

©Borgis

Aleksandra Berkan, *Anna Piekarska

Rola witaminy D w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby

The role of vitamin D in chronic viral hepatitis

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Anna Piekarska

Słowa kluczowe

witamina D, niedobór, wirusowe zapalenie wątroby

Key words

vitamin D, deficiency, viral hepatitis

Adres/address:

*Anna Piekarska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
WSSz im. dr. Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź
tel. +48 (42) 251-62-65
e-mail: kchzak@csk.umed.lodz.pl

Streszczenie

Witamina D, uważana dotychczas za substancję regulującą głównie gospodarkę wapniowo-fosforanową, okazuje się wpływać także na wiele innych funkcji w organizmie. Jej niedobory stwierdzone są w przebiegu chorób układu krążenia, chorób autoimmunologicznych czy metabolicznych. Modułując układ odpornościowy, witamina D może również modyfikować przebieg chorób nowotworowych i chorób zakaźnych. Co więcej, ponieważ witamina D ulega przemianom do swojego aktywnego metabolitu m.in. w wątrobie, wykazano, iż także schorzeniom wątroby często towarzyszą niedobory tej substancji. Z drugiej strony wciąż trwają poszukiwania czynników, które mogłyby wpłynąć na poprawę odpowiedzi na leczenie u pacjentów zakażonych wirusem HCV (ang. *hepatitis C virus*) lub HBV (ang. *hepatitis B virus*). Wydaje się, iż podobnie jak u innych chorych z uszkodzeniem wątroby, w tej grupie pacjentów niedobór witaminy D występuje stosunkowo powszechnie i w efekcie może mieć wpływ na przebieg choroby. W ostatnim czasie pojawiło się wiele badań poświęconych znaczeniu niedoboru witaminy D w kontekście przewlekłego zapalenia wątroby typu C lub B.

Celem artykułu jest omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat częstości występowania oraz wpływu niedoboru i suplementacji witaminy D na przebieg zakażenia HCV lub HBV.

Summary

Previously thought to influence mostly calcium and phosphate homeostasis, vitamin D turns out to affect a variety of other functions in human body. Its deficiency may be observed in the cardiovascular, autoimmune and metabolic diseases. By modulation of the immune system vitamin D may also influence the course of neoplastic and infectious diseases. Moreover, as vitamin D is converted to its active metabolite in the liver, liver pathologies are often accompanied by vitamin D deficiency. The investigation of the factors that may improve response to viral treatment in patients infected with hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV) continues. Vitamin D deficiency seems to occur commonly also in this particular group of patients. Recently much research focused on the influence of vitamin deficiency on hepatitis C and hepatitis B infection has been done.

The aim of the following article is to overview current knowledge about the prevalence and impact of both vitamin D deficiency and its supplementation on the course of viral hepatitis.

WSTĘP

Na przestrzeni ostatnich lat witamina D – steroidowy związek organiczny pełniący w ludzkim organizmie rolę prohormonu – budzi niesłabnące zainteresowanie badaczy ze względu na swoje wielokierunkowe, wciąż nie do końca poznane działania. Jej aktywna postać – 1,25-(OH)₂-witamina D, powstaje w wyniku wielokrotnych przemian pochodnych cholesterolu, zapoczątkowanych w skórze pod wpływem światła słonecznego i zachodzących kolejno w wątrobie oraz w nerkach. Choć główne działanie witaminy D polega na regulacji

gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez wpływ na enterocyty, osteoblasty oraz nefrony, zaobserwowano, iż jej docelowe receptory występują także na innych komórkach – keratynocytach, limfocytach, promielocytach czy komórkach jajnika oraz trzustki (1).

Witamina D bierze udział w kontroli układu renina-angiotensyna-aldosteron, wpływa na układ odpornościowy, procesy apoptozy i proliferacji komórek, modyfikuje wydzielanie insuliny, wreszcie moduluje pracę mięśni i ośrodkowego układu nerwowego (2). Jej niedobór często towarzyszy takim stanom cho-

robowym, jak cukrzyca (3), nadciśnienie tętnicze (4), rak piersi (5), rak prostaty (6) czy toczeń rumieniowaty układowy (7). Z kolei wysokie poziomy witaminy D mają związek z niższym ryzykiem rozwoju stwardnienia rozsianego (8) oraz choroby Hashimoto (9). W efekcie wyrównywanie niedoborów witaminy D może korzystnie wpływać na stan pacjentów chorujących na różne choroby przewlekłe. Wykazano, iż suplementacja witaminy D prowadzi do istotnej poprawy frakcji wyrzutowej u pacjentów z niewydolnością serca (10) oraz zmniejsza ryzyko nawrotów i zabiegów operacyjnych u chorych z zespołem jelita drażliwego (11).

Okazuje się, że niedobór witaminy D występuje bardzo często także u pacjentów z chorobami wątroby. Arteh i wsp. (12) zaobserwowali, iż u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, z marskością związaną z zakażeniem wirusem HCV oraz z marskością niezwiązaną z zakażeniem wirusem HCV) niedobór witaminy D (< 32 ng/dl) jest zjawiskiem niezwykle powszechnym i dotyczy 92% pacjentów, a u co najmniej jednej trzeciej z nich niedobór witaminy D występuje w stopniu ciężkim (< 7 ng/dl). Tak wysoka częstość występowania niedoboru witaminy D w tej populacji może wynikać z upośledzenia zachodzącej w wątrobie konwersji witaminy D do jej aktywnych metabolitów, jednak u podłoża niedoboru mogą leżeć także inne, nie do końca poznane mechanizmy. Powyższe obserwacje oraz podejrzenie, iż z uwagi na swoje modulujące odporność właściwości witamina D może mieć wpływ na przebieg zakażeń wirusowych, sprawiły, iż stała się ona przedmiotem badań w kontekście wirusowych zapaleń wątroby typu B i C.

STĘŻENIA WITAMINY D U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH WIRUSEM HCV LUB HBV

Wydaje się, iż u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub HBV, podobnie jak u innych chorych z przewlekłymi chorobami wątroby, niedobór witaminy D jest powszechnym zjawiskiem. W badaniu przeprowadzonym w 2011 roku przez Lange'a i wsp. (13) na grupie 468 pacjentów zakażonych wirusem HCV (genotypami 1, 2 i 3) wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej ciężki niedobór witaminy D definiowany jako stężenie 25-OH-witaminy D < 10 ng/dl występował istotnie częściej w grupie badanych pacjentów (odpowiednio 12 i 25%, $p < 0,00001$). Oznaczenia witaminy D zostały wykonane w różnych porach roku, jednak po uwzględnieniu tego faktu w analizach nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartościami witaminy D w okresie zima/wiosna oraz lato/jesień (średnie stężenie witaminy D wyniosło odpowiednio 16,6 i 18,7 ng/dl, $p = 0,054$). Pory roku nie miały też wpływu na związek pomiędzy infekcją HCV a ciężkim niedoborem witaminy D – stwierdzono go u 26% pacjentów zakażonych HCV oraz u 10% zdrowych w okresie zima/wiosna i odpowiednio u 19 i 6% w okresie lato/jesień (14). Podobne wyniki uzyskali Terrier i wsp. (15) w badaniu przeprowadzonym we Francji

na grupie 94 HCV RNA(+) pacjentów. Wyraźny niedobór witaminy D (≤ 30 ng/dl) stwierdzono u 84 (89%) spośród nich – u 52 (55%) obserwowano niewystarczające stężenie (13-30 ng/dl), a aż u 32 (34%) niedobór witaminy D (≤ 12 ng/dl). Średnie stężenie 25-OH-witaminy D wyniosło w tym badaniu $18,1 \pm 9,3$ ng/dl i było podobne dla wszystkich genotypów HCV. W pracy uwzględniono sezonowe różnice w stężeniu witaminy D i znów okazały się one być nieistotne statystycznie. Badanie Terriera i wsp. miało jednak charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów. Co więcej, nie uwzględniono w nim grupy kontrolnej.

Ocenę stężenia witaminy D tym razem w populacji hiszpańskiej przeprowadzili w 2013 roku na grupie 108 chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C Ladero i wsp. (16). Cytowani autorzy stwierdzili, że niedobór witaminy D w tej grupie pacjentów występuje często (niedobór [< 20 ng/dl] a suboptymalne [20-30 ng/dl] stężenie witaminy D stwierdzono odpowiednio u 36,1 oraz 40,9% chorych).

W powyższych badaniach populację pacjentów zakażonych wirusem HCV potraktowano jednorodnie i nie wzięto pod uwagę odmiennych genotypów wirusa. Pomiarów stężenia witaminy D u pacjentów z uwzględnieniem takiego podziału dokonali Nimer i Mouch w dwóch niezależnych badaniach. W badaniu przeprowadzonym w 2011 roku na grupie 72 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym wirusem HCV genotypem 1, niedobór (< 12 ng/dl) lub niewystarczające (12-32 ng/dl) stężenie witaminy D stwierdzono wyjściowo kolejno u 21 i 59% chorych z 36-osobowej grupy, która otrzymała później suplementację tą witaminą, oraz u 27 i 60% chorych z 36-osobowej grupy kontrolnej (17). Średnie stężenie witaminy D w obu grupach wyniosło odpowiednio $19 (\pm 6)$ i $20,5 (\pm 9,0)$ ng/dl. W 2012 roku ci sami autorzy ocenili także niedobór witaminy D u 50 pacjentów zakażonych wirusem HCV genotyp 2 i 3 (HCV G2, HCV G3) (18). Po przyjęciu analogicznych przedziałów stężeń witaminy D stwierdzono niedobór lub niewystarczający poziom tej witaminy u odpowiednio 20 i 60% osób z 20-osobowej grupy otrzymującej później suplementację oraz u 30 i 50% z 30-osobowej grupy kontrolnej. Średnie stężenia witaminy D w obu grupach wyniosły odpowiednio $19 (\pm 6)$ i $20 (\pm 8,0)$ ng/dl.

Niedobór witaminy D dotyczy nie tylko populacji chorych zakażonych genotypami 1, 2 i 3 HCV. W badaniu przeprowadzonym w Egipcie na grupie pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV wykazano, że stężenie witaminy D u takich chorych jest również istotnie niższe, niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej (19). Wydaje się więc, iż niedobór witaminy D jest nie tylko problemem powszechnym w populacji chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, ale i występuje z podobną częstością u pacjentów zakażonych wirusem HCV G1, G2 i G3 oraz G4, a także w populacji żyjącej w regionie intensywnie nasłonecznionym.

Brakuje jednak badań, które bezpośrednio porównałyby te populacje ze sobą oraz z grupą kontrolną.

Nie wszystkie doniesienia kliniczne potwierdzają powyższe obserwacje. Istotnych różnic w stężeniu witaminy D pomiędzy chorymi zakażonymi HCV a zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, także po uwzględnieniu pól roku, nie stwierdzono w badaniu oceniającym metabolizm kostny u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C bez marskości (20). Średnie stężenia witaminy D wyniosły w grupie chorych i w grupie kontrolnej odpowiednio $30,6 \pm 10,2$ ng/dl i $28,5 \pm 8,1$ ng/dl. Niewystarczające stężenie ($11-29$ ng/dl) i niedobór (< 10 ng/dl) witaminy D stwierdzono u odpowiednio 41 i 2% chorych oraz 69 i 0% osób z grupy kontrolnej. Autorzy stwierdzają jednak, że na uzyskane wyniki mógł wpłynąć wysoki odsetek otyłych wśród wszystkich badanych pacjentów i istotnie wyższe BMI w grupie chorych zakażonych wirusem HCV (BMI w grupie chorych i w grupie kontrolnej wyniosło odpowiednio $26,1 \pm 4,6$ i $26,8 \pm 3,0$ kg, $p = 0,04$). Co więcej, badanie zostało przeprowadzone w Brazylii, co także mogło mieć wpływ na częstość występowania w badanej populacji niedoboru witaminy D.

Próbie oceny stężenia witaminy D u pacjentów z rozwinętą marskością i bez marskości w przebiegu zakażenia wirusem HCV podjęli już w 2001 roku Duarte i wsp. (21). Na grupie 100 pacjentów zakażonych wirusem HCV (49 bez marskości i 51 z marskością potwierdzoną wynikiem biopsji wątroby i/lub parametrami klinicznymi/biochemicznymi) stwierdzono, że u większości chorych, niezależnie od stopnia uszkodzenia wątroby, stężenie witaminy D jest prawidłowe (niedobór stwierdzono tylko u trzech pacjentów z marskością). Jednak i to badanie zostało przeprowadzone w Brazylii i nie uwzględniono w nim zdrowej grupy kontrolnej.

Ocena stężenia witaminy D u chorych zakażonych HBV jest zagadnieniem pojawiającym się w piśmiennictwie zdecydowanie rzadziej. W badaniu przeprowadzonym w 2013 roku w północnowschodnich Chinach na grupie 87 osób (39 chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B i 48 zdrowych) zaobserwowano, że u osób zakażonych z marskością wątroby i bez marskości stężenie witaminy 25-OH-D było wyraźnie niższe, niż w grupie kontrolnej (odpowiednio $19,2 \pm 1,2$; $18,5 \pm 1,3$ i $31,6 \pm 1,3$ nmol/l) (22). Wysoką częstość występowania niedoboru witaminy D w populacji osób zakażonych wirusem HBV, nieweryfikowaną jednak grupą kontrolną, zaobserwowali także Farnik i wsp., którzy w badaniu przeprowadzonym w 2013 roku w Niemczech na kohorcie 203 wcześniej nieleczonych chorych zakażonych wirusem HBV stwierdzili u 69 (34%) z nich ciężki niedobór (< 10 ng/dl), a u 95 (47%) niewystarczające stężenie witaminy 25-OH-D (≥ 10 i < 20 ng/dl) (23).

W niewielu badaniach dokonano porównania stężenia witaminy D u osób zakażonych wirusem HCV lub HBV i całkowicie zdrową grupą kontrolną, a przecież z uwagi na wpływ klimatu i nasłonecznienia, poziom tej witaminy w organizmie w populacjach

zamieszkujących odmienne regiony geograficzne może się znacząco różnić. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy w populacji północnoeuropejskiej, np. populacja polska, u chorych zakażonych wirusem HCV lub HBV częstość występowania niedoborów witaminy D jest faktycznie wysoka oraz czy ma związek z chorobą wątroby, czy może jest stanem występującym z porównywalną częstością także u osób zdrowych.

ZWIĄZEK STĘŻENIA WITAMINY D I PRZEBIEGU ZAKAŻENIA HCV LUB HBV

W związku z licznymi doniesieniami opisującymi niedobory witaminy D u chorych zakażonych wirusem HCV lub HBV, wielu badaczy podjęło próbę oceny, czy niedobór ten wpływa na postęp choroby. Zależność pomiędzy niskim stężeniem witaminy D a szybką progresją włóknienia w przebiegu zakażenia HCV stwierdzili Baur i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie 251 pacjentów zakażonych wirusem HCV (24). W pracy tej niższy poziom 25-OH-witaminy D był istotnie związany z progresją włóknienia wątroby $> 0,101$ u pacjentów z niezaawansowanym włóknieniem wątroby w stopniu F0-2 ($p = 0,013$). Niezależny związek pomiędzy niskim stężeniem witaminy 25-OH-D a ciężkim włóknieniem wątroby (F3-F4) u pacjentów zakażonych wirusem HCV G1 wykazali także na podstawie analizy wieloczynnikowej Petty i wsp. (25). Także Amanzada i wsp. badając grupę 191 chorych zakażonych wirusem HCV G1, wykazali, że obniżone stężenie 25-OH-witaminy D (oraz podwyższony poziom ferrytyny) w osoczu jest wskaźnikiem nasilenia zapalenia i włóknienia wątroby (26).

Nieco odmienne wyniki uzyskali Kitson i wsp. (27), którzy oceniając populację 274 chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV G1, nie wykazali związku pomiędzy wyjściowym poziomem 25-OH-witaminy D a stopniem zwłóknienia wątroby. Niedobór witaminy D okazał się być związany wyłącznie ze stopniem aktywności zapalenia. Także Duarte i wsp. we wspomnianym już powyżej badaniu nie zaobserwowali różnic w stężeniu witaminy D pomiędzy zakażonymi wirusem HCV pacjentami z marskością i bez marskości wątroby (21). Z kolei w badaniu Ladero i wsp. nie wykazano żadnego związku ani pomiędzy stężeniem witaminy D a parametrami biochemicznymi i wirusologicznymi, ani stopniem włóknienia czy polimorfizmem IL-28 (16). Suplementacja witaminy D, choć umożliwiła wyrównanie niedoborów witaminy D₃, nie wpłynęła także na poziom HCV-RNA.

Poziom witaminy D u zakażonych wirusem HCV 163 Afroamerykanów i 126 białych mężczyzn rasy niełatynoskiej w kontekście ryzyka zaawansowanego włóknienia (F3/F4) i zaawansowanego zapalenia (A2/A3-A3) wątroby ocenili także White i wsp. (28). Niedobór (< 12 ng/dl) lub niewystarczające ($12-19$ ng/dl) stężenie witaminy D stwierdzono u około 44% Afroamerykanów oraz u 15% mężczyzn rasy niełatynoskiej, ale u odpowiednio 4 i 9% z nich zaobserwowano stężenie

witaminy D przekraczające zalecane normy (> 50 ng/dl). Co ciekawe, autorzy wykazali, że choć niedobór witaminy D miał związek z niemal dwukrotnie większym ryzykiem zaawansowanego zapalenia wątroby, to na wyższe ryzyko zaawansowania procesów włóknienia wpływał nadmiar witaminy D. Obie zależności stwierdzono wyłącznie w grupie Afroamerykanów.

Równie sprzeczne wyniki przynoszą badania oceniające wpływ niedoboru witaminy D na efekty leczenia antywirusowego u pacjentów zakażonych wirusem HCV. Z jednej strony korelację pomiędzy niedoborem witaminy D a trwałą odpowiedzią wirusologiczną (ang. *sustained virological response* – SVR) u pacjentów zakażonych wirusem HCV G2 i G3 (ale nie G1) zaobserwowali w swoim badaniu Lange i wsp. (SVR osiągnęło odpowiednio 50 i 81% chorych z ciężkim niedoborem lub prawidłową wartością witaminy D, $p < 0,0001$) (13). Podobnie Petta i wsp. w retrospektywnej analizie kohorty 167 pacjentów leczonych pegylovanym interferonem i rybawiryną wykazali, że niskie stężenie witaminy 25-OH-D ma związek z niskim odsetkiem odpowiedzi SVR na leczenie interferonem (25). Co więcej, niedobór witaminy D wydaje się mieć wpływ nie tylko na SVR. W badaniu oceniającym szybką odpowiedź wirusologiczną (ang. *rapid virological response* – RVR) w grupie pacjentów zakażonych wirusem HCV G1 również wykazano, że stężenie witaminy 25-OH-D (przyjęte jako $\geq 26,8$ ng/dl) jest niezależnym czynnikiem korzystnie wpływającym na RVR i SVR (29). Rola niedoboru witaminy D jako niezależnego czynnika predykcyjnego SVR została podważona przez wyniki badania Bitetta i wsp., którzy wykazali, iż poziom witaminy D w osoczu jest czynnikiem uzupełniającym dla polimorfizmu IL28 rs12979860, a nie niezależnym czynnikiem predykcyjnym, jednak samo istnienie związku stężenia witaminy D z SVR zostało w tym badaniu ponownie potwierdzone (30).

Jednocześnie zarówno Amanzada i wsp. (26), jak i Kitson i wsp. (27) nie wykazali, aby niedobór witaminy D miał jakiegokolwiek wpływ na SVR. Podobnego związku nie stwierdzono też w badaniu obejmującym grupę 82 Afroamerykanów zakażonych wirusem HCV G1. W badaniu tym zaobserwowano wręcz przeciwną zależność – wyższe stężenia witaminy D stwierdzono u osób, u których nie udało się uzyskać wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *early virological response* – EVR) (31). Także w innym badaniu, w którym oceniano stężenie witaminy D nie tylko na początku leczenia, ale i w 24. tygodniu, wykazano, że choć zwykle oba pomiary różniły się między sobą, co mogło być związane z porami roku, żaden z nich nie jest wiarygodnym wyznacznikiem wyników terapii u pacjentów zakażonych wirusem HCV typu 1 (32).

Dane dotyczące wpływu witaminy D na przebieg lub obraz kliniczny zakażenia wirusem HBV są zdecydowanie uboższe. Farnik i wsp. wykazali jedynie, że wartość HBV DNA była silnym czynnikiem predykcyjnym niskiego stężenia witaminy D, a średnie stężenie

witaminy D u osób z HBV DNA < 2000 i ≥ 2000 IU/ml wyniosło odpowiednio 17 i 11 ng/dl ($p < 0,00001$) (23). W tej samej pracy zaobserwowano także, iż u pacjentów HBeAg(+) poziom witaminy D w osoczu jest niższy, niż u pacjentów HBeAg(-).

W kontekście zakażenia HBV nieco więcej mówi się o polimorfizmach receptora dla witaminy D (ang. *vitamin D receptor* – VDR). Receptor VDR należy do rodziny receptorów jądrowych i pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego. Jest on obecny na niemal wszystkich komórkach wchodzących w skład układu immunologicznego – od limfocytów T przez limfocyty B po makrofagi/monocyty, komórki dendrytyczne i neutrofile (33). Liczne polimorfizmy tego genu (m.in. FokI, ApaI czy TaqI) mogą wywierać różnicowany wpływ na funkcje komórek odpornościowych. Wykazano, iż polimorfizm VDR Apa1 a/a jest związany z cięższym przebiegiem zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem HBV oraz z wyższą wiramią (34). Co więcej, w pewnym badaniu wykazano także, iż polimorfizmy genu *VDR TaqI T/C* i *FokI C/T* mogą wpływać na rozwój przewlekłego zapalenia wątroby – występowały one znacząco częściej u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym wirusem HBV, niż u chorych z samoograniczającą się postacią zakażenia HBV (35). Wreszcie, w badaniu przeprowadzonym na grupie Chińczyków z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B wykazano, iż polimorfizm FokI C/T istotnie koreluje z podatnością na rozwój raka wątrobowokomórkowego oraz jego obrazem klinicznym (wysoki stopień zaawansowania, marskość wątroby w wywiadzie, przerzuty do węzłów chłonnych) (36).

Okazuje się, iż polimorfizm genów związanych z witaminą D ogra także istotną rolę w przypadku zakażenia wirusem HCV. Wykazano, iż polimorfizm genu *VDR* (rs2228570 T/C) oraz polimorfizm genu *CYP27B1-1260* (rs10877012) kodującego 1-alfa-hydroksylazę, która odpowiada za konwersję 25-OH-witaminy D do 1,25-OH-witaminy D, są niezależnie związane z odpowiedzią na leczenie interferonem z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (32). Związek pomiędzy polimorfizmem genu *CYP27B1-1260* (rs10877012) a odsetkiem odpowiedzi na leczenie antywirusowe zaobserwowali również w badaniu przeprowadzonym na większej liczbie pacjentów (701) Lange i wsp. (37). Związek ten osiągnął istotność statystyczną ($p = 0,02$) tylko dla populacji pacjentów z gorzej rokującym genotypem IL28B.

Istnieją też doniesienia mówiące o tym, że niekorzystny haplotyp receptora VDR (bAt/CCA) warunkuje złą odpowiedź na leczenie pegylovanym interferonem z rybawiryną u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, a wraz z niskim stężeniem witaminy D wpływa na szybką progresję włóknienia wątroby (24, 38). Co ciekawe, wykazano także, że polimorfizmy BsmI, Taq1 i Apa1 genu *VDR* biorcy mają silny związek z ostrym odrzuceniem przeszczepu w trakcie pierwszego roku po transplantacji wątroby (39).

WPŁYW NIEDOBORU I SUPLEMENTACJI WITAMINY D NA WYNIKI LECZENIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C I B

Skuteczność leczenia HCV opartego na pegylowanym interferonie i rybawirynie jest oceniana po 4 (szybka odpowiedź wirusologiczna [ang. *rapid virological response* – RVR]), 12 (wczesna odpowiedź wirusologiczna [ang. *early virological response* – EVR]), 24 i 48 tygodniach leczenia (odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia [ang. *end of treatment response* – ETR]). Wreszcie, trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) oznacza brak wykrywalnego HCV RNA po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

W przypadku zakażenia wirusem HCV G1 SVR w przypadku terapii dwulekowej wynosi zwykle od 34 do 46% (40, 41), a wirusem HCV G2 i G3 – około 80% (41). Wciąż trwają poszukiwania czynników, które wpływają na SVR, jednak jak dotąd jedynymi uznanymi są: genotyp, zaawansowanie włóknienia, wiek pacjenta, wielkość wirerii oraz polimorfizm IL28B. Istnieją jednak doniesienia mówiące o tym, że suplementacja witaminy D u chorych zakażonych wirusem HCV i cierpiących na niedobór tego mikroelementu może również wpływać na SVR.

Ocenę wpływu suplementacji witaminy D na SVR u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HCV G2 i G3 przeprowadzili we wspomnianym już wcześniej badaniu Nimer i Mouch (18). Podając 20 chorym oprócz standardowego leczenia pegylowanym interferonem i rybawiryną (PEG-IFN/RBV) witaminę D w dawce 2000 IU/d przez 12 tygodni poprzedzających leczenie, wykazali oni, że takie postępowanie prowadzi do uzyskania istotnie lepszych wyników. SVR osiągnięto u 19/20 (95%) pacjentów otrzymujących dodatkowo witaminę D oraz u 23/30 (77%) pacjentów leczonych konwencjonalnie. Odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie wyniósł odpowiednio 5 i 23%. W badaniu stwierdzono jednocześnie, że czynnikiem, który istotniej wpływa na wyższą SVR jest nie wyjściowe stężenie witaminy D, a sam fakt jej suplementacji. Ograniczeniem badania była niewielka liczba chorych oraz brak oceny odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej po 4 i 12 tygodniach terapii.

Ci sami badacze dokonali oceny wpływu suplementacji witaminy D na odpowiedź w populacji 72 chorych zakażonych wirusem HCV G 1 (17). SVR oceniana w 24. tygodnie po zakończeniu terapii była istotnie wyższa w grupie, która otrzymała suplementację witaminy D, niż w grupie kontrolnej (86% w porównaniu do 42%, $P < 0,001$). Odsetek nawrotów i braku odpowiedzi na leczenie był znacząco niższy u pacjentów otrzymujących suplementację, niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 8 vs 36%, $P < 0,001$; oraz 6 vs 22%, $P < 0,001$). Ponownie okazało się, że to suplementacja witaminy D ma większy wpływ na SVR niż wyjściowe stężenie tej witaminy w organizmie. I w tym przypadku ograniczeniem tego badania była mała liczba pacjentów. Powyższe obserwacje znajdują potwierdzenie w wynikach badania Bitetta i wsp., przeprowadzonego

na grupie 48 biorców przeszczepu wątroby otrzymujących leczenie antywirusowe z powodu nawrotu zapalenia wątroby typu C (42). U 15 spośród nich do leczenia interferonem-alfa i rybawiryną dołączono witaminę D. Spośród tych 15 chorych, SVR uzyskano u 13 chorych. Wykazano, że suplementacja witaminy D i genotyp wirusa HCV inny niż 1 są zmiennymi niezależnie związanymi z SVR. W tej samej pracy udowodniono także, iż niedobór witaminy D jest czynnikiem predykcyjnym złej SVR, a suplementacja witaminy D zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR po leczeniu antywirusowym.

Próbę oceny wpływu suplementacji witaminy D w zależności od momentu rozpoczęcia oraz czasu jej suplementacji podjęli w 2013 roku Kondo i wsp. (43). Części badanych pacjentów witaminę D podawano przez 4 tygodnie poprzedzające początek leczenia witaminą D z PEG-IFN/RBV, zaś pozostała część była od początku leczona PEG-IFN/RBV z witaminą D. Grupa kontrolna otrzymała wyłącznie leczenie PEG-IFN/RBV. Odsetek RVR oraz miana HCV-RNA były istotnie lepsze w grupie otrzymującej witaminę D, szczególnie u pacjentów posiadających korzystny wariant genu IL28B. Różnice w SVR okazały się być nieistotne statystycznie, prawdopodobnie z uwagi na zbyt małą liczebność badanej grupy. Co ciekawe, pomimo wyraźnie silniejszego wpływu na układ odpornościowy, dłuższa o 4 tygodnie suplementacja witaminą D nie prowadziła do istotnej statystycznie poprawy skuteczności leczenia w porównaniu do chorych leczonych od razu witaminą D i PEG-IFN/RBV. Potwierdzenie tych doniesień wymaga jednak dalszych badań.

Wyniki nieco odmienne od powyższych uzyskali w 2014 roku Yokoyama i wsp. (44). W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przeprowadzonym na grupie 84 pacjentów zakażonych wirusem HCV G1a, u połowy chorych do standardowego leczenia PEG-INF/RBV dołączono suplementację witaminą D w dawce 1000 IU/dzień od 8. tygodnia do końca terapii. Pozostała połowa była leczona według standardowego schematu terapeutycznego. W następnym etapie dokonano dalszego podziału pacjentów, tym razem względem polimorfizmu IL28B (rs8099917). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było niewykrywalne HCV RNA w 24. tygodniu leczenia. I choć zdarzało się ono istotnie częściej w grupie otrzymującej witaminę D, niż w grupie kontrolnej (78,6 vs 54,8%; $p = 0,037$), analiza wieloczynnikowa wykazała, że suplementacja witaminy D i genotyp rs8099917 istotnie przyczyniają się do poprawy odpowiedzi wirusologicznej w 24. tygodniu leczenia, odsetek SVR był taki sam w obu grupach (64,2% w porównaniu do 50%, $P = 0,19$). Z kolei w badaniu Southerna i wsp. przeprowadzonym w 2010 roku, mimo że SVR u chorych zakażonych wirusem HCV G2 i G3 otrzymujących oprócz pegylowanego interferonu i rybawiryny witaminę D były wyższe niż w grupie kontrolnej (72% w porównaniu do 64%, $p = 0,281$), to różnica ta okazała się nie być istotna statystycznie (45). Co więcej, badanie miało charak-

ter retrospektywny, a autorzy nie podali w swojej pracy dokładnej dawki witaminy D ani stężenia witaminy D u badanych pacjentów.

Problem suplementacji witaminy D u zakażonych wirusem HCV pacjentów z jej niedoborem pozostaje na chwilę obecną nierozwiązany. Wydaje się, iż takie działanie ma realną szansę poprawić skuteczność leczenia antywirusowego, jednak dostępne dziś dane naukowe są niewystarczające, aby móc precyzyjnie określić długość leczenia, odpowiednią dawkę i wreszcie grupę pacjentów, która ma szansę odnieść największą korzyść z suplementacji. Co więcej, zupełnie niezbadanym zagadnieniem jest uzupełnianie niedoborów witaminy D w przebiegu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B.

MOŻLIWE WYJAŚNIENIA WPŁYWU WITAMINY D NA PRZEBIEG WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY

Choć wyniki cytowanych powyżej badań są niezrędko sprzeczne ze sobą i nie pozwalają jeszcze na sformułowanie jasnych i niepodważalnych wniosków odnośnie wpływu witaminy D na obraz kliniczny i leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C i B, wydaje się, iż niedobór tego mikroelementu musi mieć związek z zakażeniem wirusem HCV lub HBV. Charakter tego związku wciąż budzi wiele pytań, podobnie jak mechanizmy, za pośrednictwem których witamina D może zmieniać przebieg zakażeń wirusami hepatotropowymi. Poniżej omówionych zostało kilka hipotez tłumaczących sposób, w jaki witamina D, modulując niektóre elementy układu immunologicznego człowieka, może wpływać na obraz kliniczny i wyniki leczenia wirusowych zapaleń wątroby.

Insulinooporność

Istnieją doniesienia mówiące o tym, że witamina D może ograniczać oporność na insulinę i zwiększać wychwyt glukozy w tkance mięśniowej (46). Potencjalnym wytłumaczeniem dla tego zjawiska jest obecność receptora VDR na komórkach beta trzustki, adipocytach oraz komórkach mięśni szkieletowych (38). Co więcej, poziom witaminy D okazuje się być czynnikiem predykcyjnym insulinooporności u osób ze stanem przedcukrzycowym (47). Jednocześnie uważa się, że oporność na insulinę wpływa na wyniki leczenia antywirusowego przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C. W pewnej metaanalizie wykazano, że niezależnie od genotypu wirusa HCV, insulinooporność wywierała negatywny wpływ na SVR u pacjentów leczonych PEG-INF/RBV lub interferonem i rybawiryną (48). Witamina D, ograniczając zjawisko oporności na insulinę, mogłaby potencjalnie sprzyjać lepszej odpowiedzi na leczenie antywirusowe u chorych zakażonych wirusem HCV lub HBV.

Stosunek odpowiedzi Th1 i Th2

Wykazano, że witamina D hamuje proliferację limfocytów T i B. Oprócz tego osłabia odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów Th1 na korzyść odpowiedzi Th2 na drodze zarówno hamowania produkcji

IFN- γ i IL-6, IL-12 oraz IL-23, jak i nasilenia produkcji IL-4 (49). Udowodniono z kolei, że stosunek odpowiedzi Th1 do Th2 < 15,5 przed leczeniem antywirusowym jest istotnym czynnikiem predykcyjnym SVR (50). Witamina D może więc wpływać na SVR poprzez zmianę zachwianej równowagi odpowiedzi Th1 i Th2.

Stres oksydacyjny

W pewnym badaniu wykazano, że witamina D(2), obok beta-karotenu i kwasu linolenowego, hamuje w warunkach *in vitro* replikację HCV-RNA, a witamina E, znany antyoksydant, ów inhibicyjny wpływ znosi (51). Uznano więc, iż to właśnie stres oksydacyjny wywołany przez wszystkie trzy wymienione substancje jest mechanizmem, za pośrednictwem którego wywierają one swoje działanie antywirusowe. W kolejnej pracy zaobserwowano z kolei, że obecność inhibitora kinazy MEK1/2 niwelowała wpływ witaminy D i pozostałych substancji na HCV RNA. Na tej podstawie przyjęto, iż substancje te indukują stres oksydacyjny poprzez aktywację ścieżki sygnałowej MEK-ERK1/2 (52).

Hamowanie procesów włóknienia

Okazuje się, że dodanie 1,25-OH-witaminy D do multipotencjalnych komórek mezenchymalnych zmniejsza ekspresję kolagenu typu I i III oraz jego innych izoform, jak również czynników profibrotycznych, takich jak TGFB1 i inhibitor aktywatora plazminogenu (53). Powyższe obserwacje pozostają w zgodzie z wynikami przeprowadzonego w Chinach w 2013 roku badania, w którym wykazano, iż ryzyko marskości wątroby wzrasta wraz z obniżaniem się stężenia witaminy D (54). Witamina D może więc odgrywać rolę czynnika ochronnego w procesie włóknienia wątroby.

Hamowanie składania wirionu

W pewnym badaniu przeprowadzonym w 2012 roku w warunkach *in vitro* wykazano, że w zakażonych wyizolowanym wirusem HCV komórkach HuH-7 25-OH-witamina D (ale nie witamina D₃ ani 1,25-OH-witamina D) zmniejszała poziom zewnętrz- i wewnętrzkomórkowych antygenów rdzeniowych HCV w sposób zależny od swojego stężenia (55). Po przeprowadzeniu dalszych analiz okazało się, że swój wpływ hamujący na wirusa HCV 25-OH-witamina D wywiera na etapie składania wirionu. I choć długoterminowe podawanie 25-OH-witaminy D skutkowało jednak powstaniem mutantów wirusa HCV opornych na 25-OH-D₃, powyższe obserwacje są obiecujące i wartę dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D występuje w populacji osób zakażonych wirusem HCV lub HBV dość powszechnie. Z uwagi na wyraźną zależność stężenia tego mikroelementu od nasłonecznienia, kolejne badania prowadzone w różnych strefach klimatycznych oraz uwzględniające grupę kontrolną złożoną ze zdrowych osób zamieszkujących dane tereny mogą przynieść odpowiedź na pyta-

nia o to, czy niedobór witaminy D jest cechą charakterystyczną dla pacjentów z chorobami wątroby, czy też występuje z równą częstością u zdrowych osób i zależy wyłącznie od regionu geograficznego. Wciąż nie wiadomo także, na ile oraz w jaki sposób suplementacja witaminy D u pacjentów cierpiących na jej niedobór może wpłynąć na wyniki leczenia antywirusowego. Brakuje dokładnych wytycznych odnoszących się do jej optymalnej dawki (w niektórych cytowanych powyżej badaniach podawano pacjentom 2000 IU/d, w innych 1000 IU/d) oraz długości terapii. Wielką niewiadomą pozostaje również rola suplementacji witaminy D w leczeniu chorych zakażonych wirusem HBV.

Nie dość, że niedobór witaminy D może wpływać na SVR, to jeszcze wykazano, iż z niewystarczającym poziomem tej substancji w organizmie związane jest występowanie pozawątrobowych objawów przewlekłego zakażenia wirusem HCV, takich jak krioglobulinemia mieszana i uogólnione zapalenia naczyń krwionośnych (15). Wreszcie, okazuje się, iż witamina D nie jest jedyną, która może wpływać na efekty leczenia antywirusowego – taki związek wykazano również dla witaminy B₁₂ (56). Wydaje się więc, iż rola witamin w patogenezie i leczeniu wirusowych zapaleń wątroby jest wciąż niedoceniana i wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HFL: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998 Oct; 78(4): 1193-1231.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 Jul; 289(1): F8-28.
- Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA et al.: Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014 Feb; 58(1): 1-8.
- Marra A, Leoncini G, Mussap M et al.: Severe vitamin D deficiency is associated with frequently observed diseases in medical inpatients. *Int J Clin Pract* 2014 May; 68(5): 647-652. doi: 10.1111/ijcp.12323.
- Alco G, Igdem S, Dincer M et al.: Vitamin D levels in patients with breast cancer: importance of dressing style. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(3): 1357-1362.
- Murphy AB, Nyame Y, Martin IK et al.: Vitamin D deficiency predicts prostate biopsy outcomes. *Clin Cancer Res* 2014 May 1; 20(9): 2289-2299. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3085.
- Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C et al.: Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus* 2012 Apr; 21(5): 477-484. doi: 10.1177/0961203311427549.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al.: Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832-2838. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
- Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J: The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2014 May 18.
- Dalbeni A, Scaturro G, Degan M et al.: Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: A randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Mar 5. pii: S0939-4753(14)00086-6. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.015.
- Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI: Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014 May 7; 20(17): 4934-4947.
- Arteh J, Narra S, Nair S: Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010 Sep; 55(9): 2624-2628. doi: 10.1007/s10620-009-1069-9.
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E et al.: Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011 May; 54(5): 887-893. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.036.
- Lange CM, Bojunga J, Badenhoop K et al.: Reply to "Vitamin D deficiency and HCV chronic infection: What comes first?". *J Hepatol* 2011; 55: 944-951.
- Terrier B, Jehan F, Munteanu M et al.: Low 25-hydroxyvitamin D serum levels correlate with the presence of extra-hepatic manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Nov; 51(11): 2083-2090. doi: 10.1093/rheumatology/kes209.
- Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P et al.: Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2013 Mar-Apr; 12(2): 199-204.
- Abu-Mouch S, Nimer A, Fireman Z et al.: Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol* 2011 Dec 21; 17(47): 5184-5190. doi: 10.3748/wjg.v17.i47.5184.
- Nimer A, Mouch A: Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. *World J Gastroenterol* 2012 Feb 28; 18(8): 800-805. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.800.
- Mohamed AA, Sabry NA, Abbassi MM et al.: Vitamin D levels in Egyptian HCV patients (genotype 4) treated with pegylated interferon. *Acta Gastroenterol Belg* 2013 Mar; 76(1): 38-44.
- Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH et al.: Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013 Nov 28; 8(11): e81652. doi: 10.1371/journal.pone.0081652.
- Duarte MP, Farias ML, Coelho HS et al.: Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Sep; 16(9): 1022-1027.
- Kong J, Ding Y, Zhang C et al.: Severe vitamin D-deficiency and increased bone turnover in patients with hepatitis B from northeastern China. *Endocr Res* 2013; 38(4): 215-222. doi: 10.3109/07435800.2013.768266.
- Farnik H, Bojunga J, Berger A et al.: Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013 Oct; 58(4): 1270-1076. doi: 10.1002/hep.26488.
- Baur K, Mertens JC, Swiss Hepatitis C Cohort Study Group et al.: Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int* 2012 Apr; 32(4): 635-643. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02674.x.
- Petta S, Cammà C, Scazzone C et al.: Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 Apr; 51(4): 1158-1167. doi: 10.1002/hep.23489.
- Amanzada A, Goralczyk AD, Moriconi F et al.: Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *J Med Virol* 2013 Sep; 85(9): 1534-1541. doi: 10.1002/jmv.23632.
- Kitson MT, Dore GJ, George J et al.: Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2013 Mar; 58(3): 467-472. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.017.
- White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kanwal F et al.: The association between serological and dietary vitamin D levels and hepatitis C-related liver disease risk differs in African American and white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Jul; 38(1): 28-37. doi: 10.1111/apt.12341.
- Petta S, Ferraro D, Cammà C et al.: Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2012; 17(5): 823-831. doi: 10.3851/IMP2100.
- Bitetto D, Fattovich G, Fabris C et al.: Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011 Apr; 53(4): 1118-1126. doi: 10.1002/hep.24201.
- Jazwinski A, Clark PJ, Tillmann HL, Muir AJ: Vitamin C and treatment response in African American patients with HCV genotype 1. *Hepatology* 2011; 54: 853.
- García-Martín E, Agúndez JA, Maestros ML et al.: Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *PLoS One* 2013 Sep 20; 8(9): e74764. doi: 10.1371/journal.pone.0074764.
- Chun RF, Liu PT, Modlin RL et al.: Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014 Apr 21; 5: 151.
- Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A et al.: Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and

- HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol* 2006 May; 44(5): 856-863.
35. Li JH, Li HQ, Li Z et al.: Association of Taq I T/C and Fok I C/T polymorphisms of vitamin D receptor gene with outcome of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006 Jul 25; 86(28): 1952.
 36. Yao X, Zeng H, Zhang G et al.: The associated ion between the VDR gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma and the clinicopathological features in subjects infected with HBV. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 953974. doi: 10.1155/2013/953974.
 37. Lange CM, Bibert S, Swiss Hepatitis C Cohort Study Group et al.: A genetic validation study reveals a role of vitamin D metabolism in the response to interferon- α -based therapy of chronic hepatitis C. *PLoS One* 2012; 7(7): e40159. doi: 10.1371/journal.pone.0040159.
 38. Baur K, Mertens JC, Swiss Hepatitis C Cohort Study Group et al.: The vitamin D receptor gene bAt (CCA) haplotype impairs the response to pegylated-interferon/ribavirin-based therapy in chronic hepatitis C patients. *Antivir Ther* 2012; 17(3): 541-547. doi: 10.3851/IMP2018.
 39. Falletti E, Bitetto D, Fabris C et al.: Association between vitamin D receptor genetic polymorphisms and acute cellular rejection in liver-transplanted patients. *Transpl Int* 2012 Mar; 25(3): 314-322. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01419.x.
 40. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 Sep 26; 347(13): 975-982.
 41. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al.: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 Sep 22; 358(9286): 958-965.
 42. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E et al.: Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int* 2011 Jan; 24(1): 43-50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01141.x.
 43. Kondo Y, Kato T, Kimura O et al.: 1(OH) vitamin D3 supplementation improves the sensitivity of the immune-response during Peg-IFN/RBV therapy in chronic hepatitis C patients-case controlled trial. *PLoS One* 2013 May 23; 8(5): e63672. doi: 10.1371/journal.pone.0063672.
 44. Yokoyama S, Takahashi S, Kawakami Y: Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2014 May; 21(5): 348-356. doi: 10.1111/jvh.12146.
 45. Southern P, El-Sayed P, Fenton L et al.: Influence of vitamin D supplementation on outcome in the treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2010; 59: A41. doi:10.1136/gut.2010.223362.101.
 46. Alvarez JA, Ashraf A: Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 351385. doi:10.1155/2010/351385.
 47. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A et al.: Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian J Med Res* 2013 Dec; 138(6): 853-860.
 48. Laurito MP, Parise ER: Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2013 Sep-Oct; 17(5): 555-563. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.009.
 49. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH: Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008 Sep; 8(9): 685-698. doi: 10.1038/nri2378.
 50. Shirakawa H, Matsumoto A, Nagano Interferon Treatment Research Group et al.: Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008 Dec; 48(6): 1753-1760. doi: 10.1002/hep.22543.
 51. Yano M, Ikeda M, Abe K et al.: Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Jun; 51(6): 2016-2027. Epub 2007 Apr 9.
 52. Yano M, Ikeda M, Abe K et al.: Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Hepatology* 2009 Sep; 50(3): 678-688. doi: 10.1002/hep.23026.
 53. Artaza JN, Norris KC: Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol* 2009 Feb; 200(2): 207-221. doi: 10.1677/JOE-08-0241. Epub 2008 Nov 26.
 54. Yu LL, Yin LY, Chen W et al.: Prospective study on the relation between serum vitamin D levels and liver cirrhosis risk. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2013 Mar; 21(3): 202-206.
 55. Matsumura T, Kato T, Sugiyama N et al.: 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology* 2012 Oct; 56(4): 1231-1239. doi: 10.1002/hep.25763.
 56. Rosenberg P, Hagen K: Serum B₁₂ levels predict response to treatment with interferon and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2011; 18: 129-134.

otrzymano/received: 10.09.2014
zaakceptowano/accepted: 14.10.2014