

Dlaczego korzystne jest dodawanie wit. D do leków glikokortykosteroidowych w chor. dróg oddechowych

Prof. dr hab. n med.

Bolesław Samoliński¹

Dr n. o zdr. Edyta Krzych-Falta¹

Mgr Łukasz Samoliński²

Mgr Małgorzata Wojasińska³

Dr n. farm. Sławomir Białek³

¹Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, WUM
Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n med. Bolesław Samoliński

²Zakład Dydaktyki i Efektów Kształcenia, WUM
Kierownik Zakładu: Dr hab. Joanna Gotlib

³Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej Katedry Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, WUM
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. farm. Grażyna Nowicka

T E R A P I A

Why vitamin D should be add to the glucocorticosteroid therapy in respiratory diseases?

S U M M A R Y

Vitamin D deficiency is responsible for allergy and asthma. Vitamin D has immunomodulatory effect. It has also synergic and similar effect comparing to glucocorticosteroids, which are drug of choice in most of allergic and asthma diseases. Standard 25 (OH) D levels and recommendations supplementation depending on the age and degree of deficiency are shown in this paper.

Niedobory witaminy D3 są odpowiedzialne m.in. za astmę i alergię. Witamina D dzięki swoim właściwościom immunomodulującym i przeciwzapalnym odnajduje szczególne zastosowanie w tych schorzeniach. Leczeniem z wyboru astmy i niektórych postaci alergii jest podawanie glikokortykosteroidów. Ma to tym istotniejsze znaczenie, iż mechanizm działania witaminy D i glikokortykosteroidów jest podobny i synergistyczny. Przedstawione są normy stężenia 25(OH)D i standardy uzupełnienia witaminy D stosownie do wieku i stopnia jej niedoboru.

Samoliński B.: Dlaczego korzystne jest dodawanie witaminy D do leków sterydowych w chorobach dróg oddechowych. Alergia,

Niedobory witaminy D wpływają na rozwój chorób cywilizacyjnych. Niedobór witaminy D₃ w organizmie człowieka prowadzi do rozwoju chorób układu krążenia, cukrzycy, choroby Alzheimera, alergii, astmy, a także częstych infekcji (tabela 1). Stwierdza się także przedwczesne zgony z powodu niedoborów witaminy D₃.

Znakomite i dobrze udokumentowane jest znaczenie witaminy D w schorzeniach zależnych od reakcji układu immunologicznego, na który wpływa istotna i wielowątkowa jego zależność od witaminy D. Ma to szczególnie krytyczne znaczenie dla chorób układu oddechowego, a szczególnie alergii i astmy. Z innego punktu widzenia, godne zauważenia jest podobieństwo działania witaminy D i glikokortykosteroidów, leków często i z wyboru stosowanych w tych chorobach. Przedmiotem niniejszego artykułu jest analiza tego zjawiska.

Metabolizm witaminy D

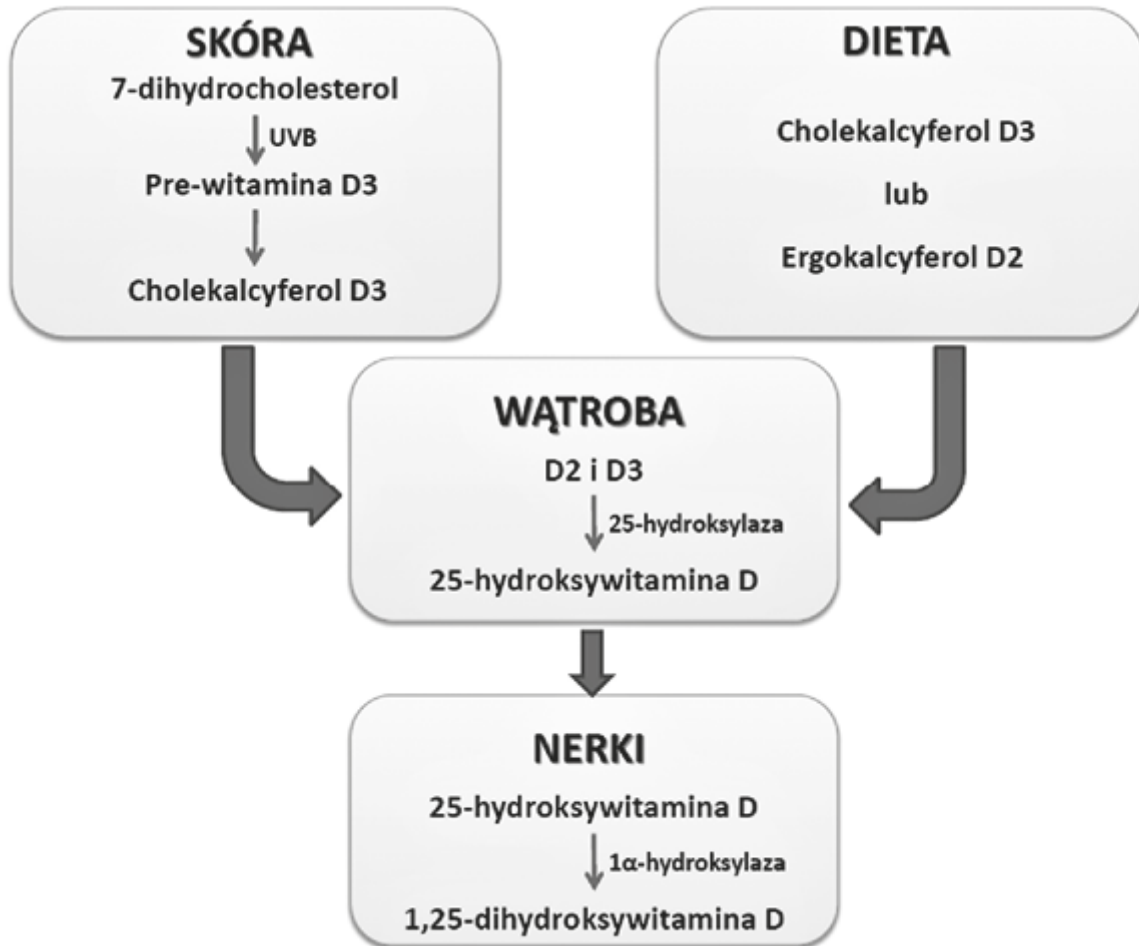
Głównym źródłem krążącej we krwi witaminy D jest synteza skórna, a źródłem dodatkowym jest odpowiednia dieta.

Witamina D jest wychwytywana przez hepatocyty, gdzie w reakcji katalizowanej przez 25-hydroksylazę jest przekształcana do 25(OH)D₃ czyli kalcydiolu. Następnie w nerkach w wyniku procesu 1 α -hydroksylacji powstaje aktywna hormonalnie forma witaminy D czyli 1,25(OH)₂D₃ (kalcytriol).

Komórki cewek nerkowych są głównym źródłem kalcytriolu, ale powstaje on także w makrofagach, komórkach dendrytycznych, neutrofilach, komórkach śródbłonna układu oddechowego, keratynocytach.

Kalcytriol jest degradowany w tkankach przez 24-hydroksylazę. Witamina D jest transportowana do komórek docelowych z białkiem transportowym VDBP (vitamin D-binding protein) bądź z albuminą. Białko VDBP jest czynnikiem immunomodulującym, ponadto nasila chemotaksję monocytów i neutrofilów. Polimorfizm genu dla VDBP może wpływać na stężenie kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy, co może przyczyniać się do różnej odpowiedzi organizmu na suplementację witaminy D (1, 2). Schemat metabolizmu witaminy D został przedstawiony na rycinie 1.

RYC. 1 Metabolizm witaminy D



Molekularny mechanizm działania witaminy D

Działanie biologiczne witaminy D ściśle wiąże się z obecnością receptora jądrowego VDR (VDR – vitamin D receptor). Receptor ten należy do rodziny receptorów steroidowych, zależnych od czynników transkrypcyjnych, do których zalicza się receptory dla glikokortykosteroidów GR (GR – glicocorticosteroid receptor), hormonów tarczycy (THR – thyroid hormone receptor), androgenów (AR – androgen receptor), estrogenów (ER – estrogen receptor), receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR – peroxisome proliferator activated receptor). Receptory jądrowe to grupa białek o homologicznej strukturze, które po połączeniu z odpowiednim ligandem działają w jądrze jako czynniki transkrypcyjne. Dodatkowo w formie transaktywowanych monomerów oraz homo- czy heterodimerów wpływają na regulację różnych procesów komórkowych. Receptor VDR odgrywa istotną rolę we wpływie witaminy D na organizm, bowiem reguluje ekspresję ponad 200 genów związanych z homeostazą wapniowo-fosforanową, proliferacją komórkową, różnicowaniem odpowiedzi immunologicznej.

Receptor VDR ten występuje w tkankach związanych z gospodarką mineralną tj. jelito, nerki, kości, przytarczycy oraz w skórze, jelicie grubym, prostaty, sutku, mięśniach szkieletowych, mózgu.

Podobnie jak każdy receptor steroidowy, VDR posiada transaktywacyjną domenę N-kończącą NTD (NTD – N-terminal transactivation domain), która posiada sekwencje odpowiedzialne za aktywację genów docelowych i interakcje z innymi czynnikami transkrypcyjnymi; domenę DBD (DBD – DNA-binding domain) wiążącą DNA bezpośrednio poprzez dwa motywy palca cynkowego. Dodatkowo domena ta bierze udział w dimeryzacji i translokacji do jądra komórkowego przez region łączący tzw. zawiasowy, oraz transaktywacji. Ostatnią domeną jest C-kończąca domena LBD (LBD – ligand binding

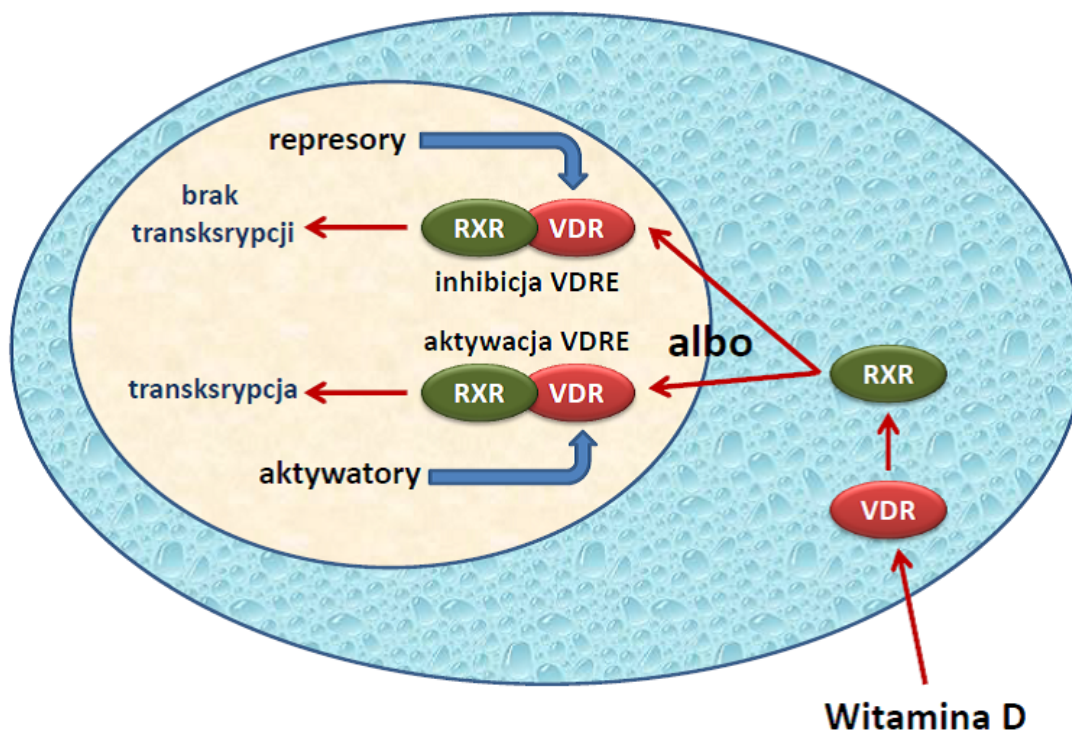
domain) wiążąca ligand czyli 1,25(OH)₂D₃ – z funkcją aktywacji transkrypcji genów do regulacji przez kalcitriol. Jest to proces wieloetapowy, w którym następuje utworzenie kompleksu 1,25(OH)₂D₃ z VDR – powstaje heterodimer, wiążący się następnie z receptorem retinoidowym RXR (3).

Według klasycznej teorii molekularny mechanizm działania aktywowanych receptorów jądrowych w komórce można rozpatrywać jako mechanizm genomowy i pozagenomowy. Ponieważ receptor VDR jest receptorem jądrowym podobnie jak receptor dla glikokortykosteroidów, zatem działanie witaminy D należy rozpatrzeć podobnie.

Mechanizm genomowy działania witaminy D

Witamina D łączy się z receptorem jądrowym VDR (vitamin D receptor), który tworzy z heterodimerem receptora retinoidowego X (RXR) kompleks VDR-RXR-1,25(OH)₂D₃. Ten kompleks za pośrednictwem VDR łączy się z określonymi sekwencjami DNA (vitamin D response element, VDRE) obecnymi w obrębie regionów promotorowych wielu genów, zwłaszcza kodujących cytokiny (4, 5). Kalcitriol kontroluje ekspresję ponad 200 genów, przy czym pełna odpowiedź na poziomie genomu jest obecna po kilku godzinach lub dniach (6, 7). Witamina D wpływa w ten sposób na transkrypcję i syntezę wielu białek uczestniczących w różnych szlakach metabolicznych. Aktywność witaminy D₃ zależy od jej stężenia w komórce. Poprzez aktywację receptora VDR w makrofagach, limfocytach, komórkach nabłonka czy keratynocytach może wpływać hamująco na aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego (nuclear factor kappa B, NF-κB). W następstwie aktywacji receptora VDR zwiększa się ekspresja inhibitora tego czynnika (IκBa), co przyczynia się do ograniczenia stanu zapalnego w tkankach (8, 9). Mechanizm genomowy działania witaminy D został przedstawiony na rycinie 2.

RYC. 2 Mechanizm genomowy działania witaminy D



Mechanizm pozagenomowy

Kalcitriol wykazuje również działanie pozagenomowe poprzez receptory błonowe. Prowadzi to do aktywacji komórkowych proteaz i kinaz oraz wytwarzania prostaglandyn,

które są odpowiedzialne za niegenomowe właściwości witaminy D. Odpowiedź niegenomowa jest dość szybka – trwa od kilku sekund do kilku minut. Wpływa ona na aktywację szlaków sygnałowych charakterystycznych dla danej tkanki docelowej.

Odkrycie receptorów VDR poza typowymi tkankami docelowymi w komórkach, takich jak makrofagi, keratynocyty, łożysko, przytarczyce, mięśniówka gładka naczyń czy komórkach nowotworowych zapoczątkowało nową erę działania tej witaminy. Jednoczesne zidentyfikowanie mitochondrialnej 1α -hydroksylazy w różnych tkankach ludzkiego organizmu potwierdziło działanie immunomodulacyjne i antyproliferacyjne kalcytriolu.

Wykazano wpływ tego związku na procesy apoptozy, proliferację i różnicowania się komórek oraz wydzielanie insuliny. Zatem kalcytriol należy traktować bardziej jako hormon tkankowy wykazujący szerokie działanie plejotropowe niż witaminę (10, 11).

Immunomodulujące działanie witaminy D

Aktywna forma witaminy D₃ jest degradowana w tkankach przez 24-hydroksylazę. Aktywność tego enzymu zwiększa się pod wpływem IL-4 i kalcytriolu. Działanie immunomodulujące wykazuje również VDBP (VDBP – vitamin D binding protein) z którym witamina D jest transportowana do komórek docelowych. Białko to nasila chemotaksję monocytów i neutrofilów. Polimorfizm genu dla VDBP może wpływać na stężenie kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy, co może być związane ze zmienną odpowiedzią organizmu na suplementację witaminy D. W mysim modelu astmy VDBP wykrywano również w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych. Połączenie kompleksu VDR-RXR- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z określonymi sekwencjami DNA obecnymi w obrębie regionów promotorowych genów wpływa na transkrypcję i syntezę białek uczestniczących w różnych szlakach metabolicznych czy regulujących funkcje wielu komórek, w tym komórek układu odpornościowego (12, 13).

Wpływ witaminy D na funkcje komórek układu odpornościowego

Witamina D za pośrednictwem receptora wpływa także na proliferację, różnicowanie oraz funkcję komórek układu odpornościowego.

Makrofagi

Makrofagi – to komórki tkanki łącznej, które uczestniczą w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, mają zdolność do wytwarzania kalcytriolu, który może wykazywać aktywność parakrynną. Do zwiększenia produkcji witaminy D przez makrofagi dochodzi pod wpływem IFN γ oraz aktywacji receptorów TCR. Witamina D stymuluje różnicowanie monocytów do przejścia w bardziej dojrzałe formy tj. do wytworzenia makrofagów; zmniejsza także wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-23, TNF, GM-CSF), a nasila wytwarzanie czynników immunosupresyjnych (IL-10, prostaglandyna E₂); zwiększa ekspresję powierzchniowych antygenów na makrofagach, wzmacnia wytwarzanie enzymów lizosomalnych w tych komórkach. Witamina D nasila procesy chemotaksji i fagocytozy, pobudza wytwarzanie defenzyn i katelicydyn oraz zwiększa aktywność syntetazy tlenu azotu. Witamina D zmniejsza ekspresję receptorów TCR -2, -4, -9 na monocytach. Zaobserwowano także zmniejszenie wytwarzania IL-6, która jest indukowana pobudzeniem receptorów TLR. Witamina D zmniejsza ekspresję cząsteczek MHC II na makrofagach, osłabia tym samym ich zdolność do prezentacji antygenów (14, 15, 16, 17).

Limfocyty

Wpływ witaminy D na limfocyty B jest uzależniony od tego czy komórki są pobudzone czy też pozostają w spoczynku. Witamina D hamuje proliferację pobudzonych limfocytów T, co powoduje zmniejszenie produkcji immunoglobulin, nie ma natomiast wpływu na różnicowanie komórek. Kalcytriol działa hamująco na aktywność czynnika jądrowego NF- κ B stymulowanego IL-4, czego efektem jest hamowanie wytwarzania przeciwciał klasy IgE. W badaniach *in vitro* zaobserwowano zaburzenia różnicowania limfocytów B do komórek plazmatycznych i zahamowanie przełączania klas immunoglobulin, znacznego stopnia zmniejszenie wytwarzania IgE pod wpływem witaminy D i po zastosowaniu agonisty receptora VDR. Witamina D może hamować proliferację i aktywność limfocytów Th1, zmniejsza także wytwarzanie IL-12 przez komórki dendrytyczne, co przyczynia się do hamowania rozwoju komórek Th1. Efektem takiego działania jest zmniejszenie ekspresji IL-2, IFN- γ ; TNF- α , przy jednoczesnym nasileniu syntezy TGF- β 1 (będącego czynnikiem immunosupresyjnym) i IL-4. Efektem takiego działania kalcytriolu jest ograniczenie uszkodzenia tkanek z udziałem Th1. W dużych stężeniach witamina D może działać hamująco na wytwarzanie IL-4 przez niezróżnicowane limfocyty T (Th0), stężenia te są porównywalne z koniecznymi do zahamowania syntezy IFN- α . Nie zaobserwowano zahamowania syntezy IL-4 przez zróżnicowane limfocyty Th2. W badaniu obejmującym limfocyty krwi pępowinowej – zawierającej głównie limfocyty dziewicze stwierdzono hamujący wpływ na wytwarzanie zarówno cytokin o profilu Th1 jak i Th2. W innym badaniu zaobserwowano hamujący wpływ witaminy D na wytwarzanie IL-4 podczas różnicowania naiwnych limfocytów T. Badania na modelu doświadczalnym z zastosowaniem kalcytriolu w dawce odpowiadającej 400 IU/db u człowieka stwierdzono zmniejszenie wytwarzania IL-5 i IFN- γ przy nasilonej syntezie IL-4 oraz IL-13. Przytoczone badania wskazują, że wpływ witaminy D na limfocyty Th2 może być różny w zależności od stopnia zróżnicowania tych komórek oraz od stężenia witaminy D. Wpływ witaminy D na aktywność limfocytów Th-17 nie jest do końca poznany. Wykazano zmniejszenie ekspresji IL-17 pod wpływem witaminy D. Witamina D zmniejsza także wytwarzanie IL-6 i IL-23, co może wpływać hamująco na rozwój komórek Th17. Na podstawie wielu obserwacji doświadczalnych przeważa pogląd, że pod wpływem witaminy D dochodzi do przełączenia reakcji immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 i Th17, na profil odpowiedzi Th2 i Treg. Niektórzy badacze wskazują na hamujące działanie witaminy D na reakcję zapalną przebiegającą z udziałem limfocytów Th2 (8, 9, 15, 18, 57).

Komórki dendrytyczne

Witamina D hamuje różnicowanie, dojrzewanie i zdolność do immunostymulacji komórek dendrytycznych. Osłabia ekspresję cząsteczek powierzchniowych (MHC klasy II, CD40, CD80, CD86, Cd1a) koniecznych do prezentacji antygeny. Hamowana jest także synteza cytokin prozapalnych IL-6, IL-12 i IL-23 z jednoczesnym nasileniem działania cytokin przeciwzapalnych IL-10, PGE2, chemokina CCL22 (19).

Mastocyty

Mastocyty – to główne komórki efektorowe odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów Th2. Witamina D wykazuje wpływ hamujący na proces różnicowania mastocytów z ich komórek prekursorowych w warunkach *in vitro*. Wpływ witaminy D na dojrzałe mastocyty może zależeć od jej stężenia. Działanie witaminy D w stężeniach niskich (10 – 100 nM) na dojrzałe mastocyty spowodowało zależną od receptora Fc ϵ RI aktywację tych komórek. Zastosowanie witaminy D w stężeniach wyższych (1 μ M vs 100 nM) wywołało działanie odwrotne. Przy stężeniu kalcytriolu 10⁻⁶ M nie zauważono jego wpływu na aktywację mastocytów, nie dochodziło do spontanicznego uwalniania histaminy z mastocytów. Przytoczone badania wskazują, że wpływ działania witaminy D zależny jest od jej miejscowego stężenia (20, 21).

Witamina D a glikokortykosteroidy

Działanie biologiczne witaminy D jak i glikokortykosteroidów ściśle wiąże się z obecnością swoistych dla tych związków receptorów VDR i GR. Obydwa receptory należą do nadrodziny jądrowych receptorów steroidowo-tarczycowo-retinoidowych zależnych od ligandu czynników transkrypcyjnych, którymi też mogą być receptory. Zatem receptory VDR i GR mogą być dla siebie wzajemnie ligandami.

Hidalgo i wsp. wykazali, iż deksametazon może potęgować działanie kalcytriolu poprzez zwiększenie ilości receptorów VDR (22, 23). Ponadto witamina D jak i glikokortykosteroidy wykazują podobieństwa w mechanizmach genomowego i pozagenomowego działania. Zatem wydaje się, iż witamina D może wykazywać synergiczne działanie z glikokortykosteroidami poprzez zwiększenie efektywności GKS, jak i zmniejszenie steroidooporności. Powszechnie występujący niedobór witaminy D może skutkować gorszą odpowiedzią na leczenie GKS.

Zwłaszcza u chorych z astmą może prowadzić do występowania częstszych zaostrzeń, gorszej funkcji dróg oddechowych i cięższego przebiegu astmy (24). Wiadomo, że GKS mają zdolność zwiększania ekspresji fosfatazy MAPK (MKP)-1. W pracy Sutherland i wsp. wykazano, że u chorych nieleczonych GKS, indukowana deksametazonem ekspresja MKP-1 wzrastała ze wzrostem stężenia witaminy D. Zmniejszone stężenie witaminy D wiązało się ze słabszą reakcją na steroidy. Zatem wyniki tego badania mogą potwierdzać zjawisko synergii pomiędzy GKS a witaminą D (25). Natomiast Xystrakis i wsp. wykazali, że witamina D zwiększa sekrecję IL-10 z limfocytów CD4+ uzyskanych od chorych ze steroidoopornością w odpowiedzi na deksametazon do poziomu występującego u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami. Dodatkowo badacze stwierdzili, iż doustne podanie witaminy D niwelowało steroidooporność pod względem wydzielania IL-10 (26). Natomiast w badaniu Childhood Asthma Management Program wykazano, iż czynnikiem ryzyka ciężkich zaostrzeń astmy u dzieci był niedobór witaminy D. Stwierdzono ponadto, że rozwój płuc u tych dzieci i przyjmujących inhalacyjne glikokortykosteroidy był wolniejszy, w odróżnieniu od dzieci z prawidłowym stężeniem witaminy D, gdzie ryzyko zaostrzeń było znacznie mniejsze. Powyższe obserwacje skłoniły autorów do wysnucia wniosku, iż istnieje efekt synergii pomiędzy inhalacyjnymi GKS a witaminą D (27). Istnienie synergizmu pomiędzy GKS a witaminą D potwierdzono także w pracy Searinga i wsp., gdzie autorzy wykazali odwrotną korelację między stężeniem witaminy D a dawką sumaryczną doustnych i inhalacyjnych glikokortykosteroidów niezbędną do uzyskania kontroli nad astmą (28, 29).

Witamina D a alergia i astma

Witamina D poza istotnym wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforanową, wodno-elektrolitową, hormonalną, dodatkowo uczestniczy w mediowaniu nabytej i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej z modelowaniem immunotolerancji własnych antygenów, a jej niedobór wiąże się z nadwrażliwością na niektóre alergeny (30). Dzięki swoim właściwościom immunomodulującym i przeciwzapalnym odnajduje szczególne zastosowanie w chorobach alergicznych; alergicznym nieżycie nosa, atopowym zapaleniu skóry czy astmie oskrzelowej. Zależność niskiego poziomu WD i rozwoju chorób alergicznych potwierdzają liczne badania. Istnieją dowody na to, że suplementacja WD w czasie ciąży efektywnie wpływa na zmniejszoną ilość świsłów u dzieci w okresie do 5 roku życia. Badania na populacji kobiet ciężarnych w Finlandii będących w dobrej sytuacji socjoekonomicznej, przy zalecanej suplementacji witaminy D w dawce 260 IU, potwierdziły istotnie mniejszą częstość występowania astmy oskrzelowej i alergicznego nieżyty nosa (31). Sugeruje się, aby w grupie pacjentów z astmą oskrzelową stosować witaminę D z jednej strony ze względu na właściwości immunomodulujące a z drugiej na

zaburzenia układu immunologicznego, u których podłoża leży astma oskrzelowa (32). Xiao i wsp. na podstawie systematycznej analizy badań randomizowanych, kontrolowanych placebo w zakresie suplementacji witaminy D dotyczącej osób w wieku do 18 roku życia wnioskował, iż dzieci z pierwotnie zdiagnozowaną astmą mają zmniejszone ryzyko jej zaostrzeń aż o 74%. Jej suplementacja u zdrowych dzieci nie ma istotnego znaczenia (33). Ponadto suplementacja witaminą D może działać prewencyjnie w rozwoju astmy oskrzelowej, zmniejszając jej objawy i zwiększyć odpowiedź efektywności działania glikokortykosteroidów (31). Ze względu na stosowaną dietę eliminacyjną odnajduje szczególne zastosowanie w grupie pacjentów z alergią pokarmową. Mofidi i wsp. stwierdził, że dieta bezmleczna zwiększa ryzyko niedoborów w tym witaminy D, która wymiennie ułatwia przyswajanie wapnia (34). Herniksen i wsp. dowiedli, że dzieci pozostające na diecie bezmlecznej wymagały modyfikacji sposobu odżywiania i uzupełnienia niedoborów witaminy D, ze względu na zaburzenia w postaci krzywicy czy osteopenii (35). Związek przyczynowo-skutkowy podaży witaminy D obrazuje analiza japońskich badaczy. Podając witaminę D w dawce 172,4 IU kobietom ciężarnym wykazali istotnie mniejszą częstość występowania AZS (36). Z danych literaturowych wynika, że w przeważającej części pacjenci z POCHP mają niedobory witaminy D, która wpływa na siłę mięśni oddechowych i w pewnym stopniu reguluje intensywność procesu zapalnego (37).

TABELA 1 Zestawienie schorzeń zależnych od niedoboru witaminy D

Osteoporoza, osteomalacja, krzywica, złamania
Infekcje, w tym gruźlica
Astma i alergia
Cukrzyca
Nadciśnienie, choroba niedokrwienności serca, miażdżyca
Choroby autoimmunologiczne, w tym SM, RZS, choroba Leśniowskiego-Crohna.
Nowotwory piersi, jelita grubego, prostaty, żołądka, wątroby
Miopatia
Zespoły depresyjne
Choroba Parkinsona, Alzheimer, schizofrenia
Upośledzenie słuchu i zaburzenia równowagi

Infekcje a witamina D

Infekcje mają istotne znaczenie dla przebiegu astmy – są najczęstszym czynnikiem zaostrzającym jej przebieg.

W ostatnich latach podejmuje się coraz więcej prób oceny udziału witaminy D w chorobach układu oddechowego. Wiele badań i analiz z literatury międzynarodowej, przedstawionych zostało w polskich opracowaniach tematu. Wskazują one jednoznacznie, iż niedobory witaminy D zwiększają ryzyko infekcji wirusowych i bakteryjnych, w tym szczególnie gruźlicy, czy zakażeń streptokokami (38, 39).

Poniżej przedstawione są najnowsze doniesienia z 2015 roku, uzupełniające tę literaturę. Pinto i wsp. na podstawie obserwacji pacjentów (Afroamerykanów) z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa i współistniejącym zapaleniem zatok przynosowych wykazał znacząco obniżone wartości witaminy D we krwi (40). Arschi i wsp. w badaniu na populacji irańskiej udowodnił niedobór witaminy D u 30% ogółu badanych z alergicznym nieżytem nosa vs. zdrowi stanowiący kontrolę, u których obserwowano tylko 5 % odsetek niedoborów witaminy D (41). [Cebey-López](#) i wsp. wykazał na grupie 347 dzieci hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych korelację pomiędzy stopniem nasilenia choroby a obniżeniem stężenia 25(OH)D w surowicy krwi (42). [Thomason](#) spośród 6405 pacjentów, wybrał 401, którzy przebyli infekcję MRSA, wykazując iż niski poziom witamin D, był powiązany z obniżeniem jej stężenia w surowicy krwi do wartości na poziomie 21 ng/ml (43). [Ponnarmeni](#) i wsp. z kolei przedstawili doniesienie dokumentujące, iż niski poziom witaminy D jest odpowiedzialny za sepsę. W badanej grupie autorzy wykluczyli wpływ innych czynników takich jak: dane demograficzne, czy czynniki ryzyka obniżenia poziomu witaminy D (44).

Z kolei [Martineau](#) i wsp. na grupie 137 osób w wieku podeszłym i ich opiekunów wykazali, że suplementacja witaminą D nie wpływa na częstość infekcji, jednak ma istotne znaczenie dla czasu jej trwania (45). Dominique i wsp. badając grupę 14.108 losowo dobranych osób powyżej 16 roku życia wykazali liniową zależność pomiędzy stężeniem witaminy D a kumulacyjnym występowaniem infekcji. Ich częstość istotnie statystycznie wzrastała przy wartościach 25(OH)D poniżej 30 ng/ml i przestała wzrastać powyżej tej wartości. Dzięki tej analizie ustalono, iż wartością krytyczną dla zmniejszenia ryzyka występowania infekcji górnych dróg oddechowych jest minimum 30 ng/ml witaminy D w surowicy krwi. Ryzyko to wyniosło 58% po adjustacji do danych demograficznych, wpływu pory roku i danych klinicznych (46). Podobny wynik w analizie zapalenia zatok przynosowych przedstawił [Ayesha](#) i wsp. w obserwacji na grupie 3921 pacjentów. Niemalże 15,8% spośród ogółu raportowało ostre zapalenie zatok przynosowych w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badania. Witamina D w wartościach poniżej 20 ng/ml w surowicy krwi była związana z 33% wyższym ryzykiem ostrego zapalenia zatok przynosowych w porównaniu do grupy z wyższymi wartościami 25(OH)D w surowicy. Na podstawie przeprowadzonej analizy autorzy wnioskuje, iż istnieje odwrotna zależność między stężeniem witaminy D a ostrym zapaleniem zatok przynosowych. Wyznaczają graniczną wartość poziomu różnicującego tę skłonność podając wartość 30 ng/ml 25(OH)D w surowicy krwi (47). Bergman i wsp. w badaniach post hoc randomizowanych, w podwójnej ślepie próbie kontrolowanej placebo w grupie dorosłych z wysokim ryzykiem infekcji GDO stosując 4000 IE/dziennie przez 1 rok udowodnili statystycznie niższe ryzyko wystąpienia infekcji. Autorzy wnioskuje, iż w dobrze dobranej grupie chorych przy odpowiedniej suplementacji witamina D może tanio i bezpiecznie zwiększyć bezpieczeństwo związane z zapobieganiem infekcjom dróg oddechowych (48). [de Sá Del Fiol](#) i wsp. w analizie literatury wykazali, iż połączenie suplementacji witaminy D z podaniem szczepionek bakteryjnych mających na celu podniesienie odporności wpływa

istotnie na zmniejszenie częstości infekcji GDO i zmniejszenie stosowania antybiotyków (49). Sikarin i wsp. dokonali systematycznego przeglądu 647 artykułów. Wyselekcjonowali 21, na podstawie których wnioskują, iż sepsa jest powiązana z niedoborami witaminy D (50). Suplementacja witaminą D stanowi istotny element terapeutyczny również grypy (51), infekcji wirusowych czy grzybiczych. Urashima i wsp. udowodnili, że podawanie ściśle określonych dawek terapeutycznych witaminy D istotnie zmniejszyło u 40% ogółu badanych infekcje (52). Dodatkowo ze względu na swoje właściwości odnajduje zastosowanie w zakażeniach pneumokokami, meningokami czy streptokokami typu A zwłaszcza rejestrowanych w okresie zimowym, który wymaga uzupełnienia poziomu poprzez suplementację. Podane dane przedstawił Bregman w metaanalizie (53).

W podsumowaniu warto zauważyć, iż infekcje dróg oddechowych są szczególnie niebezpieczne u osób starszych i grożą powikłaniami w postaci zapalenia płuc, co szczególnie odnosi się do osób z astmą oskrzelową i POChP.

TABELA 2 Wartości normy witaminy D w surowicy krwi (56)

	Stężenie 25(OH)D w surowicy krwi	
	ng/ml	nmol/l
Deficyt	0-20	0-50
Stężenie suboptymalne	>20-30	>50-75
Stężenie optymalne	>30-50	>75-125
Stężenie wysokie	>50-100	>125-250
Stężenie potencjalnie toksyczne	>100	>250
Poziom toksyczny	>200	>500

Normy witaminy D

Głównym źródłem witaminy D jest endogenna synteza skórna pod wpływem promieni słonecznych (UVB o długości fali 290 – 315 nm), których największe natężenie przypada w naszym klimacie na okres letni i wczesnojesienny (54). Bezpośrednia ekspozycja na promienie słoneczne wiąże się ze współistniejącym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych skóry, których prewencja opiera się na stosowaniu filtrów w kremie. Te z kolei zmniejszają syntezę witaminy D nawet do 99% (55). Zmniejszona synteza endogenna witaminy D często związana jest ze zmianą stylu życia, zanieczyszczeniami powietrza, procesem starzejącego się społeczeństwa, obyczajami religijnymi.

Obserwowana jest głównie w grupie kobiet ciężarnych zwłaszcza w trudnej sytuacji socjalnej i ekonomicznej oraz w społeczności o ciemnej karnacji.

Badając rozkład stężenia 25(OH)D w populacji polskiej można stwierdzić, iż 80% społeczeństwa ma niedobory witaminy D. Jeżeli tak jest, to jak wyznaczono normę? W przeszłości wyznaczano ją wg rozkładu krzywej Gausa. Wówczas norma stężenia 25(OH)D w surowicy wynosiłaby między 20 a 30 ng/ml. Jednak współcześnie epidemiologia określa normy nie na podstawie rozkładu normalnego danego parametru w populacji, ale na podstawie analizy zależności między wartościami owego parametru, a ryzykiem rozwoju schorzeń, na który dany parametr ma wpływ. W przypadku 25(OH)D wartości powyżej 30ng/ml wyraźnie, istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko rozwoju wielu chorób, w przeciwieństwie do wartości niższych, które do nich predysponują (56). Na tej podstawie w tabeli 2 podano normy wartości witaminy D. Warto zwrócić uwagę, iż stosuje się dwie miary: ng/ml i nmol/ml:

Według badań Płudowskiego w Polsce stwierdzono niedobory witaminy D u prawie 90% wśród 2687 losowo dobranych respondentów (56). Zmiana stylu życia społeczeństw regionów wysoko rozwiniętych, doprowadziła do masowego, sięgającego 80% niedoboru witaminy D. Zmiana stylu życia oznacza w tym przypadku spędzanie wielu godzin, przez większość dni w roku, w zamkniętych pomieszczeniach (mieszkania, domy, biura, samochody) i nawet w regionach o wysokim stopniu nasłonecznienia kontakt z promieniowaniem ultrafioletowym jest znacznie ograniczony. Bowiem to właśnie słońce odpowiada w 90% za syntezę WD i nie da się jej uzupełnić w oparciu o naturalne produkty spożywcze. Problem ten odnosi się szczególnie do osób w wieku podeszłym, co wobec starzejących się społeczeństw nie ma już marginalnego charakteru.

Przedstawione powyżej konsekwencje niedoboru witaminy D wymagają interwencji w postaci jej suplementacji. Zgodnie ze Wytycznymi dla Europy Środkowej suplementacja ta winna być powiązana ze stanem pacjenta, stopniem niedoboru witaminy D w surowicy, a także potencjalną ekspozycją na słońce. W sezonie jesienno-zimowym kiedy niedobór WD jest w Polsce powszechny, zalecana jest dawka do 2000 j.m. – szczegóły przedstawia tabela 3. Dodatkowo, warto nadmienić, iż w terapii np. ostrego zapalenia zatok a także innych chorób dróg oddechowych dodatkową korzyścią suplementacji witaminy D jest jej synergistyczne działanie ze glikokortykosteroidami. Uzyskuje się wówczas zwiększoną ich skuteczność. Dobór preparatów też jest nie bez znaczenia. Lekarze powinni wybierać preparaty wysokiej jakości, sprawdzonych producentów, produkowane zgodnie z lekowymi standardami (GMP) a także zapewniające COMPLIENCE pacjenta / wygodę dla pacjenta stosowania niezależnie od posiłku. Preferowane są preparaty zawierające witaminę D zawieszoną np. w oleju z krokosza barwierskiego, który ze względu na korzystny profil lipidowy zapewnia przyswajanie niezależne od składu diety.

TABELA 3 Rekomendowana suplementacja witaminy D dla Europy Środkowej (56)

	Zalecana dawka witaminy D	
	w populacji ogólnej	deficyt <20 ng/ml*
Noworodki	400 j.m./db	1000 j.m./db

Niemowlęta 1-6 miesięcy	400 j.m./db	1000-3000 j.m./db
Niemowlęta 6-12 miesięcy	400-600 j.m./db	1000-3000 j.m./db
Dzieci i młodzież 1-18 lat	600-1000 j.m./db	3000-5000 j.m./db
Dorośli 19-65 lat**	800-2000 j.m./db	7000-10000 j.m./db lub 50000 j.m./tydzień

*Dawki zalecane przez 1-3 miesiące. Kontrola po 3-4 miesiącach terapii, następnie w odstępach półrocznych

**Zalecana jest suplementacja całoroczna. W pozostałych grupach wiekowych – stosownie do ekspozycji na słońce

□

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

B%20Samolinski_czb_fmt.png

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2016.5.2
Zaakceptowano do druku 2016.5.4

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

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:
Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel. 22 599 20 39, fax 22 599 20 42
Email: boleslaw.samolinski@wum.edu.pl

Zamknij

Drukuj