

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η σημασία της βιταμίνης D στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η διερεύνηση της επίδρασης της βιταμίνης D στα αυτοάνοσα νοσήματα έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία έτη. Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΝΙΑ) θεωρείται η πλέον κοινή χρόνια νόσος της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας, ενώ είναι άγνωστης αιτιολογίας. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία ελάχιστες είναι οι έρευνες που επικεντρώνονται στη σύνδεσή της με τη βιταμίνη D. Η παρατηρούμενη υψηλή επικράτηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στη ΝΙΑ αποτελεί ένα σοβαρό ζήτημα υγείας για τη συγκεκριμένη, ιδιαίτερα ευαίσθητη, ομάδα ασθενών που κινδυνεύουν από κατάγματα και επιβράδυνση της αύξησης. Η ακριβής ερμηνεία των έως τώρα ευρημάτων είναι περιορισμένη επειδή υπάρχει ασυμφωνία στον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στους ασθενείς με ΝΙΑ. Δεν είναι γνωστό εάν τα φυσιολογικά επίπεδα είναι στην πραγματικότητα επαρκή για τους εν λόγω πληθυσμούς. Επί πλέον, το κατώτερο όριο της ανεπάρκειας που πιθανόν επηρεάζει την ενεργότητα της νόσου δεν είναι έως τώρα σαφές. Η χρήση στεροειδών ως θεραπευτικό μέσο, καθώς και η υποκείμενη αρθρική φλεγμονή της ΝΙΑ ίσως εμπλέκονται στα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D. Έχει βρεθεί ότι ο ενεργός ορμονικός μεταβολίτης της, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25[OH<sub>2</sub>]D), αναστέλλει την έκκριση των T-λευκοκυττάρων, που φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ΝΙΑ. Η χορήγηση υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης D συστήνεται για τους παιδιατρικούς ασθενείς ρευματολογικών νοσημάτων, καθώς τα ανοσορρυθμιστικά και τα επιγενετικά οφέλη της 1,25(OH)<sub>2</sub>D μπορούν να επιτευχθούν μόνο όταν υψηλά επίπεδα της υπάρχουν στους ιστούς. Περαιτέρω κλινικές μελέτες απαιτούνται με μεγαλύτερο δείγμα παιδιατρικών ασθενών, ώστε να μελετηθεί και να προσδιοριστεί επαρκώς ο μηχανισμός των βιολογικών και των ορμονικών δράσεων της βιταμίνης D σχετικά με την αυτοάνοση φλεγμονώδη διαδικασία της ΝΙΑ.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΝΙΑ) είναι η πλέον κοινή ρευματολογική νόσος στα παιδιά και μια από τις συχνότερες χρόνιες νόσους της παιδικής ηλικίας. Η αιτιολογία της δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, ωστόσο θεωρείται πολυπαραγοντική με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες να διαδραματίζουν ρόλο.<sup>1</sup> Οι επιπτώσεις της καταλήγουν σε βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας με σημαντικότερο τη μη φυσιολογική λειτουργική ανάπτυξη και αύξηση του παιδιού και του εφήβου, στην πλέον ευαίσθητη χρονικά περίοδο της ζωής του όπου επιτυγχάνεται η μέγιστη διαμόρφωση της οστικής μάζας. Η θεραπεία ποικίλλει αναφορικά με τα συμπτώματα και έχει στόχο την πρόκληση ύφεσης, επιτρέποντας τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και την αποτροπή των συνεπειών μιας μακροχρόνιας αναπηρίας που ίσως προκληθούν από

μία καθυστερημένη διάγνωση.<sup>2</sup> Λαμβάνοντας υπ' όψη τον καθοριστικό ρόλο της βιταμίνης D στη διαμόρφωση της σκελετικής υγείας, αλλά και τις ανοσορρυθμιστικές της ιδιότητες, προκύπτει η ανάγκη για διερεύνηση της πιθανής συσχέτισής της με τη ΝΙΑ. Ισχυρές ενδείξεις συνηγορούν στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια ή η έλλειψη της βιταμίνης D έχουν σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων.<sup>3</sup>

### 2. ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η επίπτωση της ΝΙΑ κυμαίνεται από 2–20 παιδιά ανά 100.000 παιδιά το έτος και ο επιπολασμός της εκτιμάται να είναι 57–113 παιδιά ανά 100.000 παιδιά.<sup>4</sup> Βασικά κριτήρια διάγνωσής της είναι η εμμένουσα αρθρίτιδα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις, το λιγότερο για 6 εβδομάδες

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(1):44–49  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(1):44–49

Δ. Καλογηράτου,<sup>1</sup>  
Γ. Χρούσος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας,  
Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό  
Ίδρυμα Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>A Τμήμα Παιδιατρικής, Νοσοκομείο  
Παιδών «Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

The importance of vitamin D  
in juvenile idiopathic arthritis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Βιταμίνη D  
Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα  
Οστική μάζα  
Συμπληρώματα διατροφής

Υποβλήθηκε 19.3.2017  
Εγκρίθηκε 3.4.2017

αφού αποκλειστούν όλοι οι άλλοι τύποι χρόνιας παιδικής αρθρίτιδας, ενώ δεν υπάρχει κάποια ειδική εξέταση που να μπορεί να την καθορίσει. Τόσο η ηλικία έναρξης όσο και οι κλινικές εκδηλώσεις της ποικίλλουν.<sup>5</sup> Η δυσκαμψία, ο πόνος και η χλωρότητα το πρωί ή μετά από περιόδους αδράνειας είναι τυπικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Η ολιγοαρθρίτιδα επηρεάζει τέσσερις ή λιγότερες αρθρώσεις, ενώ η πολυαρθρίτιδα επηρεάζει >4 αρθρώσεις. Η συστηματική μορφή της διαγιγνώσκεται μετά από δύο εβδομάδες πυρετού και 6 εβδομάδες αρθρίτιδας με παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, όπως εξανθήματος και ορογονίτιδας. Η ψωριασική αρθρίτιδα διαγιγνώσκεται όταν εμφανιστούν εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως η δακτυλίτιδα, πριν και από την ανάπτυξη ψωριασικών δερματικών βλαβών. Η αντιμετώπισή της στοχεύει κυρίως στην έγκαιρη θεραπεία για την πρόληψη των βραχυπρόθεσμων συμπτωμάτων και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών.<sup>6</sup> Η επιβράδυνση της αύξησης και οι αναπτυξιακές ανωμαλίες που αποτελούν συχνές επιπλοκές της ΝΙΑ συνδέονται με σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική και στην ψυχική υγεία των ασθενών, καθώς και στη συνολική ποιότητα ζωής τους. Η μικρή ηλικία κατά τη διάγνωση και η διάρκεια της νόσου πρόσφατα θεωρήθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της σοβαρότητας της επιβράδυνσης της αύξησης.<sup>7</sup>

### 3. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΝΕΑΝΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την επικράτηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με ΝΙΑ.<sup>8</sup> Μειωμένα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25[OH]D) έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΝΙΑ συγκριτικά με υγιείς πληθυσμούς. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η εν λόγω ανεπάρκεια ίσως σχετίζεται με την παθογένεια, αλλά όχι με τους τύπους, τη σοβαρότητα και την ενεργότητα της ΝΙΑ.<sup>9</sup> Εκτός από την 25(OH)D, χαμηλή συγκέντρωση βρέθηκε και στην 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) των ασθενών με ΝΙΑ χωρίς όμως να παρατηρηθεί συσχέτιση της βιταμίνης D με την ενεργότητα και τους τύπους της νόσου.<sup>10</sup> Επί πλέον, έχει παρατηρηθεί χαμηλή συγκέντρωση 25(OH)D κατά την περίοδο των εξάρσεων αλλά και των υφέσεων της ΝΙΑ αναφορικά με υγιείς πληθυσμούς. Η μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία η οποία προκαλείται από τον περιορισμό της κίνησης, η απώλεια της όρεξης και η ανεπαρκής διατροφή που οφείλονται στη νόσο αποτελούν παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D.<sup>11</sup> Το υψηλό γεωγραφικό πλάτος συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ρευματοπάθειας, που αυξάνει κατά τους χειμερινούς μήνες λόγω της ελαττωμένης ηλιακής ακτινοβολίας, άρα και της μειωμένης σύνθεσης της

D στο δέρμα.<sup>12</sup> Σε μελέτη που διεξήχθη σε περιοχή κοντά στον ισημερινό εξετάστηκαν 50 ασθενείς με ΝΙΑ συγκριτικά με συνομήλικα υγιή παιδιά. Βρέθηκε πολύ χαμηλό ποσοστό ανεπάρκειας της βιταμίνης D στη ΝΙΑ, αποδιδόμενο στο πολύ χαμηλό γεωγραφικό πλάτος (3°43'S) της περιοχής. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέσο όρο συγκέντρωσης της 25(OH)D 31,6 ng/mL στους ασθενείς με ΝΙΑ και 30,4 ng/mL στους υγιείς. Δεν συμμετείχαν παιδιά που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, ενώ σχεδόν όλα είχαν φυσιολογικό βάρος. Μόνο ένα παιδί χρησιμοποιούσε φάρμακο αλλά σε μικρή δόση. Από τους 50 ασθενείς, οι 26 (52%), οι 20 (40%) και οι 4 (8%) θεωρήθηκε ότι είχαν επιθυμητά, επαρκή και ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D, αντίστοιχα.<sup>12</sup> Πρόσφατη μετα-ανάλυση σε παιδιά με ΝΙΑ ανίχνευσε 14 μελέτες στις οποίες βρέθηκαν 529 ασθενείς με μέσο όρο 24,56 ng/mL 25(OH)D και 11 μελέτες όπου βρέθηκαν 518 ασθενείς με μέσο όρο 31,09 ng/mL 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>8</sup> Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D που δείχνουν οι μελέτες είναι εμφανώς χαμηλές. Ωστόσο, η ακριβής ερμηνεία τους είναι περιορισμένη επειδή υπάρχει ασυμφωνία στον ορισμό της ανεπάρκειάς της στους ασθενείς με ΝΙΑ. Δεν είναι γνωστό εάν τα φυσιολογικά επίπεδα είναι στην πραγματικότητα επαρκή για τους εν λόγω πληθυσμούς. Επί πλέον, υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές στις αναλύσεις, στη μεθοδολογία και στις μονάδες αναφοράς της βιταμίνης D που χρησιμοποιεί η κάθε έρευνα. Η μεγαλύτερη ανεπάρκεια η οποία έχει βρεθεί στην πολυαρθρίτιδα και στη συστηματικού τύπου ΝΙΑ ίσως συνδέεται με την υψηλή χρήση στεροειδών ως θεραπευτικό μέσο και με την υποκείμενη παθολογία. Χωρίς τον καθορισμό ορίων, τα οποία να λειτουργούν ως κοινή αναφορά για ερευνητικούς σκοπούς, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα που να ερμηνεύουν την ακριβή σχέση της ΝΙΑ με τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D.<sup>8</sup>

### 4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων, όπως για παράδειγμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την επαγωγή της τελικής κυτταρικής διαφοροποίησης, την αναστολή της αγγειογένεσης, τη διέγερση της παραγωγής ινσουλίνης και την αναστολή της παραγωγής ρενίνης. Εκτός από τη σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό του ασβεστίου των οστών, η 1,25(OH)<sub>2</sub>D ασκεί ισχυρές ανοσοτροποποιητικές δράσεις σε πολλά έμφυτα και επίκτητα ανοσολογικά κύτταρα. Υποδοχείς της βιταμίνης D εκφράζονται ευρέως στους περισσότερους τύπους κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα Τ-λευκοκύτταρα και τα Β-λευκοκύτταρα.<sup>13</sup> Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D έχει ανοσοκατασταλτική δράση<sup>14</sup> και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια δια-

φόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η πολλαπλή σκλήρυνση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ακόμη, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, παθολογικά επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη. Καθώς αυτή η ορμόνη επηρεάζει τα οστά και το ανοσοποιητικό σύστημα με ποικίλους τρόπους, οι ρευματολόγοι δεν μπορούν να αγνοήσουν την ενδεχόμενη δυναμική της επίδραση στα παιδιατρικά ρευματολογικά νοσήματα.<sup>15</sup>

Στην Iowa Women's Health Study η μεγαλύτερη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D (από τη διατροφή και τα συμπληρώματα) συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>16</sup> Πρόσφατα, σε 130 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μέση διάρκεια νόσου 6 έτη εντοπίστηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D και των κλινικών παραμέτρων της ενεργότητας της νόσου, καθώς και της ιντερλευκίνης 23 (IL-23) και της ιντερλευκίνης 17 (IL-17). Προτάθηκε μάλιστα ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ίσως εμπλέκεται στην αιτιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>17</sup> Οι IL-23 και IL-17 επάγουν τη χρόνια φλεγμονή μέσω της διαφοροποίησης και της ενεργοποίησης των T-λευκοκυττάρων 17 (Th17). Ισχυρές ενδείξεις συνηγορούν στο γεγονός ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D αναστέλλει την έκκριση των Th17, που φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η NIA.<sup>18</sup>

## 5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

Λαμβάνοντας υπ' όψη τη σημαντική επίδραση της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό μας σύστημα, η επιστημονική κοινότητα ερευνά την επίδραση της ανεπάρκειάς της στην πορεία και στην έκβαση της NIA. Πολλές κλινικές ενδείξεις επιβεβαιώνουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης D και την επίδρασή της στην ενεργότητα της νόσου των ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>19,20</sup> Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί και σε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί πρόσφατα με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα.<sup>21</sup> Ωστόσο, στη βιβλιογραφία ελάχιστες είναι οι έρευνες που έχουν επικεντρωθεί στους ασθενείς με NIA. Σε μία από αυτές δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης βιταμίνης D και της ενεργότητας της NIA, όπως αυτή υπολογίστηκε από το εργαλείο JADAS-27.<sup>22</sup> Η φαρμακευτική αγωγή, τα συμπληρώματα βιταμίνης D και η μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία εξ αιτίας της ελαττωμένης κινητικότητας πιθανόν επηρέασαν τα επίπεδα της βιταμίνης D. Συγκριτικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ενεργότητα της νόσου διαφέρει στον ενήλικα, καθώς και στην παιδική και στην εφηβική ηλικία.<sup>22</sup>

Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της ενεργότητας και της σοβαρότητας της νόσου, όταν αυτή υπολογίστηκε με το εργαλείο ACR Pediatric 30 Score.<sup>9</sup> Επί πλέον έχει προταθεί ότι το μικρό μέγεθος του δείγματος, η μεγάλη διάρκεια της νόσου και η χρήση φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσαν να εξηγήσουν την απουσία συσχέτισης της 25(OH)D και της ενεργότητας της NIA.<sup>23</sup>

Σε μια άλλη έρευνα τα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν αρνητικά με την ενεργότητα της NIA ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη μορφή της νόσου, τα φάρμακα, τη διάρκεια της νόσου και τον δείκτη μάζας σώματος. Ο μέσος όρος της βαθμολογίας (score) του εργαλείου JADAS-27 ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με επίπεδα 25(OH)D < 15 ng/mL. Πιστεύεται ότι ανώτερες συγκεντρώσεις βιταμίνης D ενδέχεται να οδηγήσουν σε μείωση της ενεργότητας της νόσου.<sup>24</sup> Το κατώτερο όριο της ανεπάρκειας βιταμίνης D που πιθανόν επηρεάζει τη δραστηριότητα της νόσου δεν είναι σαφές. Περαιτέρω κλινικές μελέτες απαιτούνται με μεγαλύτερο δείγμα παιδιατρικών ασθενών με NIA ώστε να μελετηθεί και να προσδιορισθεί επαρκώς η πιθανή σχέση των βιολογικών και των ορμονικών δράσεων της βιταμίνης D σχετικά με την αυτοάνοση φλεγμονώδη διαδικασία.

## 6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με αποτέλεσμα τη χαμηλή συγκέντρωση φωσφόρου.<sup>25</sup> Είναι γνωστό ότι η έλλειψη της ενδογενούς παραγωγής της 1,25(OH)<sub>2</sub>D οδηγεί στην επιβράδυνση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών προκαλώντας διαταραχές στη μεταλλοποίηση του οστού σε υγιείς πληθυσμούς.<sup>26</sup> Στη NIA η αύξηση της οστικής μάζας καταστέλλεται μέσω έμμεσων και άμεσων μηχανισμών, κυρίως εξ αιτίας της φλεγμονής, των φαρμάκων και της ακινησίας. Η αποτυχία της οστικής παραγωγής οδηγεί σε ελαττωμένη ανάπτυξη του οστού, ενώ η ατέλεια είναι ιδιαίτερα έκδηλη στην εφηβεία.<sup>5</sup> Φαινόμενα οστεοπενίας και οστεοπόρωσης παρατηρούνται συχνά εξ αιτίας της χρόνιας φλεγμονής, ενώ κίνδυνος κατάγματος εγκυμονεί ιδιαίτερα σε αυτούς που λαμβάνουν στεροειδή.<sup>27</sup> Ήδη από το 1990 φάνηκε ότι χαμηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας σώματος αλλά αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης είχαν οι ασθενείς με NIA συστηματικής μορφής, εύρημα το οποίο ενδεχομένως εξηγείται από την υψηλότερη δόση κορτικοστεροειδών.<sup>28</sup> Οι El Badri et al δεν παρατήρησαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην οστική πυκνότητα σώματος και στη διάρκεια της νόσου, στην πρόσληψη ασβεστίου και στη συγκέντρωση της βιταμίνης D, αν και η ανεπάρκεια της (25(OH)D < 30 ng/mL) διαπιστώθηκε στο 75% των ασθενών.<sup>29</sup> Σε άλλες αξιολογικές μελέτες η χαμηλή



οστική πυκνότητα συνδέθηκε με την ενεργότητα, τη σοβαρότητα της ΝΙΑ,<sup>30</sup> αλλά και τη διάρκεια της νόσου, το ύψος και το βάρος του παιδιού.<sup>31</sup> Τα μειωμένα επίπεδα οστικής πυκνότητας σώματος ίσως οφείλονται στην ελαττωμένη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου, καθώς και στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα και την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία που παρατηρείται στη ΝΙΑ.<sup>32</sup> Η βελτίωση της ενεργότητας της ΝΙΑ συνεπάγεται αύξηση της οστικής πυκνότητας σώματος ακολουθούμενη από μια άνοδο στις τιμές οστεοκαλσίνης ορού.<sup>33</sup>

Η χορήγηση συμπληρωματικής βιταμίνης D σε ασθενείς με ανεπάρκεια θα μπορούσε να συμβάλλει στην ομοίωση του οστικού μεταβολισμού ακόμη κι αν αυτό δεν επηρεάσει την τελική έκβαση της νόσου.<sup>8</sup> Παρατηρήθηκε μέτρια αύξηση της οστικής πυκνότητας σώματος (κατά 6,7%) σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή με κορτικοστεροειδή μετά από ημερήσια χορήγηση 2.500 μg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D για 2 έτη. Η μεγαλύτερη αύξηση σημειώθηκε κατά τον 18ο μήνα της παρέμβασης.<sup>34</sup> Η ημερήσια χορήγηση βιταμίνης D σε δόση 1–2 μg/kg σωματικού βάρους για ένα έτος σε ασθενείς με ενεργή πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ βελτίωσε τα επίπεδα οστεοκαλσίνης αλλά δεν επηρέασε τον σχηματισμό της οστικής μάζας. Ίσως όμως εμπόδισε την απώλεια οστικής μάζας μέσω της σταθεροποίησης της υπάρχουσας οστικής πυκνότητας.<sup>35</sup> Αντίστοιχα και σε άλλη μελέτη όπου χορηγήθηκε ημερησίως βιταμίνη D σε δόση 2.000 IU για 6 μήνες δεν βελτιώθηκε ο σχηματισμός οστικής μάζας σε παιδιά με χρόνια αρθρίτιδα.<sup>36</sup> Τα ιδανικά επίπεδα συγκέντρωσης βιταμίνης D πρέπει να προσαρμοστούν στα νέα δεδομένα, ενώ επιτακτική κρίνεται η ανάγκη διεξαγωγής οργανωμένων ερευνών και κλινικών δοκιμών στη συγκεκριμένη, ιδιαίτερα ευαίσθητη, ομάδα ασθενών που κινδυνεύουν από κατάγματα και επιβράδυνση της αύξησης. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο tumor necrosis factor-α (TNF-α) μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του παιδιού με ΝΙΑ, επιδρώντας συστηματικά ή τοπικά στο επίπεδο της αύξησης των οστών.<sup>37</sup> Επομένως, ακόμη κι αν η οστική μάζα βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα, είναι απαραίτητη η μέτρηση της συγκέντρωσης βιταμίνης D στο πλάσμα του αίματος, η αξιολόγησή της και η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου ώστε να εξασφαλιστεί η ομοίωσή τους και η υγεία του σκελετού.

## 7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η εκτιμώμενη πρόσληψη βιταμίνης D από τη διατροφή στους ευρωπαϊκούς νεανικούς πληθυσμούς δεν ανταποκρίνεται στις καθορισμένες αναφορές.<sup>38</sup> Κατά συνέπεια, δεν πληρούνται επαρκώς οι απαιτήσεις του ανθρώπινου

οργανισμού σε βιταμίνη D σε υγιείς πληθυσμούς. Τον Νοέμβριο του 2010 το Institute of Medicine (IOM) όρισε το ποσό των 600 IU την ημέρα (από 1–70 ετών) ως μια επαρκή ποσότητα, ικανή να διατηρήσει τα επίπεδα βιταμίνης D στο πλάσμα του αίματος στην επιθυμητή συγκέντρωση των 20 ng/mL. Οι συγκεκριμένες ποσότητες ορίστηκαν με βάση την ελάχιστη έκθεση στον ήλιο, συνυπολογίζοντας όμως και τις διαφοροποιήσεις της σύνθεσης βιταμίνης D από την ηλιακή ακτινοβολία.<sup>39</sup> Το 2011, η Endocrine Practice Guidelines Committee δημοσίευσε νέες συστάσεις εξειδικευμένες για πληθυσμούς (από 6 μηνών έως 10 ετών) με υποκείμενη νόσο ή που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Το νέο όριο κυμαίνεται από 600–1.000 IU, ενώ ορίζεται η έλλειψή της ως 25(OH)D <20 ng/mL και η ανεπάρκειά της ως 25(OH)D μεταξύ 21–29 ng/mL.<sup>40</sup> Τα παιδιά με ρευματική νόσο έχουν επιπρόσθετη ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης της βιταμίνης D. Η ανησυχία για ανάπτυξη υπερασβεσταϊμίας και τοξικότητας έχει πλέον ξεπεραστεί. Πιο συγκεκριμένα, πλέον, επισημαίνεται ότι ένα παιδί με ρευματική νόσο, ιδιαίτερα εάν βρίσκεται υπό αγωγή με στεροειδή, χρειάζεται τουλάχιστον τη διπλάσια από τη συνιστώμενη δόση βιταμίνης D για την ηλικία του (περίπου 2.000 IU ημερησίως).<sup>15</sup> Αυτή η μεγάλη δόση είναι απαραίτητη καθώς τα ανοσορρυθμιστικά και επιγενετικά οφέλη της 1,25(OH)<sub>2</sub>D μπορούν να επιτευχθούν μόνο όταν υπάρχουν υψηλά επίπεδά της στους ιστούς. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D αποτελούν μια ελκυστική επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή στη ΝΙΑ και σε άλλες φλεγμονώδεις ρευματικές νόσους εξ αιτίας των πλειοτροπικών δράσεών τους, εφόσον μπορούν ταυτόχρονα να ελαχιστοποιήσουν την οστική ευθραυστότητα και να αμβλύνουν την υπερευροποίηση του ανοσοποιητικού.<sup>15</sup>

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έως τώρα μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Ενδοκυττάριοι υποδοχείς της βρέθηκε ότι υπάρχουν στα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού, περιλαμβανομένων των T-λευκοκυττάρων που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ΝΙΑ. Όσον αφορά στη συσχέτιση της βιταμίνης D με την ενεργότητα και την έκβαση της ΝΙΑ, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Τα θετικά αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης της βιταμίνης D σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αναδεικνύουν τη σημαντικότητα της διεξαγωγής ερευνών και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΝΙΑ. Στους ασθενείς με ΝΙΑ η συγκέντρωση της βιταμίνης D φαίνεται να είναι χαμηλή. Ωστόσο, η ασυμφωνία

στον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D γι' αυτούς τους πληθυσμούς δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Συστήνεται η συστηματική συλλογή δεδομένων σχετικά με τη βιταμίνη D και η διασύνδεσή

της με την ενεργότητα και την έκβαση της νόσου, ώστε να χρησιμοποιηθούν στη διαμόρφωση κατευθυντήριων οδηγιών για τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ΝΙΑ.

## ABSTRACT

### The importance of vitamin D in juvenile idiopathic arthritis

D. KALOGIRATOU,<sup>1</sup> G. CHROUSOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Dietetics, Alexander Technological Educational Institute of Thessaloniki, Thessaloniki,

<sup>2</sup>First Department of Pediatrics, "Aghia Sophia" Children's Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(1):44–49*

Research on the role of vitamin D in patients with autoimmune conditions has increased in the past decade. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic disease in childhood and adolescence, but its specific cause remains unknown. Only a few studies have focused on the link between vitamin D deficiency and JIA. The high prevalence of vitamin D deficiency observed in JIA is an important public health issue, as patients in this particularly vulnerable group are at risk of fractures and delayed growth. Interpretation of the current evidence is restricted by the absence of an agreed definition of vitamin D deficiency in patients with JIA. It is unclear whether accepted "normal" levels of vitamin D are sufficient for this population, and the lower limit of deficiency that may affect disease activity in these children has not yet been determined. High steroid use as the therapeutic regimen, and the underlying joint inflammation of JIA may be involved in the low serum concentrations of vitamin D observed in these patients. It has been shown that the hormonally active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) inhibits the secretion of T leukocytes that appear to play an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases such as JIA. Administration of high doses of vitamin D supplement is recommended in pediatric rheumatological diseases, as the immunomodulating and epigenetic benefits of 1,25(OH)<sub>2</sub>D can only be achieved when high levels are present in tissues. Future research is required with large samples of patients with JIA, in order to adequately determine the mechanism of biological and hormonal effects of vitamin D on the autoimmune inflammatory process of JIA.

**Key words:** Bone mass, Dietary supplements, Juvenile idiopathic arthritis, Vitamin D

## Βιβλιογραφία

1. ESPINOSA M, GOTTLIEB BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev* 2012, 33:303–313
2. WERSHBA E, RABINOVICH CE. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and management. *J Clin Outcomes Manage* 2013, 20:325–336
3. GATENBY P, LUCAS R, SWAMINATHAN A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: An update. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25:184–191
4. GOWA MA, IBRAHIM MN, MEMON BN, RAZA SJ. A cross-sectional study on juvenile idiopathic arthritis in paediatric population. *J Pak Med Assoc* 2015, 65:370–373
5. KLIPPEL JH. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia, 2001:715
6. OSTRING GT, SINGH-GREWAL D. Juvenile idiopathic arthritis in the new world of biologics. *J Paediatr Child Health* 2013, 49:E405–E412
7. ALSULAMI RA, ALSULAMI AO, MUZAFFER MA. Growth pattern in children with juvenile idiopathic arthritis: A retrospective study. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2017, 7:80–95
8. NISAR MK, MASOOD F, COOKSON P, SANSOME A, OSTÖR AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol* 2013, 32:729–734
9. WANG Y, LU MP, TENG LP, GUO L, XU YP, ZOU LX ET AL. Association of vitamin D concentrations with juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015, 17:375–378
10. SZYMAŃSKA-KAŁUŻA J, BIERNACKA-ZIELIŃSKA M, STAŃCZYK J, SMOLEWSKA E. Vitamin D level in children with juvenile idiopathic arthritis and its correlation with clinical picture of the disease. *Reumatologia* 2013, 51:271–276
11. DAĞDEVİREN-ÇAKIR A, ARVAS A, BARUT K, GÜRE, KASAPÇOPUR Ö. Serum vitamin D levels during activation and remission peri-

- ods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 2016, 58:125–131
12. DE SOUSA STUDART SA, LEITE AC, MARINHO AL, PINTO AC, RABELO JÚNIOR CN, DE MELO NUNES R ET AL. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int* 2015, 35:1717–1723
  13. NAGPAL S, NA S, RATHNACHALAM R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005, 26:662–687
  14. PELAJO CF, LOPEZ-BENITEZ JM, MILLER LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev* 2010, 9:507–510
  15. VOJINOVIC J, CIMAZ R. Vitamin D – update for the pediatric rheumatologists. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015, 13:18
  16. MERLINO LA, CURTIS J, MIKULS TR, CERHAN JR, CRISWELL LA, SAAG KG ET AL. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004, 50:72–77
  17. HONG Q, XU J, XU S, LIAN L, ZHANG M, DING C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014, 53:1994–2001
  18. HUANG JL. New advances in juvenile idiopathic arthritis. *Chang Gung Med J* 2012, 35:1–14
  19. ROSSINI M, MADDALI BONGI S, LA MONTAGNA G, MINISOLA G, MALAVOLTA N, BERNINI L ET AL. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: Prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010, 12:R216
  20. KOSTOGLIOU-ATHANASSIOU I, ATHANASSIOU P, LYRAKI A, RAFTAKIS I, ANTONIADIS C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012, 3:181–187
  21. PATEL S, FARRAGHER T, BERRY J, BUNN D, SILMAN A, SYMMONS D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007, 56:2143–2149
  22. PELAJO CF, LOPEZ-BENITEZ JM, KENT DM, PRICE LL, MILLER LC, DAWSON-HUGHES B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity? *Rheumatol Int* 2012, 32:3923–3929
  23. BOUADDI I, ROSTOM S, EL BADRI D, HASSANI A, CHKIRATE B, ABOUQAL R ET AL. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014, 15:115
  24. ÇOMAK E, DOĞAN ÇS, USLU-GÖKÇEOĞLU A, AKBAŞ H, ÖZDEM S, KOYUN M ET AL. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr* 2014, 56:626–631
  25. HOLICK MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:1678S–1688S
  26. PETERLIK M, CROSS HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: Molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63:1377–1386
  27. BRABNIKOVA MARESOVA K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos* 2011, 2011:569417
  28. BIANCHI ML, BARDARE M, CARACENI MP, COHEN E, FALVELLA S, BORZANI M ET AL. Bone metabolism in juvenile rheumatoid arthritis. *Bone Miner* 1990, 9:153–162
  29. EL BADRI D, ROSTOM S, BOUADDI I, HASSANI A, CHKIRATE B, AMINE B ET AL. Bone mineral density in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Arthritis* 2014, 3:131
  30. FUADUL ISLAM M, IMNUL ISLAM M, TALUKDAR MK, RAHMAN SA. Bone mineral density in children with juvenile idiopathic arthritis: A hospital based study. *Bangladesh J Child Health* 2013, 37:18–21
  31. LIEN G, FLATØ B, HAUGEN M, VINJE O, SØRSKAAR D, DALE K ET AL. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: A long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2214–2223
  32. DEY S, JAHAN A, YADAV TP, BHAGWANI DK, SACHDEV N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2014, 81:126–132
  33. REED AM, HAUGEN M, PACHMAN LM, LANGMAN CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993, 122:693–697
  34. LOVELL DJ, GLASS D, RANZ J, KRAMER S, HUANG B, SIERRA RI ET AL. A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 7:2235–2242
  35. REED A, HAUGEN M, PACHMAN LM, LANGMAN CB. 25-hydroxyvitamin D therapy in children with active juvenile rheumatoid arthritis: Short-term effects on serum osteocalcin levels and bone mineral density. *J Pediatr* 1991, 119:657–660
  36. HILLMAN LS, CASSIDY JT, CHANETSA F, HEWETT JE, HIGGINS BJ, ROBERTSON JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum* 2008, 58:3255–3263
  37. McRAE VE, FARQUHARSON C, AHMED SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:11–19
  38. SPIRO A, BUTTRISS JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014, 39:322–350
  39. ROSS AC, MANSON JE, ABRAMS SA, ALOIA JF, BRANNON PM, CLINTON SK ET AL. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:53–58
  40. HOLICK MF, BINKLEY NC, BISCHOFF-FERRARI HA, GORDON CM, HANLEY DA, HEANEY RP ET AL. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1911–1930
- Corresponding author:*
- D. Kalogiratou, 30 Andrea Papandreou street, 281 00 Argostoli, Kefallonia, Greece  
e-mail: kalogiratou@outlook.com