

A D-vitamin és az allergia

Dr. Endre László, Vasút-egészségügyi Központ, Budapest

A D-vitamin és az allergia

Ha nagyon-nagyon rövid (és szemtelen) szeretnék lenni, talán elég lenne *Bodolay Edit* és *Zöld Éva* 2012 őszén megjelent kitűnő közleményére¹ utalnom, melyben táblázatos formában bemutatják a D-vitamin immunszabályozást befolyásoló hatásait.

Eszerint a D-vitamin gátolja a mieloid dendritikus sejtek általi antigén prezentációt, valamint e sejtek érését és differenciálódását, ezáltal tolerogén dendritikus sejteket hozva létre. Direkt és indirekt módon gátolja a Th₁- és a Th₁₇-sejteket, ami Th₂-dominancia fokozódáshoz vezet. A CD4+CD25+ regulatív T-sejtek működését fokozva a regulatív T-sejtek funkcióját javítja. A B-sejtekre hatva csökkenti az autoantitest termelést¹.

A D-vitamin szerepe a velünk született, természetes és a szerzett immunitásban

Az immunstátuszra a legmélyrehatóbb hatást talán a dendritikus sejteken keresztül fejt ki a D-vitamin. E jelenség vizsgálatában magyar kutatók is kulcsszerepet játszottak².

Az éretlen dendritikus sejtek a T-sejt toleranciát segítik elő, míg az érettek aktiválják a naiv T-sejteket. A D-vitamin hatást gyakorol a monociták éretlen dendritikus sejtjé történő átalakulására, a dendritikus sejtek érésére és életben maradására is. A fiziológiás D-vitamin szint gátolja a dendritikus sejtek érését és éretlen, tolerogén dendritikus sejt fenotípust tart fenn. Emellett a D-vitamin csökkenti a dendritikus sejtek általi IL-12, és növeli az IL-10 termelést, ezáltal is elősegítve a Th₁-ből Th₂-fenotípusba történő átalakulást. A dendritikus sejtek érését a D-vitamin szabályozza, ezáltal is komoly befolyással bír az immunrendszerre³.

D-vitamin receptorok (a továbbiakban: VDR) az immunrendszer csaknem valamennyi sejtjéleségén (T-sejtek, B-sejtek, neutrofil leukociták, makrofágok, dendritikus sejtek) kimutathatóak. A D-vitamin immunológiai hatása azzal kezdő-

dik, hogy rákapcsolódik valamelyik VDR-re (ezek sejttagon található hormon receptorok), itt dimerizálódik a retinoid-X receptorral (a továbbiakban: RXR). Ezt követően a D-vitamin-RXR-VDR komplex a DNS-en lévő D-vitamin válasz egységhez (respons element)-hez kötődik (a továbbiakban: VDRE). Ennek következtében éretlen monociták áramlanak ki és a makrofágok általi nitrogén-monoxid termelés fokozódik a fertőzés helyén. Emellett a toll-like receptorokon (főként a TLR2 és TLR4) keresztül fokozza a katelicidin, egy kórokozó ölü peptid termelését⁴.

A D-vitamin egyaránt hat a T- és a B-sejtekre, valamint a dendritikus sejtekre is. Mindhárom sejtjéleségben van D-vitamin receptor (VDR) és mindhárom képes aktív D₃ termelésre. A szerzett immunitást pedig úgy befolyásolja, hogy a VDR-RXR komplex a target génekhez kötődik, ezáltal módosítja a dendritikus sejtek, a makrofágok és más, antigén-bemutató sejtek génexpresszióját.

A D-vitamin a dendritikus sejtek érését is lassítja, továbbá gátolja vándorlásukat, valamint IL-12 és IL-23 citokin termelésüket. Mivel gátolja az IL-12 termelést, csökkenti a Th₁-es sejtek kialakulását és lehetőséget ad az allergiával összefüggő Th₂-es sejtek proliferációjára.

A D-vitamin a T-sejt receptor által kiváltott T sejt proliferációt gátolja és megváltoztatja a citokin termelésüket is, Th₁-ről Th₂-fenotípusúra. D-vitamin hatására csökken a T-sejtek általi IL-2 és interferon-gamma termelés, míg az IL-5 és IL-10-é nő, a Th₂-re történő átkapcsolásnak megfelelően. A Th₂ általi IL-4 citokin termelés is fokozódik D-vitamin hatására. A D-vitamin direkt módon is gátolja a Th₁-es sejteket³.

D-vitaminnal történt ingerlés hatására a naiv CD4+ T-sejtek is Th₂ irányba mozdulnak el, IL-4-et, IL-5-öt és IL-10-et termelnek. Ezzel szemben in vitro kísérletek arra utalnak, hogy D-vitaminnal az IgE termelést csökkenteni lehet^{5,6}.

A D-vitamin csökkenti a Th₁₇-sejtek általi IL-17 termelést és a dendritikus sejteken keresztül gátolja a Th₁₇-sejtek létrejöttét is. A Th₁₇-es sej-

tekről tudnunk kell, hogy a CD4+ T-sejtek egyik csoportját képezik és a szervspecifikus autoimmun betegségekben kulcsszerepük van a gyulladás fenntartásában, ezen keresztül a szöveti károsodás kialakulásában. A D-vitamin az IL-6 expressziót is gátolja (az IL-6 a Th₁₇-sejtek termelését fokozza)⁷.

Lemire és munkatársai már 1984-ben megállapították⁸, hogy a D-vitamin gátolja a B-sejtek immunglobulin termelését. Egy 2003-as közlemény szerint a D-vitamin szignifikánsan csökkenti az SLE-ben szenvedő betegek perifériás vérében a mononukleáris sejtek spontán poliklonális ellenanyag termelését és a patogén anti-dsDNA autoellenanyag termelését⁹. Mindezeket figyelembe véve nem meglepő, hogy intenzíven kutatják a D-vitamin autoimmun betegségekkel való lehetséges kapcsolatát is.

A D-vitamin kapcsolata az asztmával

Az e témában írott tanulmányok nagy része a D-vitamin védő hatását hangsúlyozza, de van néhány ellentétes megfigyelés is.

Egy születéstől 31 éves életkorig történő követéses vizsgálat szerint szignifikánsan több volt az asztmás és egyéb allergiás betegségben szenvedő egyén azok között, akik egyéves korukig napi 200 IU D₃-vitamint kaptak rendszeresen, mint azok között, akik nem részesültek ilyen kezelésben¹⁰. Egy svéd tanulmány pedig azt mutatta ki, hogy napi 400 IU D₃-vitamin adása 5 hónapos korban szignifikánsan növelte az ekcéma esélyét 6 éves korban¹¹.

Másrészt olyan epidemiológiai vizsgálatok is ismertek, melyek azt igazolják, hogy a D-vitamin hiányállapot növeli az asztma és az allergiás tünetegyüttesek incidenciáját^{12,13}. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a D-vitamin hiány csökkenti a tüdő légúti fertőzésekkel szembeni védekező képességét. *Jartti és munkatársai* azt találták, hogy a D-vitamin szint inverz módon volt összefüggésben a nehézlégzés miatt kórházi felvételt igénylő gyermekek RSV- és rhinovírus fertőzésével. Azaz minél alacsonyabb volt a D-vitamin szint, annál több volt a vírus által kiváltott nehézlégzés miatti kórházi felvétel¹⁴. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy ezek a fertőzések jobban megbetegítik az asztmásokat, mint az egészséges embereket, ami arra utal, hogy az asztmásoknak gyengébb az antivirális védekezésük¹⁴.

Brehm és munkatársai 2009-ben publikált vizsgálata szerint a Costa Ricában élő, alacsony D-vitamin szintű gyermekeknek hörgő hiperreaktivitásuk volt, magasabb volt az eozinofil sejtszámuk és az IgE szintjük, míg a magasabb D-vitamin szintűek ritkábban szorultak kórházi felvételre asztmás nehézlégzés miatt. Ugyanezen szerzők úgy vélik, hogy a magasabb D-vitamin szint segít a fertőzések

legyőzésében és csökkenti a gyulladásos választ, ezáltal a vírusfertőzések kevésbé súlyos tüneteket okoznak¹⁵.

Több, igen sok személyt érintő felmérésből az derült ki, hogy gyermek-, serdülő- és felnőttkorban egyaránt alacsonyabb a FEV₁ érték a D-vitamin hiányban szenvedőkön, mint a normális D-vitamin szintűeken¹⁶. A nem jól kontrollált asztmában szenvedő gyermekek D-vitamin szintje alacsonyabb, mint a jól kontrolláltaké. *Chinellato és munkatársai* egy 2010-ben közölt vizsgálatukban azt állapították meg, hogy a D-vitamin hiányban szenvedő asztmás gyermekeknek kifejezettebb a fizikai terhelés által kiváltott hörgő hiperreaktivitásuk, mint a normális D-vitamin szintűeknek¹⁷.

Zosky és munkatársai 2011-ben írták le, hogy a D-vitamin nagy valószínűséggel részt vesz a tüdő fejlődésében, mert a D-vitamin hiányos egyéneknek kisebb a vitálkapacitásuk, mint a normális D-vitamin szintűeké¹⁸.

Searing és munkatársai pedig azt figyelték meg, hogy azoknak az asztmásoknak, akiknek alacsony a D-vitamin szintjük, nagyobb adag (belélegezhető vagy szájon át adott) kortikoszteroidra van szükségük, mint a normális D-vitamin szintűeknek¹⁹. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a D-vitamin hiány súlyosabb asztmával jár együtt, a másik pedig az, hogy a D-vitamin valahogyan befolyásolja a kortikoszteroid anyagcserét. D-vitamin adagolással a szteroid-rezisztens asztmás betegek dexametazonra adott kedvező válaszát javítani lehetett²⁰, mégpedig úgy, hogy a regulátoros T-sejtjeik által IL-10 termelésük beindult (az IL-10 egy hatékony gyulladást csökkentő citokin).

A D-vitamin asztmában játszott lehetséges szerepére utal az a statisztikai adat is, hogy az Egyesült Államokban a legalacsonyabb D-vitamin szinteket az afro-amerikai és a spanyol származású gyermekek között mérték és ugyanebben a populációban a legmagasabb az asztma előfordulási gyakorisága is²¹.

Brehm és munkatársai is azt találták, hogy szignifikáns összefüggés van az asztma és a D-vitamin hiány között²². Afro-amerikai gyermekek vizsgálatával ugyanerre a megállapításra jutottak *Freishtat és munkatársai* is. Azt tapasztalták, hogy az asztmás gyermekeknek alacsonyabb volt a D-vitamin szintjük, mint a nem asztmásoknak¹². Bizonyított tény, hogy a D-vitaminnak szerepe van a tüdő fejlődésében és érésében²³.

Camargo és munkatársai születéstől 5 éves korig történő követéses vizsgálatukkal kimutatták, hogy a köldökzsinórvér D-vitamin koncentrációja szignifikáns inverz összefüggésben van az alsó légúti fertőzések és a gyermekkori nehézlégzések gyakoriságával, de nincs kimutatható összefüggése az asztmával²⁴.

Gale és munkatársai az Egyesült Királyságban végzett prospektív vizsgálat során azt találták, hogy azoknak az anyáknak a gyermekei között, akiknek a terhességük utolsó szakaszában magasabb volt a szérum D-vitamin szintjük 75 nM/L-nél, 9 hónapos korukban több volt az ekcémás és 9 éves korukban több volt az asztmás, mint a többiekében²⁵.

A D-vitamin szerepe atópiás dermatitiszben

A D-vitamin feltehetően más allergiás betegségekben is szerepet játszik. Nagy epidemiológia vizsgálatok során megfigyelték, hogy a Föld északi – tehát kevesebb napsütést kapó és ennek következtében feltehetően alacsonyabb D-vitamin ellátottságú – felében jóval több az allergiás beteg, mint délen. Másrészt egy igen kiterjedt, több évig tartó, 2011-ben publikált vizsgálat azt mutatta ki, hogy azok között a gyermekek és serdülők között, akiknek 15 ng/ml-nél alacsonyabb volt a szérum D-vitamin szintjük, több volt az IgE alapú étel- és egyéb környezeti tényező által kiváltott allergiában szenvedő, mint az ennél magasabb D-vitamin koncentrációval rendelkezők között²⁶. Más epidemiológiai vizsgálatokból viszont az derült ki, hogy a terhesség alatti D-vitamin adagolás nemcsak hogy nem csökkentette a születendő gyermek esélyét az atópiás dermatitiszre, hanem még növelte is azt²⁵.

Régi tapasztalati megfigyelés, hogy az atópiás dermatitiszben szenvedők bőr tünetei nyáron enyhébbek, mint télen. *Hata és munkatársai* atópiás dermatitiszes egyének bőrbiopsziás vizsgálatával kimutatták, hogy e betegek D₃-vitamin kezelésével (4000 IU/nap, 21 napig) a kezdetben kórosan alacsony katelicidin bőrkonzentrációjuk normalizálható volt²⁷.

Goetz pedig azt tapasztalta, hogy azoknak a betegeknek a 70%-a, akiknek a bőrtüneteik (viszketés, urtikária) mellett alacsony D-vitamin szintjük is volt, jól reagáltak (azaz a bőr tüneteik jelentősen mérséklődtek) a D-vitamin adagolásra²⁸.

Az atópiás dermatitisz súlyossága és a szérum D-vitamin szint közötti összefüggést *Pero*ni és *munkatársai* vizsgálták 37 olasz gyermekben. Az enyhe betegségben szenvedők szérum D-vitamin átlaga 36,9+/-17,7 ng/ml volt, míg a mérsékelt formában szenvedők 27,5+/-8,3 ng/ml, a súlyos atópiás dermatitiszesek pedig

20,5+/-5,9 ng/ml volt²⁹. *Hypponen és munkatársai* már 2009-ben kimutatták, hogy mind az alacsony, mind a magas szérum D-vitamin szint magas IgE szinttel jár³⁰.

Egy ausztrál munkacsoport Perthben egereken vizsgálta a D-vitamin hiány immunmoduláló szerepét. 8 hétig D-vitamin hiányos diétán tartottak nőstény és hím egereket, majd az utódaikat ovalbuminnal túlérzékenyítették, majd ugyanezzel a szerrel provokálták (ez az eljárás megegyezik a hagyományos asztma modellel)³¹. Azt találták, hogy a légúti nyirokcsomókból származó sejtek ovalbumin-provokációt követő proliferatív válasza a D-vitamin hiányos egereken volt a kifejezettebb. Az e sejtekből származó IL-4, IL-5, IL-10 és interferon-gamma koncentráció a provokációt követő 96 óra múlva a D-vitamin hiányos egerekben volt a magasabb, viszont a nyirokcsomókban található sejtek típusa és aránya a két egércsoportban teljesen azonos maradt. A hörgőmosó folyadékból nyert sejtek összetétele és aránya, valamint a hörgőmosó folyadék IL-4, IL-5, IL-10 és interferon-gamma koncentrációja sem különbözött szignifikánsan a két, különböző D-vitamin ellátottságú csoportban. Ugyanígy nem különbözött az ovalbumin-specifikus IgE szérum koncentrációjuk sem. A szerzők mind ebből arra következtetnek, hogy a D-vitamin hiány fokozza a légúti limfociták allergén által kiváltott válaszreakcióit³¹. Csak mint érdekességet jegyzem meg, hogy a D-vitamin hiányos csoport egereinek sem volt alacsony a szérum kalcium szintjük és nem volt különbség csontjaik denzitásában, vagy a nőstények termékenységében sem.

Összefoglalás

Eddigi ismereteinket összefoglalva annyi biztonsággal megállapítható, hogy a D-vitamin feltétlenül szerepet játszik mind a veleszületett, mind a szerzett immunitásunkban. Hiányában a fertőzések elleni védekezésünk károsodik, ami nyilvánvalóan szerepet játszik az asztmás rohamok megjelenésének gyakoriságában, súlyosságában. Tehát annak ellenére, hogy a D-vitamin a Th₂-es irányba (vagyis az allergia felé) tolja el szerzett immunitásunkat, hiánya mégis rontja az asztmások és az atópiás dermatitiszben szenvedők gyógyulási kilátásait.

Irodalom

1. Bodolay E, Zöld É. A D-vitamin és az immunrendszer összefüggései. *Medical Tribune* 2012, 10(11): 12.
2. Szeles L, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol* 2009; 182(4): 2074-2083.
3. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(5): 441-450.
4. Benson AA, et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67:296-301.
5. Heine G, et al. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4 mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3395-3404.
6. Hartmann B, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy* 2010; 66: 540-548.
7. Eisenstein EM, Williams CB. The T(reg)/TH17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity. *Pediatr Res* 2009; 65(5 Pt 2): 26R-31R.
8. Lemire JM, et al. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74(2): 657-661.
9. Linker-Israeli M, et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99(1): 82-93.
10. Hypponen E, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
11. Back O, et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 28-32.
12. Freishtat RJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African-American youth with asthma in Washington. *J Pediatr* 2010; 156: 948-952.
13. Bozzetto S, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67: 10-17.
14. Jartti T, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1074-1076.
15. Brehm JM, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *AJRCCM* 2009; 179: 765-771.
16. 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: 3792-3798.
17. Chinellato I, et al. Vitamin D serum levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J* 2010; 37: 1366-1370.
18. Zosky GR, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *AJRCCM* 2011; 183: 1336-1343.
19. Searing DA, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
20. Xystrakis E, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146-155.
21. Lee JM, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr* 2007; 46: 42-44.
22. Brehm JM, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-58.
23. Phokela SS, et al. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 617-626.
24. Camargo CA Jr, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infections, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011; 127: 180-187.
25. Gale CR, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
26. Sharief S, et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1195-1202.
27. Hata TR, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 829-831.
28. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *WV Med J* 2011; 107: 14-20.
29. Peroni DG, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078-1082.
30. Hypponen E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009; 64: 613-620.
31. Gorman S, et al. Vitamin D3 deficiency enhances allergen-induced lymphocyte responses in a mouse model of allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 83-87.