

Importanța nivelului seric al 25-OH vitamina D în exacerbările din bolile pulmonare obstructive cronice

Importance of serum 25-OH vitamin D in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Asist. Univ. Drd. Dr. Larisa-Alexandra RUS, Prof. Dr. Maria PUȘCHIȚĂ

Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România
Spitalul Clinic Județean de Urgență, Arad, România

REZUMAT

Studiile efectuate în ultimii ani au clasat boala pulmonară obstructivă cronică pe locul trei drept cauză principală de deces în întreaga lume. Exacerbările din BPOC sunt evenimente importante în managementul acestei patologii, deoarece acestea au un impact negativ asupra calității vieții, ratei de spitalizare și remisie, dar și asupra progresiei bolii. Unul dintre factorii care au fost vizați ca implicare în apariția exacerbărilor din BPOC este vitamina D. Aceasta este o vitamină secosteroidă liposolubilă cu o serie de efecte biologice care determină apariția unor patologii variate. Deficitul de vitamina D a fost asociat cu rate crescute de exacerbări și spitalizare la pacienții cu BPOC. Metaanalize recente au ajuns la concluzia că deficiența de vitamina D este asociată direct cu severitatea bolii BPOC, iar suplimentarea cu vitamina D poate preveni exacerbările. Se presupune că această asociere este mediată prin efectele imunomodulatoare ale vitaminei D. Obținerea unei stări optime de vitamina D ar putea nu numai să ajute la prevenirea comorbidităților, dar și la prevenirea exacerbărilor, care s-au dovedit a fi predictive pentru un risc mai mare de mortalitate.

Cuvinte cheie: vitamina D, boală pulmonară obstructivă cronică, exacerbare, deficit, calitatea vieții

ABSTRACT

Studies conducted in recent years ranked chronic obstructive pulmonary disease in third place as the leading cause of death worldwide. COPD exacerbations are important events in the management of this pathology, as these have a negative impact on the quality of life, the rate of hospitalization and remission, but also on the progression of the disease. One of the factors that have been targeted as being involved in the occurrence of COPD exacerbations is vitamin D. This is a liposoluble secosteroid vitamin with a number of biological effects that cause various pathologies to occur. Vitamin D deficiency has been associated with increased rates of exacerbations and hospitalization in COPD patients. Recent meta-analyses have concluded that vitamin D deficiency is directly associated with the severity of COPD and vitamin D supplementation may prevent exacerbations. It is assumed that this association is mediated by the immunomodulatory effects of vitamin D. Obtaining optimal vitamin D status may not only help prevent comorbidities, but also prevent exacerbations, which have been shown to be at higher risk of mortality.

Keywords: vitamin D, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, deficiency, quality of life

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Drd. Dr. Larisa-Alexandra Rus
E-mail: larisa_gal@yahoo.com

Abrevieri

25-OHD – 25 hidroxi vitamina D

BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică

RVD – receptorul de vitamina D

VEMS – volumul expirator maxim pe secundă

COPD – chronic obstructive pulmonary disease

CAT – COPD Assessment Test

INTRODUCERE

Boala pulmonară obstructivă cronică este considerată ca fiind în prezent a treia cauza de deces în întreaga lume. Chiar dacă BPOC este o patologie cronică, aceasta prezintă perioade de exacerbare, regăsite la un număr mare de pacienți. Exacerbările severe și frecvente duc la o scădere semnificativă a calității vieții și la creșterea riscului de deces, reprezentând o problemă importantă medicală și de asistență medicală. Raportul inițiativei globale pentru boala pulmonară obstructivă cronică (GOLD) 2017 a perfecționat instrumentul de evaluare ABCD, pentru a utiliza simptomele respiratorii și exacerbările singure, pentru a aloca una dintre aceste categorii de clasificare (1). Se recomandă ca simptomele și riscul viitor de exacerbare să fie evaluate ca bază pentru managementul farmacologic al BPOC stabil (2). Rolul vitaminei D în BPOC a fost evidențiat în ultimii ani, acesta jucând un rol în patogeneză BPOC prin mai multe procese biologice.

BPOC ȘI APARIȚIA EXACERBĂRILOR

De mai mulți ani, clinicienii încearcă să dezvolte o terminologie standard, care – pe de-o parte – să combine conceptul de „obstrucție de flux” cu mai vechiul termen clinic patologic de „bronșită cronică și emfizem” și – pe de altă parte – să diferențieze aceste condiții de astmul bronșic. Sindromul obstructiv bronșic se caracterizează printr-o disfuncție ventilatorie obstructivă și este produs de boli care afectează difuz bronhiile medii sau mici (3).

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o afecțiune plurifactorială (condiționată genetic, constituțional, și prin poluarea cronică a aerului respirat), care determină scăderea progresivă și lentă a VEMS cu reversibilitate minimă, nesemnificativă, și caracterizată de un sindrom inflamator cronic, ca răspuns la factori iritativi cronici din aerul respirat (3,4).

Obiectivele evaluării BPOC sunt de a determina limitarea fluxului de aer, impactul acesteia asupra stării de sănătate a pacientului și riscul de evenimente viitoare (cum ar fi exacerbări, internare în spital sau deces) pentru a ghida terapia în cele din urmă. Pentru a atinge aceste scopuri, evaluarea

BPOC trebuie să ia în considerare, separat, următoarele aspecte ale bolii:

- prezența și severitatea valorilor anormale ale spirometriei;
- natura actuală și amploarea simptomelor pacientului;
- istoricul de exacerbări moderate și severe și riscuri viitoare;
- prezența comorbidităților.

Cu un management adecvat, majoritatea persoanelor cu BPOC pot obține un control bun al simptomelor și calitatea vieții, precum și un risc redus de alte afecțiuni asociate.

Simptomele BPOC nu apar adesea până la apariția unor leziuni pulmonare semnificative și, de obicei, se agravează în timp, mai ales dacă expunerea la factori de risc continuă. Pentru bronșita cronică, principalul simptom este apariția zilnică a tusei productive, cel puțin trei luni pe an, timp de doi ani consecutivi.

Exacerbările din BPOC sunt evenimente importante în managementul acestei patologii, deoarece acestea au un impact negativ asupra calității vieții, ratei de spitalizare și remisie, dar și asupra progresiei bolii. Ele sunt evenimente complexe care se asociază de obicei cu apariția inflamației căilor aeriene, creșterea producției de mucus și scăderea marcată a gazelor pulmonare.

Evaluarea calității vieții a devenit un element de actualitate al cercetărilor cu privire la bronhopneumopatia obstructivă cronică; aceasta este una dintre principalele cauze de morbiditate cronică și mortalitate la nivel mondial. Conform Inițiativei Globale privind Bolile Obstructive Cronice, BPOC este în prezent a patra principală cauză de deces, cu tendința de a deveni în 2020 a treia cauză de deces la nivel global (5).

Pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu BPOC putem folosi testul CAT (Chestionar de BPOC). Chestionarul conține un număr redus de întrebări, formulate simplu, pe înțelesul tuturor pacienților și acoperă o mare varietate de elemente cheie ce au impact asupra calității vieții pacienților cu BPOC (6).

Exacerbările BPOC sunt adesea declanșate de infecția căilor respiratorii și sunt o cauză importantă a morbidității, a afectării stării de sănătate și a mortalității. Unul dintre principalele obiective ale

managementului BPOC este reducerea morbidității asociate cu exacerbări și, prin urmare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu această afecțiune. Deși multe intervenții farmacologice și nefarmacologice sunt disponibile pentru a preveni exacerbările, gradul de reducere a frecvenței de exacerbare prin astfel de intervenții este încă restricționat, subliniind nevoia de a fi dezvoltate și studiate noi intervenții în studiile randomizate bine proiectate și alimentate corespunzător.

ROLUL VITAMINEI D ÎN ORGANISM

Vitamina D este un grup liposolubil de vitamine secosteroidice cu rol în creșterea absorbției intestinale a magneziului, calciului și fosfatului, dar și o serie de alte efecte biologice, din ce în ce mai mult studiate într-o varietate de patologii. Vitamina D se găsește în organism sub două forme: a) cea de colecalciferol (și anume vitamina D3) și b) cea de ergocalciferol (vitamina D2).

Colecalciferolul se transformă la nivel hepatic în 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol), iar ergocalciferolul este transformat în 25-hidroxi-ergocalciferol. Prin măsurarea acestor doi metaboliți ai vitaminei D (numiți 25-hidroxi vitamina D), putem determina statutul vitaminei D în organism. Calcifediolul se hidroxilează suplimentar la nivel renal, unde se formează calcitriolul (denumit și 1,25 dihidroxicolecalciferol) – și anume forma activă, biologică, a vitaminei D. Calcitriolul circulă în sânge ca hormon, cu rolul său principal de reglare a concentrației de calciu și fosfați, dar și de a promova creșterea sănătoasă și remodelarea osoasă. Calcitriolul mai prezintă și o serie de alte efecte, tot mai mult studiate în ultimii ani, efecte cum ar fi asupra creșterii celulare, asupra funcțiilor imunitare și neuromusculare, dar și efecte asupra reducerii inflamației (7).

Metabolitul activ al vitaminei D, calcitriolul, mediază efectele sale biologice prin legarea la receptorul de vitamina D, care este localizat în principal în nucleele celulelor țintă. Legarea calcitriolului la RVD permite RVD să acționeze ca un factor de transcripție care modulează expresia genică a proteinelor de transport (cum ar fi TRPV6 și calbindina), care sunt implicate în absorbția calciului în intestin. Receptorii de vitamina D (RVD) aparțin superfamiliei nucleare a receptorilor hormonilor steroizi/tiroidieni, iar RVD sunt exprimate de celule în majoritatea organelor, inclusiv creierul, inima, pielea, gonadele, prostata și sânul.

A fost, de asemenea, studiat faptul că vitamina D afectează sistemul imun, iar RDV sunt exprimați în mai multe celule din sânge, inclusiv în monocite

și celulele T și B activate (8). *In vitro*, vitamina D mărește expresia genei hidroxilazei tirozinei în celulele medulare suprarenale și afectează sinteza factorilor neurotrofici, oxidului sintazic și glutatiunii.

În ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, suplimentarea cu vitamina D s-a dovedit a fi benefică în ce privește reducerea riscului de deces la vârstnici, dar efectul nu a fost considerat pronunțat sau suficient de sigur pentru a face recomandările de a lua suplimente (9). Alte forme de vitamină (vitamina D2, alfacalcidol și calcitriol) nu par să aibă efecte benefice în ceea ce privește riscul de deces. Nivelurile ridicate de sânge par a fi asociate cu un risc mai mic de deces, dar nu este clar dacă suplimentarea poate duce la acest beneficiu. Atât un exces, cât și o deficiență de vitamina D par a provoca o funcționare anormală și o îmbătrânire prematură. Daunele cauzate de vitamina D par să apară la un nivel mai scăzut de vitamina D în populația neagră decât în populația albă (10).

RELAȚIA DINTRE VITAMINA D ȘI BPOC

Rolul vitaminei D în BPOC a fost evidențiat în ultimii ani. Vitamina D joacă un rol în patogeniza BPOC prin mai multe procese biologice.

Deficitul de vitamina D, la rândul său, a fost asociat cu rate crescute de exacerbări și spitalizare la pacienții cu BPOC. Metaanalize recente au ajuns la concluzia că deficiența de vitamina D este asociată direct cu severitatea bolii BPOC și suplimentarea cu vitamina D poate preveni exacerbările. Se presupune că această asociere este mediată prin efectele imunomodulatoare ale vitaminei D prin mutarea echilibrului inflamator de la un profil proinflamator al celulei T1-helper către un profil antiinflamator al celulei T2. Obținerea unei valori optime de vitamina D ar putea nu numai să ajute la prevenirea comorbidităților, cum ar fi osteoporoza la pacienții cu BPOC, dar poate ajuta și la prevenirea infecțiilor respiratorii și a exacerbărilor, care s-au dovedit a fi predictive pentru un risc mai mare de mortalitate la un grup mare de pacienți (11).

Vitamina D influențează sistemul imunitar în-născut și adaptativ și exercită răspunsuri antimicrobiene și antiinflamatorii. Deficitul de vitamina D este frecvent la pacienții cu BPOC, dar rolul său în exacerbările bolilor este dezbătut pe scară largă.

Studiile epidemiologice susțin importanța stării adecvate de vitamina D pentru menținerea sănătății și funcției pulmonare; nivelurile scăzute de ser 25-hidroxitamină D (25-OHD) sunt asociate cu o incidență crescută sau un control deficitar al astmului, al infecției respiratorii și al BPOC (12).

CONCLUZII

BPOC este și va rămâne o povară semnificativă pentru sănătate. Prevenirea exacerbărilor este unul dintre cele mai importante obiective urmărite. Vitamina D s-a dovedit a fi puternic implicată în controlul și apariția exacerbărilor din BPOC.

Studiile recente au arătat că prin stabilirea unui nivel optim al vitaminei D la pacienții cu BPOC, prin efectele imunomodulatoare pe care această vitamină le deține, se poate obține o ameliorare în cadrul simptomelor și a calității vieții și o prevenție în ceea ce privește apariția exacerbărilor, cu reducerea secundară a riscului de mortalitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Clini E, Beghé B, Fabbri L. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 668-671.
2. Niewoehner D, Lokhnygina Y, Rice K. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD 2007; *Chest* 131: 20-28.
3. Miron A Bogdan. Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008; 11(22): 246-257.
4. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri L. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 993-995.
5. GOLD – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 February. Available at: <http://www.goldcopd.org>.
6. The COPD Assessment Test (CAT) – For Healthcare Professionals & Researchers 2019. Available at: <https://www.catestonline.org/hcp-homepage.html>.
7. Hollis BW. Editorial: the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: No easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3149-3151.
8. Christian Herr, Timm Greulich, Rembert A Koczculla. The role of vitamin D in pulmonary diseases: COPD, asthma, infection and cancer. *Respir Res* March 2011; 12(1): 31-37.
9. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25 hydroxy vitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792-3798.
10. Wright RJ. Make no bones about it: Increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. *Chest* 2005; 128: 3781-3783.
11. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, Spruit MA, Menheere PP et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* February 2013; 45(1): 91-96.
12. Jones PW, Agusti AG. Rezultate și markeri în evaluarea bolii pulmonare obstructive cronice. *Eur Respir J*. 2006; 27(4): 822-832.