

Witamina D w obturacyjnych chorobach układu oddechowego: u kogo i w jaki sposób stosować?

Dr n. med.
Rafał Dobek

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

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

T E R A P I A

Vitamin D in obstructive pulmonary diseases: whom and how to treat?

S U M M A R Y

Vitamin D is a substance of hormone and strong immunomodulatory properties; it may decrease frequency of asthma and COPD exacerbations and support glucocorticosteroids activity. This article presents results of clinical studies on vitamin D efficiency as a support of treatment in obstructive pulmonary diseases. It is also an attempt to identify subpopulations of patients who may receive beneficial effect of such supplementation.

Witamina D ma właściwości hormonu i silnego immunomodulatora, wywiera wpływ na zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy i POChP oraz wspomaga działanie glikokortykosteroidów. W pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych nad skutecznością witaminy D we wspomaganiu leczenia obturacyjnych chorób płuc oraz podjęto próbę wskazania grup pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z suplementacji witaminy D.

Dobek R.: Witamina D w obturacyjnych chorobach układu oddechowego: u kogo i w jaki sposób stosować. *Alergia*, 2015, 3: 56-59

Codzienna praktyka kliniczna dowodzi, że pomimo optymalnego postępowania efekty leczenia nie zawsze są w pełni zadowalające. Z pewnością do najczęstszych problemów należy niemożność uzyskania pełnej kontroli astmy, trwała i nieodwracalna przebudowa dróg oddechowych (remodeling), częste zaostrzenia i progresja POChP, a także nawracające infekcje dróg oddechowych u dzieci i dorosłych. Niejednokrotnie dostosowanie leczenia do wytycznych obowiązujących w poszczególnych schorzeniach nie jest wystarczające. Konieczne jest uwzględnienie wielu czynników mających potencjalny wpływ na przebieg choroby, przede wszystkim wpływów środowiskowych. Często twierdzi się, że umiejętność rozwiązywania tego typu problemów stanowi dowód, że medycyna jest sztuką. Wydaje się jednak, że bardziej słuszny jest pogląd, że wymienione problemy medyczne mają złożoną etiologię determinującą różnorodne metody postępowania, nie zawsze ujęte w obowiązujących wytycznych.

Od kilku lat coraz większe zainteresowanie budzi znaczenie witaminy D - jako wszechstronnego plejotropowego immunomodulatora. Od dawna znane jest znaczenie witaminy D w metabolizmie kostnym i regulacji gospodarki wapniowo - fosforanowej.

Jednak ostatnio okazało się, że znaczenie witaminy D jest bardzo szerokie. Jednocześnie stwierdzono powszechny niedobór witaminy D w populacji ogólnej definiowany jako obniżenie kalcydiolu (25(OH)D) poniżej 30 ng/ml. Temu zjawisku sprzyjają unikanie ekspozycji na promienie słoneczne oraz uboga dieta. Najwięcej witaminy D zawierają tłuste ryby morskie, np. węgorz, łosoś, makrela, śledź. Warto zwrócić uwagę, że takie produkty jak jaja, mięso, podroby czy mleko nie są znaczącym źródłem witaminy D (np. jaja, mleko). W odróżnieniu od niektórych krajów, margaryna nie jest w Polsce wzbogacana w witaminę D. Uważa się, że dla utrzymania prawidłowego stężenia witaminy D potrzebna jest ekspozycja około 18% powierzchni ciała przez co najmniej 20 minut dziennie w okresie od maja do września. W naszej strefie geograficznej synteza witaminy D zachodzi głównie w okresie od maja do sierpnia, w godzinach pomiędzy 10:00 a 15:00. Stosowanie kremów ochronnych z filtrem oczywiście zmniejsza działanie promieni słonecznych i blokuje skórą syntezę witaminy D. Filtr SPF 15, ciemna karnacja skóry i opalenizna blokują syntezę aż o 99%. Drugim źródłem witaminy D są produkty zwierzęce, głównie tłuszcze, tran, ryby, jajka, mięso i podroby. Wiadomo, że na te produkty często nakłada się ograniczenia dietetyczne ze względu na wysoką kaloryczność i potencjalne ryzyko miażdżycy naczyń krwionośnych.

Niedobór witaminy D może być czynnikiem zwiększającym ryzyko i pogarszającym przebieg niektórych chorób, w tym astmy, POChP, mukowiscydozy, gruźlicy płuc, nowotworów i infekcji dróg oddechowych.

W przypadku stwierdzenia niedoboru witaminy D można wyliczyć wysokość dawki witaminy D potrzebną do skutecznej suplementacji. W tym celu należy wyznaczyć stężenie docelowe 25(OH)D, obliczyć BMI oraz znać wartość stężenia albuminy (g/dL) w surowicy krwi. Po ok. 3-4 - miesięcznym leczeniu dawkę należy zmodyfikować po kontrolnym oznaczeniu stężenia 25(OH)D (1).

Wzór na wyliczenie dawki dziennej witaminy D potrzebnej do uzyskania pożądanego stężenia 25(OH)D₃ w surowicy jest następujący:

$$\begin{aligned} & (8,52 - \text{pożądane stężenie } 25(\text{OH})\text{D}) \\ & + (0,07 \times \text{wiek}) - (0,20 \times \text{BMI}) \\ & + (1,74 \times \text{stężenie albuminy [g/dL]}) \\ & - (0,62 \times \text{początkowe stężenie } 25(\text{OH})\text{D}) \end{aligned}$$

-0,002

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, w przypadku stwierdzenia stężenia 25(OH)D < 20 ng/mL dawka substytucyjna została ustalona dla poszczególnych grup wiekowych (noworodki – 1000 IU/d, niemowlęta – 1000 – 3000 IU/d, dzieci – 3000 – 5000 IU/d, dorośli – 7000 – 10 000 IU/d) (2).

W codziennej praktyce istnieje potrzeba wyodrębnienia grup chorych, którzy mogą odnieść potencjalne korzyści ze stosowania witaminy D.

Możliwości poprawy kontroli astmy oraz zmniejszenia częstości infekcji dróg oddechowych u dzieci

W ostatnich latach widoczna jest ewolucja podejścia do astmy - jako jednostki nozologicznej. Populacja chorych na astmę jest niezwykle heterogenna i w pełni uzasadnione jest postrzeganie tej choroby nie jako jednorodnej jednostki, ale raczej zespołu złożonego z odmiennych endotypów, o różnej patogenezie i przebiegu

klinicznym, chociaż często o wspólnych objawach chorobowych. Takie podejście sprawia, że potrzebna jest jak najdalej idąca personalizacja leczenia, a nie stosowanie jednakowego schematu dla wszystkich pacjentów. Istnieje wiele dowodów, że niedobór witaminy D u dzieci może nasilać przebieg kliniczny astmy. W badaniach klinicznych stwierdzono, że korelował on z podwyższonym stężeniem IgE, eozynofilią, nadreaktywnością oskrzeli, częstością zaostrzeń i intensywnością objawów (3, 4, 5, 6). Na wyniki tych badań można spojrzeć krytycznie zakładając, że dzieci chore na astmę, zwłaszcza o cięższym przebiegu, niechętnie wychodzą z domu, mają mniej ruchu i niższą ekspozycję na słońce. Czynniki te mogą być samodzielną przyczyną niedoboru witaminy D, dlatego konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań interwencyjnych. Dotychczas przeprowadzono jedynie kilka takich badań, ale ich wyniki są bardzo obiecujące. Urashima i wsp. obserwowali dwie równoległe populacje dzieci w wieku 6-15 lat w miesiącach zimowych w Japonii; w pierwszej grupie pacjenci otrzymywali witaminę D w dawce 1200 IU dziennie, a w drugiej placebo. Stwierdzono, że częstość zaostrzeń astmy była istotnie niższa w grupie leczonej witaminą D (5). W innym, przeprowadzonym w Polsce, 6-miesięcznym badaniu prowadzonym u dzieci chorych na astmę leczonych budezonidem 800 mg na dobę oraz z dodaniem witaminy D w dawce 500 UI na dobę albo placebo, również stwierdzono zmniejszenie częstości zaostrzeń spowodowanych przez infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych oraz brak spadku poziomu 25 (OH) D w miesiącach zimowych (8). Wyniki tych badań są potwierdzeniem korzystnego efektu terapeutycznego witaminy D w praktyce klinicznej na zmniejszenie częstości zaostrzeń o podłożu infekcyjnym, a nie tylko przesłanką teoretyczną.

23206.png

Rekomendacje podawania witaminy D zalecają stosowanie 400 UI (10 mg) na dobę u dzieci do 6 miesiąca życia, 400-600 UI (10-15 mg) na dobę od 6 do 12 miesiąca, oraz 600 -1000 UI (15-25 mg) na dobę od 1 do 18 roku życia.

- Leczenie powinno być prowadzone przez cały rok, jeżeli w miesiącach letnich brak było efektywnej syntezy w skórze pod wpływem ekspozycji na promienie słoneczne.
- Odrębne zasady obowiązują u dzieci otyłych, którym zaleca się podawanie 1200 - 2000 UI na dobę.
- Z całą pewnością, astma stanowi dodatkowe wskazanie do suplementacji witaminy D.

Możliwości poprawy kontroli astmy u dorosłych.

W badaniu przeprowadzonym na podstawie National Health and Nutrition Survey stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy stężeniem 25 (OH)D i częstością zaostrzeń astmy. Spadek poziomu 25 (OH)D o 10 ng/ml był związany ze zwiększeniem ryzyka świstów o 20% i ryzyka wystąpienia astmy o 8%. U osób z już rozpoznaną astmą niskie stężenie 25 (OH) D było związane z zwiększonym ryzykiem zaostrzeń astmy i częstym korzystaniem z doraźnej pomocy medycznej (7). W innych badaniach również stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem witaminy D, a zmniejszeniem funkcji płuc, zwiększeniem nadreaktywności oskrzeli i opornością na glikokortykosteroidy (GKS) (10, 11).

Zasadniczym celem badania Sutherland i wsp. (11) była ocena wpływu witaminy D na skuteczność leczniczą GKS, które - jak wiadomo - mają zdolność podwyższania ekspresji fosfatazy MAPK (MKP)-1. U pacjentów, którzy nie stosowali GKS, ekspresja MKP-1 indukowana deksametazonem rosła wraz ze zwiększeniem stężenia witaminy D.

Wyniki te potwierdzają zjawisko synergii pomiędzy witaminą D a GKS i są podstawą do stosowania suplementacji szczególnie u chorych na astmę z kortykosteroidoopornością.

Obowiązujące wytyczne zalecają podawanie 800-2000 IU (20-50 mg) na dobę, zależnie od masy ciała, u osób dorosłych od września do kwietnia, lub przez cały rok, jeżeli brak ekspozycji na promienie słoneczne. Kobiety w ciąży powinny otrzymywać 1500-2000 IU (37,5-50 mg) na dobę.

Korzystne efekty witaminy D w POChP

Dotychczas przeprowadzono dwa duże randomizowane badania kliniczne nad wpływem witaminy D na częstość zaostrzeń POChP. W badaniu Lehouck i wsp., stosowano witaminę D lub placebo w grupie 182 chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP. W całej badanej populacji nie stwierdzono istotnego efektu, natomiast w analizie post-hoc podgrupy chorych w ciężkim niedoborem witaminy D (25 (OH)D poniżej 10ng/ml) stwierdzono istotną redukcję częstości zaostrzeń (13). Te spostrzeżenia zostały potwierdzone w analogicznym badaniu Martineau przeprowadzonym w grupie 240 pacjentów otrzymujących przez rok dawkę 120 000 IU witaminy D na miesiąc lub placebo. W grupie chorych z ciężkim niedoborem witaminy D czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia był istotnie dłuższy (12). Z badań wynika, że największą spodziewaną korzyść mogą odnieść pacjenci z niedoborem witaminy D i częstymi zaostrzeniami, którym wprowadzi się do leczenia wysokie dawki witaminy D.

Stosowanie witaminy D w innych chorobach dróg oddechowych

Podawanie witaminy D u chorych z alergicznym nieżytem nosa prowadzi do zmniejszenia liczby eozynofili i stężenia IgE (6).

Stwierdzono związek między podwyższonym poziomem IgE, a niskim stężeniem witaminy D (15).

Istnieją dowody potwierdzające wartość witaminy D w mukowiscydozie, gruźlicy, a nawet w chorobach nowotworowych, ale ten problem wykracza poza temat artykułu.

Podsumowanie i zalecenia

Przedstawione wyniki badań uzasadniają konieczność świadomości znaczenia witaminy D jako plejotropowego immunomodulatora. Jednak suplementacja jest zadaniem tylko pozornie łatwym. Po pierwsze: należy o tym nieustannie myśleć, gdyż wytyczne leczenia obturacyjnych chorób dróg oddechowych standardowo nie uwzględniają witaminy D. Ponadto, poprawa naturalnej syntezy witaminy D w skórze jest ograniczona przez niedobór światła słonecznego w naszej strefie geograficznej przez większość miesięcy w roku. Istnieją uzasadnione obawy, że nadmierna ekspozycja na słońce w okresie letnim zwiększa ryzyko oparzeń i wystąpienia nowotworów skóry. Zwiększenie ilości witaminy D w diecie także nie jest proste. Bogate w nią produkty, takie jak tłuszcza nasycone, tran, ryby są wysoko kaloryczne. Nadmierne spożywanie tranu może spowodować niebezpieczne objawy hiperwitaminozy A. Konsumpcja margaryny - sztucznie wzbogaconej w witaminę D - nie jest zalecana ze względu na wysoką zawartość tłuszczu typu trans. Dlatego wydaje się, że u większości pacjentów optymalnym rozwiązaniem jest podawanie preparatów doustnych. W ugruntowanej świadomości lekarskiej występuje przede wszystkim obowiązek podawania witaminy D u dzieci. Jednak w badaniach epidemiologicznych potwierdzono niedobór witaminy D u większości osób dorosłych. W Polsce ten niedobór u dorosłych w miesiącach zimowych sięga aż 90,3% (16). Przed rozpoczęciem leczenia nie ma obowiązku oznaczenia witaminy D (25 (OH)D), jednak to badanie może być wartościowe u chorych z grup podwyższonego ryzyka.

Rekomendacje ekspertów zalecają (17):

- **Podawanie 400 UI/dobę u dzieci do 6 miesiąca oraz 400-600 UI/dobę między 6 a 12 miesiącem życia**
- **U dzieci w wieku od 1 do 18 lat podawanie 600-1000 UI/dobę od września do kwietnia, a w przypadku zmniejszonej ekspozycji na światło słoneczne przez cały rok. Jednocześnie dzieci z nadwagą i otyłością (masa ciała powyżej 90 percentyla) powinny przyjmować dawkę 1200-2000 UI/dobę. Planując leczenie u dzieci należy zwrócić uwagę na to, że niektóre preparaty witaminy D są przeznaczone wyłącznie dla osób dorosłych.**
- **Osoby dorosłe powinny standardowo przyjmować 800-1000 UI/dobę. Dawka ta powinna być zwiększona u osób otyłych do 2000 UI/dobę.**

Szczególnie ważne są sytuacje szczególne, czyli pacjenci z chorobami przewlekłymi, u których można odnieść dodatkowe korzyści terapeutyczne podając witaminę D. Należą do nich chorzy na astmę, szczególnie niekontrolowaną, leczeni wysokimi dawkami inhalacyjnych GKS lub systemowymi GKS, chorzy na POChP z częstymi zaostrzeniami, dzieci i osoby zdrowe z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, chorzy na mukowiscydozę i nowotwory płuc.

Trzeba podkreślić, że witamina D nie jest samodzielnym lekiem w żadnej z wymienionych chorób, jest natomiast cennym suplementem diety, które może przynieść ogromne korzyści kliniczne. Suplementacja witaminy D powinna być bezwzględnie prowadzona zgodnie z zaleceniami.

□

Pracę nadesłano 2015.08.15
Zaakceptowano do druku 2015.08.22

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo: dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)