

Czy suplementować witaminę D3 u chorych na astmę

Prof. dr hab. n. med.
Iwona Stelmach

dr n. med.
Małgorzata Olszowiec-Chlebna

dr n. med.
Paweł Majak

Oddział Kliniczny Interny
Dziecięcej i Alergologii III
Katedry Pediatrii UM w Łodzi,

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Iwona
Stelmach

T E R A P I A

Should we supplement vitamin D3 in asthmatics?

S U M M A R Y

The use of vitamin D with inhaled corticosteroids (ICS) in patients with asthma caused the improvement of bone and calcium-phosphorus metabolism. The effect of vitamin D supplementation on diminished of asthma exacerbations was observed. Additionally, a beneficial effect of vitamin D on allergen-specific immunotherapy was shown. Collectively above observations give the reason for adding vitamin D to ICS treatment in asthmatics.

Suplementacja witaminy D poprawia metabolizm kostny u chorych na astmę leczonych GKS_w, ułatwia osiągnięcie kontroli objawów astmy, redukuje częstość zaostrzeń oraz zwiększa skuteczność immunoterapii alergenowej. Powyższe obserwacje uzasadniają dołączanie witaminy D do leczenia astmy, szczególnie u osób stosujących duże dawki glikokortykosteroidów wziewnych.

Stelmach I: Czy suplementować witaminę D3 u chorych na astmę?. Alergia, 2013, 3: 27-30



Astma jest poważnym problemem epidemiologicznym i społecznym. Nieleczona, lub źle leczona znacznie upośledza jakość życia chorych. Za występowanie objawów klinicznych odpowiada stan zapalny dróg oddechowych. Obecnie nadal najskuteczniejszymi i szeroko dostępnymi lekami przeciwzapalnymi, kontrolującymi objawy choroby są glikokortykosteroidy wziewne (GKS_w). Ponadto, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, są one zalecane w każdym wieku w leczeniu astmy przewlekłej u dzieci, a także w niektórych przypadkach astmy epizodycznej [1,2,3]. Niestety, wraz ze wzrostem rozpoznawalności astmy, często u coraz to młodszych dzieci, pojawia się problem panującej w społeczeństwie fobii przed steroidami. Strach rodziców przed działaniami niepożądanymi GKS_w jest jedną z głównych przyczyn nieregularności w stosowaniu leków i braku poprawy objawów klinicznych choroby. Paradoksalnie pacjenci ci są bardziej narażeni na wystąpienie zaostrzeń choroby i na leczenie GKS systemowymi, co stwarza ryzyko działań niepożądanych, w tym zaburzeń metabolizmu kostnego. Problem fobii steroidowej jest coraz częściej spotykany i opisywany w literaturze medycznej. Z drugiej jednak strony coraz częstsze leczenie astmy GKS_w, ich wczesne i przewlekłe

stosowanie mimo korzyści, wymusza konieczność oceny ryzyka pojawienia się różnorodnych działań niepożądanych. Jest to szczególnie ważne u najmłodszych pacjentów, gdyż dotyczy intensywnie rozwijającego się organizmu dziecka.

Metabolizm kostny

W skład tkanki kostnej wchodzi składniki nieorganiczne stanowiące 65-70% masy (głównie fosforany wapnia) oraz składniki organiczne stanowiące 30 – 50% masy kostnej, zbudowane z włókien kolagenowych oraz macierzy (m.in. proteoglikany, białka niekolagenowe - głównie osteokalcyna i osteonektyna). W kościach, wśród elementów istoty międzykomórkowej znajdują się również komórki produkujące składniki organiczne blaszek kostnych i uczestniczące w ich mineralizacji – osteoblasty, oraz osteoklasty, których głównym zadaniem jest resorpcja kości. Tkanka kostna podlega w ciągu całego życia stałej przebudowie, szczególnie dynamicznej u dzieci. W okresie dzieciństwa przeważają procesy kościotworzenia. Po pierwszym roku życia do około 10 roku życia tempo akumulacji składników mineralnych w kościach wynosi dla obu płci 3-4%/rok. Znaczące różnice pomiędzy dziewczętami a chłopcami, a także w obrębie tej samej płci pojawiają się w wieku okołopokwitaniowym. We wczesnej fazie pokwitania tempo akumulacji tkanki kostnej wynosi około 25% rocznie, a szczytowe przyrosty masy kostnej obserwuje się około 0,5 – 1 roku po szczycie wzrostowym. Wśród najważniejszych czynników warunkujących prawidłowy metabolizm kości u dzieci, obok genetycznych, wymienia się czynniki środowiskowe tj. nawyki żywieniowe (dieta bogato wapniowa i białkowa, podaż witamin, zwłaszcza D, otyłość oraz niedożywienie), aktywność fizyczną oraz czynniki hormonalne (głównie hormony steroidowe, parathormon – PTH) [4].

Działania niepożądane GKS na gospodarkę wapniowo-fosforanową

Egzogenne GKS wywierają wielokierunkowy, niekorzystny wpływ na tkankę kostną, prowadząc do utraty jej masy i przyczyniając się do rozwoju osteoporozy, czego następstwem są patologiczne złamania (zwłaszcza złamania żeber oraz kompresyjne złamania kręgow). Wydaje się, że działanie to jest zależne od dawki leku oraz długości terapii. Ze względu na duży metabolizm jaki zachodzi w kościach w okresie wzrastania, dzieci są szczególnie narażone na działania GKS. Uważa się, że leki te działając w sposób bezpośredni na komórki kości hamują tworzenie, dojrzewanie i aktywność osteoblastów co przejawia się zmniejszonym stężeniem osteokalcyny [4, 5]. Natomiast zwiększają liczbę osteoklastów, nasilając ich kościogubną aktywność. Powodują również zmniejszenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego prawdopodobnie poprzez obniżenie liczby receptorów w komórkach nabłonka jelit, dla czynnego metabolitu nerkowego witaminy D [4]. Ponadto hamują resorpcję zwrotną tego jonu w nerkach, co może prowadzić do hiperkalciurii oraz do wtórnej nadczynności przytarczyc (bodziec do uwalniania PTH). W przypadku systemowego stosowania GKS zaleca się profilaktyczne podawanie preparatów witaminy D oraz dietę bogatą w wapń [6]. Witamina D bowiem w pewnym stopniu ma antagonistyczne działanie do GKS.

Mechanizm działania witaminy D

Syntetyzowana jest ona w skórze pod wpływem promieniowania UVB lub dostarczana z pokarmami zwierzęcymi i roślinnymi. Następnie podlega przemianom enzymatycznym głównie w wątrobie i nerkach w aktywne metabolity. Podstawową rolą witaminy D jest utrzymywanie homeostazy mineralnej poprzez zwiększenie absorpcji jelitowej oraz resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych wapnia i fosforu. W kościach natomiast jest ona niezbędna do prawidłowej mineralizacji, przebudowy i procesów wzrostu. Zapewnia

właściwy poziom wapnia i fosforu w surowicy. Stymuluje również wytwarzanie kolagenu przez osteoblasty. [6, 7].

Leczenie astmy glikokortykosteroidami

Wprowadzenie pod koniec lat 60-tych do leczenia astmy glikokortykosteroidów wziewnych stało się przełomem, a ich efektywność kliniczna potwierdziła znaczenie procesów zapalnych w patogenezie choroby. Do tej pory jest to jedyna grupa leków, która zmienia naturalny przebieg choroby, poprawia jakość życia poprzez kontrolę objawów, a także poprawia czynność płuc, zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz umieralność z powodu astmy [1, 8]. Obecnie w leczeniu najczęściej stosowane są preparaty dipropionianu beklomatazonu, flutikazonu, budezonidu, cyklezonidu [1]. GKS w różni się od siebie pod względem siły działania i biodostępności [1]. Z pojedynczej dawki leku jaką pacjent przyjmuje wziewnie, trafia do płuc w zależności od rodzaju inhalatora, od 5 do 60% porcji leku – jest to tzw. biodostępność płucna [9, 10]. Według GINA, u dzieci do czwartego roku życia w przewlekłym leczeniu GKS w powinno używać się inhalatorów ciśnieniowych z dozownikami i odpowiednią przystawką (spejser) lub z maską twarząwą. U dzieci starszych, od których oczekuje się współpracy przy podawaniu leków, zaleca się inhalatory suchego proszku aktywowane wziewem. Nebulizatory nie są stosowane w przewlekłej terapii astmy ze względu na nieprecyzyjność w dostarczaniu leku do płuc, stosuje się je natomiast w zaostrzeniach choroby [1, 3, 11]. Ta część leku, która po inhalacji pozostaje w jamie ustnej (biodostępność doustna), zostaje połknięta i wchłonięta z przewodu pokarmowego do krążenia, a następnie w znacznej części jest metabolizowana w wątrobie (tzw. efekt pierwszego przejścia). Uważa się, że przy pierwszym przejściu przez wątrobę ulega metabolizmowi nawet 99% połkniętej dawki flutikazonu, 86% budezonidu oraz 90% beklometazonu [9]. Pozostała część trafia do krążenia systemowego mogąc wywoływać objawy niepożądane. Im mniejsza biodostępność doustna, tym większa płucna. Należy pamiętać, że lepsza depozycja płucna glikokortykosteroidu wziewnego poprawia jego skuteczność kliniczną, ale z drugiej strony wiąże się ze zwiększoną absorpcją leku z płuc do krążenia systemowego i ryzykiem wystąpienia działań ogólnoustrojowych [9]. Biodostępność GKS w ma bezpośredni związek z bezpieczeństwem ich stosowania. Stężenie leku w krążeniu systemowym zależy od sumy jego wchłaniania z przewodu pokarmowego i z płuc [9]. Z punktu widzenia farmakokinetyki idealny GKS w powinien charakteryzować się dużym powinowactwem do receptora GR, małą biodostępnością doustną i ogólną, dużą i długą płucną oraz szybką eliminacją z krążenia systemowego [9].

Podawanie GKS razem z witaminą D

– badania własne

Ocena metabolizmu kostnego u dzieci leczonych GKS w była przedmiotem wielu badań, ale nadal brak jest jednoznacznych i przydatnych klinicznie wniosków. Według większości badań, przy stosowaniu dawek średnich i małych nie stwierdza się wpływu GKS w na gęstość mineralną kośćca, jednakże dawki większe niż średnie (np. budezonid >400 µg/dobę) mogą powodować zaburzenie mineralizacji kości [1, 2, 3, 9]. Jak wynika z zestawionych danych z piśmiennictwa wpływ GKS w na biochemiczne markery metabolizmu kostnego wykazano w niektórych badaniach przekrojowych i pojedynczych prospektywnych [12, 13]. Obserwowano w nich zmniejszenie stężenia osteokalcyny i innych markerów kościotworzenia zwłaszcza u dzieci nie leczonych uprzednio GKS w.

W pracy opublikowanej w Pulmonary Pharmacology and Therapeutics w 2011 roku przedstawiliśmy wyniki badania przeprowadzonego w naszym ośrodku, w którym oceniliśmy wpływ stosowania budezonidu podawanego wziewnie w dużej dawce dobowej (800 µg) oraz budezonidu w dużej dawce dobowej łącznie z witaminą D (800 µg + 500

IU/dobę cholekalcyferolu) na procesy mineralizacji kości i gospodarkę wapniowo-fosforanową u dzieci chorych na astmę nowo-rozpoznaną.

W przedstawianym badaniu jedynie w grupie pacjentów leczonych dużymi dawkami budezonidu łącznie z witaminą D obserwowano zahamowanie procesów resorpcji przy jednoczesnym braku zmian w stężeniach markerów produkcji kośćca [14].

U dzieci otrzymujących dużą dawkę GKSw łącznie z witaminą D zaobserwowano obniżenie N-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (NTX - produkt osteoklastycznej resorpcji łańcucha alfa kolagenu typu I, wydalany z moczem) w moczu [14].

Wynik ten sugeruje, że dodanie witaminy D zminimalizowało niekorzystne posteroidowe zmiany w gospodarce wapniowo-fosforanowej, a dodatkowo spowodowało poprawę metabolizmu kostnego. Prezentowane wyniki entuzjastycznie nastawiają do dodawania preparatów witaminy D do leczenia GKSw, zwłaszcza stosowanymi w dużych dawkach.

Wpływ suplementacji witaminy D na kontrolę objawów astmy

Udział w regulacji homeostazy mineralnej organizmu – tzw. działanie „klasyczne” witaminy D, zachodzi za pomocą specyficznych receptorów o charakterze transkrypcyjnym. Dzięki odkryciu receptorów dla witaminy D na komórkach narządów nie związanych z procesami mineralizacji kości, ujawniono jej „nieklasyczne” działanie. Gen odpowiedzialny za syntezę białka receptora witaminy D cechuje się polimorfizmem i właśnie tej różnorodności wariantów przypisuje się związek z występowaniem takich schorzeń jak cukrzyca, osteoporoza, astma, nowotwory i wiele innych [15]. Obecnie dostępnych jest szereg doniesień naukowych, w których badano rolę witaminy D oraz zależności między występowaniem astmy a stężeniem aktywnych metabolitów witaminy w surowicy.

Zaobserwowano, iż w społeczeństwach bardziej narażonych na niedobór witaminy D (np. ludzie otyli, Afroamerykanie) częściej występuje astma. Udowodniono również związek niedoboru witaminy D z nadreaktywnością oskrzeli, gorszą kontrolą astmy i steroidoopornością.

Odkrycie „nieklasycznych” funkcji witaminy D okazało się bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia. Sugeruje się, że stosowanie suplementacji witaminy D u pacjentów z astmą doprowadza do lepszej kontroli objawów choroby poprzez zahamowanie syntezy cytokin zapalnych w drogach oddechowych [16, 17, 18]. Badana jest również rola witaminy D w prewencji astmy [19].

Suplementacja witaminy D podczas leczenia GKSw – badania własne

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym w naszym ośrodku, opublikowanym w J Allergy Clin Immunol wykazaliśmy, że suplementacja witaminy D podczas leczenia GKSw poprawia kontrolę objawów klinicznych astmy. W trakcie 6-cio miesięcznego leczenia liczba dzieci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby spowodowane ostrą infekcją dróg oddechowych, była znacząco niższa w grupie przyjmującej GKSw łącznie z witaminą D, niż w grupie dzieci leczonej GKSw w monoterapii. Co więcej częstość zaostrzeń była zależna od poziomu wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy, a dzieci z niższymi stężeniami wyjściowymi 25 OH D prezentowały więcej objawów klinicznych astmy [20]. W opisanym badaniu pacjenci byli włączani do badania w okresie wrzesień-luty, a czas obserwacji przypadał na okres zimowy i wczesnej wiosny, czyli w czasie kiedy skórna fotosynteza witaminy D jest najmniejsza. Większość dzieci prezentowała wartości wyjściowe wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy na dolnej granicy normy

(według polskich zaleceń 20-80 ng/ml), a kilkoro dzieci nawet wartości uznane za niedoborowe [21].

Uważa się, że witamina D poprawia odpowiedź na glikokortykosteroidy, a nawet może odwrócić oporność na te leki [22].

Witamina D sprzyja lepszej odporności przeciwzakaźnej, z drugiej strony zmniejsza niekorzystny efekt zapalenia towarzyszącego zakażeniu. Wykazano, że indukuje produkcję białek o działaniu antybakteryjnym takich jak human cathelicidin antimicrobial peptide-18 (hCAP-18), defensin- β [23]. Jednocześnie w badaniach in vitro kalcitriol poprzez ujemną regulację dla ligandów receptora Toll - TLRs zmniejszył produkcję cytokin prozapalnych takich jak TNF α związanych z astmą ciężką [24]. Co więcej, kalcitriol niezależnie od kortykosteroidów zmniejsza produkcję IL-17, która odgrywa istotną rolę w patogenezie astmy ciężkiej [25]. Powyższe obserwacje potwierdzono w badaniach klinicznych. W badaniu CAMP Brehm i wsp. ocenili u 1024 dzieci z umiarkowaną i ciężką przewlekłą astmą stężenie 25 OH D w surowicy oraz korelacje pomiędzy stężeniem 25 OH D a częstością zaostrzeń i hospitalizacji. U 35% pacjentów rozpoznano niedobór witaminy D i właśnie te dzieci wymagały częstszej pomocy specjalisty z powodu pogorszenia objawów choroby oraz przyjęć do szpitala [18]. W innym badaniu wykazano zwiększone zapotrzebowanie na GKS wziewne u dzieci z niskimi i bardzo niskimi stężeniami 25 OH D [22]. Wyniki powyższych badań wydają się być w zgodzie z obserwacjami poczynionymi w naszym ośrodku, gdzie suplementacja witaminy D w okresie jesienno-zimowym przyczyniła się do lepszej kontroli objawów choroby a zdolność witaminy D do bezpośredniego zainicjowania produkcji białek przeciwbakteryjnych i hamowania cytokin zapalnych wyjaśnić może obserwowaną zależność między zwiększoną zapadalnością na infekcje bakteryjne a obniżonymi poziomami 25 OH D u tych pacjentów [20].

Z dotychczasowych zaleceń wynika, że minimalne surowicze stężenie 25 OH D dla prawidłowego metabolizmu kostnego u dzieci wynosi 20 ng/ml, a prowadzone obecnie badania wskazują, że u chorych na astmę wszystkie opisane powyżej korzystne działania witaminy D są możliwe przy minimalnym stężeniu 40-60 ng/ml [26].

W opisanych powyżej badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku stosowaliśmy dawkę dobową 500 IU przez 6 miesięcy i nie uzyskaliśmy wzrostu surowiczego stężenia 25 OH D, a u około połowy badanych wyjściowe stężenie 25 OH D było poniżej normy. Pomimo to uzyskaliśmy korzystny efekt kliniczny u pacjentów suplementowanych - ponad dwukrotne zmniejszenie ryzyka zaostrzeń infekcyjnych astmy. Wydaje się, że zastosowanie wyższych dawek cholekalcyferolu pozwoliłoby osiągnąć oczekiwane stężenia. Na świecie trwają badania oceniające efekt dawka-odpowiedź u dzieci chorych na astmę otrzymujących witaminę D.

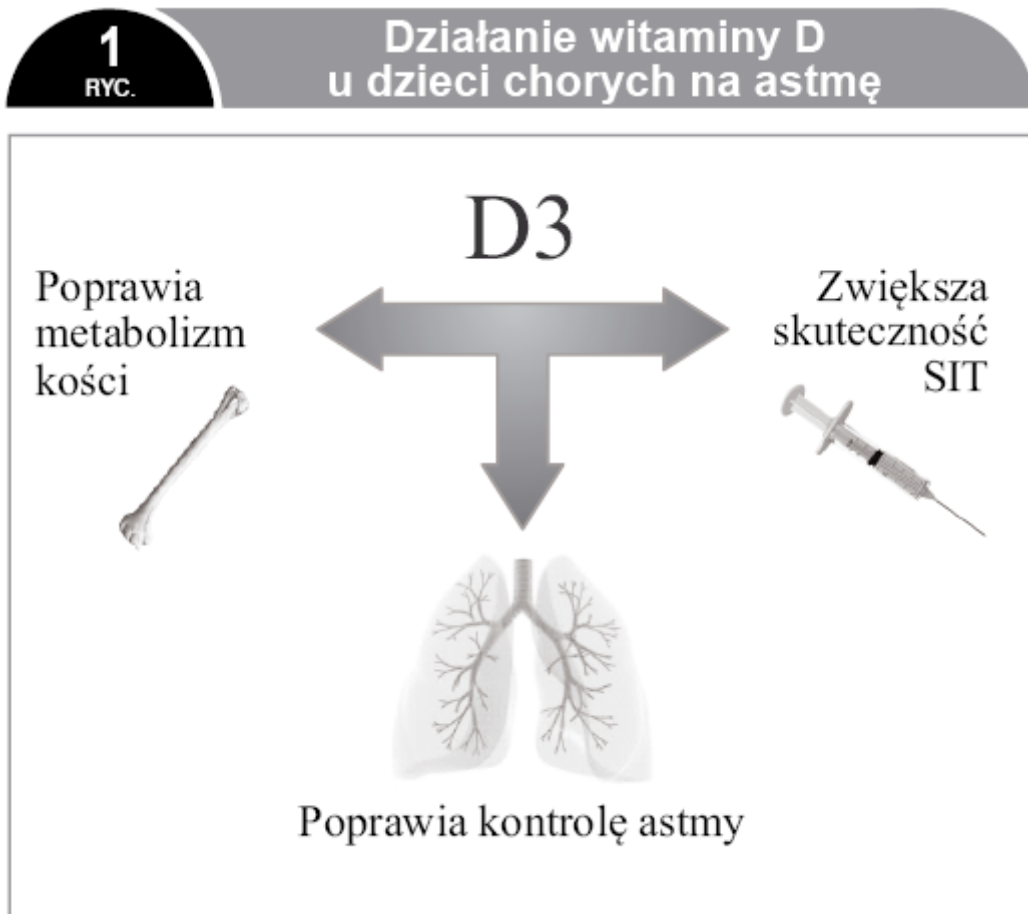
W innym badaniu przeprowadzonym w naszym ośrodku opublikowanym w Clin Exp Allergy wykazaliśmy, że suplementacja witaminy D poprzez wpływ na wzbudzenie tolerancji immunologicznej spowodowała poprawę skuteczności immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego.

U dzieci otrzymujących witaminę D podczas odczulania obserwowano korzystną odpowiedź cytokinową i komórkową na alergen, co w konsekwencji umożliwiło większą skuteczność kliniczną immunoterapii wraz z redukcją zapotrzebowania na GKS w [27]. Co więcej wykazaliśmy, że surowicze stężenie witaminy D (25OHD) koreluje z immunologicznymi i klinicznymi markerami skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę [28].

Uważa się obecnie, że u znacznej części mieszkańców krajów dobrze rozwiniętych poziom aktywnych metabolitów witaminy D w surowicy oscyluje na dolnej granicy normy.

Spowodowane jest to zmianą stylu życia, związaną z tym mniejszą ekspozycją na światło słoneczne oraz nieprawidłową dietą ubogą w witaminy i składniki mineralne. Wśród tej populacji zapadalność na astmę jest znacznie wyższa i kontrola objawów trudniejsza.

Suplementacja witaminy D poprawia metabolizm kostny u chorych na astmę leczonych GKS_w, ułatwia osiągnięcie kontroli objawów astmy, redukuje częstość zaostrzeń oraz zwiększa skuteczność immunoterapii alergenowej (Ryc. 1).



Powyższe obserwacje uzasadniają dołączanie witaminy D do leczenia astmy, szczególnie u osób stosujących duże dawki glikokortykosteroidów wziewnych. Należy pamiętać że naturalne źródła witaminy D są bogate również w inne witaminy rozpuszczalne w tłuszczach takie jak witamina E i K. Chociaż znaczenie deficytu witamin E i K nie zostało jednoznacznie potwierdzone w rozwoju astmy to ich wielokierunkowa aktywność biologiczna zachęca do prób suplementacji jako bezpiecznej formy wspomagania leczenia tej choroby. Należy wspomnieć, że również diosmina wykazuje swoiste działanie przeciwzapalne (hamuje aktywność prostaglandyny E2 i tromboxanu A2), które należy uznać jako potencjalnie bardzo atrakcyjne z punktu widzenia poszukiwania nowych form wspomagania leczenia astmy. Podsumowując, dobór leku do suplementacji witaminy D powinien uwzględniać obecność w składzie preparatu innych związków poprawiających bezpieczeństwo stosowania glikokortykosteroidów wziewnych.

Ostatnio na rynku pojawił się interesujący złożony preparat, którego skład odpowiada na zapotrzebowanie pacjenta chorego na astmę. Zawiera 250% zapotrzebowania dziennego witaminy D jak i precyzyjnie dobrane liczne składniki, zapewniające optymalną suplementację u pacjenta stosującego przewlekłe sterydy wziewne. Na uwagę zasługują choćby witaminy A i E działające na nabłonki jamy ustnej (wyjątkowo narażone przy steroidoterapii wziewnej) czy substancje poprawiające kondycję naczyń krwionośnych (diosmina czy rutyna). □

10.08.2017

Podgląd treści

Pracę nadesłano. 2013.09.10
Zaakceptowano do druku. 2013.10.15

Wkład pracy:
według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)