

Vitamino D koncentracijos pokyčių įtaka astmos išsivystymui ir eigai

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vitaminas D, astma.

Santrauka. Astma yra visame pasaulyje paplitusi lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios patogenezė iki galo neištirta. Mokslininkai kelia hipotezę, kad viena iš astmos patogenezės grandžių galėtų būti susijusi su vitamino D stoka. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinių tyrimų, vertinančių vitamino D reikšmę astmos patogenezėje, duomenis. Daugumos tyrimų rezultatai rodo, kad astma sergančių asmenų kraujyje nustatoma reikšmingai mažesnė vitamino D koncentracija nei sveikų asmenų bei randamas ryšys tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų, bendrojo imunoglobulino E ir plaučių funkcijos rodiklių.

IVADAS

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, labai paplitusi visame pasaulyje [1]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2011 m. duomenimis, pasaulyje ja serga 235 mln. žmonių [2]. Astma – dažniausia lėtinė vaikų liga. Nors jos patogenezės mechanizmai aktyviai tiriami ir nemažai jų jau nustatyta, vis dėlto ligos patogenezė vis dar nevisiškai aiški. Pagal vieną iš mokslininkų teorijų, astmos išsivystymas gali būti susijęs su vitamino D stoka. Šis vitaminas geriausiai žinomas kaip kalcio ir fosforo apykaitoje dalyvaujanti ir kaulų mineralizaciją skatinanti medžiaga [3]. Moksliniai tyrimai rodo, kad vitamino D vaidmuo yra kur kas svarbesnis ir platesnis [4, 5]. Jis gali dalyvauti onkologinių, endokrininių, kardiovaskulinių, psichikos, autoimuninių, alerginių ir respiracinių ligų, įskaitant astmą, patogenezėje [6, 7, 8]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinius vitamino D įtakos astmos patogenezei tyrimus.

VITAMINAS D IR JO APYKAITA

Vitaminas D priklauso riebaluose tirpių vitaminų grupei. Kalcitriolis yra veikli vitamino D forma (1,25-(OH)₂D₃). Jo sintezė vyksta trimis etapais [9]. Pirmiausiai ultravioletinė saulės spinduliuotė odos epidermio keratinocituose 7-dehidrocholesterolį verčia į previtaminą D₃, kuris virsta vitaminu D₃ (cholecalciferoliu). Vitaminą D iš odos į kraują perneša savitasis baltymas. Vitaminas D₃ į organizmą patenka ir su maistu: valgant žuvį, pieną ir jo produktus. Vėliau kepenyse vitaminas D₃ hidroksilinamas į 25-OH-D₃, po to inkstų artimųjų vamzdelių mitochon-

drijose 25-OH-D₃ antrą kartą hidroksilinamas, ir susidaro hormonas kalcitriolis. Pagrindiniai hormonai, kurie reguliuoja vitamino D apykaitą, yra kalcitoninas ir parathormonas (PTH). Kalcitoninas slopina 1,25-(OH)₂D₃ sintezę inkstuose, o parathormonas skatina. Suvokti vitamino D apykaitą svarbu tiriant jo koncentraciją kraujo serume. Norint iširti tikrąją vitamino D koncentraciją, reikia matuoti 25-OH-D₃ kiekį kraujo serume. Šia forma yra kaupiamos vitamino D atsargos organizme. Tiriant veikliosios vitamino D formos kiekį (1,25-(OH)₂D₃), reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad ši forma jau yra du kartus metabolizuota kepenyse ir inkstuose, jos apykaita labai priklauso nuo hormonų, kuriuos gamina skydliaukė ir prieskydinės liaukos, todėl, esant šių organų funkcijos sutrikimui, galimi klaidingi vitamino D koncentracijos tyrimo rezultatai.

Vitamino D koncentraciją rekomenduojama tirti rudėnį ir žiemą, nes vasarą visada nustatoma didesnė ir neatspindi tikrojo sukaupto vitamino D kiekio organizme. Rekomenduojama vitamino D kiekio (25-OH-D₃) norma kraujo serume yra 30–150 ng/ml [43]. Tokias plačias normos ribas lėmė skirtingas saulėtų dienų skaičius įvairiuose regionuose. Šalyse, kuriose šiltasis metų laikas trunka trumpiau, vitamino D koncentracija yra mažesnė lyginant su karšto klimato šalimis. Naujausiose publikacijose nurodoma, kad 25-OH-D₃ koncentracija kraujo serume turi viršyti 20 ng/ml, nes tada gerokai sumažėja vėžio, infekcijų, širdies ir kraujagyslių, metabolinių ligų, kaulų lūžių rizika [10]. Vis dėlto rekomenduojama vitamino D koncentraciją palaikyti didesnę nei 30 ng/ml. Tam reikėtų kasdien suvartoti 1500–2000 TV vitamino D [10]. Ženkliai vitamino D stoka laikoma 0–10 ng/ml, saikiu stygiumi – 10–30 ng/ml, o >150 ng/ml – toksišku kiekiu [3].

VITAMINAS D ASTMOS PATOGENEZĖJE

Mokslo literatūroje pateikiama prieštarų duomenų apie vitamino D vaidmenį astmos patogenezėje. Vieni autoriai nurodo, kad astma sergančių vaikų ir suaugusiųjų kraujyje vitamino D kiekis būna reikšmingai mažesnis nei kontrolinės sveikųjų grupės [6, 7, 8]. Kiti mokslininkai nenustato statistiškai reikšmingo vitamino D kiekio skirtumo tarp grupių [11, 12]. Kai kurie tyrimai rodo, kad nepakankamas vitamino D kiekis susijęs tik su sunkiu astmos paūmėjimu [13].

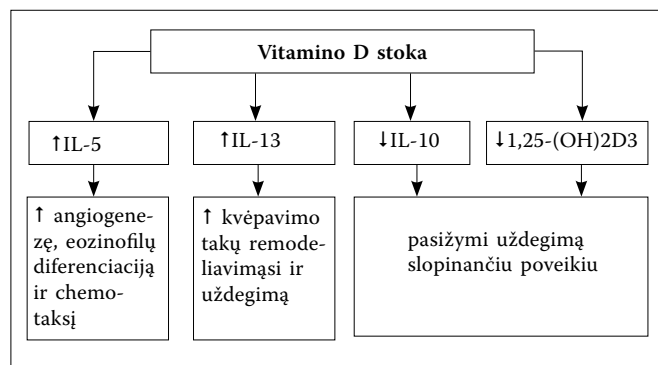
Vitamino D vaidmuo astmos patogenezėje aiškinamas poveikiu T ląstelėms (pav.). Tyrimuose pastebėta, kad T limfocitų pagalbininkų (Th) 1 ir Th2 santykis bei padidėjęs uždegimo mediatorių kiekis reikšmingai susijęs su vitamino D kiekiu [14]. Th2 ląstelės aktyvina interleukiną (IL) 5 ir granulocitų bei makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-SCF). Šios medžiagos skatina angiogenezę, eozinofilų diferenciaciją ir chemotaksį. Th2 ląstelės aktyvina ir IL-13 gamybą, kas sužadina uždegimą ir persitvarkymo procesus kvėpavimo takuose [15, 16]. Vitaminas D skatina didėti IL-10 kiekį, o jis yra uždegimą slopinantis citokinas [17]. Sumažėjus šio interleukino kiekiui, pakinta santykis tarp uždegimą skatinančių ir slopinančių citokinų, o tai skatina uždegimo vystymąsi kvėpavimo takuose.

Mokslininkai aiškina, kad veikioji vitamino D forma (1,25-(OH)2D3) gali slopinti uždegimą plaučių audinyje [18]. Žinoma, kad vitamino D receptoriai yra išsidėstę kvėpavimo takų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse [19]. Plaučiuose esantys vitamino D receptoriai gali patys versti 25-OH-D3 į veikliąją vitamino D formą 1,25-(OH)2D3 [20, 21]. Vitamino D receptorių ir hidroksilazės, kuri metabolizuoja veikliąją vitamino D formą, sintezė kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelėse yra padidėjusi, todėl vitamino D gamyba, panaudojimas ir ardyimas vyksta labai greitai. Astmos patogenezėje dalyvauja daug genų, susijusių su vitaminu D: vieni susiję su astma ir alergija, kiti – tik su astma [22].

Manoma, kad yra ryšys tarp vitamino D ir alerginių ligų, ypač vaikų [8, 23, 24]. Tai galima paaiškinti vitamino D poveikiu T ląstelėms ir jų išskiriamiems mediatoriams. Kai kurių tyrimų duomenimis, tarp vitamino D koncentracijos ir eozinofilų bei bendrojo imunoglobulino (Ig) E kiekio yra neigiamas ryšys [25, 26, 27]. Tai irgi rodytų, kad vitamino D stoka susijusi su alergija ir skatina alerginės astmos vystymąsi. Tačiau kiti mokslininkai teigia, kad mažesnis vitamino D kiekis randamas nealerginės astmos atveju, palyginti su alergine astma, ir nėra ryšio tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų bei bendrojo IgE [11, 6, 7, 13].

Kai kurie autoriai nurodo, kad vitamino D kiekis susijęs su FEV₁ ir FEV₁/FVC [6, 7]. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad pakankamas kiekis vitamino D galbūt pagerintų plaučių funkcijos rodiklius sergant astma. Moksliniai tyrimai, atlikti su sveikais asmenimis, rodo, kad vitaminas D apsaugo nuo tabako dūmų sukeliama poveikiu kvėpavimo takams [28]. Galima daryti prielaidą, kad pakankama vitamino D koncentracija galėtų sulėtinti tiek sveikų, tiek astma ar kitomis plaučių ligomis sergančių rūkančių asmenų kvėpavimo takuose vykstančius pokyčius, sukeltus rūkalų.

Tyrimų su laboratoriniais gyvūnais duomenimis, vitaminas D sumažina uždegimo procesus [29]. Kai kurie mokslininkai pastebėjo, kad skyrus pacientams vartoti vitamino D preparatų sumažėja gliukokortikoidams atsparios ir vaikams neseniai



Pav. Vitamino D vaidmuo astmos patogenezėje

diagnozuotos astmos klinikiniai simptomai [30]. Vis dėlto nėra atlikta pakankamai tyrimų su gyvūnais ir astma sergančiais pacientais, kuriuose būtų stebima vitamino D vartojančių pacientų ligos eiga, todėl pateikti rekomendacijų skirti vitamino D papildų astmos gydymo rezultatams pagerinti, kol kas negalima.

APIBENDRINIMAS

Remiantis mokslo literatūra, vitamino D stoka gali skatinti astmos išsivystymą, sulėtinti ligos eigą. Moksliniai tyrimai rodo, kad mažesnė vitamino D koncentracija nustatoma astma sergančių ligonių kraujo serume ir reikšmingai skiriasi nuo sveikų asmenų tyrimo rezultatų. Vitamino D vaidmuo aiškinamas poveikiu T ląstelėms ir jų išskiriamiems mediatoriams. Žinoma, kad kvėpavimo takų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse yra vitamino D receptorių, kuriuose šis vitaminas verčiamas į veikliąją formą, pasižyminčia uždegimą slopinančiu poveikiu. Atrasta daug genų, susijusių su vitaminu D, kurie taip pat dalyvauja astmos vystymosi procese. Kai kurie mokslininkai nustatė ryšį tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų, bendrojo imunoglobulino E ir plaučių funkcijos rodiklių. Taigi rekomenduojama kraujyje palaikyti pakankamą kiekį vitamino D – toks jis būna, kai 25-OH-D3 koncentracija kraujo serume yra didesnė nei 30 ng/ml.

IMPACT OF VITAMIN D LEVEL ON DEVELOPMENT AND PROGRESS OF ASTHMA

LAURA ŽILINSKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: vitamin D, asthma.

Summary. Asthma is a chronic inflammatory airway disease. Prevalence of this disease is high worldwide. However its pathogenesis is not fully understood. Scientists hypothesize that one of the way of asthma pathogenesis could be related to the lack of vitamin D. The aim of this article is to review research about vitamin D impact on asthma pathogenesis. Studies show that significantly lower vitamin D level is found in blood serum of patients with asthma compared to healthy people. Some scientists note that there is a relation between vitamin D level and eosinophil count, total immunoglobulin E and values of lung function.

Literatūros šaltiniai (iš viso 30) redakcijoje.