



Witaminowe suplementy diety w chorobach obturacyjnych płuc

Vitamin dietary supplements in chronic obstructive pulmonary diseases

S U M M A R Y

Recent studies have shown wide non-metabolic effects of dietary supplements containing many substances, among which are vitamins. Attention has been paid to the immunomodulatory and anti-inflammatory effects of these substances in obstructive pulmonary diseases, mainly bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At the same time vitamin deficiencies were identified in these conditions and the negative effects of reduced vitamin D, A, E and K on the clinical course of both diseases, including the effectiveness and prophylaxis of side effects of glucocorticoids. It seems that immunomodulatory effect of vitamin supplements is to influence on inflammation characteristic for asthma and COPD, involving inhibition of the inflammatory process in the field of innate and acquired immune response. Vitamins also have a significant effect on the condition and regeneration of the respiratory epithelium, increasing the respiratory tract resistance to infection. A beneficial clinical effect of dietary vitamin supplements improves the quality of life of patients with asthma and COPD. The current state of empirical knowledge justifies the use of dietary supplements in obstructive lung diseases, after taking into account certain controversies and inconsistencies in the results of published studies.

Badania ostatnich lat wykazały szerokie, pozametaboliczne działanie suplementów diety, zawierających wiele substancji, wśród których wyróżnia się witaminy. Zwrócono uwagę na immunomodulacyjne oraz przeciwzapalne działanie tych substancji w obturacyjnych chorobach płuc, głównie astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Równocześnie stwierdzono niedobór witamin w tych schorzeniach i negatywny wpływ obniżonego stężenia witaminy D, A, E i K na przebieg kliniczny obydwu chorób, w tym - skuteczność i profilaktykę działań ubocznych glikokortykosteroidów. Wydaje się, że immunomodulacyjne działanie witaminowych suplementów diety polega na ingerencji w zapalenie charakterystyczne dla astmy oskrzelowej i POChP, polegającej na hamowaniu procesu zapalnego w zakresie odpowiedzi immunologicznej wrodzonej oraz nabytej. Witaminy mają również istotny wpływ na kondycję i regenerację nabłonka oddechowego, zwiększając odporność dróg oddechowych na infekcje. Korzystny kliniczny efekt suplementów witaminowych diety powoduje poprawę jakości życia chorych na astmę i POChP. Obecny stan wiedzy uzasadnia empiryczne stosowanie suplementów diety w chorobach obturacyjnych płuc, po uwzględnieniu niektórych kontrowersji i niespójności w opublikowanych wynikach badań.

Panaszek B: Witaminowe suplementy diety w chorobach obturacyjnych płuc. *Alergia*, 2017, 3; 5-10

Zaskakującym odkryciem ostatnich lat okazało się pozametaboliczne działanie substancji, które uznawano wyłącznie za suplementy diety, niezbędne w funkcjonalnej i strukturalnej homeostazie poszczególnych narządów i układów [1]. Wśród tych związków, obejmujących głównie różne grupy witamin lub minerałów, ponadto polifenole, flawonoidy oraz kwas hialuronowy ujawniono zróżnicowane działanie antyoksydacyjne i immunomodulacyjne [2]. Zmniejszenie skutków stresu oksydacyjnego, regulacja funkcji segmentu odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej oznacza istotny efekt przeciwzapalny

mięscowy oraz ogólnoustrojowy, który można wykorzystać w chorobach obturacyjnych układu oddechowego to jest w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) [3]. Największą aktywność przeciwzapalną i przydatność w terapii wspomagającej w chorobach obturacyjnych płuc przypisuje się witaminom D, A, E i K [2,4,5,6]. Odpowiednio sporządzona dieta powinna zapewnić wystarczający poziom witamin i innych substancji, jednak współczesne nawyki żywieniowe sprzyjają błędom dietetycznym, których efektem jest niedobór wielu z tych związków, wymagających uzupełnienia w postaci suplementów diety. Wpływ



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

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

Słowa kluczowe:
astma oskrzelowa, POChP, witaminy A, D, E, K, jakość życia

Key words:
asthma, COPD, vitamin A, D, E, K, QoL



TERAPIA

diety na stężenie witamin odzwierciedlają wyniki badań Lin YC i wsp. [2], którzy wykazali niskie poposiłkowe stężenie karotenoidów, prekursorów witaminy A, korelujące ze składnikami pożywienia u chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi.

Astma oskrzelowa, a szczególnie POChP charakteryzuje się przewlekłymi systemowymi zmianami zapalnymi, prowadzącymi do uszkodzenia nabłonka oddechowego i pojawiania się wielu towarzyszących schorzeń przewlekłych różnych narządów i układów w tym także osteoporozy [7]. Wziewne, a czasami systemowe glikokortykosteroidy, jako podstawowe leki w astmie i niektórych kategoriach POChP nasilają niekorzystne zjawiska ogólnoustrojowe w tych schorzeniach [8]. W tej sytuacji, podawanie suplementów diety może zapobiegać działaniom ubocznym glikokortykosteroidów, stanowiąc istotne wskazanie profilaktyczne do stosowania suplementów w przypadkach przewlekłej terapii glikokortykosteroidowej [9].

Podstawowa charakterystyka witaminowych suplementów diety

Witamina D

Witamina D znajduje się obecnie w kręgu najczęściej analizowanych steroidowych organicznych związków chemicznych w aspekcie wpływu na częstość występowania i przebieg kliniczny wielu chorób przewlekłych ze szczególnym podkreśleniem jej roli w astmie oskrzelowej i POChP [7,9]. Podstawowym źródłem witaminy D w organizmie jest synteza jej prekursora (7-dehydrocholesterol) w skórze pod wpływem promieni słonecznych, a wydajność tego zjawiska zależy od szerokości geograficznej. W mniejszym stopniu podaż witaminy D uzupełniają produkty spożywcze z dużą zawartością tłuszczu, głównie ryby i mleko. Obydwa źródła dostarczają do organizmu nieaktywną postać witaminy D, która ulega dwuetapowej hydroksylacji, prowadzącej do pojawienia się w surowicy aktywnej formy witaminy D to jest 1,25-dihydrocholecalciferolu, czyli 1,25(OH)₂-witaminy D₃ (kalcitriol), stosowanej w suplementacji farmaceutycznej [10].

Zasadniczym zadaniem witaminy D₃ jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez zwiększone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego i mineralizację tkanki kostnej, ale szczególne znaczenie tego związku wynika również z jego właściwości immunomodulacyjnych, niezwykle istotnych w chorobach obturacyjnych płuc [4].

Dobowe zapotrzebowanie na witaminę D₃ wzrasta z wiekiem i wynosi 5µg/dobę w grupie wiekowej 0-50 lat, 10µg/dobę u osób w wieku 51-65 lat oraz 15 µg/dobę u osób w podeszłym wieku powyżej 65 r.ż.

Sprostanie dobowej podaży D₃ w poszczególnych grupach wiekowych powinno zapewnić prawidłowe stężenie tego związku w surowicy, które określa się na najmniejszym poziomie w wymiarze 30µg/ml [10].

Witamina A

Aktywnymi formami witaminy A są jej kwasowe pochodne (retinoidy), które odpowiadają za wzrost i różnicowanie komórek nabłonkowych, niezbędne w procesach regeneracyjnych skóry oraz nabłonka układu moczowego, przewodu pokarmowego i dróg oddechowych [11]. Szczególną rolę ochronną witaminy A wykazano w funkcjonowaniu narządu wzroku oraz procesach regeneracyjnych błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Witamina A jest związkiem rozpuszczalnym w tłuszczach, znajduje się w pokarmach pochodzenia zwierzęcego (tran, mięso, podroby, jajka, mleko). Ponadto, warzywa i owoce, zawierające karoteny, wśród których β-karoten odgrywa główną rolę, są dodatkowym źródłem witaminy A, jako jej prekursorzy [12].

Dobowa norma zapotrzebowania na witaminę A zależy od wieku i powinna być dostosowana do zaleceń RDA – Recommended Daily Allowance [10].

Witamina E

Znaczenie witaminy E w zjawiskach fizjologicznych opiera się na jej możliwościach wpływu na procesy utleniania lipidów i kontrolę aktywności wolnych rodników tlenowych, uwalnianych w warunkach stresu tlenowego (oksydacyjnego) [12]. Witamina E stanowi ważny czynnik antyoksydacyjny, działając głównie poprzez przekazanie atomów wodoru i przekształcenie wolnych rodników tlenowych w wodorotlenki, kiedy sama ulega utlenieniu do wolnego rodnika tokoferolowego, co z kolei warunkuje skuteczny stabilizujący efekt antyoksydacyjny na poziomie błon komórkowych. Stres tlenowy odgrywa ważną rolę w patomechanizmie chorób obturacyjnych płuc, zwłaszcza POChP, w której odpowiada za uszkodzenie nabłonka oddechowego i tkanki płucnej, dlatego wykorzystanie przeciwutleniających właściwości witaminy E wydaje się w tym przypadku w pełni uzasadnione [2,13].

Witamina E znajduje się w olejach z zarodków pszenicy, nasion słonecznika i orzechach oraz, w niewielkich ilościach, w pokarmach pochodzenia zwierzęcego (ryby, mięso drobiowe), a zapotrzebowanie dobowe organizmu na tę substancję określają zaktualizowane normy polskie ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI – adequate intake) [10].

Witamina K

Witamina K posiada, poza ugruntowanym znaczeniem w funkcjonowaniu układu krzepnięcia krwi, również właściwości regulatora procesów zachodzących w tkance kostnej. Szczególną uwagę, w aspekcie zjawisk osteoporozy, zwracają dwie izoformy tej witaminy to jest – K1 i K2, regulujące funkcje osteoblastów i osteoklastów, sprzyjające prawidłowej gęstości tkanki kostnej [5]. W procesie właściwej mineralizacji kości, zapobiegającej osteoporozie i patologicznym złamaniom, witamina K współdziała z witaminą D₃, co pozwala na utrzymanie dobrej kondycji tkanki kostnej, mimo działania osteopenicznego, postępującego z wiekiem, niektórych leków stosowanych w chorobach



obturacyjnych płuc, szczególnie glikokortykosteroidów [14].

Zapotrzebowanie na witaminę K, które zapewnia zbilansowana dieta bogata w oleje roślinne i liście warzyw, wynosi 1µg/kg masy ciała /dobę, a normy zapotrzebowania na poziomie wystarczającego spożycia są zróżnicowane w odniesieniu do płci i wieku [10].

Racjonalne podstawy stosowania witaminowych suplementów diety w chorobach obturacyjnych płuc

Istotnym argumentem, przemawiającym za stosowaniem suplementów diety w astmie oskrzelowej i POChP jest niedobór niektórych witamin ujawniony w wynikach wielu wiarygodnych badań naukowych, który często koreluje z zaostrzaniem objawów choroby [15,16].

Między innymi, w pracy Esfandiar N, i wsp. [17] wykazano ponad sześciokrotnie częstsze występowanie astmy oskrzelowej u dzieci z niedoborem witaminy D₃, niezależne od ciężkiego przebiegu i poziomu kontroli choroby. Na związek pomiędzy niskim stężeniem witaminy A i fenotypem astmy oskrzelowej ciężkiej zwrócili uwagę Arora P, i wsp. [18] w grupie dzieci, porównanych do osób z lekką astmą oskrzelową sporadyczną. Istotnie niższe stężenie surowiczej witaminy E wśród pacjentów chorych na astmę oskrzelową wykazali Wood LG, i wsp. [19] w porównaniu z grupą kontrolną w takim stopniu, że różnice stężeń witaminy E odnoszące się do porównywanych grup mogły być traktowane, jako markery statusu klinicznego choroby.

Wiele opublikowanych badań wskazuje również na niedobory witaminowe w grupie pacjentów z POChP. Wśród tych publikacji można wymienić interesujące badania Jolliffe DA, i wsp. [16], które wykazały niskie stężenie witaminy D₃ w reprezentatywnej grupie POChP, występujące niezależnie od wskaźnika masy ciała – BMI, niskiego statusu socjalnego, braku suplementacji witaminy, pory roku, czy liczby słonecznych dni wakacyjnych. Mimo sugestii, nie stwierdzono uwarunkowań genetycznych lub środowiskowych w cytowanej pracy. Inne wiarygodne badanie w postaci metaanalizy, przeprowadzone na dużej grupie chorych wykazało niskie stężenie (< 20 ng/mL) witaminy D₃ u wszystkich pacjentów z ciężką stabilną postacią POChP oraz u chorych w okresie zaostrzenia POChP w porównaniu z grupą kontrolną [4]. Wyniki badań Lin YC, i wsp. [2] wykazały, że pacjenci z POChP charakteryzują się niskim stężeniem surowiczych witamin antyoksydacyjnych w tym witaminy A oraz E w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne wyniki uzyskali również Caram LM, i wsp. [11], wykazując niższe stężenie witaminy A w surowicy pacjentów z POChP.

Zależności pomiędzy skutecznością wGKS, zwłaszcza w astmie oskrzelowej, a suplementacją witamin, głównie witaminy D₃ oraz zmniejszanie miejscowych (uszkodzenie nabłonka oddechowego, infekcje grzybicze, miopatia) i ogólnoustrojowych (zaburzenia wzrostu, osteoporoza) działań ubocznych kortykosteroidoterapii stanowi również racjonalną podstawę uzupełniania witamin D, A, E i K w chorobach obturacyjnych płuc [9, 20]

Działanie miejscowe – wpływ witamin na zapalenie typu astmatycznego i typu POChP

Astma oskrzelowa jest heterogennym zespołem chorobowym (zespołem astmatycznym), charakteryzującym się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, określającym fenotyp alergiczny, IgE-zależny, atopowy oraz fenotyp niealergiczny, w którym występuje patomechanizm nieimmunologiczny. Wiedza uzyskana w ostatnim czasie, m.in. z badań klinicznych nad lekami innowacyjnymi w astmie, wskazuje na konieczność określenia biomarkerów definiujących fenotyp choroby i ustalenia indywidualnego optymalnego dla pacjenta planu działania w zakresie profilaktyki, diagnostyki i terapii schorzenia [21]. W zasadach postępowania, należy uwzględnić również endotyp choroby, rozumiany, jako jednolity, spójny i odrębny patomechanizm astmatycznego zapalenia w drogach oddechowych, odzwierciedlający pełny i złożony charakter astmy [22]. Alergiczny patomechanizm stwierdza się w 80% przypadków astmy u dzieci i ok. 40–50% u dorosłych, natomiast astma oskrzelowa niealergiczna stanowi heterogenny i trudny do zdefiniowania zespół chorobowy o złożonej etiopatogenezie, w której alergeny zdają się odgrywać znacznie mniejszą rolę niż inne czynniki działające na nabłonek dróg oddechowych. Wśród tych czynników należy wymienić wirusy, bakterie i grzyby, które jako molekularne cząstki patogenne (PAMPs – pathogen associated molecular patterns) uszkadzają nabłonek oddechowy poprzez działanie toksyn i ich ligandów albo stanowią superantygeny zmieniające fenotypowo komórki dendrytyczne w kierunku odpowiedzi kontrolowanej przez limfocyty Th2 [23]. Warto podkreślić że niektóre witaminy wykazują działanie ochronne wobec czynników uszkadzających nabłonek oddechowy i zmieniających odpowiedź immunologiczną, w której główną rolę odgrywają limfocyty Th2. Jedną z ważnych właściwości witaminy D, modulującej odpowiedź immunologiczną wrodzoną i adaptacyjną, jest supresja aktywności limfocytów Th2 i wzrost funkcji komórek NK (natural killer) [24]. Wiadomo również, na podstawie wyników badań eksperymentalnych, że witamina E stanowi ważny czynnik zapobiegający uszkodzeniu nabłonka oddechowego przez elementy zanieczyszczenia powietrza, które powodują reakcję stresu tlenowego [25].

W procesie zapalenia astmatycznego uczestniczy wiele komórek immunologicznie czynnych, wśród których znajdują się aktywne mastocyty, makrofagi, eozynofile i pomocnicze limfocyty T, tworząc finalnie typowy obraz przewlekłego zapalenia eozynofilowego. Pewną wspomagającą rolę w supresji zapalenia eozynofilowego w astmie niealergicznej może wykazywać witamina D, za czym przemawiają badania deGroot JC, i wsp. [26], którzy udowodnili, że suplementacja tej witaminy redukowałą skutki ciężkiego eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych. Komórki zapalne w astmie oskrzelowej uwalniają liczne mediatory zapalenia (histaminę, leukotrieny, prostaglandyny, bradykininę) oraz międzykomórkowe przekaźniki zwane cytokinami (IL1, IL4, IL5, IL13), które z kolei odpowiadają za koordynację, wzmocnienie i powielanie odpowiedzi immunologicznej oraz rekrutację kolejnych komórek immunologicznie czynnych [27].



Interesująca eksperymentalna praca Mehta A, i wsp. [20] wykazała istotny dodany do działania przeciwzapalnego leków, wpływ witaminy D na markery astmatycznego zapalenia, w tym także hamujący efekt na aktywność IL-5 i skutki aktywacji eozynofiliów. Podobnie szerokie działanie przeciwzapalne przypisuje się również witaminie E, która wykazuje hamujący wpływ na stężenie/aktywność takich mediatorów zapalnych jak IL-4, IL-5, IL-13, eotaksyna, TGF β , połączony z redukcją utleniania lipidów, obecności metabolitów tlenu azotu i obniżeniem nadreaktywności oskrzeli, która stanowi istotną cechę astmy oskrzelowej [28].

Najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym POChP jest dym tytoniowy, w którego składzie znajduje się kilka tysięcy substancji chemicznych, w tym również oksydanty i wolne rodniki tlenowe, które uruchamiają reakcję zapalną o typowym dla POChP układzie komórkowo-cytokinowym w zakresie dróg oddechowych i miąższu płucnego [14]. Niektóre prace eksperymentalne wykazały profilaktyczne działanie witaminy E w patogenezie, wywołanej dymem tytoniowym POChP [29]. W układzie komórkowo-cytokinowym, w rozwoju POChP kluczową rolę odgrywa wiele komórek, głównie makrofagów, neutrofilów i limfocytów CD8+, a także komórek dendrytycznych oraz nabłonkowych, odpowiedzialnych za zachwianie równowagi między proteinazami i antyproteinazami, na niekorzyść tych ostatnich [30].

Komórki nabłonka, wyściełającego drogi oddechowe i pęcherzyki płucne, stymulowane dymem tytoniowym aktywnie uczestniczą w produkcji prozapalnych cytokin i generowaniu reaktywnych związków tlenu (ROS – reactive oxygen species). Wśród cytokin wymienić należy takie, które odgrywają zasadniczą rolę w zapaleniu typu POChP, a mianowicie czynnik martwicy nowotworu (TNF α), interleukinę beta-1 (IL- β 1), interleukinę 8 (IL-8), czynnik wzrostu (GM-CSF) [31]. Znaczenie komórek dendrytycznych, które regulują funkcję odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej na czynniki szkodliwe opiera się na hipotezie ich stymulacji przez dym tytoniowy i zaangażowania w proces zapalny innych komórek, do których należą makrofagi, neutrofile oraz limfocyty T i B [32].

Stres tlenowy jest wyróżniającą się cechą w patogenezie POChP, w której, produkowane w nadmiarze wolne rodniki tlenowe przelamują obronę antyoksydacyjną organizmu, powodując rozległe zniszczenia w postaci uszkodzenia struktur komórkowych oraz białek, lipidów i materiału genetycznego – DNA [3]. Reaktywne związki tlenu powstają w wielu komórkach aktywowanych w procesie zapalnym w POChP, z pewnością ROS produkowane są przez neutrofile, makrofagi, eozynofile i komórki nabłonka [33].

Antyoksydacyjne witaminy zapobiegają skutkom stresu tlenowego, ale często w surowicy chorych na POChP obserwuje się niskie stężenie antyoksydacyjnych witamin A i E, co prowadzi do uszkodzeniem neutrofilowego DNA przez wolne rodniki tlenowe [2].

Interesujące wyniki w zakresie aktywności ochronnej witamin przed niebezpiecznym stężeniem nadtlenu używaliśmy Peh HY, i wsp. [29], wykazując na modelu zwierzęcym POChP hamujące działanie witaminy E na przebieg stresu tlenowego, skutkującego zmianami strukturalnymi układu oddechowego typowymi dla POChP, prowadzącymi do rozedmy płuc.

Rodniki tlenowe wywołują kilka istotnych zmian w POChP poprzez efekt bezpośredni na komórki zapalne dróg oddechowych oraz działania pośrednie w postaci aktywacji pozajądrowych czynników transkrypcyjnych (NF- κ B, AP-1) i utlenianych mediatorów lipidowych, takich jak izoprostany, czy hydroksyl-nonenale [3]. Zjawiskom tym wydaje się zapobiegać witamina E, która wykazuje działanie hamujące aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego STAT3 oraz czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [29].

Wpływ suplementacji witaminowej na funkcję układu oddechowego

Efektem stanu zapalnego dróg oddechowych, typowego dla astmy oskrzelowej są zmiany strukturalne w postaci przebudowy mięśni gładkich, zwłóknienia podnabłonkowego (remodeling) i zmiany czynnościowe, charakteryzujące się nadreaktywnością oskrzeli oraz zaburzeniami funkcji wentylacyjnej płuc. Zmiany czynności wentylacyjnej płuc dotyczą głównie obniżenia wartości FEV1 (forced expiratory volume in one second) oraz PEF (peak expiratory flow) w astmie niekontrolowanej i w okresie zaostrzeń choroby [21]. Dane literaturowe wskazują na wpływ niedoborów witaminowych na czynność wentylacyjną płuc, między innymi opublikowano wyniki badań, wskazujące na istotnie mniejsze wartości FEV1 u chorych na astmę z niskim stężeniem witaminy D3 w surowicy [34]. Inna opublikowana praca, spełniająca kryteria RCT (randomized control trial) zawiera informacje o istotnej poprawie FEV1 oraz FEV1/FVC u dzieci chorych na astmę oskrzelową po suplementacji witaminy E [13].

POChP charakteryzuje się przewlekłym, wieloletnim progresywnym przebiegiem, który w ciągu kilkudziesięciu lat powoduje postępującą degradację funkcji płuc, określaną przez roczny spadek wartości FEV1 (około 40 ml), który pogłębia się wraz ze stopniem zaawansowania choroby [8]. Współdziałanie poszczególnych elementów stanu zapalnego w POChP skutkuje zaburzeniami funkcji wentylacyjnej w postaci upośledzenia przepływu powietrza w oskrzelach (obturacyja) i rozdęcia (hiperinflacja) płuc [35]. Zmiany powyższe określa się za pomocą takich parametrów spirometrycznych jak FEV1, FEV1/FVC, wskazujących na obturację oraz IC, FRC, TLC, wyznaczających zjawisko hiperinflacji. Istotnym elementem rozdęcia płuc jest dodatkowe dodatnie ciśnienie w pęcherzykach płucnych (FEEPI), odpowiadające w dużej mierze za kompresyjne zwężenie oskrzeli i pępek powietrzną [36].

W pracach klinicznych, w globalnej ocenie pacjenta z POChP ważne miejsce zajmują powiązania pomiędzy stężeniem witamin D, A, E i K oraz funkcją wentylacyjną płuc [3,4,7,16,37].

Między innymi, w pracy określającej wpływ witaminy D na czynność wentylacyjną płuc w POChP niedobór witami-



ny D3 korespondował z redukcją FEV1% i FVC% wartości należnej, ale nie obserwowano takiej zależności w odniesieniu do FEV1/FVC oraz innych elementów globalnej oceny pacjentów takich jak dawki wGKS, siła mięśniowa oraz jakość życia badanych chorych [16]. Wykazano również zależności pomiędzy stężeniem witaminy E w surowicy, a takimi parametrami funkcji płuc jak FEV1 i FVC, których wartości wzrastały po uzyskaniu wyższych stężeń tej witaminy za pomocą zbilansowanej diety oraz jej podawania w postaci suplementu [6]. Wpływ witamin na parametry wentylacyjne płuc jest również przedmiotem badań eksperymentalnych na modelu zwierzęcym POChP. Wśród tych opublikowanych wyników badań, można wymienić pracę, w której wykazano poprawę funkcji płuc uzyskaną poprzez suplementację witaminy E, podawanej myszom, u których eksperymentalnie indukowano POChP dymem tytoniowym [29].

Działanie ogólne – wpływ witamin na zmiany ogólnoustrojowe i przebieg kliniczny chorób obturacyjnych płuc

Zmiany ogólnoustrojowe w przewlekłych chorobach obturacyjnych wyrażają się głównie zjawiskiem wielochorobowości, które w największym stopniu dotyczy POChP [38]. Wielochorobowość pogarsza przebieg kliniczny astmy oskrzelowej, w której trudniej uzyskuje się zadawalającą kontrolę choroby, i POChP, w której częściej zdarzają się zaostrzenia.

Suplementy witaminowe diety mogą pozytywnie wpłynąć na przebieg tych schorzeń, mogą zapewnić pełniejszą kontrolę astmy oskrzelowej oraz stabilizację POChP [39]. Świadczą o tym wyniki badań przeprowadzonych wśród chorych na astmę oskrzelową, u których obserwowano gorszą kontrolę choroby zależną od ciężkich niedoborów witaminy D [34].

Interesujące badania Ghaffari J, i wsp. [13] wykazały istotny wpływ suplementacji witaminy E, która zmniejszyła takie podstawowe objawy choroby jak świsły, kaszel i duszność. Należy jednak wspomnieć, że wyniki badań klinicznych, dotyczące zależności pomiędzy kontrolą astmy oskrzelowej, a stężeniem witaminy D3 nie są jednoznacznie spójne, jak wykazały obserwacje Kavitha TK, i wsp. [40] którzy nie stwierdzili powiązań między poziomem kontroli choroby, a stanem tej witaminy u dzieci.

Obecnie trudno powiedzieć, jaką rolę w procesie wzmocnienia procesu zapalnego w POChP odgrywają powiązania pomiędzy zapaleniem lokalnym, a systemowym, jednakże wiele danych wskazuje na to, że czynniki wydzielane przez komórki strukturalne i zapalne układu oddechowego nie ograniczają swojego działania wyłącznie do płuc, ale są wspólnym ogniwem patogenetycznym dla wielu schorzeń współistniejących.

Dodatkowo koincydencja szeregu chorób współwystępujących w POChP może wynikać z wzajemnego powiązania czynnościowego płuc i innych narządów klatki piersiowej [41].

Istnieją ściśle powiązania pomiędzy patofizjologią, a kliniką w tym schorzeniu. Wspomniany powyżej systema-

tyczny roczny spadek FEV1 określa stopień zaawansowania choroby, nasilenie objawów i prognozowanie, podobnie, jak inne wskaźniki wentylacji oraz hiperinflacji. Z kolei niektóre objawy dominujące w POChP, jak np. duszność, ich nasilenie w okresie zaostrzenia istotnie przyspieszają degradację funkcji wentylacyjnej płuc [8]. W tej sytuacji, ważnym problemem jest eliminacja czynników ryzyka choroby lub ich osłabienie za pomocą suplementacji witamin [2,4] Zhu M, i wsp. [4] w obszernej metaanalizie, obejmującej wyniki badań pacjentów z POChP wykazali wzrost ryzyka wystąpienia choroby w przypadkach niskiego stężenia witaminy D w surowicy, w których schorzenie miało również cięższy przebieg. Podobne wyniki uzyskali Mekow E, i wsp. [37], stwierdzając istotną korelację pomiędzy niedoborem witaminy D i częstością oraz ciężkością zaostrzeń POChP.

Wśród poznanych czynników równoczesnego lokalnego i układowego zapalenia wymienia się TNF- α , IL-1 i IL-6, które stymulują wątrobę do produkcji dalszych aktywnych mediatorów zapalenia systemowego, takich jak CRP, fibrynogen i inne białka pobudzające układ krzepnięcia. Wzajemne oddziaływanie poszczególnych ogniw procesu zapalnego sprzyja podtrzymywaniu stanu zapalnego w mechanizmie małego stopnia systemowego zapalenia (low grade systemic inflammation) [38]. Problem ten znalazł swoje odzwierciedlenie w raporcie GOLD, w którym zmieniły się opcje pojmowania patogenezę i zakresu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [8]. Coraz więcej danych wskazuje na ogólnoustrojowy charakter tego schorzenia, skutkujący współwystępowaniem wielu chorób oraz nieprawidłowości.

Wyniki badań nad powiązaniem pomiędzy stężeniem witamin w surowicy, a markerami systemowego zapalenia w POChP nie są jednoznaczne. Hendryx M, Luo J [42], analizując i porównując wyniki badań wielu prac, obejmujących dużą grupę pacjentów z POChP, u których zestawiono związki pomiędzy biomarkerami zapalenia oraz stężeniem witaminy D wykazali zdecydowany wpływ tej witaminy na zmniejszenie objawów choroby, ale niezależne od pojedynczego markera systemowego (CRP, leukocytoza, fosfataza alkaliczna) tylko od wzajemnych relacji ogólnych procesu zapalnego i stanu klinicznego. Skuteczność witaminy D w tych badaniach wynikała z jej plejotropowego działania przeciwzapalnego na wiele ogniw patogenetycznych POChP. Publikacje kazuistyczne sugerują zapobiegawczy wpływ witaminy A na rozwój rozedmy płuc poprzez hamowanie takich mediatorów zapalnych jak izoprostan i IL-13 [43]. Wśród prac, które nie wykazały wpływu witaminy A na zapalenie systemowe w POChP można wymienić publikację Caram LM i wsp. [11] w której niedobór surowiczej witaminy A nie oddziaływał na stężenie i aktywność takich markerów zapalnych jak białko C-reaktywne, TNF α , IL-6 oraz IL-8.

Warto określić znaczenie witamin D, A, E i K w uzyskaniu poprawy stanu klinicznego w POChP poprzez ich działanie na choroby współwystępujące u pacjentów z POChP [2,5,16].

Wśród schorzeń współistniejących wymienia się zespół metaboliczny, cukrzycę, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenie funkcji nerek, osteoporozę, dysfunkcję



mięśni szkieletowych z zaburzeniami stanu odżywienia, niedokrwistość, zespół niedoboru testosteronu oraz zaburzenia psychiczne [14]. Opublikowane badania w tym zakresie dotyczą głównie znaczenia witaminy D w kontroli chorób współistniejących z POChP, a inspiracją dla tych analiz są doniesienia o znaczącym wpływie tej witaminy na zjawisko wielochorobowości w populacji ogólnej. Mianowicie, badania kohortowe na dużej populacji osób, cierpiących na wiele chorób wykazały, że niskie stężenie witaminy D jest związane w wyższym współczynnikiem wielochorobowości w porównaniu z grupą kontrolną [44]. Szereg badań sugeruje, że dieta bogata w witaminę D zapobiega dysfunkcji mięśni szkieletowych w POChP, zwiększając ich masę, siłę skurczu, co poprawia tolerancję wysiłku i stwarza możliwość, niezbędnych do utrzymania kondycji ogólnej, ćwiczeń fizycznych w tej grupie chorych [45,46]. Z kolei witamina K ma istotny wpływ na mineralizację kości u chorych na POChP, wykazuje synergistyczne działanie z witaminą D, zapobiega osteoporozie, stanowiącej istotny problem, połączony z częstymi patologicznymi złamaniami w tej grupie pacjentów [5,47]. Wyniki badań nad wpływem suplementacji witaminowej na wielochorobowość w POChP również nie są spójne, co widać w interesującej pracy Mekov E, i wsp. [37], którzy nie wykazali korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D, a nadciśnieniem, cukrzycą i zespołem metabolicznym w tej chorobie.

Profilaktyka działań ubocznych glikokortykosteroidów

W badaniu Beyhan-Sagmen S, i wsp. [34] wykazano, że grupa pacjentów z astmą oskrzelową i ciężkim niedoborem witaminy D3 stosowała wyższe dawki wGKS, niezbędnych do kontroli choroby w porównaniu z pacjentami, u których stężenie D3 w surowicy nie odbiegało od normy.

Wyższe dawki wGKS sprzyjają działaniom ubocznym miejscowym i ogólnoustrojowym tych leków, a przeciwdziałanie temu zjawisku poprzez suplementację witamin stanowi ważny element profilaktyki przewlekłych obturacyjnych chorób płuc. Interesujące badania na modelu zwierzęcym astmy wykazały wyraźny ochronny wpływ witaminy D przed ubocznymi skutkami działania deksametazonu takimi jak hyperglikemia, hiperlipidemia i zaburzenia behawioralne [20]. Wiedza przekazana pacjentom o możliwościach profilaktycznych witamin wobec działań ubocznych glikokortykosteroidów niewątpliwie zmniejszy rozmiary spotykanej powszechnie steroidofobii, która, zwłaszcza w astmie oskrzelowej, stanowi często główną przeszkodę na drodze do uzyskania całkowitej kontroli choroby [48].

Podsumowanie

Suplementacja witamin D, A, E, K, jako postępowanie wspomagające standardową farmakoterapię, korzystnie wpływa na przebieg kliniczny chorób obturacyjnych płuc [4,13,34,37], mimo że badania kliniczne nie są całkowicie spójne i wykazują pewne rozbieżności w tym zakresie [11,40,42]. Korzystne efekty kliniczne, związane są z wpływem suplementów witaminowych na niektóre zjawiska patomechanizmu astmy oskrzelowej [10,18,20,] i POChP [2-4]. Spekulatywne wyjaśnienia działania suplementów witaminowych na patogenezę i klinikę chorób obturacyjnych płuc, wymagają weryfikacji, której powinny dostarczyć w przyszłości starannie zaplanowane badania kliniczne i eksperymentalne. Obecnie zasługują na podkreślenie wyniki badań, wskazujące na poprawę jakości życia chorych na astmę oskrzelową i POChP po suplementacji witaminowej [37].

**Prace nadesłano 02.08.2017
Zaakceptowano do druku 03.08.2017**

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

Piśmiennictwo: 1. Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. *Minerva Med.* 2016;107:452-460. 2. Lin YC, Wu TC, Chen PY. Comparison of plasma and intake levels of antioxidant nutrients in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy people in Taiwan: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19:393-401. 3. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy. *Treat Respir Med.* 2005;4:175-200. 4. Zhu M, Wang T, Wang C, et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2597-2607. 5. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 2017;70:57-71. 6. Hanson C, Lyden E, Furtado J, et al. Serum tocopherol levels and vitamin E intake are associated with lung function in the normative aging study. *Clin Nutr* 2016 ;35:169-74. 7. Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva Med.* 2016;107(3 Suppl 1):12-9. 8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* 2017. www.goldcopd.org. 9. Dobek R. Synergia pomiędzy witaminą D a GKS w astmie i chorobach alergicznych – czy ma rzeczywiste znaczenie kliniczne. *Alergia* 2014;2:48-51. 10. Oledzka R. Substancje wspomagające organizm chorych na astmę. *Alergia* 2012/2:3-7. 11. Caram LM, Amaral RA, Ferrari R, et al. Serum Vitamin A and Inflammatory Markers in Individuals with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:862086. doi: 10.1155/2015/862086. 12. Yamasaki A, Kawasaki Y, Takeda K, et al. Relationship between Oxidative Stress, Physical Activity, and Vitamin Intake in Patients with Asthma. *Yonago Acta Med.* 2017 26;60:86-93. 13. Ghaffari J, Farid Hossaini R, Khalilian A, et al. Vitamin e supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: a randomized double blind placebo- controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13:98-103. 14. Rennard S. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2007; 16: 91-97. 15. Ali AM, Selim S, Abbassi MM, et al. Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: A randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 ;118:557-563. 16. Jolliffe DA, James WY, Hooper RL, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;doi: 10.1016/j.jsmb.2017.01.019. 17. Esfandiari N, Alaei F, Fallah S, et al. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 2016;42:108. 18. Arora P, Kumar V, Batra S. Vitamin A status in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:223-6. 19. Wood LG, Garg ML, Blake RJ, et al. Oxidized vitamin E and glutathione as markers of clinical status in asthma. *Clin Nutr.* 2008;27:579-86. 20. Mehta AA, Agrawal AD, Appanna V, et al. Vitamin D improves corticosteroid efficacy and attenuates its side-effects in an animal model of asthma. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015 ;93:53-61. 21. Global Initiative for Asthma 2017. www.ginaasthma.org. 22. Panaszek B. Fenotypy i endotypy astmy oskrzelowej - implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Int.Rev.Allergol.Clin.Immunol.Fam.Med.* 2013 ;19 :187-193. 23. Zuo L, Lucas K, Fortuna CA, et al. Molecular Regulation of Toll-like Receptors in Asthma and COPD. *Front Physiol.* 2015 Nov 9;6:312. doi: 10.3389/fphys.2015.00312. 24. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther.* 2017;39:917-929. 25. Canella R, Martini M, Borriello R, et al. Modulation of Chloride Currents in Human Lung Epithelial Cells Exposed to Exogenous Oxidative Stress. *J Cell Physiol.* 2017 ;232:1817-1825. 26. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 ;135:670-5.e3. 27. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:1723-1735. 28. Abdala-Valencia H, Berdnikovs S, Cook-Mills JM. Vitamin E isoforms as modulators of lung inflammation. *Nutrients.* 2013;5:4347-63. 29. Peh HY, Tan WSD, Chan TK, et al. Vitamin E isoform Y-tocotrienol protects against emphysema in cigarette smoke-induced COPD. *Free Radic Biol Med.* 2017;110:332-344. 30. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:512-21. 31. Cheng SE, Lee IT, Lin CC, et al. Cigarette smoke particle-phase extract induces HO-1 expression in human tracheal smooth muscle cells: role of the c-Src/NADPH oxidase/MAPK/Nrf2 signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2010;48:1410-22. 32. Su YW, Xu YJ, Liu XS. Quantitative differentiation of dendritic cells in lung tissues of smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1500-4. 33. Rock JR, Randell SH, Hogan BL. Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Dis Model Mech.* 2010;3:545-56. 34. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Association between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:186-191. 35. Haruna A, Oga T, Muro S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:10. 36. Krieger BP. Hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure: less room to breathe. *Respiration.* 2009;77:344-50. 37. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080. 38. Kielek T, Chmielowicz B, Jabłoński K, i wsp. Znaczenie małego stopnia systemowego zapalenia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Współcz Alergol Info* 2010;5:12-19. 39. Miraglia Del Giudice M, Allegorico A. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2 40. Kavitha TK, Gupta N, Kabra SK, et al. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatr.* 2017;54:29-32. 41. Yamasaki A, Hashimoto K, Hasegawa Y, et al. COPD is frequent in conditions of comorbidity in patients treated with various diseases in a university hospital. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:351. 42. Hendryx M, Luo J. A test of vitamin D benefits on respiratory health mediated through inflammatory markers. *Chron Respir Dis.* 2015;12:24-30. 43. Frankenberger M, Heimbeck I, Möller W, et al. Inhaled all-trans retinoic acid in an individual with severe emphysema. *Eur Respir J.* 2009;34:1487-9. 44. Meems LM, de Borst MH, Postma DS, et al. Low levels of vitamin D are associated with multimorbidity: results from the LifeLines Cohort Study. *Ann Med.* 2015;47:474-81. 45. Bjerk SM, Edgington BD, Rector TS, et al. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:97-104. 46. van de Boel C, Rutten EPA, van Helvoort A, et al. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Jun 12. doi: 10.1002/jcsm.12219. 47. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9:5-21. 48. Kuna P. Laczki P. Miejsce suplementów diety w leczeniu astmy. *Terapia* 2015/2:3-9