients with systemic lupus erythematosus

Jarosław Bogaczewicz¹, Anna Sysa-Jędrzejowska¹, Cecylia Arkuszewska¹, Tomasz Hawro¹, Jakub Ząbek², Elżbieta Karczmarewicz³, Roman S. Lorenc³, Paweł Płudowski³, Anna Woźniacka¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

²Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologicznego im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,

kierownik Zakładu dr hab. n. biol. Jakub Ząbek

³Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,

kierownik Zakładu dr med. Paweł Płudowski

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, witamina D, cholekalcyferol, kalcydiol.

Key words: systemic lupus erythematosus, vitamin D, cholecalciferol, calcidiol.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą rozwijającą się na podłożu autoimmunizacji. U większości chorych obserwuje się nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (UV), które może zaostrezać przebieg choroby, dlatego pacjentom zaleca się fotoprotekcję.

Cel pracy: Zbadanie stężenia 25(OH)D₃ u chorych na toczeń rumieniowaty oraz ocena zależności pomiędzy jej stężeniem a aktywnością choroby, rodzajem stosowanej farmakoterapii i wybranymi czynnikami ryzyka niedoboru witaminy D.

Materiał i metody: Badaniami objęto 48 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (44 kobiety i 4 mężczyzn). Rozpoznanie ustalano na podstawie kryteriów ACR, a aktywność choroby oceniano za pomocą skali SLAM. Stężenie 25(OH)D₃ w surowicach badano zaautomatyzowaną metodą immunoelektrochemiluminescencji na platformie Elecsys 2010 (Roche Diagnostic GmbH) w systemie kontroli DEQAS.

Wyniki: Stężenie 25(OH)D₃ w surowicach chorych na toczeń rumieniowaty wynosiło średnio 11,99±7,98 ng/ml. U 47 (97,91%) osób stężenie 25(OH)D₃ w surowicy było niższe od zalecanego (<30 ng/ml), w tym u 2 (4,16%) chorych stwierdzono hipowitaminozę, a stan niedoboru/deficytu (<20 ng/ml) u 45 (93,75%). Stężenie 25(OH)D₃ w surowicy chorych na toczeń badanych w chłodnej połowie roku (od 5 października do 5 kwietnia) było istotnie niższe (p=0,009) w porównaniu ze stężeniem u pacjentów badanych w ciepłym półroczu (od 5 kwietnia do 5 października). Ponadto w okresie jesien-

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease. Most SLE patients are sensitive to ultraviolet radiation (UV), which exacerbates the course of the disease. Therefore photoprotection is recommended management in all subjects.

Aim of the study: To investigate serum concentration of 25(OH) vitamin D₃ in patients with SLE, and elucidate the association between vitamin D level and disease activity, pharmacotherapy, and selected risk factors for vitamin D deficiency.

Material and methods: 48 patients with SLE (44 females and 4 males) were examined. The diagnosis was established based on ACR criteria and disease activity was assessed with SLAM score. Serum concentration of 25(OH)D₃ was measured with automated electrochemiluminescence immunoassay platform Elecsys 2010 (Roche Diagnostic GmbH) under the DEQAS control system.

Results: Mean serum concentration of 25(OH) vitamin D₃ in SLE patients was 11.99±7.98 ng/ml. In 47 (97.91%) patients concentration of 25(OH)D₃ was lower than the recommended level (<30 ng/ml), including hypovitaminosis in 2 (4.16%), and deficiency/deficit (<20 ng/ml) in 45 (93.75%) patients. Serum 25(OH)D₃ concentrations measured during the cold period of the year (between 5th October and 5th April) were significantly decreased in comparison with those measured in the warm period (between 5th April and 5th October) (p=0.009). Furthermore, the cold period of the year was found to be a risk factor of vitamin D deficiency (<20 ng/ml)

Adres do korespondencji:

lek. Jarosław Bogaczewicz, Klinika Dermatologii i Wenerologii, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 79 81, faks +48 42 688 45 65

Praca wpłynęła: 21.05.2008 r.

no-zimowym ryzyko wystąpienia niedoboru/deficytu witaminy D było 10 razy większe w porównaniu z ryzykiem w okresie wiosenno-letnim (OR=10,14; $p<0,05$). Nie stwierdzono istotnego wpływu takich zmiennych, jak wiek, płeć, masa ciała, wzrost, BMI, II lub III fototyp skóry, czas trwania choroby, stosowanie leków przeciwmalarycznych i glikokortykosteroidów na stężenie 25(OH)D₃. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a aktywnością tocznia rumieniowatego układu ocenianą za pomocą skali SLAM.

Wnioski: Wyniki badania potwierdzają występowanie niedoboru witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy i skłaniają do opracowania skutecznych metod suplementacji.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą tkanki łącznej rozwijającą się na podłożu autoimmunizacji [1]. W przebiegu SLE u większości chorych obserwuje się nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Następstwem ekspozycji na promienie UV może być nie tylko zaostrzenie zmian skórnych, ale również pojawianie się przeciwciał anty-dsDNA i nasilenie zmian narządowych [1]. Mimo że dokładny mechanizm działania promieniowania UV w przebiegu SLE nie jest w pełni poznany, to jednak rozważany jest jego wpływ na zmianę cytoszkieletu keratynocytów, translokację antygenów wewnątrzkomórkowych oraz zapoczątkowanie procesu apoptozy. Z uwagi na fakt, że w przebiegu choroby upośledzony jest proces fagocytozy, głównie związany z defektem funkcji makrofagów, dochodzi do nagromadzenia antygenów i nadmiernej produkcji skierowanych przeciwko nim przeciwciał. Ponadto promieniowanie UV nasila aktywność limfocytów Th₂, co również stymuluje limfocyty B do produkcji przeciwciał. Zwiększona produkcja IL-10 (czynnika wzrostu limfocytów) po naświetlaniu przyczynia się do wydłużonego czasu przeżycia limfocytów B i zaostrzenia procesu chorobowego [2].

W związku z powyższym w standardach terapeutycznych zaleca się ochronę przed promieniowaniem UV. Jakkolwiek unikanie ekspozycji na światło słoneczne (fotoprotekcja) jest ważnym elementem terapii, to jednak może prowadzić do stanu niedoboru wytwarzanej w skórze pod wpływem UV witaminy D₃ (cholekalcyferolu) [3]. Wobec istotnej roli witaminy D, której działanie polega nie tylko na utrzymaniu kalcemii w wąskich granicach normy (przy współdziałaniu parathormonu i kalcytoniny), ale również na modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, wpływaniu na wzrost i różnicowanie komórek, stan jej niedoboru może niekorzystnie wpływać na wiele tkanek i narządów [4].

Badania prowadzone w ostatnich latach uwiaryściły problem występowania osteopenii i osteoporozy u chorych na SLE. Przyczyną utraty masy kostnej upatru-

(OR=10,14; $p<0,05$). No association was found between serum 25(OH) vitamin D₃ concentration and age, gender, body mass, height, BMI, II and III skin phototype, disease duration and activity, anti-malarials and glucocorticoids therapy.

Conclusions: The obtained results confirm vitamin D deficiency in SLE patients, and increase the need of effective vitamin D supplementation.

je się m.in. w ograniczeniu aktywności ruchowej, przewlekłości reakcji zapalnych i działania cytokin oraz innych mediatorów zapalenia, zmianach w nerkach, wcześniejszej menopauzie, fotoprotekcji oraz rodzaju podjętej terapii, łącznie ze stosowaniem glikokortykosteroidów (GKS) [5–8].

Celem pracy było zbadanie stężenia 25(OH) witaminy D₃ u chorych na SLE, a także ocena zależności między jej stężeniem a aktywnością choroby, rodzajem stosowanej farmakoterapii i wybranymi czynnikami ryzyka niedoboru witaminy D.

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 48 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (44 kobiety i 4 mężczyzn, w wieku od 21 do 71 lat, średnio 44,8 roku), leczonych w latach 2007 i 2008 w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego oraz Centrum Diagnostyczno-Leczniczym Chorób Skóry w Łodzi. Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody miejscowej Komisji Etycznej (Nr RNN/67/08/KE).

O wykluczeniu z badania stanowiły następujące kryteria:

- brak możliwości wyrażenia świadomej zgody,
- ciąża,
- wiek poniżej 18 lat,
- przyjmowanie leków z grupy barbituranów i doustnych antykoagulantów,
- zaburzenia wchłaniania jelitowego, przyjmowanie preparatów Ca²⁺ i witaminy D.

Rozpoznanie SLE ustalano na podstawie spełnienia kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1997 r. [9]. Czas trwania choroby wynosił średnio 8,9±7,8 roku. Aktywność choroby, oceniana za pomocą skali SLAM, wynosiła średnio 12,35±8,53 [10].

Pacjenci byli poddawani badaniu klinicznemu, wykonywano podstawowe badania laboratoryjne oraz zbierano dane ankietowe dotyczące występowania czynników ryzyka niedoboru witaminy D. Stężenie 25(OH)D₃ w po-

Tabela I. Stężenie 25(OH) witaminy D₃ w surowicy chorych na toczeń rumieniowaty układowy
Table I. Serum concentration of 25(OH) vitamin D₃ in patients with systemic lupus erythematosus

Badany parametr	N	Średnia	Mediana	Kwartyl		Odchylenie standardowe
				dolny	górnny	
25(OH) witamina D ₃ [ng/ml]	48	11,99	10,24	4,36	16,09	±7,98

branych surowicach badano zautomatyzowaną metodą immuno elektrochemiluminescencji na platformie Elexsys 2010 (Roche Diagnostic GmbH) w systemie kontroli DEQAS (*International External Quality Assessment Scheme*). Zalecane stężenie 25(OH)D₃ obejmuje przedział 30–80 ng/ml, hipowitaminoza 20–30 ng/ml, niedobór 10–20 ng/ml, deficyt 0–10 ng/ml [11].

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu oprogramowania Statistica v.6.1. Testem W Shapiro-Wilka wykazano, że stężenia 25(OH)D₃ w badanej grupie chorych nie spełniają cech rozkładu normalnego. Dlatego też w celu przedstawienia miar tendencji centralnej i rozprożeń w statystyce opisowej, poza obliczeniem średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego, posłużono się obliczeniem mediany, dolnego i górnego kwartyla. W celu wykrycia powiązania prawdopodobieństwa wystąpienia niedoboru witaminy D z czynnikami ryzyka wykorzystano model regresji logistycznej. Drugą obok analizy regresji metodą statystyczną służącą do wykrycia ewentualnego związku pomiędzy dwiema zmiennymi oraz oszacowania siły i istotności statystycznej tego związku było oznaczenie współczynnika korelacji liniowej Pearsona. Do oceny istotności różnic w stężeniu 25(OH)D₃ pomiędzy podgrupami chorych zastosowano test U Manna-Whitneya. Za znamienne statystycznie we wszystkich analizach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

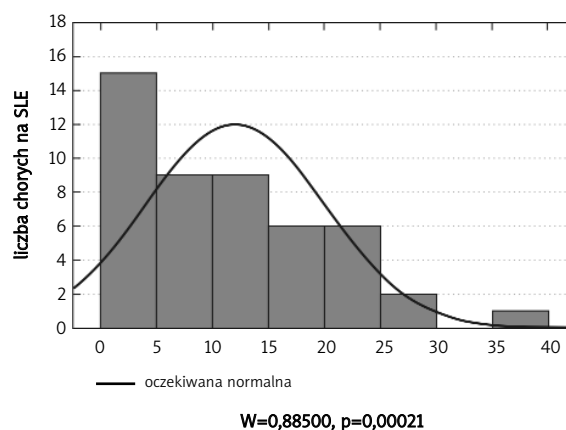
Wyniki

W tabeli I przedstawiono wyniki stężeń 25(OH)D₃ w surowicach chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

W całej badanej grupie, poza jedną osobą (2,08%), stężenie 25(OH)D₃ było niższe niż zalecany poziom (30–80 ng/ml). W zakresie wartości deficytowych mieściły się 33 wyniki (68,7%), niedoboru 12 (25%), a hipowitaminozy 2 (4,16%).

Badanie rozkładu stężenia 25(OH)D₃ u chorych na SLE nie potwierdziło jego normalności (ryc. 1). Analiza stężenia 25(OH)D₃ w zależności od miesiąca roku (daty badania i pobrania krwi) została przedstawiona na rycinie 2.

Wykazano istotnie mniejsze stężenie 25(OH)D₃ w surowicy chorych na SLE badanych w chłodnej połowie roku (od 5 października do 5 kwietnia) w porównaniu z pacjentami zakwalifikowanymi do badania w ciepłym półroczu (od 5 kwietnia do 5 października) (ryc. 3).



Ryc. 1. Histogram przedstawiający rozkład wyników stężeń 25(OH) witaminy D₃ u chorych na toczeń rumieniowaty układowy z oceną normalności rozkładu*.

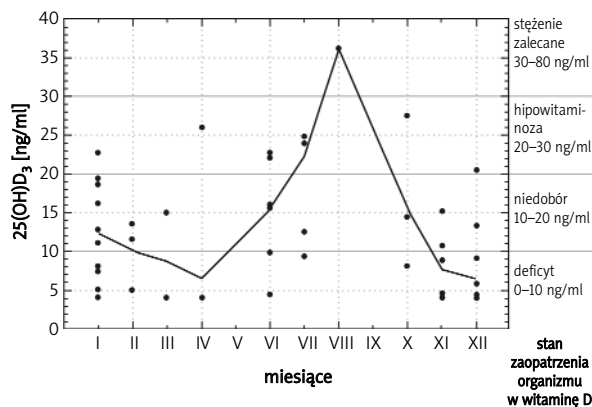
*Wartość testu W Shapiro-Wilka (W) i odpowiadająca mu wartość prawdopodobieństwa $p=0,00021$ jest mniejsza od przyjętego poziomu istotności (0,05) i skłania do odrzucenia hipotezy zerowej, że stężenie 25(OH) witaminy D₃ u chorych na SLE ma rozkład normalny (krzywa rozkładu normalnego nie przechodzi przez wierzchołki wszystkich słupków histogramu).

Fig. 1. Histogram for 25(OH) vitamin D₃ concentration in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and testing for normality*.

*The W statistic is significant ($p < 0,05$), then the hypothesis that the 25(OH)D₃ distribution is normal should be rejected.

W celu określenia ilorazu szans (*odds ratio* – OR), porównującego szansę wystąpienia niedoboru witaminy D w zależności od występowania lub niewystępowania czynników ryzyka, posłużono się oszacowaniem modelu regresji logistycznej. Wykazano, że w okresie od 5 października do 5 kwietnia ryzyko wystąpienia niedoboru/deficytu witaminy D (stężenie 25(OH)D₃ <20 ng/ml) jest 10 razy większe w porównaniu z okresem od 5 kwietnia do 5 października (OR=10,14; $p < 0,05$).

W związku z obserwacją, że przeważająca liczba chorych przestrzegała zaleceń unikania ekspozycji na promienie UV ($n=31$; 64,5%) i systematycznego stosowania kremów z filtrem UV ($n=29$; 60,5%), a także



Ryc. 2. Wykres rozrzutu stężenia 25(OH) witaminy D₃ u chorych na SLE w zależności od miesiąca roku, z uwzględnieniem krzywej Lowessa.

Fig. 2. Scatterplot of serum 25(OH)D₃ concentration in SLE patients and months of the year, including Lowess curve.

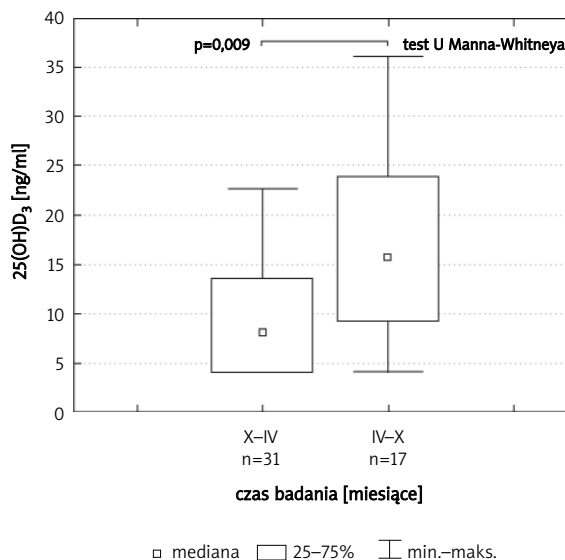
niemożliwością jednoznacznego określenia ścisłego przestrzegania zaleceń przez wszystkich chorych, odstąpiono od szacowania ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D w zależności od tych zmiennych.

Nie stwierdzono istotnego wpływu takich zmiennych, jak wiek, płeć, masa ciała, wzrost, BMI, II i III fototyp skóry, czas trwania choroby, stosowanie leków przeciwzapalnych i GKS, na stężenie 25(OH)D₃ u chorych na SLE. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a aktywnością SLE ocenianą za pomocą skali SLAM.

Podsumowanie i dyskusja

W organizmie człowieka zasadniczym źródłem (90–100%) witaminy D₃ (cholekalcyferolu), poza podażą w pożywieniu (kilka procent), jest jej synteza w skórze. Proces ten zachodzi pod wpływem promieniowania UVB (290–320 nm), docierającego w widmie promieniowania słonecznego do powierzchni Ziemi, i obejmuje dwa etapy. Podczas pierwszego z nich, w następstwie fotolizy, w zawartym w błonach komórkowych 7-dehydrocholesterolu (prowitaminie D₃), pierścień B ulega rozerwaniu, co prowadzi do powstania dwóch konformerów prowitaminy D₃ – cis, trans (termodynamicznie bardziej stabilny) oraz cis, cis (mniej stabilny). Następcza termiczna izomeryzacja mniej termodynamicznie stabilnego konformera cis, cis prowadzi do powstania witaminy D₃ (cholekalcyferolu) [12, 13].

Dynamika wytwarzania witaminy D₃ pod wpływem UVB nie jest obciążona ryzykiem nadprodukcji, ponieważ przy nadmiernej ekspozycji na UVB powstają nie-



Ryc. 3. Zestawienie wyników stężenia 25(OH)D₃ w surowicy chorych na SLE badanych w okresie od 5 października do 5 kwietnia oraz od 5 kwietnia do 5 października.

Fig. 3. Comparison of serum 25(OH)D₃ in patients with SLE measured in two periods of the year: between 5th October and 5th April, and between 5th April and 5th October.

aktywne metabolity witaminy D – tachysterol i lumisterol [4]. Ponieważ najbardziej zauważalnym bezpośrednim następstwem działania promieni UVB na skórę jest rumień, w ocenie osobniczej predyspozycji do rozwinięcia pod wpływem działania UVB rumienia używa się pojęcia minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED). Minimalna dawka rumieniowa to najmniejsza ilość energii promieniowania UVB wyrażona w J/cm², która po 24 godz. powoduje wystąpienie jednolitego rumienia w całym naświetlonym polu [14]. Przyjmuje się, że ekspozycja skóry całej powierzchni ciała (w stroju kąpielowym) na 1 MED światła słonecznego jest równoważna z przyjęciem *per os* 10 000 j.m. witaminy D₃. Dlatego oddziaływanie 1 MED na 6–10% powierzchni skóry jest równoważne z przyjęciem *per os* zalecanej dziennej dawki 600–1000 j.m. witaminy D [11, 15]. Działanie zatem na skórę okolicy rąk, ramion i twarzy, wiosną, latem lub jesienią, 2–3 razy w tygodniu, dawki 1/3–1/2 MED, czyli dawki niewywołującej widocznego rumienia skóry, jest wystarczające do syntezy potrzebnej ilości witaminy D₃. W przypadku osób z II fototypem skóry (z częstymi oparzeniami słonecznymi, czasami opalenizną po ekspozycji na promieniowanie słoneczne), na szerokości geograficznej Bostonu

(42,2°N), odpowiada to ok. 5-minutowemu opalaniu się osoby dorosłej w lipcowe południe [15].

Informacje te sugerują, że nie jest trudno zsyntetyzować w skórze potrzebną dobową dawkę cholekalcyferolu, a szeroko rozumiana fotoprotekcja nie stanowi istotnego czynnika ryzyka niedoboru witaminy D₃. W celu zweryfikowania tej hipotezy zbadano stężenie 25(OH)D₃ w surowicy chorych na SLE, oceniono zależność z aktywnością choroby oraz wybranymi czynnikami ryzyka niedoboru witaminy D. Parametrem służącym do oceny stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D było stężenie 25(OH)D₃ w surowicy, ponieważ w porównaniu z innymi metabolitami witaminy D charakteryzuje się ona stosunkowo długim okresem półtrwania (2–3 tyg.) [7]. Po przeprowadzeniu analizy okazało się, że oprócz jednej pacjentki, u większości chorych (97,91%) stężenie 25(OH)D₃ w surowicy było niższe od zalecanego (<30 ng/ml), a stan niedoboru/deficytu (<20 ng/ml) dotyczył 45 chorych (93,75%).

Dotychczas przeprowadzono 6 retrospektywnych badań stężenia witaminy D u chorych na SLE [9–14]. W pierwszym, przeprowadzonym w 1979 r. przez O'Regana i wsp., dotyczącym 12 chorych na SLE, stwierdzono obniżone stężenie witaminy D u 7 chorych [16]. W kolejnym badaniu grupy szwedzkiej, Müller i wsp. wykazali obniżone stężenie 25(OH)D₃ u 21 chorych na SLE w porównaniu z grupą kontrolną, przy braku istotnych różnic w stężeniu 1,25(OH)₂D₃ [17]. Badacze ci nie wykazali korelacji pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a liczbą spełnionych kryteriów ACR, mianem przeciwciał anty-dsDNA, OB, stężeniem hemoglobiny, liczbą płytek krwi i leukocytów [17]. W badaniach własnych również nie wykazano związku między aktywnością procesu chorobowego, mierzonego skalą SLAM, a stężeniem 25(OH)D₃. Huisman i wsp. z Ontario, badając 25 pacjentów z SLE, stwierdzili istotnie zmniejszone stężenie 25(OH)D₃ (<50 nmol/l) u 14 chorych, a u 3 przyjmujących hydroksychlorochinę (HCQ) obniżone stężenie 1,25(OH)₂D₃ (<40 pmol/l) [18]. W 2006 r. badacze amerykańscy wykazali obniżone stężenie 25(OH)D₃ u 123 chorych na SLE w porównaniu z osobami zdrowymi [19]. Na podstawie logistycznej analizy regresji dowiedziono, że jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia obniżonego stężenia 25(OH)D₃ u chorych na SLE jest nadwrażliwość na promieniowanie UV [19].

W 2007 r. Carvalho i wsp., badając 171 chorych na SLE, stwierdzili występowanie obniżonego stężenia 25(OH)D₃ (<30 ng/ml) u prawie połowy pacjentów [20]. W tym samym roku Orbach i wsp. w badaniu 138 pacjentów wykazali, że średnie stężenie 25(OH)D₃ w analizowanej grupie chorych wynosiło 11,9±11,1 ng/ml [21]. Interesujące jest, że Huisman i wsp. stwierdzili istnienie związku pomiędzy przyjmowaniem hydroksychlorochiny a zmniejszonym stężeniem aktywnego metabolitu witaminy

D₃ – 1,25(OH)₂D₃ [18]. Przyczynę obniżonego stężenia 1,25(OH)₂D₃ u chorych na SLE leczonych hydroksychlorochiną autorzy dostrzegali w analogii do klinicznych obserwacji obniżania się pod wpływem stosowania HCQ u chorych na sarkoidozę stężenia 1,25(OH)₂D₃ i Ca²⁺ [22]. Biorąc pod uwagę patogenezę sarkoidozy, należy pamiętać, że w makrofagach ekspresji może ulegać 1α-hydroksylaza, dzięki której w wyniku 1α-hydroksylacji 25(OH)D₃ powstaje 1,25(OH)₂D₃ [23]. Zahamowanie konwersji 25(OH)D₃ w 1,25(OH)₂D₃, czyli inhibicja 1α-hydroksylazy, powinno zatem skutkować zwiększeniem stężenia substratu reakcji – 25(OH)D₃. Jednak nie potwierdzono ostatecznie, że hydroksychlorochina może hamować ekspresję zarówno 1α-hydroksylazy w makrofagach (w przebiegu chorób z tworzeniem się ziarniniaków), jak i zakotwiczonego w błonie wewnętrznej mitochondriów komórek cewek nerkowych cytochromu P450C1 (1α-hydroksylazy nerkowej) [18].

W badaniach własnych, opierając się na analizie regresji logistycznej, nie stwierdzono, aby przyjmowanie leków przeciwmalarycznych stanowiło czynnik ryzyka niedoboru/deficytu witaminy D. Podobne wyniki uzyskali Huisman i wsp., którzy nie dowiedli istnienia związku pomiędzy stosowaniem HCQ a stężeniem 25(OH)D₃ [18]. Nie wykazano również zależności pomiędzy leczeniem glikokortykosteroidami a stężeniem 25(OH)D₃. Obserwacje te są zbieżne z wynikami uzyskanymi przez Müller i wsp., którzy nie potwierdzili wpływu przyjmowania GKS na stężenie 25(OH)D₃ [17]. Poszukując czynników ryzyka obniżonego stężenia witaminy D, oszacowano iloraz szans, porównujący ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy D w zależności od pory roku. Wykazano, że w okresie od października do kwietnia ryzyko wystąpienia niedoboru/deficytu witaminy D (stężenie 25(OH)D₃ <20 ng/ml, które istotnie zwiększa uwalnianie przez przytarczyce PTH) jest dziesięć razy większe w porównaniu z ryzykiem w okresie od kwietnia do października. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań Webb i wsp., które wykazały, że zimą w szerokościach geograficznych powyżej 35°N lub poniżej 35°S synteza witaminy D jest niewystarczająca [24]. W związku z tym przyczyny niedoboru witaminy D u chorych na SLE można szukać w jej niedostatecznej syntezie w skórze.

Do niedoboru witaminy D mogłoby się również przyczyniać stosowanie przez chorych kremów z filtrem UV. Matsuoka i wsp. wykazali, że aplikacja kremów z filtrem z SPF 8 (*sun protection factor*) zmniejsza o 97,5% przenikanie UVB do skóry [3]. W badaniu własnym, w związku z obserwacją, że przeważająca liczba chorych przestrzegała zaleceń unikania ekspozycji na promienie UV i stosowania kremów z filtrem UV oraz w wyniku niemożliwości jednoznacznego określenia ścisłego prze-

strzegania zaleceń przez wszystkich chorych, odstąpiono od szacowania ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D w zależności od tych zmiennych. Powyższe dane wskazują jednak, że u znacznej części chorych na SLE występuje niedostateczne zaopatrzenie organizmu w witaminę D. Informacje te nabierają szczególnego znaczenia, gdy zestawia się je z faktem, że chorzy na SLE są zagrożeni rozwojem osteopenii i osteoporozy [5–7]. Przyczyn utraty masy kostnej w przebiegu SLE można poszukiwać nie tylko w niedoborze witaminy D, ale również w ograniczeniu aktywności ruchowej, zmianach w nerkach, przewlekłości reakcji zapalnych i związanej z tym działania cytokin oraz innych mediatorów zapalenia, we wcześniejszej menopauzie i rodzaju podjętej terapii. Dlatego słuszne wydaje się, aby chorzy na SLE byli obejmowani postępowaniem zapobiegającym ryzyku rozwinięcia się osteoporozy związanej z przewlekłym leczeniem GKS [6, 7, 24].

W zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie, sformułowanych przez zespół ekspertów pod kierownictwem Lorenca i wsp., wskazuje się na konieczność prewencji i leczenia osteoporozy jak najwcześniej, najlepiej jednocześnie z rozpoczęciem kuracji GKS [10]. Podstawą postępowania zapobiegawczego jest stosowanie suplementacji wapniem (po uwzględnieniu podaży w diecie) w ilości 1000–1500 mg elementarnego Ca/dobę oraz witaminy D 800 j.m./dobę (lub jeśli istnieją szczególne wskazania alfa-kalcydolu) u wszystkich chorych, u których jest planowane lub kontynuowane leczenie prednizonem (bądź ekwiwalentem) w dawce ≥ 5 mg/dobę przez okres dłuższy niż 3 miesiące [11].

Istotne jest jednak rozpoznanie przeciwwskazań do stosowania Ca i witaminy D, ponieważ istnieją doniesienia o występowaniu wapnicy u chorych na SLE, którzy otrzymywali preparaty witaminy D [26–30]. Choć doniesienia te mają charakter raczej opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków niż metaanalizy badań z randomizacją, w praktyce klinicznej decyzje dotyczące terapii opiera się na wiedzy o etiologii i patofizjologii chorób, indywidualnym doświadczeniu oraz na „medycynie opartej na faktach” (*evidence based medicine* – EBM). Niemniej jednak istnieje realna potrzeba dokładnej analizy ryzyka kalcynozy u chorych na toczeń rumieniowaty układowy oraz opracowanie skutecznych metod suplementacji witaminy D.

Wnioski

1. U chorych na toczeń rumieniowaty układowy stwierdza się niedobór witaminy D.
2. Niedobór witaminy D pogłębia się w mniej słonecznych miesiącach roku (od października do kwietnia).

3. Istnieje potrzeba opracowania skutecznych metod prewencji i leczenia niedoboru witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

Praca finansowana z funduszy pracy statutowej UM w Łodzi nr 503-1019-1.

Piśmiennictwo

1. Sysa-Jędrzejowska A. Choroby tkanki łącznej. W: Immunologia kliniczna. Kowalski M (red.). Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2000; 341-357.
2. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 85-106.
3. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-1168.
4. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301-317.
5. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 308-310.
6. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 318-323.
7. O Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A, et al. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 724-730.
8. Cunnane G, Lane NE. Steroid-induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 311-329.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
10. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-1118.
11. Lorenc RS, Głusko P, Karczmarewicz E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 9-39.
12. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, et al. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993; 268: 14888-14892.
13. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc* 1987; 46: 1876-1882.
14. Wolska H. Fototerapia w dermatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 3-15.
15. Holick MF. Sunlight „D”ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001; 357: 4-6.
16. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduced serum 1,25-(OH)₂ vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 109-111.

17. Müller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D₃ metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 397-400.
18. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28: 2535-2539.
19. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-117.
20. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 550-557.
21. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-400.
22. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 437-438.
23. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-179.
24. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-378.
25. Sen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. *Lupus* 2001; 10: 227-232.
26. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: Nutrition and blood. *British National Formulary* 2007; 54: 483-526.
27. Matsukawa Y, Ikeda E, Hayama T, et al. Ectopic calcinosis possibly due to 1 alpha (OH) vitamin D₃ in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 91-94.
28. Miyata M, Kurokawa M, Watanabe S, et al. Periarticular ectopic calcinosis probably due to 1 alpha-OH-vitamin D₃ therapy, and successful treatment with bisphosphonate compound in a patient with systemic lupus erythematosus. *Fukushima J Med Sci* 1996; 42: 39-46.
29. Sugimoto H, Hyodoh K, Kikuno M, et al. Periarticular calcification in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 574-579.
30. Okada J, Nomura M, Shirataka M, et al. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1999; 8: 456-461.