

Vitaminas D ir astma

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, vitaminas D, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

Santrauka. Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas švokštimas, dusulys, kosulys, krūtinės veržimo pojūtis. Sergamumas šia liga nuolat didėja visame pasaulyje. Sergant astma, padidėja bronchų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį. Astmos priežastys ir išsivystymo mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Nuolat atrandama naujų ląstelių bei citokinų, dalyvaujančių šios ligos patogenezėje. Daugėja duomenų, kad vitaminas D yra reikšmingas įvairių lėtinių ligų, taip pat ir astmos, patogenezėje. Tyrimai rodo, kad įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems astma, nustatomas mažesnis šio vitamino kiekis nei sveikiems asmenims. Manoma, kad pats vitaminas D pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis, be to, yra vienas iš komponentų, reguliuojančių imuninės sistemos atsaką. Pastebėta, kad pakankamas vitamino D kiekis gali pagerinti pacientų, sergančių astma, kvėpavimo funkcijos rodiklius, atsaką į vartojamus inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, sumažinti vaistų poreikį bei paūmėjimų skaičių.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria serga 1–18 proc. gyventojų įvairiose šalyse [1]. Daugelyje šalių šios ligos paplitimas nuolat didėja [2]. Astmai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį ir lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose [1]. Ši liga pasireiškia švokštimu, dusuliu, krūtinės veržimo pojūčiu, kosuliu. Simptomų dažnumas ir intensyvumas priklauso nuo provokuojančių veiksnių: fizinio aktyvumo, sąlyčio su alergenais ar kitu dirgikliu, oro sąlygų pokyčių, kvėpavimo takų infekcijos [1]. Astma diagnozuojama įvertinus klinikinius simptomus, anamnezę ir kvėpavimo funkcijos tyrimus [1]. Ši liga neigiamai veikia paciento gyvenimo kokybę: riboja kasdienį aktyvumą, yra viena pagrindinių mokyklos nelygybės ir darbo praleidimo priežasčių. Ekonomiškai stiprios valstybės astmai gydyti išleidžia 1–2 proc. visų sveikatos paslaugoms skirtų lėšų [2].

Astmos priežastys ir išsivystymo mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Žinoma, kad šios ligos patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka putliosios ląstelės, eozinofilai, neutrofilai, T limfocitai, makrofagai ir epitelio ląstelės [3]. 2 tipo

T limfocitai pagalbininkai (Th2) išskiria interleukiną (IL) 5 ir granulocitų makrofagų koloniją stimuliuojantį faktorių (GM-SCF), kurie skatina angiogenezę, eozinofilų diferenciaciją bei chemotaksį, ir IL-13, kuris dalyvauja kvėpavimo takų remodeliacijos ir uždegimo procesuose [4, 5]. Mokslininkai nuolat atranda naujų citokinų, imuninių ląstelių, kurie yra svarbūs šios ligos patogenezėje. Daugėja duomenų, kad vitaminas D yra reikšmingas įvairių lėtinių ligų patogenezėje. Kelinama hipotezė, kad vitaminas D gali dalyvauti astmos vystymosi procesuose [6–10].

Šis vitaminas yra tirpus riebaluose, jo pagrindinė funkcija – kalcio ir fosforo reabsorbcija plonosiose žarnose bei inkstuose ir dalyvavimas kaulo mineralizacijos procese [11, 12]. Vitaminas D į žmogaus organizmą patenka per odą arba žarnyną [13]. Kepenyse vitaminas

D3 yra verčiamas į neaktyvią formą 25-hidroksivitaminą D (25(OH)D), o inkstuose – į aktyvią formą 1,25-dihidroksivitaminą D (1,25(OH)2D). Norint ištirti vitamino D atsargas organizme, rekomenduojama tirti 25(OH)D, nes ši forma pasižymi ilgesne gyvavimo trukme ir mažiau priklauso nuo kitų hormonų kiekio, inkstų, kepenų veiklos nei 1,25(OH)2D [13].

VITAMINO D KONCENTRACIJOS SKIRTUMAI SVEIKŲ ASMENŲ IR PACIENTŲ, SERGANČIŲ ASTMA, ORGANIZME

Šiuo metu atliekama daug mokslinių tyrimų, analizuojančių vitamino D įtaką astmos išsivystymui. Tiek vaikams, tiek suaugusiesiems, sergantiems astma, nustatomas mažesnis vitamino D

1 lentelė. Vitamino D koncentracijos skirtumai (ng/ml) pacientų, sergančių astma, ir sveikų asmenų organizme [8, 10, 15]

Pacientai, sergantys astma	Sveiki asmenys	Tyrėjai
22,64±9,96**	32,11±14,74	A. Turkeli ir kt.
17,5±11,0**	20,8±10,0	M. S. Ehlal ir kt.
14,36±0,57**	22,13±0,84	L. Tamašauskienė ir kt.

**p < 0,01, palyginti su sveikais asmenimis

kiekis nei sveikiems asmenims (1 lentelė) [8, 10, 14, 15]. Mokslininkai teigia, kad tarp vitamino D koncentracijos ir astmos yra tiesioginis ryšys [13–15].

VITAMINO D VEIKIMO MECHANIZMAS SERGANT ASTMA

Vitamino D poveikis aiškinamas aktyvios vitamino D formos uždegimą slopinančiomis savybėmis ir yra vienas veiksnių, reguliuojančių imuninės sistemos atsaką. Kvėpavimo takų epitelio ir lygiųjų raumenų ląstelėse yra išsidėstę vitamino D receptoriai, kurie dalyvauja verčiant 25(OH)D į 1,25(OH)D, slopinantį uždegimą [16]. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad vitaminas D sergant astma neleidžia telktis eozinofilams, mažina IL-5, IL-9 ir IL-13 kiekį bei lygiųjų raumenų proliferaciją [7, 13, 17, 18]. Pastebėta, kad šis vitaminas didina IL-10, pasižyminčio uždegimą slopinančiomis savybėmis, kiekį ir turi įtakos gliukokortikoidų veikimui: papildomai pridėjus vitamino D į CD4⁺ T ląstelių kultūrą, gautą iš astma ser-

gančių pacientų, atsparių gliukokortikoidams, pastebėta padidėjusi IL-10 sekrecija, prilygstanti pacientų, jautrių gliukokortikoidams, sekrecijai [7, 13, 18]. Vitamino D stoka skatina uždegimo mediatorių IL-6 ir IL-8 sekreciją [18].

VITAMINO D ĮTAKA KVĖPAVIMO FUNKCIJAI, ATSAKUI Į GYDYMĄ IR ASTMOS KONTROLEI

Klinikinių tyrimų duomenimis, stokojant vitamino D, blogėja plaučių funkcijos rodikliai, didėja kvėpavimo takų reaktyvumas ir silpnėja atsakas į gliukokortikoidus [7]. Tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 14 tūkst. tiriamųjų, atskleidė statistiškai reikšmingą ryšį tarp vitamino D kiekio, vidutinio forsuito iškvėpimo tūrio ir forsuitos gyvybinės talpos [7]. Pastebėta, kad, vartojant vitaminą D, mažėja gliukokortikoidų poreikis [13].

Japonijoje atliktas kliniškinis atsiktinių imčių placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas, kuriame 2 mė-

nesius mokyklinio amžiaus astma sergantiems vaikams buvo duodama vitamino D 800 TV per dieną arba placebo preparatas [9]. Efektas buvo vertintas po 2 ir 6 mėn. pagal astmos kontrolės testą (2 lentelė). Nustatyta, kad astmos kontrolė po 2 mėn. buvo statistiškai reikšmingai geresnė pacientų, gavusių vitamino D, grupėje, palyginti su placebo grupe [9]. Po 6 mėn. forsuito iškvėpimo tūris <80 proc. būtinojo dydžio buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gavusių vitamino D, grupėje [9]. Apibendrinus tyrimo rezultatus, galima teikti, kad mažos, trumpai vartojamos vitamino D dozės kartu su įprastiniu astmos gydymu gali pagerinti mokyklinio amžiaus vaikų astmos kontrolę.

2016 m. Turkijoje atliktame tyrime buvo matuojamas 25(OH)D3 kiekis ikimokyklinio amžiaus vaikams, sergantiems astma, ir sveikiems asmenims [8]. Didesnis ligos paūmėjimų skaičius ir blogesnė astmos kontrolė nustatyta pacientams, kurių organizme vitamino D kiekis buvo nepakankamas. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp serumo vitamino D kiekio ir astmos kontrolės [8].

2 lentelė. Suaugusiųjų, paauglių ir 6–11 m. vaikų astmos kontrolės įvertinimas pagal *Global initiative of asthma* (GINA) [1]

A. Astmos simptomų kontrolė		Astmos kontrolės laipsnis	
Ar per paskutines 4 savaites:		Gerai kontroliuojama – visi atsakymai neigiami	Iš dalies kontroliuojama – 1 ar 2 atsakymai teigiami
• Pasireiškė astmos simptomai dieną daugiau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne		Nekontroliuojama – 3 ar 4 atsakymai teigiami
• Pabudote naktį dėl astmos simptomų?	Taip Ne		
• Naudojote vaistų simptomams palengvinti dažniau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne		
• Ribojote kasdienį aktyvumą dėl astmos?	Taip Ne		
B. Blogos astmos prognozės rizikos veiksniai			
Įvertinti rizikos veiksniai reguliariai, ypač tiems pacientams, kuriems būdingi dažni paūmėjimai. Įvertinti FEV1 gydymo pradžioje, praėjus 3–6 mėn. po gydymo pradėjimo, vėliau – periodiškai.			
<i>Modifikuojami nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>		Esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, didėja astmos paūmėjimo rizika, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami	
<ul style="list-style-type: none"> • Nekontroliuojami astmos simptomai • Dažnas trumpai veikiančių veikimo beta 2 agonistų vartojimas • Neadekvatus inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas (netinkama įkvėpimo technika, nereguliarus vaisto vartojimas, gydytojo neskirtų vaistų vartojimas) • Mažas FEV₁, ypač <60 proc. • Psichologinės ir socioekonominės problemos • Rūkymas, kontaktas su astmą provokuojančiais alergenais • Kitos ligos: nutukimas, rinosinusitas, maisto alergija • Skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija • Nėštumas 			
<i>Kiti svarbūs nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Intubacija ar gydymas nuo astmos intensyvosios terapijos skyriuje • Daugiau nei vienas astmos paūmėjimas per paskutinius 12 mėn. 			
<i>Nuolatinio plaučių funkcijos sutrikimo rizikos veiksniai:</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Nepakankamas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais • Rūkymas, kontaktas su kenksmingais chemikalais • Mažas pradinis FEV₁, nuolatinė skreplių hipersekrecija, skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija 			
<i>Vaistų nepageidaujamo poveikio rizikos veiksniai:</i>			
<i>Sistemiškai veikiančių:</i> dažnas geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, ilgalaikis didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, P450 inhibitorių vartojimas.			
<i>Vietiška veikiančių:</i> didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, netaisyklinga vaisto įkvėpimo technika.			

VITAMINO D SVARBA NĖŠTUMO METU

Moksliniai tyrimai atskleidė ryšį tarp motinos mitybos nėštumo metu ir astmos rizikos vaikui. Nustatyta, kad pakankamas vitamino D, E ir antioksidantų kiekis vaikams sumažina astmos ir švokštimo riziką [7]. Vaikams, kurių mamoms nėštumo metu stokojo vitamino D, dažniau išsivystė astma ir atopinis dermatitas 4 gyvenimo metais [7]. Danijoje atliktas tyrimas, kurio metu nėščios moterys vartojo vitaminą D, o jų vaikai dėl alerginių ligų buvo stebimi 7 metus. Nustatyta, kad tų moterų, kurios gavo didesnes vitamino D dozes, vaikai rečiau sirgo astma [19].

VITAMINO D VARTOJIMO REKOMENDACIJOS

Daugėja mokslinių tyrimų duomenų apie teigiamą vitamino D poveikį astmos atžvilgiu, tačiau bendros nuomonės dėl papildomo jo skyrimo sergant astma ar jos paūmėjimu nėra. Oficialių rekomendacijų, nurodančių, kokiomis dozėmis ir kiek laiko reikėtų vartoti vitaminą D sergantiems astma, taip pat nėra. Endokrinologų draugijos rekomendacijos teigia, kad 19–70 m. amžiaus žmonės (įskaitant nėščias moteris) per dieną turėtų gauti bent 600 TV vitamino D, o vyresni nei 70 m. – bent 800 TV/d. [20]. Tačiau, norint, kad 25(OH)D kiekis būtų didesnis nei 30 ng/ml, gali prireikti 1500–2000 TV/d. [20]. Kūdikams vitamino D rekomenduojama pradėti duoti iš karto po gimimo, nepriklausomai nuo mitybos, ir iki vienerių metų amžiaus skirti bent 400 TV per dieną, o vyresniems nei vienerių metų vaikams – bent 600 TV per dieną [20].

APIBENDRINIMAS

Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios paplitimas nuolat didėja. Ši liga pasireiškia švokštumu, dusuliu, krūtinės veržimo pojūčiu, kosuliu. Astmos patogenezė yra aktyviai tyrinėjama. Manoma, kad vitaminas D gali atlikti svarbų vaidmenį šios ligos patogenezėje.

Vitaminas D į žmogaus organizmą patenka per odą arba žarnyną. Norint iširti vitamino D atsargas organizme, rekomenduojama tirti neaktyvią formą 25(OH)D. Įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems astma, nustatomas mažesnis vitamino D kiekis nei sveikiems asmenims. Aktyvi vitamino D forma pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis ir gebėjimu reguliuoti imuninės sistemos atsaką.

Mokslų literatūros duomenimis, stingant vitamino D organizme, gali blogėti plaučių funkcijos rodikliai, astmos kontrolė, didėti kvėpavimo takų reaktyvumas, paūmėjimų dažnumas ir silpnėti atsakas į gliukokortikoidus. Pakankamas vitamino D kiekis motinos nėštumo metu sumažina astmos riziką vaikui. Tyrimais nustatyta, kad papildomai vartojamas šis vitaminas kartu su įprastiniu gydymu gali pagerinti astmos kontrolę.

VITAMIN D AND ASTHMA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

Summary. Asthma is common chronic inflammatory airway disease, which morbidity increases every year in the world. The main symptoms are wheezing, dyspnoea, cough and chest tightness. Airway hyper responsiveness to direct or indirect irritant is observed during asthma. The cause and mechanisms of this disease are not fully investigated yet. Researchers discuss about role of vitamin D in various chronic diseases, including asthma. Scientific studies show that lower vitamin D level is detected in various age patients with asthma compared to healthy individuals. Vitamin D may have anti-inflammatory properties. Moreover, it may regulate immune system response. Sufficient vitamin D level can increase patients' with asthma lung function results, response to inhaled steroids and reduce consumption of medications and exacerbations of this disease.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):S94-138.
4. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):829-42.
5. Klein WRG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y, Hendriks RW. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1106-16.
6. Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):137-45.
7. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Entezari-Maleki T. A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(1):7-15.
8. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tufan AK, Yilmaz O, Yuksel H. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(1):26-36.
9. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Allergy.* 2016 Feb 3. doi: 10.1111/all.12856. [Epub ahead of print]
10. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(6):321-7.
11. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta.* 2013;425:148-52.
12. Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
13. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;0(3):397-409.
14. Maalmi H, Berraies A, Tangour E, Ammar J, Abid H, Hamzaoui K, Hamzaoui A. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *J Asthma Allergy.* 2012;5:11-9.
15. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43(3):81-8.
16. Iqbal SF, Freishtat RJ. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med.* 2011;59(8):1200-2.
17. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med.* 2016 Feb;10(2):127-35.
18. Poon AH, Mahboub B, Qutayba Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol Ther.* 2013;140(2):148-55.
19. Maslova E, Hansen S, Jensen CB, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Olsen SF. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease - a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:199.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.