

Synergia pomiędzy witaminą D a GSK w astmie i chorobach alergicznych

czy ma rzeczywiste znaczenie kliniczne?

Dr n. med.
Rafał Dobek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Geriatrii
i Alergologii AM we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. n. med. Bernard
Panaszek

T E R A P I A

Synergy between vitamin D and glucocorticosteroids in asthma and allergic diseases: is it of real clinical significance?

S U M M A R Y

It is barely possible to achieve full control in many patients with asthma. This phenomenon may be a result of numerous reasons. Among many, they may include common in general population deficit of vitamin D - a substance with hormone and strong immunomodulatory properties. Clinical studies revealed association between vitamin D deficit, severity of asthma and total dose of glucocorticosteroids required to obtain asthma control. Currently investigations are going on to elucidate mechanism of this finding. Future research should include further studies on real significance of vitamin D deficit and its supplementation in asthma and allergic disorders.

U wielu chorych nie udaje się uzyskać pełnej kontroli astmy. Przyczyny tego zjawiska mogą być różnorodne. Między innymi, może należeć do nich powszechny w populacji niedobór witaminy D - substancji o właściwościach hormonu i silnego immunomodulatora. W badaniach klinicznych zaobserwowano związek pomiędzy niedoborem witaminy D, a ciężkością astmy i sumaryczną dawką glikokortykosteroidów konieczną do uzyskania kontroli. Obecnie prowadzone są prace nad wyjaśnieniem mechanizmów tego zjawiska. W przyszłości konieczne będą dalsze badania nad rzeczywistym znaczeniem niedoboru i ewentualnej suplementacji witaminy D w astmie oskrzelowej i chorobach alergicznych.

Dobek R.: Synergia pomiędzy witaminą D a glikokortykosteroidami w astmie i chorobach alergicznych: czy ma rzeczywiste znaczenie kliniczne?. *Alergia*, 2014, 2: 48-51



Astma oskrzelowa jest jedną z najczęstszych chorób układu oddechowego. Ocenia się, że liczba chorych na świecie przekracza 300 milionów i stale wzrasta. Obecnie obowiązujące wytyczne zakładają uzyskanie u większości pacjentów całkowitej kontroli, to jest zmniejszenie występowania objawów i prawdopodobieństwa zaostrzeń przy braku lub minimalnych działaniach niepożądanych stosowanego leczenia. Bez wątplenia astma

nie należy do chorób „sierocych” i znajduje się w centrum badań naukowych poszukujących nowych sposobów leczenia. W rejestrze badań klinicznych Unii Europejskiej (EU Clinical Trials Register), który zawiera spis badań rozpoczętych po 1 maja 2004 roku (23022 badania) wpisanie słowa kluczowego astma daje 702 wyniki, podczas gdy rak płuca - 696, POChP - 423, a zapalenie płuc - 242 (1).

Przy tak ogromnym intelektualnym i finansowym zaangażowaniu można by oczekiwać stałego wzrostu odsetka pacjentów u których uzyskuje się pełną kontrolę. Jednak wyniki wszystkich międzynarodowych badań wskazują, że na przestrzeni ostatnich 15 lat odsetek chorych z pełną kontrolą pozostaje względnie niezmienny i oscyluje około 50% (2). Ustalenie międzynarodowych standardów leczenia również nie spowodowało istotnego wzrostu kontroli. Przyczyny tego faktu mogą być różnorodne. Z pewnością należą do nich problemy z prawidłowym rozpoznaniem, brak możliwości rzeczywistej personalizacji leczenia i niepełne dostosowanie się chorych do zaleceń lekarskich. Należy jednak pamiętać o schorzeniach współistniejących takich jak alergiczny nieżyt nosa czy otyłość, paleniu tytoniu, a także o niedoborze witaminy D.

Obecnie w astmie udowodniono skuteczność kilku grup leków, przede wszystkim o działaniu przeciwzapalnym i bronchodilatacyjnym.

Jednak u znacznej części chorych obserwujemy brak spodziewanej odpowiedzi terapeutycznej. Prawdopodobnie najważniejszą przyczyną tego zjawiska jest heterogenność astmy; nie jest ona jednorodną jednostką nozologiczną, ale raczej zespołem chorobowym złożonym z kilku lub kilkunastu odrębnych endotypów o odmiennym patomechanizmie, przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie. Znaczną rolę pełnią też czynniki genetyczne.

Coraz częściej - jako przyczynę niepełnej odpowiedzi terapeutycznej - wymienia się czynniki modyfikowalne, do których może należeć niedobór witaminy D (3).

23174.jpg

Tradycyjnie niedobór witaminy D łączono przede wszystkim z rozwojem krzywicy. Obecnie uważa się, że jest on czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo - naczyniowego, nowotworów złośliwych, cukrzycy, nadciśnienia i chorób o podłożu autoimmunologicznym. Szczególne zainteresowanie budzi interakcja witaminy D z glikokortykosteroidami (GKS): w licznych badaniach wykazano, że może ona wzmacniać działanie GKS i/lub niwelować kortykosteroidooporność w astmie.

Podstawowe znaczenie w leczeniu przeciwzapalnym astmy mają glikokortykosteroidy inhalacyjne (IGKS). Jednak u pewnej grupy chorych nie udaje się uzyskać spodziewanej odpowiedzi terapeutycznej, a zjawisko to określa się mianem steroidooporności. Do znanych mechanizmów należą utrudnione wiązanie leku do receptora glikokortykosteroidowego, zmniejszenie ekspresji receptora i brak aktywności korepresorów. Od kilku lat trwają badania, czy podawanie witaminy D, przede wszystkim u pacjentów z niedoborem, może zwiększyć siłę działania IGKS i zniwelować steroidooporność.

Niedobór witaminy D jest powszechnym zjawiskiem w krajach wysoko rozwiniętych. Do najważniejszych jego przyczyn należą stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem oraz unikanie pokarmów bogatych w witaminę D, które często są niesłusznie uznawane za szkodliwe i powodujące zwiększenie masy ciała.

Tymczasem witamina D jest nie tylko koenzymem odpowiedzialnym za metabolizm wapnia i fosforanów, ale także modulatorem układu odpornościowego i regulatorem zapalenia.

Metabolizm witaminy D

Uważa się, że zdecydowana większość, bo aż 80-100% niezbędnej witaminy D pochodzi z biosyntezy w skórze. Pod wpływem promieni UVB następuje fotochemiczne przekształcanie 7-dehydrocholesterolu w cholekalcyferol, następnie w wątrobie następuje hydroksylacja w pozycji C25 do kalcydiolu [25-(OH)-D] i w nerkach w pozycji C1 do kalcytriolu [1 α ,25-(OH)-D]. Poziom 25-(OH)-D jest zależny od ilości witaminy D pochodzącej z diety i dlatego jest uważany za marker zapotrzebowania na tę witaminę i używany do oznaczeń laboratoryjnych.

Kalcytriol ma aktywność hormonalną i spełnia w organizmie liczne funkcje: zwiększa wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, pobudza mineralizację kości, zwiększa sekrecję insuliny, zmniejsza syntezę reniny, a także stymuluje aktywność i wydzielanie peptydów antybakteryjnych przez makrofagi, zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i angiogenezę i wpływa hamująco na interakcję pomiędzy komórkami dendrytycznymi i limfocytami CD4 (4).

Badania kliniczne i epidemiologiczne

W badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że chorzy na astmę z niedoborem witaminy D (25-(OH)-D poniżej 30 ng/ml) mają zwiększoną częstość zaostrzeń, gorszą funkcję płuc i cięższy przebieg choroby (5, 6).

W badaniu przeprowadzonym przez Korn i wsp. stwierdzono, że poziom 25-(OH)-D jest istotnie obniżony w ciężkiej astmie, a jednocześnie 60% chorych z rozpoznaną astmą ciężką ma niedobór 25-(OH)-D. Podobne wyniki uzyskano biorąc za punkt odniesienia stopień kontroli: stężenie 25-(OH)-D było istotnie obniżone w astmie niekontrolowanej, a u 58% chorych z astmą niekontrolowaną stwierdzono niedobór 25-(OH)-D (7).

W badaniu Sutherland i wsp. stwierdzono, że wyższe stężenie witaminy D było skorelowane z lepszą funkcją płuc; wzrost FEV1 o 22.7 ml (SD 69.3) na 1 ng/ml wzrostu stężenia witaminy D ($p=0.02$) (8). Uwagę zwracała odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem witaminy D, a indeksem masy ciała (BMI). Pacjenci z niedoborem witaminy D mieli również zwiększoną nadreaktywność oskrzeli ($p=0.01$). Jednak podstawowym celem tego badania była ocena wpływu witaminy D na odpowiedź terapeutyczną na GKS.

Wiadomo, że GKS mają zdolność zwiększania ekspresji fosfatazy MAPK (MKP)-1. Stwierdzono, że u chorych nieleczonych GKS, indukowana deksametazonem ekspresja MKP-1 wrastała ze wzrostem stężenia witaminy D. Zmniejszone stężenie witaminy D wiązało się ze słabszą reakcją na steroidy. Wnioski z tego badania mogą potwierdzać zjawisko synergii pomiędzy GKS a witaminą D.

Xystrakis i wsp. stwierdzili, że dodanie witaminy D do hodowli limfocytów CD4+ uzyskanych od chorych ze steroidoopornością zwiększa sekrecję IL-10 w odpowiedzi na deksametazon do poziomu typowego dla pacjentów dobrze reagujących na GKS (9). Ponadto, doustne podanie witaminy D niwelowało steroidooporność pod względem sekrecji IL-10.

Spostrzeżenia te były podstawą do zaplanowania badań klinicznych i epidemiologicznych nad rolą witaminy D w zjawisku steroidooporności.

W badaniu Childhood Asthma Management Program wykazano, że niedobór witaminy D był czynnikiem ryzyka ciężkich zaostrzeń astmy (10). Rozwój płuc u dzieci przyjmujących IGKS był wolniejszy, gdy jednocześnie występował niedobór witaminy D. W grupie dzieci z prawidłowym poziomem 25-(OH)-D, to znaczy powyżej 30 ng/ml to ryzyko zaostrzeń

było istotnie niższe, co dało mocne podstawy do stwierdzenia, że istnieje efekt synergii pomiędzy witaminą D a IGKS.

W badaniu Searing i wsp. obejmującym grupę 100 dzieci chorych na astmę stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy poziomem 25-(OH)-D a sumaryczną dawką doustnych i inhalacyjnych GKS konieczną do uzyskania kontroli (11).

Podobny trend był także obserwowany u chorych dorosłych ale bez osiągnięcia istotności statystycznej (12). Znaczenie witaminy D może być większe u dzieci, gdyż nie występuje w tej populacji zjawisko remodelingu oskrzeli w takim stopniu, jak u dorosłych.

Podsumowanie

Przedstawione badania wskazują na możliwość interakcji i być może synergii terapeutycznej pomiędzy witaminą D a GKS. Problemem, który pozostaje do rozwiązania jest mechanizm tego zjawiska. Najprawdopodobniej polega ono na zdolności wzmacniania przez witaminę D działania przeciwzapalnego GKS. W hodowli komórek mięśni gładkich oskrzeli wykazano, że witamina D i GKS mają zdolność modulacji wydzielania cytokin prozapalnych, w tym czynnika RANTES, a podawanie razem witaminy D oraz GKS powoduje prawie całkowite zahamowanie wydzielania RANTES (13). Ponadto stwierdzono stymulację komórek Treg wydzielających IL-10 (9). Witamina D posiada również działanie antyproliferacyjne, może aktywować apoptozę i hamować angiogenezę (14).

Problemem pozostającym do rozwiązania jest rzeczywiste znaczenie kliniczne tych spostrzeżeń. Obecnie, nie można twierdząco odpowiedzieć na pytanie, czy suplementacja witaminy D u pacjentów chorych na astmę z jej niedoborem pozwoli na uzyskanie lepszego efektu leczenia. Konieczne są randomizowane badania kliniczne na dużych grupach chorych. Z pewnością można wydać pacjentom zalecenia wpisujące się w tak zwany zdrowy tryb życia: regularna aktywność fizyczna na świeżym powietrzu, umiarkowana ekspozycja na światło słoneczne i zrównoważona dieta. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2014.06.02
Zaakceptowano do druku 2014.06.05

Wkład pracy według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)