



Witamina D w atopowym zapaleniu skóry, astmie i chorobach alergicznych

Daniel A. Searing, MD^a, Donald Y. M. Leung, MD, PhD^{b,c,*}

SŁOWA KLUCZOWE

witamina D, atopowe zapalenie skóry, astma, alergia

Gdy Śniadecki zaobserwował rzadsze występowanie krzywicy wśród osób mieszkających na wsi, a Palm wśród mieszkańców okolic równinowych, obaj badacze wysunęli hipotezę, zgodnie z którą było to spowodowane ekspozycją na promieniowanie słoneczne.¹⁻³ W późniejszych badaniach Mellanby⁴ stwierdził, że olej z wątroby dorsza jest skutecznym lekiem w przypadku krzywicy u psów, a McCollum i wsp.⁵ wykazali w nim obecność witaminy. Olej z wątroby dorsza oraz ekspozycja na promieniowanie słoneczne stały się sposobem leczenia krzywicy. Dowiedziano również, że poddane działaniu promieniowania słonecznego produkty żywnościowe zawierające cholesterol leczą krzywicę. Późniejsze badania Windausa i wsp.⁶ pozwoliły na odkrycie prekursora cholesterolu, 7-dehydrocholesterolu (7-DHC). Za badania dowodzące, że naświetlanie promieniowaniem słonecznym 7-DHC prowadzi do tworzenia witaminy D₃ Windaus otrzymał nagrodę Nobla.¹

U ludzi co najmniej 80% witaminy D jest produkowane w skórze przy udziale promieniowania UV.^{7,8} Na podstawie danych NHAPS (Environmental Protection Agency's National Human Activity Pattern Survey) szacuje się, że 95% Amerykanów pracuje w pomieszczeniach zamkniętych.⁹ Ponadto, spędzają oni na zewnątrz jedynie 10% czasu działania promieniowania słonecznego. W niedawnym badaniu stwierdzono, że przebywając na powietrzu, Amerykanie wykorzystują jedynie 30% dostępnego, środowiskowego promieniowania UV, co jest spowodowane warunkami zewnętrznymi, takimi jak cień.⁹ W podobnym badaniu, ponownie z wykorzystaniem danych NHAPS, stwierdzono, że zarówno dzieci, jak i młodzież spędzają na dworze tyle samo czasu co dorośli (10% dnia). Ponadto, nastolatki otrzymywały najmniejszą dawkę promieniowania ze wszystkich badanych grup.¹⁰ Poza tym stosowanie preparatów z filrami ochronnymi o czynniku 8 zmniejsza o 97,5% skórą produkcję witaminy D.⁷

Na podstawie danych uzyskanych w latach 2001-2004 w National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) stwierdzono, że wystarczające stężenie witaminy D występowało u mniej niż 1/4 nastolatków oraz dorosłych Amerykanów.¹¹ Nowsze dane NHANES dotyczące dzieci i nastolatków wskazują, że u 61% badanych w wieku 1-21 lat występowały niedobory witaminy D.¹² Istnieją jednak potencjalne kontrowersje związane z wiarygodnością testów stosowanych do oceny witaminy D przez NHANES. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej Center for Disease Control and Prevention dane z lat 2000-2006 dotyczące 25-hydroksywitaminy D (główny wskaźnik zasobów witaminy D w organizmie, co omówiono później), a prezentowane przez NHANES były podatne na odchylenia związane z testami służącymi do jej oceny.¹³ Odnotowano, że w grupie osób w wieku 0-18 lat chorych na astmę, atopowe zapalenie skóry lub alergię pokarmową niewystarczające stężenie 25-hydroksywitaminy D (<30 ng/ml) w surowicy występowało u 48% badanych¹⁴ (25-hydroksywitamina D jest określana w piśmiennictwie także jako 25(OH)D, a w dalszych częściach tego opracowania jedynie jako witamina D, chyba że omówienie będzie związane z metabolizmem).

Dane dotyczące dorosłych sugerują, że stężenie witaminy D mniejsze niż około 30 ng/ml jest związane z zaburzeniem stężenia hormonów przytarczyc, jak również jelitowego transportu jonów wapnia.⁸ To doprowadziło do uznania przez niektórych badaczy, że stężenie witaminy D

^aDivision of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, K731a, Denver, CO 80206, USA

^bDivision of Pediatric Allergy and Immunology, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, K926i, Denver, CO 80206, USA

^cDepartment of Pediatrics, University of Colorado Denver, The Children's Hospital, 13123 East 16th Avenue, B065, Aurora, CO 80045, USA

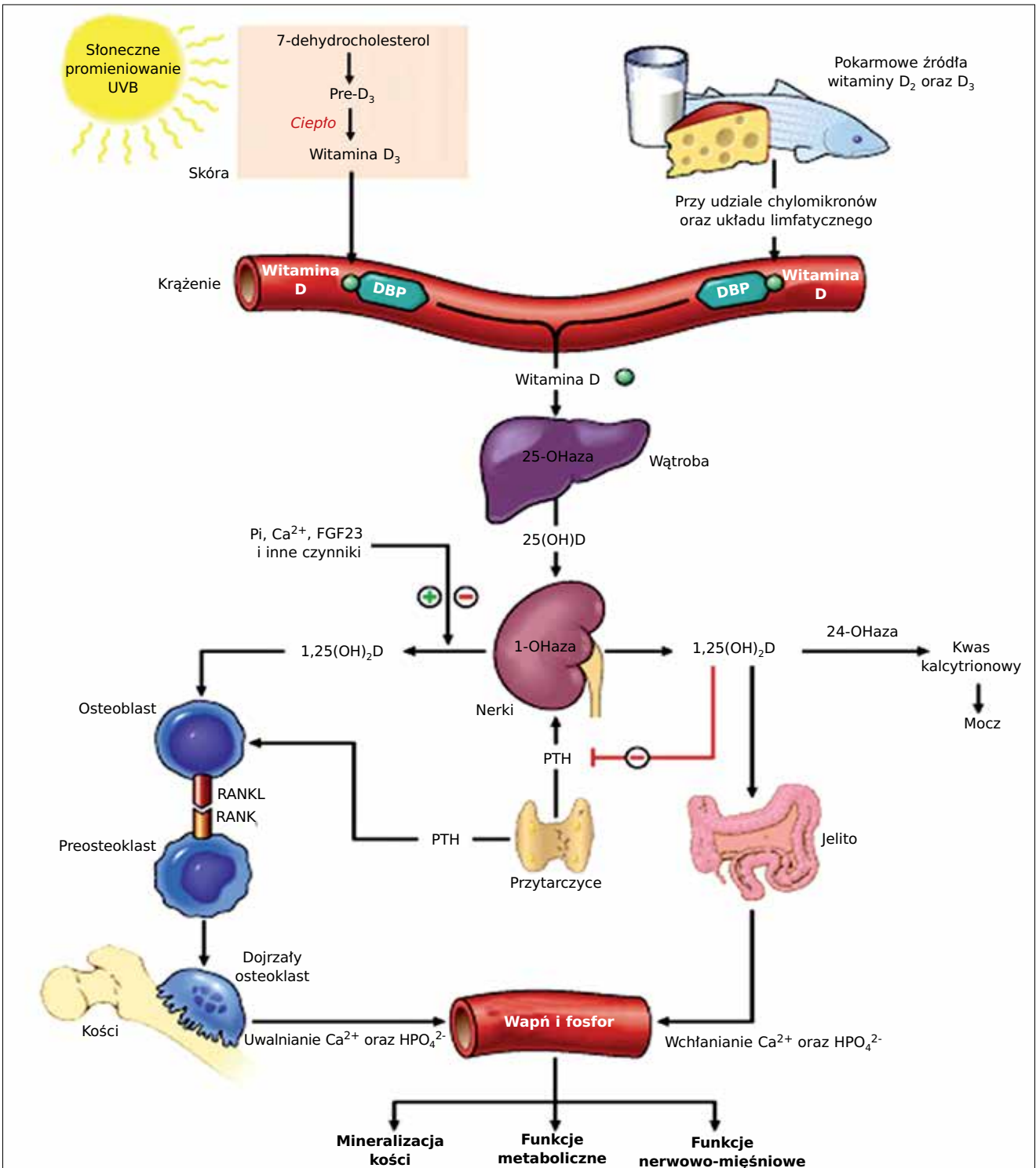
*Autor korespondujący: Division of Pediatric Allergy and Immunology, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, K926i, Denver, CO 80206.

e-mail: leungd@njhealth.org

Artykuł powstał dzięki finansowemu wsparciu NIH – granty AR 41256 i N01 AI 40029.

Immunol Allergy Clin N Am 30(2010)397-409

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(6):9-19



Rycina. Metabolizm witaminy D.

Witamina D jest produkowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu lub pochodzi ze spożytych pokarmów. W wątrobie jest przekształcana w 25-hydroksywitaminę D, a w nerkach w 1,25-dihydroksywitaminę D, będącą jej aktywną formą. 1,25-dihydroksywitamina D stymuluje ekspresję RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor K B Ligand), ważnych regulatorów dojrzewania osteoklastów oraz funkcji osteoblastów i nasila jelitowe wchłanianie wapnia i fosforu. DBP, białko wiążące witaminę D (α -1 globulina). (z: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. i wsp. Environmental and nutritional diseases. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 434; za zgodą).

w granicach 20-30 ng/ml jest niewystarczające – chociaż nie osiągnięto zgody co do tego, jakie powinno być jej optymalne stężenie.⁸ Aktualne doniesienia kliniczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii zawierają zmienione zalecenia dotyczące rekomendowanej dawki witaminy D z 200 na 400 IU na dobę dla wszystkich dzieci (od niemowląt do nastolatków).¹⁵ Typowo preparaty wielowitaminowe lub preparaty witaminy D zawierają 400 IU na dawkę w postaci witaminy D₂ lub D₃ (patrz późniejsze omówienie). Raport cytuje informacje pochodzące z badań przeprowadzonych wśród dorosłych, które pomogły sformułować koncepcję niedoboru witaminy D w surowicy. Ponadto Food and Nutrition Board zwołała komitet ekspertów, mający za zadanie ponowne zajęcie się zagadnieniem spożycia witaminy D. Raport zawierający wyniki ich pracy miał pojawić się w maju 2010 roku.¹⁶ Mimo nowych rekomendacji panuje przekonanie, że stosowanie 400 IU witaminy D na dobę to za mało do zapewnienia jej wystarczającego stężenia oraz że górna granica zakresu spożywanej witaminy D może zostać bezpiecznie zwiększona.¹⁷ Stosowanie przez 8 tygodni stopniowanej, doustnej dawki witaminy D₃ w wysokości 400 IU na dobę u dorosłych doprowadziło do wzrostu jej stężenia w surowicy jedynie o 4,4 ng/ml.¹⁸

Chociaż związek między niedoborem witaminy D a krzywicą jest dobrze znany, obecnie podnoszone jest zagadnienie roli niedoboru witaminy D i jej niewystarczającej ilości u osób z chorobami alergicznymi. Przed zajęciem się związkiem witaminy D z chorobami alergicznymi opisano zależność między tą witaminą a chorobami nowotworowymi, cukrzycą typu 1 oraz stwardnieniem rozsianym.^{8,19} Na podstawie wyników badania International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) wykazano, że objawy astmy występują najczęściej w krajach takich jak: Wielka Brytania, Australia, Nowa Zelandia oraz Irlandia.²⁰ Te dane stanowiły podstawę stwierdzenia, że osoby żyjące w zeuropizowanych, rozwiniętych państwach częściej zapadają na astmę, atopowe zapalenie skóry i katar sienny.²¹ Z kolei badania przeprowadzone w Chinach w miastach o różnych profilach społeczno-ekonomicznych dowiodły, że najwięcej osób z objawami astmy i alergii mieszka w Hong Kongu – najbardziej zeuropizowanym z badanych miast.²² Różni badacze zakładali, że zachodni styl życia jest prawdopodobnie związany ze spędzaniem większej ilości czasu w pomieszczeniach i sprzyja skłonności do niedoboru witaminy D, co z kolei wiąże się z rozwojem astmy i alergii.^{19,23} Omówiono naukowe dowody potwierdzające tę hipotezę.

Metabolizm witaminy D

Witamina D dostaje się do organizmu przez skórę w wyniku konwersji 7-DHC w prewitaminę D₃ lub przez przewód pokarmowy ze spożytego pokarmu lub suplementa-

Tabela 1. Zawartość witaminy D w produktach żywnościowych

Produkt	Ilość	Zawartość witaminy D (IU)
Olej z wątroby dorsza	1 łyżka stołowa	1360
Łosoś gotowany	100 g	360
Makrela gotowana	100 g	345
Sardynki z puszki w oleju, odsączone	50 g	250
Tuńczyk z puszki w oleju	85 g	200
Mleko modyfikowane z dodatkiem witaminy D	1 szklanka	98
Margaryna modyfikowana	1 łyżka stołowa	60
Musli gotowe do spożycia, modyfikowane z dodatkiem witaminy D pokrywającej 10% dziennego zapotrzebowania	1 szklanka	40
Jajko	1 szt.	20
Wątroba wołowa	100 g	15
Ser żółty	30 g	12

Na podstawie <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp#h3>. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. U. S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 21, 2009, Tabela 3.

cji (ryc.).⁸ 7-DHC jest przekształcany w prewitaminę D₃ przy udziale słonecznego promieniowania UVB.⁸ Światło słoneczne przekształca również prewitaminę D₃ lub witaminę D₃ w nieaktywne produkty w celu zapobiegania zatruciu.⁸ Prewitamina D₃ ulega izomeryzacji do witaminy D₃, jest przenoszona do skórnych naczyń włosowatych i wiązana przez białko wiążące witaminę D (vitamin D-binding protein, DBP).²⁴ Spożyta witamina D wykorzystuje chylomikrony oraz układ limfatyczny w celu transportu do układu krążenia (ryc.). Witamina pochodząca z suplementów może być spożywana jako witamina D₂ (ergokalcylferol) pochodzenia roślinnego lub jako witamina D₃ (cholekalcyferol) pochodzenia zwierzęcego. W Stanach Zjednoczonych niektóre pokarmy są wzbogacone w witaminę D₃ (tab. 1), a w Europie tylko nieliczne.⁸ Naturalnie jest ona zawarta w niektórych gatunkach ryb oraz w oleju z wątroby dorsza (tab. 1).²⁴

Witamina D₃ (określana w dalszej części tekstu jako witamina D) wiązana z DBP jest transportowana do wątroby i ulega przekształceniu do 25-hydroksywi-

taminy D. Następnie 25-hydroksywitamina D jest uwalniana do krążenia, ponownie łączy się z DBP i jest transportowana do nerek, gdzie ulega dalszej hydroksylacji przy udziale enzymu 1- α -hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D (CYP27B1) do 1,25-dihydroksywitaminy D lub 1,25(OH)₂D (ryc.). W celu ustalenia stężenia witaminy D w organizmie ocenia się stężenie 25-hydroksywitaminy D, którą cechuje dłuższy okres półtrwania (2-3 tygodnie) niż 1,25-hydroksywitaminy D (4 godziny).²⁴ 1,25-hydroksywitamina D jest aktywną postacią witaminy D. Na jej stężenie wpływają, w różnych mechanizmach, hormon przytarczyc, wapń, fosfor, czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) oraz sama 1,25-hydroksywitamina D (ryc.). 24-hydroksylaza (CYP24) będąca enzymem 25-hydroksywitaminy D katabolizuje ją i 1,25-hydroksywitaminę D do postaci nieaktywnej biologicznie, którą jest rozpuszczalny w wodzie kwas kalcytrionowy.⁸

Wpływ witaminy D na układ odpornościowy

Cel biologicznego działania witaminy D wykracza poza homeostazę wapnia i metabolizm kości. W 1988 roku sklonowano receptor witaminy D (vitamin D receptor, VDR) i wykazano, że należy on do rodziny receptorów jądrowych.²⁵ Receptory witaminy D są zlokalizowane na wielu komórkach i tkankach organizmu, w tym również w obrębie jednojądrowych komórek krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) oraz na aktywowanych limfocytach T.²⁶ Występują również na komórkach dendrytycznych (dendritic cell, DC), będących ważnymi komórkami prezentującymi antygen.^{27,28} Również enzym odpowiedzialny za syntezę 1,25-dihydroksywitaminy D, 1- α -hydroksylaza 25-hydroksywitaminy D, znajduje się w makrofagach oraz komórkach dendrytycznych.²⁹ Także w monocytach i makrofagach stwierdzono obecność 24-hydroksylazy 25-hydroksywitaminy D, która degraduje 1,25-dihydroksywitaminę D.³⁰ Prawidłowe limfocyty T i B po aktywacji fitohemaglutyniną oraz wirusem Epsteina-Barr wykazują ekspresję receptora witaminy D.³¹

Wyniki dalszych badań wykazały, że przez różne komórki układu odpornościowego witamina D modulująco wpływa na liczne cytokiny. Tsoukas i wsp.³² dowiedli, że 1,25-dihydroksywitamina D w stężeniach pikomolarnych zmniejsza aktywność IL-2 oraz hamuje proliferację limfocytów aktywowanych przez miogeny. Natomiast Mahon i wsp.³³ wykazali, że poza aktywowanymi limfocytami T również nieaktywowane komórki CD4⁺ wykazują ekspresję VDR. Ponadto, 1,25-dihydroksywitamina D zmniejsza proliferację limfocytów Th1 i Th2 oraz zmniejsza produkcję interferonu γ (IFN γ), interleukiny 2 (IL-2) i IL-5, natomiast zwiększona zostaje produkcja IL-4 przez

limfocyty Th2. Froicu i wsp.³⁴ przeprowadzili badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach pozbawionych genu VDR (VDR knockout, VDR KO). Stwierdzono, że myszy VDR KO produkują większe ilości IFN γ w porównaniu z myszami dzikimi. Produkowały one również mniejsze ilości IL-2, IL-4 oraz IL-5 niż myszy dzikie. Bonstra i wsp.³⁵ wykazali, stosując mysie modele, że witamina D hamuje produkcję IFN γ oraz promuje produkcję IL-4, IL-5 oraz IL-10. Wyniki przytoczonych badań sugerują, że niedobory witaminy D lub przekazywanie sygnału mogą sprzyjać dominacji odpowiedzi Th1 oraz że obecność witaminy D, mimo hamowania działania Th1, promuje również odpowiedź Th2.

Dostępne są także dowody wskazujące, że witamina D odgrywa rolę inhibitora odpowiedzi Th2. Za pomocą mysiego modelu eozynofilowego zapalenia płuc wykazano, że wczesne leczenie witaminą D wspiera proliferację limfocytów T indukowaną alergenami wraz z produkcją IL-4, IL-13 oraz immunoglobuliny E. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzowych oraz w tkance płucnej stwierdzono jednak osłabioną rekrutację eozynofiliów oraz małe stężenie IL-5.³⁶ W badaniu przeprowadzonym przez Pichlera i wsp.³⁷ zajmowano się zagadnieniem wpływu 1,25-hydroksywitaminy D na tzw. naiwne limfocyty Th CD4⁺ oraz cytotoksyczne komórki CD8⁺ pochodzące z hodowli ludzkich komórek macierzystych. Badacze stwierdzili 1,25-dihydroksywitamina D hamuje produkcję IFN γ indukowaną przez IL-12, jak również produkcję IL-4 i IL-13 indukowane przez IL-4. Sugeruje to, że witamina D pomaga również osłabić odpowiedź Th2. Nie wiadomo jednak, czy witamina D sprzyja zmianie równowagi między komórkami Th z Th1 na Th2. Te zmienne wyniki mogą być wtórne do różnic w zakresie całkowitej ilości witaminy D, wyjściowego stężenia witaminy D (niedobór vs niedostateczna ilość vs dostateczna ilość) oraz czasu ekspozycji (tzw. komórki naiwne vs komórki dojrzałe). Na poziomie farmakologicznym bardziej prawdopodobne jest, że witamina D może hamować aktywację limfocytów Th1 i Th2. Czy owo znane działanie immunologiczne przekłada się na istotny związek między stężeniem witaminy D a alergią, astmą i atopowym zapaleniem skóry zostanie omówione później.

Witamina D i alergologia

Kilka badań przeprowadzonych z udziałem dużych grup dotyczyło związku między suplementacją witaminy D u niemowląt a późniejszym rozwojem alergii i astmy. W jednym z nich zajęto się segmentem badania Northern Finland Birth Cohort z 1966 roku, w którym niemowlęta otrzymywały w pierwszym roku życia suplementację witaminą D. Na podstawie uzyskanych od matek informacji dotyczących częstości podawania oraz dawki suple-

mentowanej witaminy obliczono jej dzienną dawkę. Osiemdziesiąt trzy procent badanych otrzymało 50 µg/24 h (2000 IU/24 h) witaminy D.³⁸ Badanych kilkakrotnie oceniano, w tym również po ukończeniu przez nich 31 r.ż., kiedy analizowano występowanie astmy i atopii. Po korekcie uwzględniającej czynniki społeczne okazało się, że osoby otrzymujące suplementację witaminą D w niemowlęctwie w wieku 31 lat częściej chorowały na astmę i alergiczny nieżyt nosa.³⁸ W innym badaniu prospektywnym przeprowadzonym w grupie liczącej ponad 4000 niemowląt, z których 98% otrzymywało suplementację witaminą A i D (400 IU witaminy D/24 h) albo w postaci rozpuszczalnej w wodzie, albo jako olejek orzechowy, wykazano, że ryzyko wystąpienia astmy, nadwrażliwości pokarmowej oraz nadwrażliwości na alergeny wziewne jest większe wśród 4-letnich dzieci z grupy otrzymującej witaminę D w postaci rozpuszczalnej w wodzie.³⁹ Nie stwierdzono jednak istotnego związku z wypryskiem i alergicznym nieżytem nosa.³⁹ W innym prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Camaro i wsp.²³ dotyczącym przyjmowania witaminy D przez ciężarne wykazano, że u dzieci kobiet stosujących witaminę D w ilościach odpowiadających najwyższemu kwartylowi ryzyko nawracających epizodów świstów oddechowych w wieku 3 lat było mniejsze. Te wyniki mogą sugerować, że czas interwencji dotyczącej stężenia witaminy D może być współczynnikiem późniejszego rozwoju chorób alergicznych. Innym wytłumaczeniem może być to, że całkowita ilość witaminy D cechuje się alternatywnym fizjologicznym wpływem na patogenezę alergiczną. Ponadto, witamina D może również wpływać na podatność organizmu i jego odpowiedź na działanie czynników zakaźnych, będących główną przyczyną występowania świstów oddechowych w młodym wieku, jednak ta tematyka wykracza poza zakres niniejszego opracowania. Zagadnienie związku witaminy D z zakażeniami, z uwzględnieniem astmy, zostało omówione gdzie indziej.⁴⁰

W kontekście występowania alergii i astmy oceniono kilka wskaźników niedoboru witaminy D. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy D jest większe u osób zamieszkujących obszary o większych szerokościach geograficznych.²⁴ Przegląd 166 przypadków krzywicy wśród dzieci w latach 1986-2000 wykazał, że w 5 badaniach dotyczących krzywicy u białych dzieci wszyscy chorzy pochodzili ze stanów północnych.⁴¹ Osoby żyjące na obszarach o szerokości geograficznej powyżej 35° nie są w stanie syntetyzować witaminy D od listopada do lutego.⁸ Biorąc pod uwagę zakres szerokości geograficznych terenu Stanów Zjednoczonych, które mogą mieć związek z różnicami w ekspozycji na promieniowanie słoneczne, istnieje potencjalna możliwość porównania populacji w różnych rejonach geograficznych z uwzględnieniem chorób alergicznych. Wyniki odkrywczego badania dotyczącego wskaźników

dla witaminy D i recept na preparaty EpiPen/EpiPen Jr (Dey, Napa, CA, USA) (adrenalina do samodzielnego stosowania w dawkach 0,3 mg i 0,15 mg – przyp. tłum.) po uwzględnieniu czynników społeczno-ekonomicznych wykazały, że w stanach na obszarze Nowej Anglii wypisywano częściej tego rodzaju recepty niż w stanach południowych.⁴² Częstość występowania czerniaka stanowiącego wskaźnik ekspozycji na promieniowanie słoneczne była odwrotnie proporcjonalna do częstości przepisywania preparatu EpiPen, mimo że w zakresie średniej temperatury oraz opadów nie stwierdzono takich zależności.⁴² Ponadto, istnieją odwrotnie proporcjonalna zależność między wskaźnikiem masy ciała (body mass index, BMI) a stężeniem witaminy D w następstwie zmniejszonej jej biodostępności.⁸ Częstość występowania chorób alergicznych u pacjentów, którzy zostali poddani rutynowym badaniom przesiewowym oceniającym stężenie witaminy D podczas badań na oddziałach leczenia otyłości nie potwierdziła związku między ilością witaminy a częstością występowania astmy lub alergicznego nieżytu nosa.⁴³ Pacjenci z niedoborem witaminy D częściej zgłaszali atopowe zapalenie skóry.⁴³

Witamina D i astma

Wśród różnych chorób związanych z zapaleniem alergicznym prawdopodobnie astma została najdokładniej przebadana w kontekście witaminy D. Są dowody, pozostające w zgodzie z wcześniej przedstawionymi danymi, popierające i zaprzeczające stwierdzeniu, że niedobór witaminy D jest związany z epidemią astmy. Opublikowano już obszernie prace pogładowe zajmujące się tym zagadnieniem z obu punktów widzenia.^{19,44}

W celu ułatwienia badań wyjaśniających hipotezy związane z witaminą D stosuje się eksperymentalne modele astmy. Jak wspomniano wcześniej, na mysim modelu eozynofilowego zapalenia płuc wykazano, że witamina D wpływa na nieprawidłową rekrutację eozynofili i redukuje stężenie IL-5.³⁶ Istnieją również dane wskazujące, że witamina D wpływa na szlak sygnałowy glikokortykosteroidów. Xystrakis i wsp.⁴⁵ dowiedli, że dodanie witaminy D i deksametazonu do hodowli regulatorowych limfocytów CD4⁺ pochodzących od steroidoopornych chorych na astmę oskrzelową, nasila sekrecję IL-10 przez te komórki do stężenia porównywalnego z występującym u osób leczonych tylko deksametazonem, których komórki są wrażliwe na glikokortykosteroidy. Z kolei Zhang i wsp.⁴⁶ wykazali również, że witamina D nasila indukowaną deksametazonem ekspresję fosfatazy-1 kinaz białkowych aktywowanych miogenami (mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, MKP-1) w obrębie PBMC, na szlaku w którym glikokortykosteroidy wykorzystują

Tabela 2. Sumaryczne dane dotyczące witaminy D i astmy lub nawracających świstów

Autorzy	Badana populacja	Wyniki	Piśmiennictwo
Black i Scragg	>14 000 dorosłych z bazy NHANES	↑ FEV ₁ i ↑ FVC u osób ze stężeniem witaminy D znajdującym się najwyższym kwantylu	48
Brehm i wsp.	Dzieci z Kostaryki chore na astmę	Log ₁₀ ↑ stężenia witaminy D związany z ↓ hospitalizacji, ↓ stosowania leków przeciwzapalnych oraz ↓ markerów alergii	49
Camargo i wsp.	Kohorta matka-nienarodzone dziecko	U dzieci matek z najwyższego kwantyla spożycia witaminy D ryzyko nawrotowych świstów w wieku 3 lat było mniejsze	23
Deveruex i wsp.	Kohorta matka-nienarodzone dziecko	U dzieci matek z najwyższego kwantyla spożycia ryzyko występowania zarówno świstów w roku poprzedzającym badanie, jak i świstów utrwalonych było mniejsze. Nie stwierdzono związku między stężeniem witaminy D a astmą, wynikami spirometrii lub nadwrażliwości atopowej	50
Gale i wsp.	Kohorta matka-nienarodzone dziecko	Matczyne stężenie 25-hydroksywitaminy D > 30 ng/ml było związane z ↑ ryzykiem wystąpienia wyprysku u dzieci w 9 miesiącu życia oraz ↑ ryzykiem wystąpienia astmy w 9 r.ż.	51

swoje działanie przeciwzapalne. Autorzy tego artykułu stwierdzili, że wśród pacjentów, którzy zgłosili się do ich ośrodka z powodu astmy, stężenie witaminy D w surowicy było odwrotnie proporcjonalne do stosowania glikokortykosteroidów.¹⁴ Te laboratoryjne i kliniczne obserwacje podniosły kwestię, czy suplementacja witaminą D potencjalnie wpływa na zmniejszenie zapotrzebowania na steroidy w astmie.

Chociaż wyniki wcześniej wspomnianych badań sugerują pomocną rolę witaminy D w kontroli astmy, niektóre z badań przeprowadzone na genetycznie zmodyfikowanych myszach KO, nie potwierdzają tego związku. Wittke i wsp.⁴⁷ wykorzystali eksperymentalną indukcję astmy alergicznej u myszy VDR KO oraz myszy dzikich. Tak jak oczekiwano do rozwoju choroby doszło u myszy dzikich. Natomiast u myszy zmodyfikowanych genetycznie nie doszło do rozwoju astmy po indukcji alergenem. Podawanie 1,25-dihydroksywitaminy D myszom dzikim nie wpływało na ciężkość astmy, ale nasiliło ekspresję dwóch genów związanych z Th2. W niektórych badaniach opisano związek między genetycznym polimorfizmem VDR a astmą, ale nie powtórzono tego w późniejszych eksperymentach.¹⁹

Istnieje kilka badań klinicznych, których wyniki potwierdzają związek między zasobami witaminy D a astmą (tab. 2). Analiza ponad 14 000 pacjentów w wieku 20 lat oraz wykorzystanie danych pochodzących z bazy NHANES, z lat 1988-94, wykazała, że u osób ze stężeniem witaminy D odpowiadającym najwyższemu kwantylowi natężona wydechowa objętość pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)

oraz maksymalna pojemność życiowa (forced vital capacity, FVC) były zdecydowanie większe.⁴⁸ Wyniki najnowszych badań prowadzonych w Kostaryce z udziałem dzieci chorujących na astmę wykazały istotny związek między zwiększonym stężeniem witaminy D a rzadszym stosowaniem leków przeciwzapalnych w poprzedzającym roku.⁴⁹

Dane dotyczące wpływu matczynych zasobów witaminy D na późniejszy rozwój astmy są sprzeczne. Jak już wspomniano, stosowanie przez matkę witaminy D było związane z rzadszym występowaniem świstów u dzieci w 3 r.ż.²³ W innym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Szkocji, w którym znane były dane dotyczące przyjmowania przez matkę witaminy D, oceniano rezultaty u dzieci w 5 r.ż. U dzieci matek znajdujących się w najwyższym kwantylu spożycia witaminy D ryzyko wystąpienia świstów, zarówno w roku poprzedzającym badanie, jak i utrwalonych świstów w wieku 2-5 r.ż., było zmniejszone.⁵⁰ Zależności te nie były związane z przyjmowaniem witaminy przez dzieci. Poza wpływem na występowanie świstów matczyne spożycie witaminy D nie było związane z obecnością astmy u dzieci w 5 r.ż. Ponadto nie stwierdzono również związku z obniżonymi wynikami spirometrii oraz nadwrażliwością atopową.⁵⁰ W Wielkiej Brytanii inna grupa dzieci była kontrolowana po ocenie stężenia witaminy D u ich matek w okresie ciąży. Badacze wykazali, że u dzieci, u których matek stężenie witaminy D było większe niż 75 nmol/l (>30 ng/ml), ryzyko rozwoju wyprysku w 9 miesiącu życia i astmy w 9 r.ż. było większe, mimo że jedynie 30% pacjentów zgłaszało się na wizyty kontrolne przez 9 lat.⁵¹

Witamina D i atopowe zapalenie skóry

Pojawiły się dane z piśmiennictwa dotyczące molekularnego wpływu witaminy D w skórze. Po raz pierwszy potwierdzono skórną ekspresję VDR przez wstrzyknięcie szczurom znakowanej izotopowo 1,25-dihydroksywitaminsy D, co pozwoliło na zaprezentowanie radioaktywnych skupisk w jądrze komórkowym wzdłuż naskórka, z różnorodnością w innych tkankach.²⁵ Wykazano, że 1,25-dihydroksywitamina D nasila różnicowanie keratynocytów i wpływa albo stymulująco, albo hamująco na ich wzrost, co jest zależne od jej stężenia.⁵³ Wydaje się, że ekspresja VDR na keratynocytach jest obecna tylko na komórkach dzielących się, a w konsekwencji głównymi komórkami zawierającymi VDR są keratynocyty warstwy podstawnej naskórka. Zmienna ekspresja VDR oparta na stanie proliferacji i różnicowania się keratynocytów, jak również na lokalnych interakcjach mediowanych przez cytokiny może stanowić wyjaśnienie hamującego wpływu witaminy D na komórki skóry zmienionej łuszczycowo oraz proliferacyjny wpływ na komórki skóry zdrowej.⁵³ Wykazano, że witamina D nasila syntezę płytkowego czynnika wzrostu promującego gojenie się ran oraz czynnika martwicy nowotworu α promującego różnicowanie keratynocytów.^{54,55} Zmniejszona synteza IL-1 α , IL-6 oraz RANTES wtórnie do witaminy D wpływa na nasilenie stanu zapalnego w obrębie keratynocytów naskórka.⁵⁶⁻⁵⁸ W keratynocytach stwierdzono również obecność enzymu odpowiadającego za początkową hydroksylację do witaminy D do 25-hydroksywitaminsy D oraz enzymu odpowiadającego za konwersję 25-hydroksywitaminsy D w aktywną 1,25-dihydroksywitaminsę D (CYP27B1).⁵⁹ Ponadto, witamina D korzystnie wpływa na przepuszczalność bariery naskórka. Bikle i wsp.⁶⁰ zajmowali się myszami pozbawionymi ekspresji CYP27B1. Wykazali, że u tych myszy stwierdza się mniejsze stężenie licznych białek niezbędnych do tworzenia warstwy rogowej, w tym filagryny, w porównaniu z myszami WT stanowiącymi grupę kontrolną. Proces gojenia się po uszkodzeniu bariery taśmą klejącą był u myszy bez ekspresji CYP27B1 istotnie opóźniony w porównaniu z grupą kontrolną.⁶⁰

Jak już wcześniej wspomniano, VDR są zlokalizowane na makrofagach i komórkach dendrytycznych, jak CYP27B1. Dowiedziono, że 1,25-dihydroksywitamina D hamująco wpływa na różnicowanie się DC.²⁸ W badaniach przeprowadzonych *in vitro*, traktowanie DC witaminą D prowadzi do zmniejszenia ilości IL-12 oraz zwiększenia ilości IL-10. Ten wpływ na cytokiny, łącznie z hamowaniem dojrzewania DC, promuje zdolność wywoływania tolerancji immunologicznej oraz indukcję supresorowych komórek T.²⁸ Krótkotrwałe podawanie 1,25-dihydroksywitaminsy D myszom prowadzi do wytworzenia tolerancji immunologicznej DC oraz zwiększenia liczby regulatorowych komórek T.⁶¹

W patogenezę atopowego zapalenia skóry zaangażowane są bariery naskórkowa oraz zaburzenia immunologiczne. U chorych występuje defekt przepuszczalności bariery naskórkowej oraz przeciwdrobnoustrojowej warstwy rogowej naskórka.⁶² Na przepuszczalną barierę składają się hydrofobowe lipidy, które perkoluja środowisko zewnątrzkomórkowe warstwy rogowej i zapobiegają utracie wody do środowiska zewnętrznego.⁶² Nadmierna aktywność proteaz serynowych, wtórna do defektów genetycznych, takich jak związane z filagryną oraz czynniki środowiskowe, np. zasady mydła, nasilają zmniejszenie uwodnienia lipidów pozakomórkowych w obrębie warstwy rogowej naskórka, wnikanie antygenów oraz promują rozwój stanu zapalnego.⁶² Mutacje w genie filagryny związane z utratą funkcji (FLG, zlokalizowanym na chromosomie 1q21 w locus określającym kompleksy różnicowania naskórka) są związane z atopowym zapaleniem skóry.⁶³ Wyniki badań populacyjnych przeprowadzonych w grupie europejskich dzieci wykazały, że u osób z wariantem FLG ryzyko wystąpienia choroby jest trzykrotnie większe, a 18-48% osób z atopowym zapaleniem skóry jest nosicielami pustego allele FLG.⁶⁴

Istotnym elementem bariery przeciwdrobnoustrojowej są peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptide, AMP). Są one wydzielane na powierzchni skóry, jako pierwsza linia obrony przeciwko zakażeniu. Ich uwalnianie może być wyzwalane przy udziale receptorów toll-podobnych (TLR). AMP są wydzielane przez wiele różnych komórek, w tym przez keratynocyty i mastocyty. Poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, uważa się że odgrywają one rolę w przekazywaniu sygnału przez układ immunologiczny.⁶⁵ Jednym z najlepiej poznanych AMP jest katelicydyna. Wiadomo, że jej niedobór w skórze wiąże się z atopowym zapaleniem skóry. Ong i wsp.⁶⁶ wykazali, że w skórze osób z ostrym i przewlekłym atopowym zapaleniem skóry barwienia immunologiczne wykrywające katelicydynę są dużo słabiej wyrażone niż w przypadku zmian skórnych w przebiegu łuszczycy. Ten wynik potwierdza różnice w zakażeniach skóry u pacjentów z tymi dwiema chorobami. Wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry u chorych z nadkażeniem wywołanym przez wirus *Herpes simplex* (HSV) stężenie katelicydyny jest znacząco mniejsze.⁶⁷ Oznaczenia przeciwwirusowe dowiodły, że wykazuje ona aktywność przeciwko HSV.⁶⁷ Dowiedziono również, że komórki skóry myszy z niedoborem katelicydyny wykazują mniejszą zdolność do redukcji proliferacji wirusa krwiarki.⁶⁸ Wyniki wielośrodkowego badania mającego na celu określenie fenotypów związanych z wypryskiem opryszczkowym (*eczema herepticum*, ADEH) wskazują, że pacjenci z ADEH są bardziej podatni na występowanie

nie zakażenia skóry, a ich choroba jest bardziej związana z komórkami Th2.⁶⁹

Wykazano, że witamina D odgrywa istotną rolę w ekspresji katelicyny w skórze.⁶⁵ Wyniki badań przeprowadzonych przez Wang i wsp.⁷⁰ wskazują, że geny promotorowe katelicyny oraz beta-2-defenzyny (inny AMP) mają wspólne elementy odpowiedzi z witaminą D oraz że 1,25-dihydroksywitamina D promuje ekspresję genów kodujących peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Z kolei Liu i wsp.⁷¹ dowiedli, że aktywacja TLR przez pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* lipoproteiny wiąże się z nasileniem ekspresji VDR oraz CYP27B1 (enzymu odpowiadającego za przekształcenie witaminy D w jej formę aktywną), powodując indukcję katelicyny. Z tego powodu zaproponowano teorię, że zakażenie skóry lub jej uraz prowadzą do aktywacji CYP27B1 i regulacji ekspresji VDR w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego, co z kolei prowadzi do zwiększenia produkcji aktywnej witaminy D i peptydów przeciwdrobnoustrojowych.^{65,71}

Biorąc pod uwagę możliwości witaminy D w zakresie hamowania odpowiedzi zapalnej, nasilania aktywności peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz promowania integralności przepuszczalności bariery naskórkowej, jej suplementacja zapewnia możliwe działanie terapeutyczne w wielu chorobach skóry, w tym w atopowym zapaleniu skóry. W badaniu przeprowadzonym w grupie 14 chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali przez 21 dni witaminę D w ilości 1000 IU/24 h stwierdzono obniżoną ekspresję katelicyny w wycinkach skórnych pobranych ze zmian chorobowych.⁷² W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie dzieci z zimowym atopowym zapaleniem skóry (początkowo łagodnym) stosowano suplementację witaminą D w dawce 1000 IU/24 h przez miesiąc czasu w okresie zimy. Pięcioro dzieci otrzymywało suplementację, a sześcioro placebo. Początkowe zmiany w całościowej ocenie skóry wykazały, że w grupie leczonej witaminą D obserwowano zdecydowaną poprawę w zakresie wyników wyjściowych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.⁷³ W celu dokładniejszej oceny roli terapii witaminą D jako metody leczenia atopowego zapalenia skóry konieczne są dalsze badania prowadzone w większej grupie przez dłuższy czas.

Podsumowanie

Dane dotyczące niedoborów witaminy D są co raz obszerniejsze i obejmują również dowody wskazujące na jej rolę w rozwoju astmy, chorób alergicznych oraz atopowego zapalenia skóry. Poza dobrze udokumentowanym związkiem z krzywicą i metabolizmem kości witamina D jest obecnie traktowana jako immunomodulator. Dane

dotyczące jej roli w patogenezie chorób alergicznych są jednak sprzeczne. Dalsze badania w zakresie suplementacji witaminą D pomogą w ocenie czy „witamina słońca” może być traktowana jako terapia adiuwantowa w astmie i atopowym zapaleniu skóry.

Copyright © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording or any information retrieval system, without written permission from the publisher. This article from Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases by Daniel A. Searing and Donald Y. M. Leung is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być kopiowana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób, czy to elektroniczny, czy fizyczny, w tym fotokopiowana, nagrywana lub przetwarzana bez pisemnej zgody wydawcy. Artykuł z Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, August 2010 (9781437724585) Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases Daniela A. Searinga i Donalda Y.M. Leunga jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

Piśmiennictwo

1. Mohr SB. A brief history of vitamin D and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009;19 (2): 79–83.
2. Palm T. The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner* 1890;45 (270–9): 321–42.
3. Mozolowski W, Sniadecki J. On the cure of rickets. *Nature* 1939;143:121.
4. Mellanby T. The part played by an 'accessory factor' in the production of experimental rickets. *J Physiol* 1918;52:11–4.
5. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, et al. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293–312.
6. Windaus A, Schenck F, von Werder F. On the antirachitic active irradiation product from 7-dehydrocholesterol. *Physiol Chem* 1936;241:100–3.
7. Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87–98.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
9. Godar DE, Wengraitis SP, Shreffler J, et al. UV doses of Americans. *Photochem Photobiol* 2001;73(6):621–9.
10. Godar DE. UV doses of American children and adolescents. *Photochem Photobiol* 2001;74(6):787–93.
11. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009;169 (6):626–32.
12. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 2009;124:e362–70.
13. NHANES. Analytical note for NHANES 2000–2006 and NHANES III (1988–1994) 25-hydroxyvitamin D analysis. 2009. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/VitaminD_analyticnote.pdf. Accessed September 25, 2009.
14. Searing DA, Murphy J, Hauk P, et al. Vitamin D levels in children with asthma, atopic dermatitis, and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (2):AB44.
15. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142–52.
16. NIH. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. 2009. Available at: <http://dietarysupplements.info.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp#h3>. Accessed October 25, 2009.
17. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85 (3):649–50.

18. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8(3):222-30.
19. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1031-5.
20. Asher M. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
21. Von Mutius E. Epidemiology of allergic disease. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al, editors. *Pediatric allergy principles and practice*. St. Louis (MO): Mosby; 2003. p. 1-9.
22. Zhao T, Wang HJ, Chen Y, et al. Prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema in Urumqi and Beijing. *J Paediatr Child Health* 2000;36(2):128-33.
23. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (3): 788-95.
24. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417.
25. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(10):3294-8.
26. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(6):1308-10.
27. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61(4):457-61.
28. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):437-41.
29. Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* 1985;161(4):755-65.
30. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochim Biophys Acta* 1995;1263(1):1-9.
31. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
32. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984;224(4656):1438-40.
33. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, et al. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32.
34. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17(12):2386-92.
35. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4 (1) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
36. Matheu V, Back O, Mondoc E, et al. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):585-92.
37. Pichler J, Gerstmayr M, Szepefalusi Z, et al. 1 alpha, 25 (OH) 2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52(1):12-8.
38. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004;1037:84-95.
39. Kull I, Bergstrom A, Melen E, et al. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(6):1299-304.
40. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9(1):81-7.
41. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, et al. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1697S-705S.
42. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, et al. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):131-6.
43. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):533-4.
44. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17 (7):477-83.
45. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-55.
46. Zhang Y, Goleva E, Leung DY. Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their anti-proliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):S121.
47. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, et al. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004;173(5):3432-6.
48. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2005;128(6):3792-8.
49. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(9):765-71.
50. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853-9.
51. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(1):68-77.
52. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979;206(4423):1188-90.
53. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23(6):763-86.
54. Zhang JZ, Maruyama K, Ono I, et al. Production and secretion of platelet-derived growth factor AB by cultured human keratinocytes: regulatory effects of phorbol 12-myristate 13-acetate, etretinate, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and several cytokines. *J Dermatol* 1995;22(5):305-9.
55. Geilen CC, Bektas M, Wieder T, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 induces sphingomyelin hydrolysis in HaCaT cells via tumor necrosis factor alpha. *J Biol Chem* 1997;272(14):8997-9001.
56. Zhang JZ, Maruyama K, Ono I, et al. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and a novel vitamin D3 analogue MC903 on secretion of interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and IL-8 by normal human keratinocytes and a human squamous cell carcinoma cell line (HSC-1). *J Dermatol Sci* 1994;7(1):24-31.
57. Komine M, Watabe Y, Shimaoka S, et al. The action of a novel vitamin D3 analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes. *Arch Dermatol Res* 1999;291(9):500-6.
58. Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol). *Br J Dermatol* 1998;138(1):63-70.
59. Bikle DD, Chang S, Crumrine D, et al. 25-Hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;122(4):984-92.
60. Bikle DD, Pillai S, Gee E, et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology* 1989;124(2):655-60.
61. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167(4):1945-53.
62. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1337-43.
63. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):689-93.
64. Irvine AD. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (3):504-7.
65. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):261-6.
66. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347 (15):1151-60.
67. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117 (4):836-41.

68. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24(3):341–8.
69. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2):260–9.
70. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909–12.
71. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770–3.
72. Hata TR, Kotol P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4):829–31.
73. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159(1):245–7.

K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Samochocki**

Katedra i Klinika Dermatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

➤ Głównym źródłem (80%) witaminy D u człowieka jest skóra, gdzie następuje jej synteza pod wpływem UVB, a pozostałe 20% pochodzi z pożywienia. Na niedobór witaminy D wpływają liczne czynniki, takie jak choroby nerek, wątroby, zaburzenia wchłaniania, mutacje genów kodujących 1 α hydroksylazę (enzym konieczny do syntezy aktywnej formy witaminy), stosowanie leków przeciwpadaczkowych i glikokortykosteroidów dotyczą ograniczonego odsetka populacji. Natomiast karnacja, starzenie się skóry, stosowanie fotoprotekcji, otyłość, błędy dietetyczne a zwłaszcza szerokość geograficzna limitująca ekspozycję na UVB odgrywają rolę u wszystkich. Ekspozycja około 10% powierzchni skóry na jedną dawkę rumieniową (MED) odpowiada przyjęciu *per os* 600-1000 IU witaminy D. W naszej strefie geograficznej wiosną, latem i wczesną jesienią ekspozycja skóry rąk, ramion i twarzy 2-3 razy w tyg. w dawce $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ MED jest wystarczająca do pełnego pokrycia zapotrzebowania. Nadmierna ekspozycja na słońce nie powoduje hiperwitaminozy D, bowiem podczas biosyntezy powstają także nieaktywne metabolity, takie jak tachysterol i lumisterol. Może do niej natomiast doprowadzić zbyt duża podaż witaminy D w diecie.

Klasycznym działaniem witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wykazano, że jej niedobór może być także czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych, chorób sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, określonych typów

nowotworów (działanie nieklasyczne). Tak szeroki zakres biologicznego działania kalcytriolu jest związany z obecnością jądrowego receptora dla witaminy D (vitamin D receptor, VDR) w wielu rodzajach komórek różnych tkanek i narządów. Receptor ten jest fosfoproteiną o masie 48 kDa, a jego struktura pierwszorzędowa zawiera sekwencję 427 aminokwasów. Po związaniu z ligandem, jakim jest aktywny metabolit witaminy D – kalcytriol, dochodzi do jego heterodimeryzacji z receptorem dla retynoidu X (retinoid X receptor, RXR) Powstały w ten sposób heterodimer VDR-RXR na poziomie genomu jest czynnikiem transkrypcyjnym uruchamiającym ekspresję około 200 genów przez związanie z odpowiednimi sekwencjami nukleotydów w promotorach genów docelowych (vitamin D-responsive element, VDRE). Zdolność kalcytriolu do transkrypcji określonych genów powoduje, że witamina D spełnia także kryteria przynależności do grupy hormonów.

W związku z obecnością VDR w limfocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i keratynocytach witamina D cechuje się szerokim immunomodulującym wpływem na wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną.

W prezentowanym artykule Searing i Leung przeżyście przedstawiają aktualne poglądy na bardzo złożone mechanizmy, przez które witamina D stymuluje lub hamuje przebieg reakcji immunologicznych i potencjalny wpływ tych zjawisk na rozwój i kliniczny obraz chorób alergicznych o podłożu atopowym.

Biorąc pod uwagę, że głównymi zaburzeniami w AZS jest utrata równowagi między limfocytami Th1/Th2 z nadmierną syntezą IgE, uszkodzenie i wzrost przepuszczalności bariery naskórkowej oraz obniżenie syntezy białek przeciwbakteryjnych, w aspekcie poznanych mechanizmów działania witaminy D na układ immunologiczny jej wpływ na przebieg wyprysku atopowego wydaje się teoretycznie bardzo istotny.

Należy jednak pamiętać, że chorzy na AZS są bardzo heterogenną grupą różniącą się nasileniem i typem zmian skórnych (dominacja zmian ostro zapalnych lub przewlekłych z przewagą lichenizacji) ich rozległością, jak i czynnikami prowokującymi. Świadczy o tym podział choroby na tzw. postać nieatopową, atopową i z autoagresji, które znacznie różnią się nasileniem zmian, a zarazem możliwością przejścia jednej w drugą. Wydaje się, że właśnie znaczna zmienność typu zmian miejscowych w przebiegu AZS i różnorodność nakładających się na siebie czynników alergicznych i niealergicznych wywołujących chorobę u osób genetycznie predysponowanych może być przyczyną braku oczekiwanych wyraźnych korelacji między wynikami badań doświadczalnych dotyczących immunomodulującego działania witaminy D a rzeczywistym obrazem klinicznym AZS. Wydaje się potwierdzać to obserwacja różnej ekspresji receptora VDR w komórkach w zależności od nasilenia ich proliferacji, fazy różnicowania oraz od rodzaju i stężenia poszczególnych mediatorów w miejscu zapalenia. Należy także brać pod uwagę rolę wymienionych wcześniej czynników zewnątrzpochodnych mogących wpływać na dynamikę stężeń witaminy D.

Badania nad wpływem witaminy D na przebieg wyprysku atopowego wymagają dalszych obserwacji w dużych grupach chorych, a zachęcają do tego wstępne wyniki badań klinicznych z cytowanej przez autorów pracy opublikowanej przez badaczy z Bostonu, które pokazują istotną poprawę przebiegu AZS w porównaniu z placebo u pacjentów otrzymujących w okresie zimowym witaminę D.