

D2

VITAMINA D Y ASMA

D3

Eduardo Egea, MD, MSc

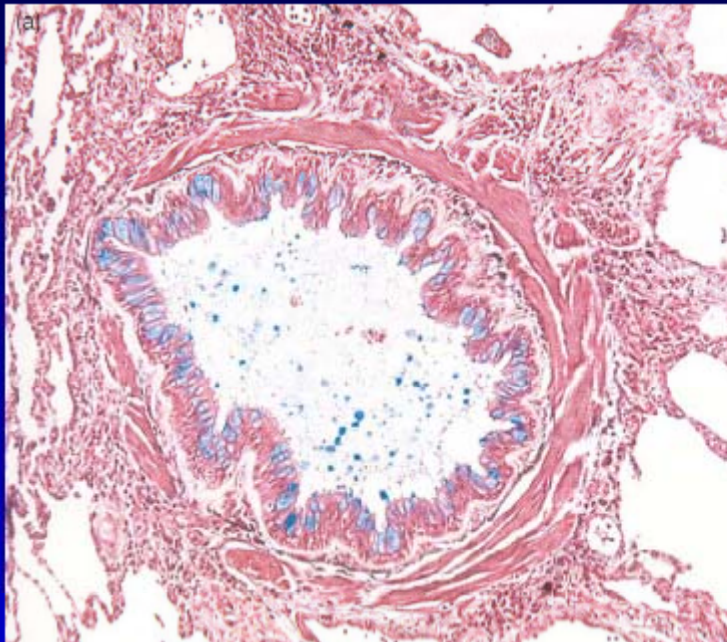
Director

Grupo de Investigación en Inmunología y Biología Molecular

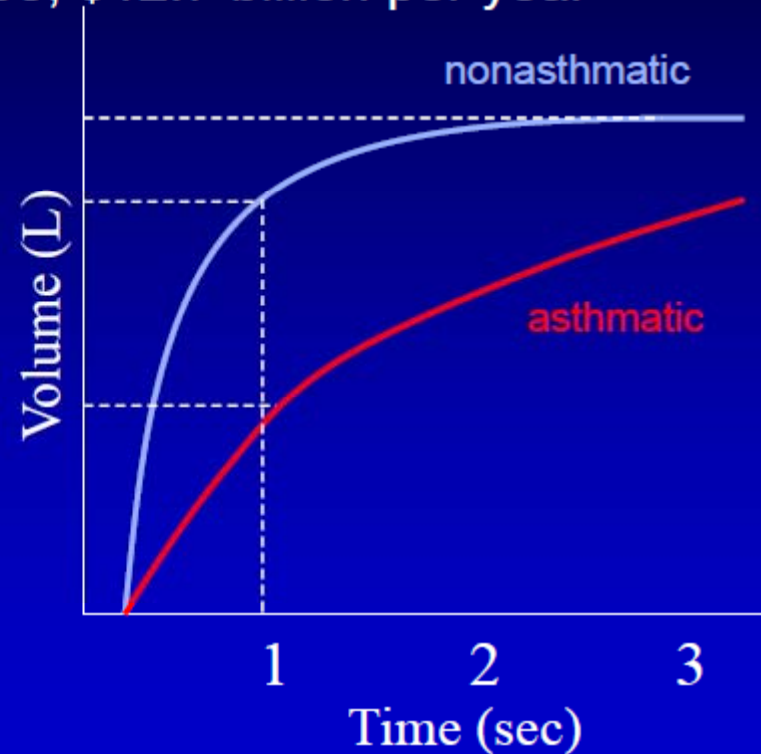
Universidad del Norte

Asthma

- Prevalence: 5-10%
- Prevalence increasing markedly: 5% per year recently leveled off
- Cost : In 2000, \$12.7 billion per year

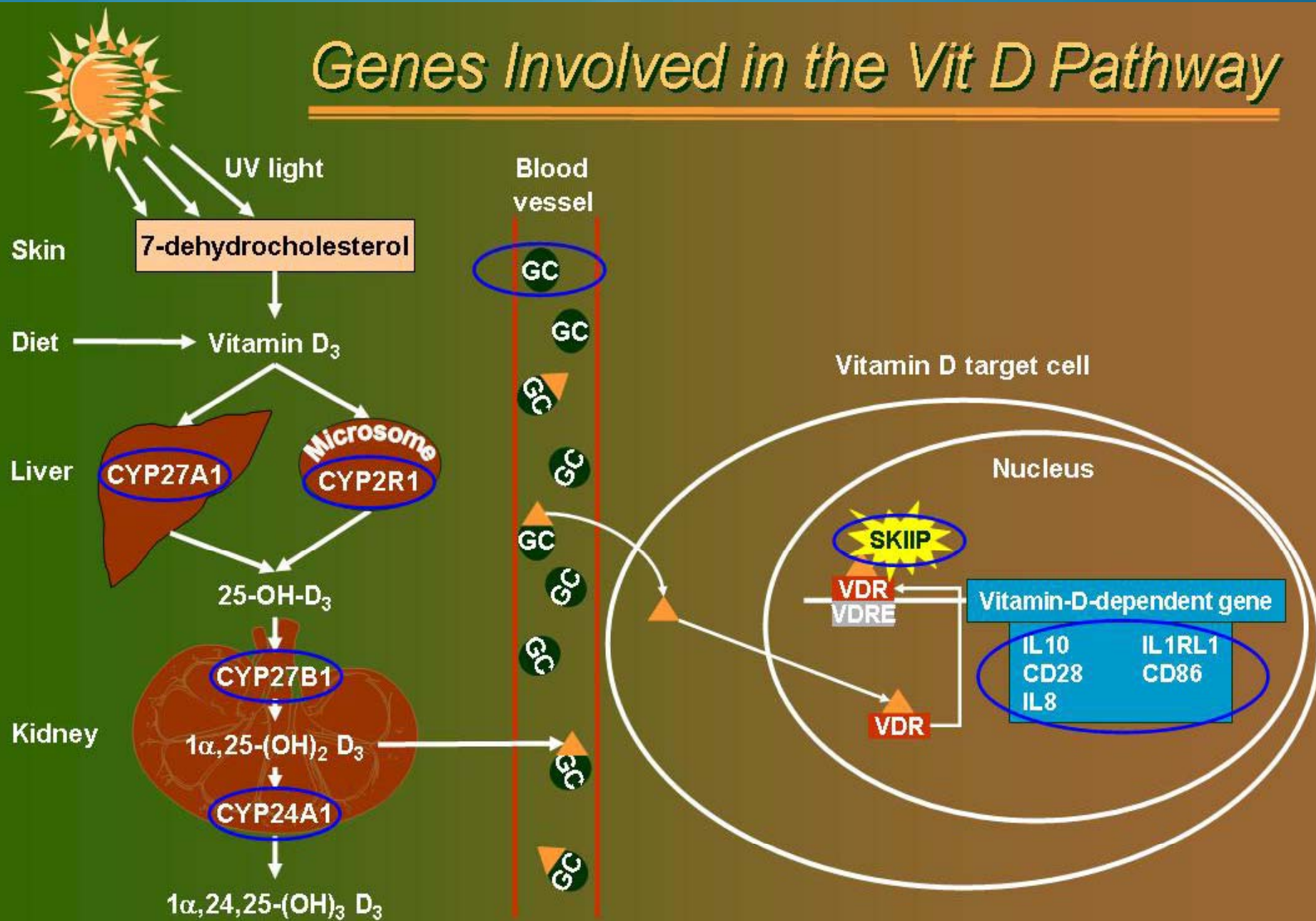


- Airway Inflammation
- Airway Remodeling
- Airway Hypersensitivity
- Reversible Airflow Obstruction



FEV_1 = Forced Expiratory Volume at 1 Second

Genes Involved in the Vit D Pathway



VDR gene polymorphisms are associated with asthma

Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy

Audrey H. Poon, Catherine Laprise, Mathieu Lemire, Alexandre Montpetit, Donna Sinnett, Erwin Schurr, and Thomas J. Hudson

McGill Centre for the Study of Host Resistance, Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal; Université du Québec à Chicoutimi; Community Genomic Medicine Centre, University of Montreal, Chicoutimi Hospital, Chicoutimi; McGill University and Genome Quebec Innovation Centre, Montreal, Quebec, Canada

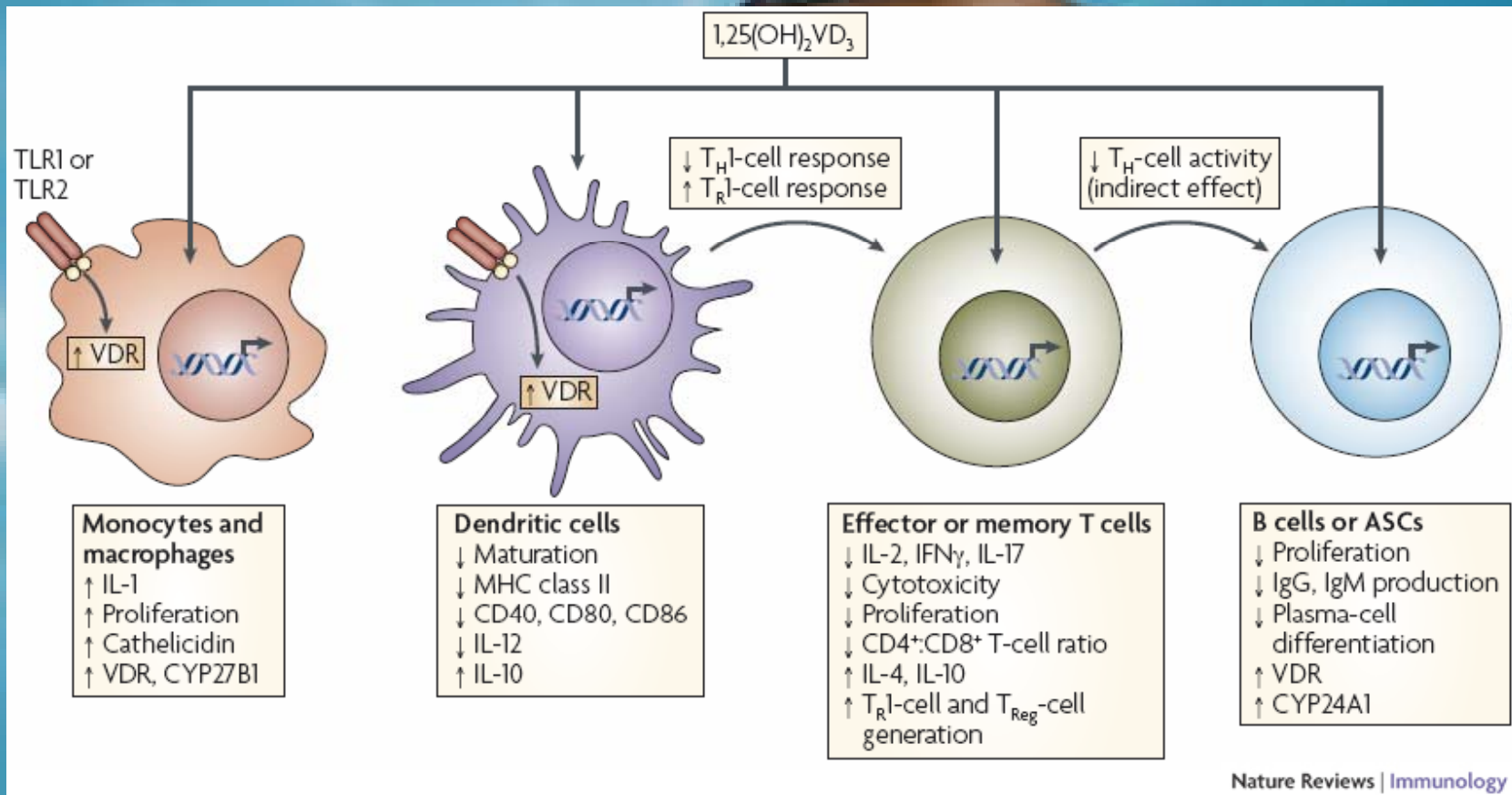
Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood and Adult Asthma

Benjamin A. Raby, Ross Lazarus, Edwin K. Silverman, Steven Lake, Christoph Lange, Mathias Wjst, and Scott T. Weiss

Channing Laboratory and Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, and Harvard Partners Center for Genomics and Genetics, Brigham and Women's Hospital; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School; and Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; and GSF-National Research Center for Environment and Health, Institute of Epidemiology, Neuherberg, Germany

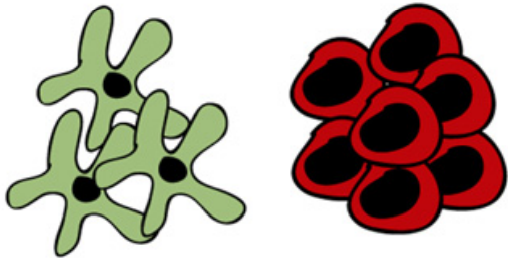
Am J Resp Crit Care Med
2004

Mechanisms of vitamin D immunomodulation.



Vitamin D

1) Control of Effector Immune Responses



Antigen Presenting Cells

CD4+ T Cells

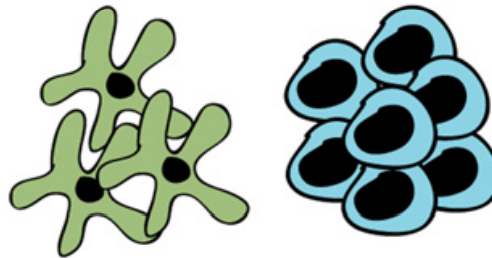
Decreased:

TLR2 and TLR4
MHC I and II
CD1a
CD80, CD86, CD40
IL-12

Decreased:

Proliferation
IL-2
IFN- γ
IL-4, IL-5, IL-13
IL-17

2) Promotion of Regulatory Immune Responses



Antigen Presenting Cells

CD4+ T Cells

Increased:

IL-10
PDL-1

Increased:

IL-10
FoxP3

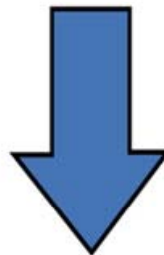
3) Induction of Innate Immune Responses



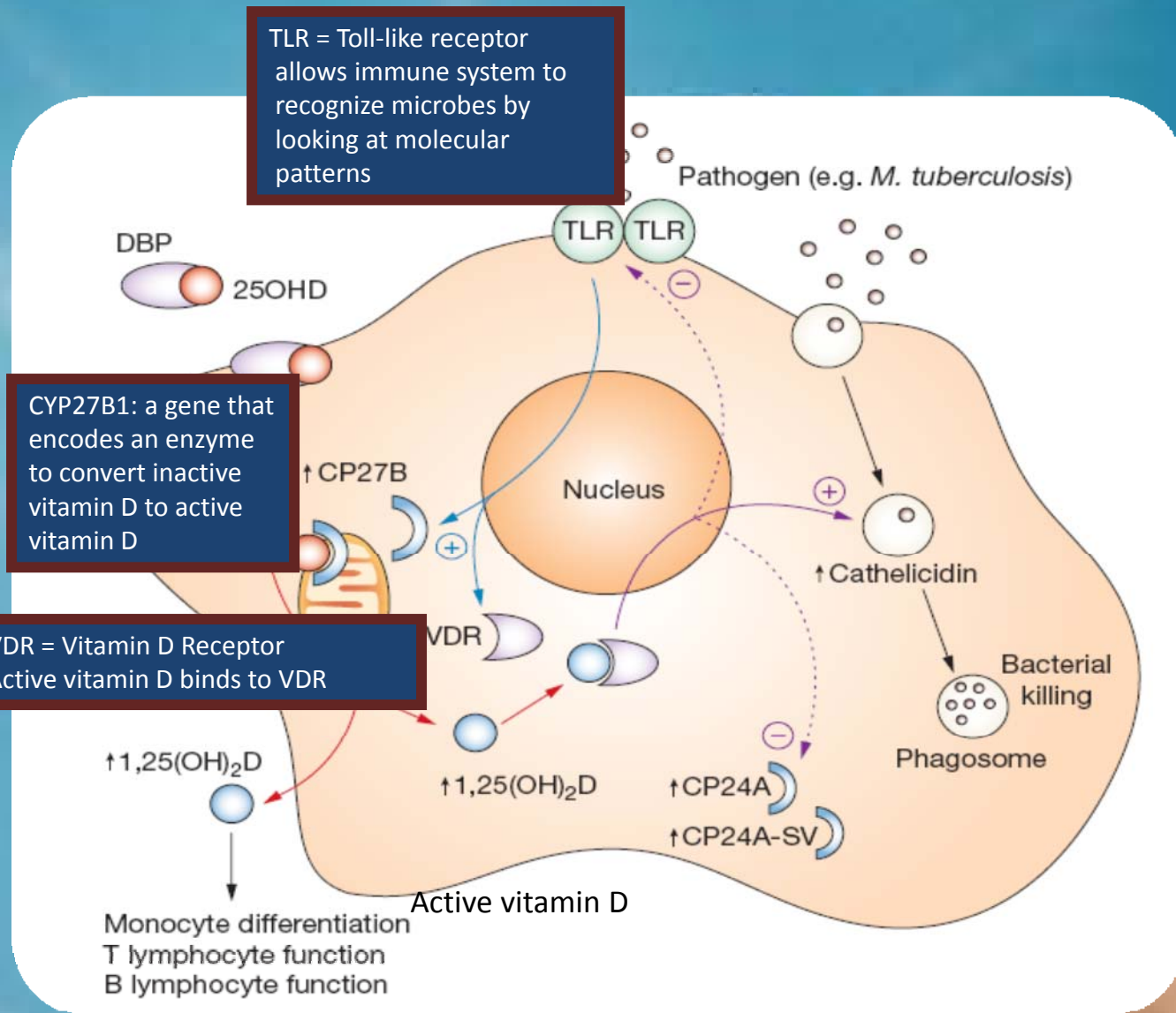
Innate Immune Cells and Respiratory Epithelium

Increased:

Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide
Defensin β 4



Maintenance of Pulmonary Health

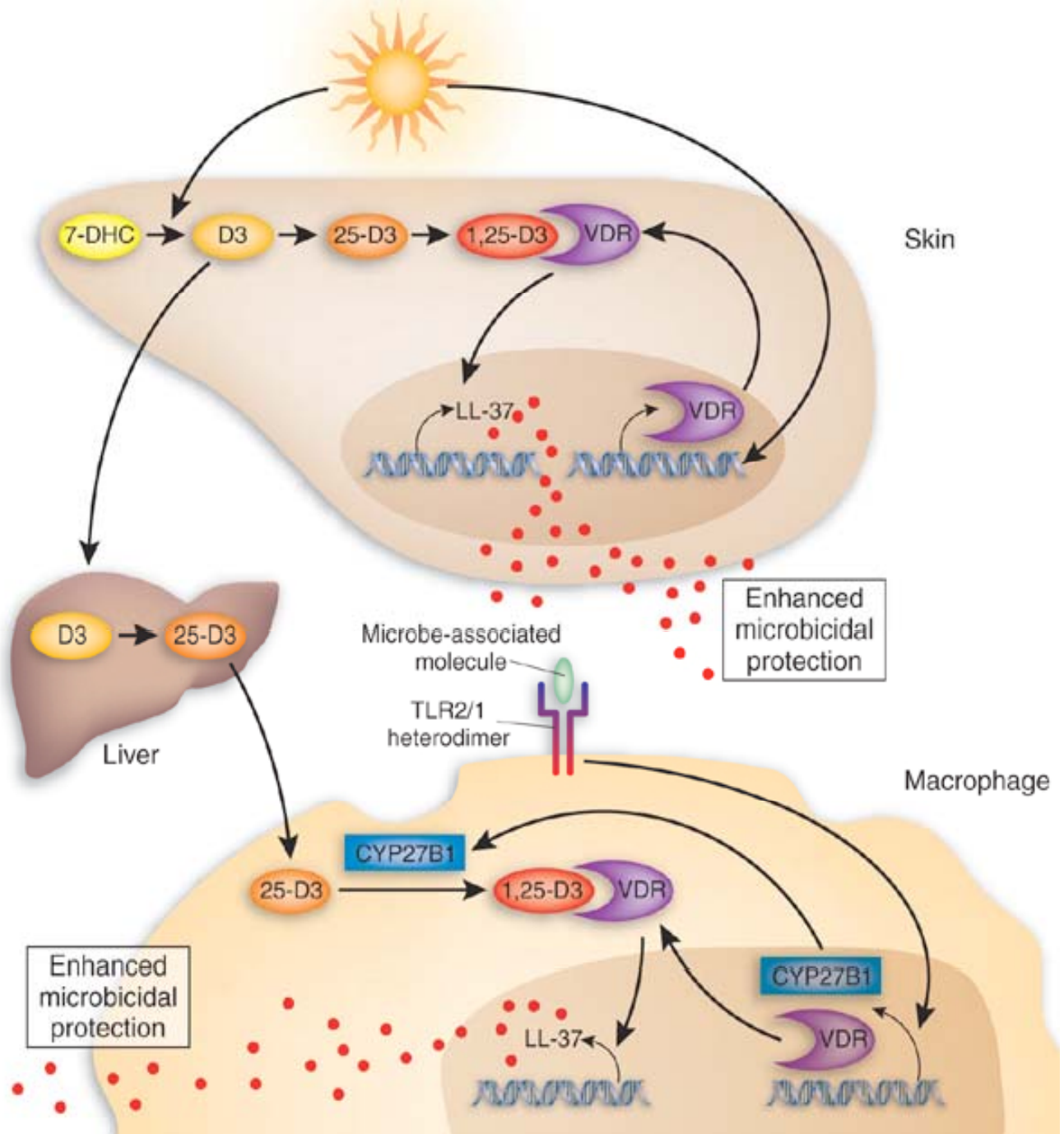


TLR = Toll-like receptor allows immune system to recognize microbes by looking at molecular patterns

CYP27B1: a gene that encodes an enzyme to convert inactive vitamin D to active vitamin D

VDR = Vitamin D Receptor Active vitamin D binds to VDR

Fighting infections with vitamin D



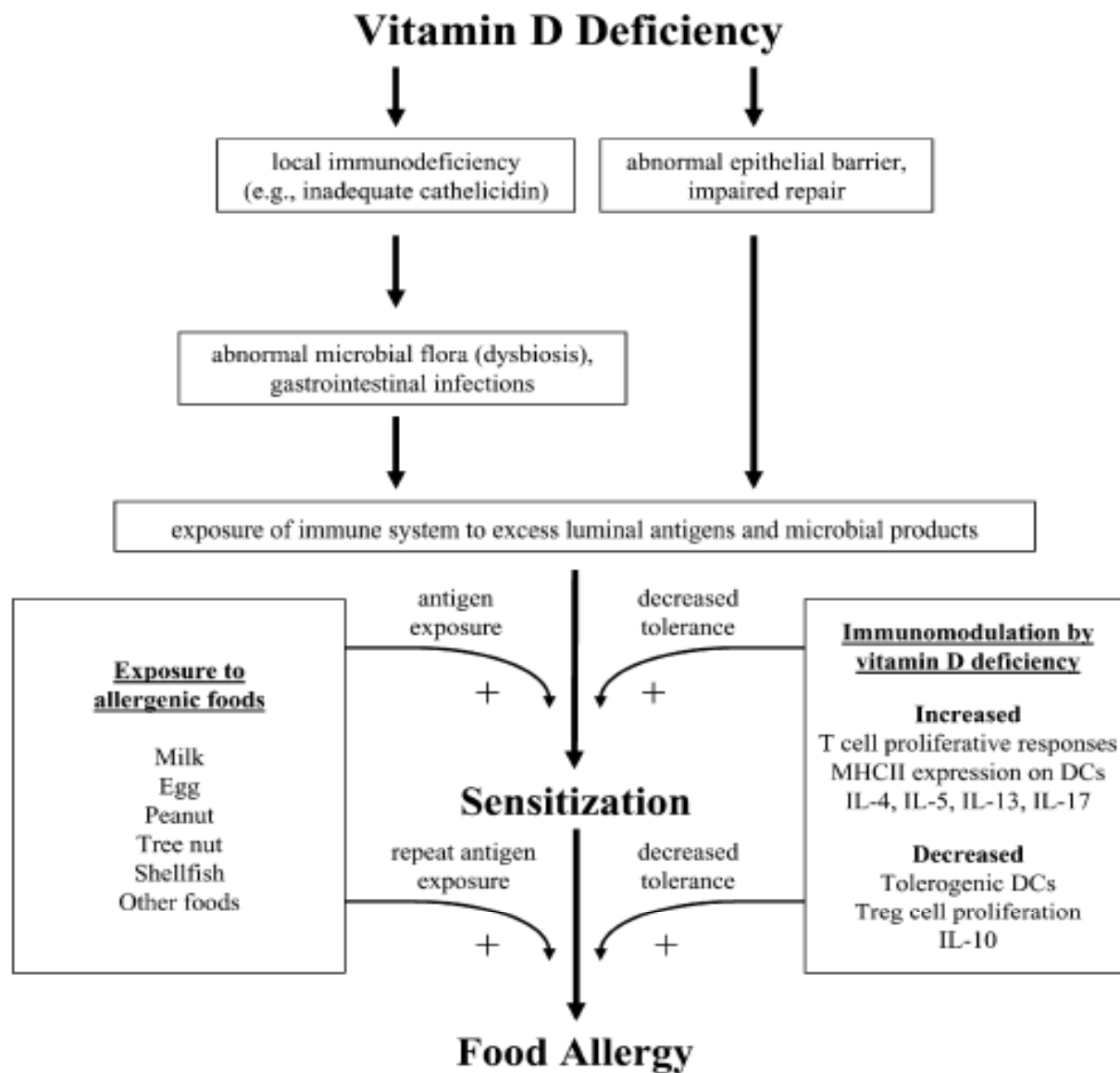
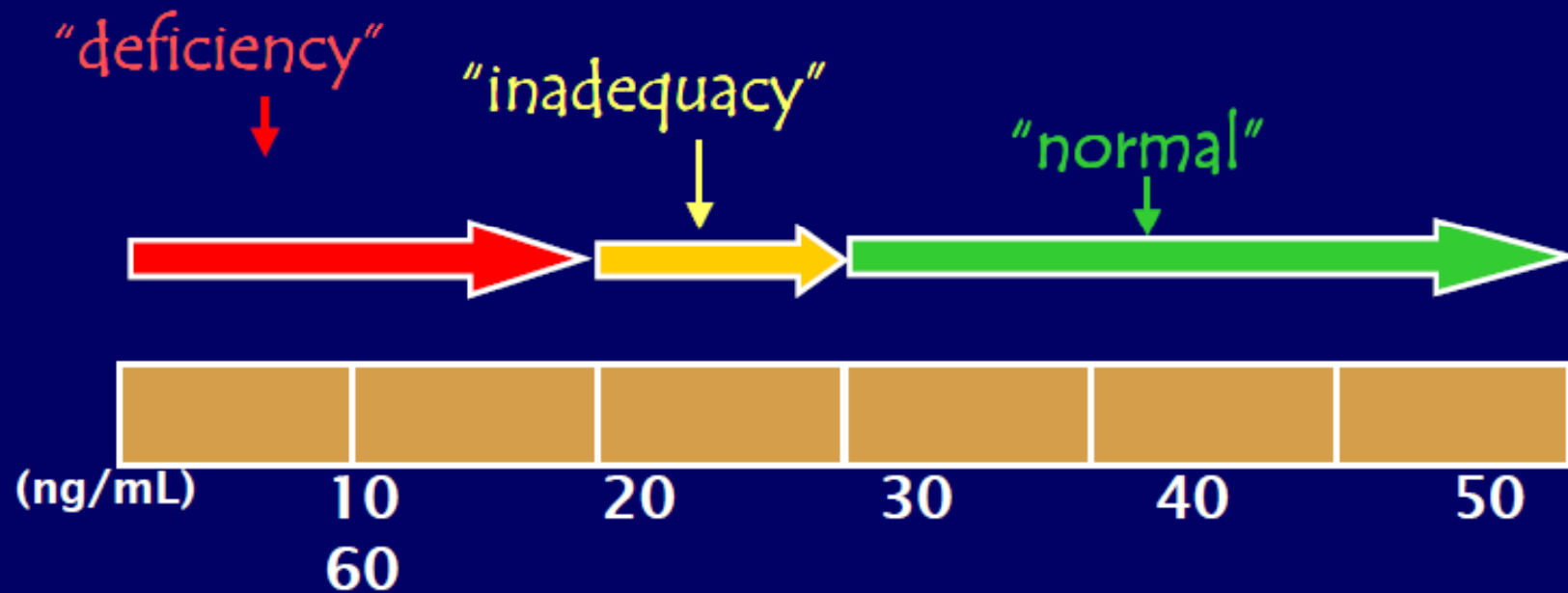


FIG 1. A model for the pathogenesis of childhood FA. VDD contributes to immune system defects, abnormal microbial flora, gastrointestinal infections, and compromised mucosal barrier integrity. DC, Dendritic cell; MHCII, major histocompatibility complex II molecule.

Definitions of Vitamin D Status



Boonen S et al. *Osteoporos Int.* 2004;15:511–519.
Lips P. *Endocr Rev.* 2001;22:477–501.
Heaney RP. *Osteoporos Int.* 2000;11:553–555.
Heaney RP. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(suppl):1706S–1709S.
Thomas MK. *NEJM.* 1998;338:777–781.

OOC



La deficiencia de vitamina D puede ocurrir cuando:

- la ingesta diaria es menor de los niveles recomendados
- el riñón no puede transformar la vitamina D en su forma activa
- la exposición al sol es insuficiente
- no se puede absorber adecuadamente a nivel del tracto digestivo

DOSIS DE VITAMINA D

POR VÍA ORAL:

Para la prevención de la osteoporosis y las fracturas: Para los adultos mayores se ha usado 400-1000 IU por día. Algunos expertos han recomendado dosis más altas que van desde 1000 a 2000 IU.

Para la prevención de caídas: se han usado 800-1000 IU/día en combinación con 1000-1200 mg/día de calcio.

Para la prevención de la esclerosis múltiple (EM): 400 IU/día en la forma de un suplemento multivitamínico que se toma a largo plazo.

Para la prevención de todo tipo de cáncer: 1400-1500 mg/día de calcio más 1100 IU/día de vitamina D3 (colecalfiferol) se han usado para las mujeres posmenopáusicas.

Para el dolor muscular producido por los medicamentos llamados “estatinas”: Se usan 50.000 unidades una vez a a semana o 400 IU al día de vitamina D2 (ergocalciferol) o vitamina D3 (colecalfiferol).

Para la prevención de la gripe: Se usan 1200 IU al día de vitamina D (colecalfiferol).

DOSIS DE VITAMINA D

Insuficiente (20-29 ng / ml): Las dosis diarias de 1000-2000 UI / día

Deficientes (<20 ng / ml): 50,000 UI semanales x 8 semanas, de 1000 - 2000 UI / día

Exposición de brazos y piernas durante 15 minutos. entre 10 am y 3 pm dos veces por semana

Factores que determinan los niveles de Vitamina D

- Exposición limitada al sol
- Color de piel más oscuro
- Enfermedad renal
- Actividad restringida (p. ej., debido a hospitalización)
- Lesión debido a quemadura grave
- Trastorno de absorción deficiente (p. ej., enfermedad celíaca)
- Obesidad
- Determinados tipos de dietas (p. ej., dieta macrobiótica)
- Enfermedades hepáticas
- Bebés amamantados o que no consumen suficiente fórmula fortificada con vitamina D
- Usar bloqueador solar

Factores que determinan los niveles de Vitamina D

- Comportamientos que probablemente exacerbaron la deficiencia de vitamina D
 - la migración fuera de África - hace 100.000 años-
 - Uso de Ropa-hace 80.000 años
 - Reducción de la ingesta de aceite de hígado de bacalao-Hace 75 años
 - Tiempo al interior de la vivienda: la televisión, mejor vivienda, aire acondicionado- hace 50 años
 - Conductas de evitación del sol - hace 50 años
 - Uso de bloqueador solar - hace 25 años

La insuficiencia de vitamina D es frecuente incluso en regiones soleadas del mundo. 67% de la población de EE.UU. es insuficiente / deficiente

How the epidemic happened

Sun exposure reached a critically low level
(time spent indoors, sunscreens, decreased intake)

↓ Vitamin D₃ levels

↓ IL10

↓ TGFβ1

↓ T regulatory cell/dendritic cell number and function

↑ TH₁

↑ TH₂

Original article

Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006

La deficiencia de vitamina D se asocia con mayores los niveles de IgE en niños y adolescentes. Se necesita investigación adicional para confirmar estos hallazgos

Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?

Augusto A. Litonjua, MD, MPH,^{a,b,c,d} and Scott T. Weiss, MD, MS^{a,c,d} *Boston, Mass*

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con la obesidad, la raza afroamericana (sobre todo en el medio urbano, del centro de la ciudad), y los inmigrantes recientes a los países occidentales, lo que refleja el epidemiológicos observados en los patrones de la epidemia de asma. Proporcionar suplementos de vitamina D adecuada durante el embarazo puede dar lugar a una disminución significativa en la incidencia de asma en los niños pequeños. (*J Allergy Clin Immunol* 2007;. 120:1031-5)

Vitamin D, the immune system and asthma

Ha crecido el interés en la posible relación entre la vitamina D y el asma. Aclaración ulterior del papel de la vitamina D en el desarrollo pulmonar y la función del sistema inmunológico puede tener profundas implicaciones para la prevención y el tratamiento del asma.

Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents

Catherine M. Gordon, MD, MSc; Kerrin C. DePeter, BA; Henry A. Feldman, PhD; Estherann Grace, MD; S. Jean Emans, MD

La deficiencia de vitamina D está presente en muchos adolescentes de EE.UU. en esta muestra urbana basada en dispensarios. La prevalencia fue mayor en los adolescentes estadounidenses y africanos durante el invierno, aunque el problema parece ser común en el sexo, la temporada, y el origen étnico.

Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica

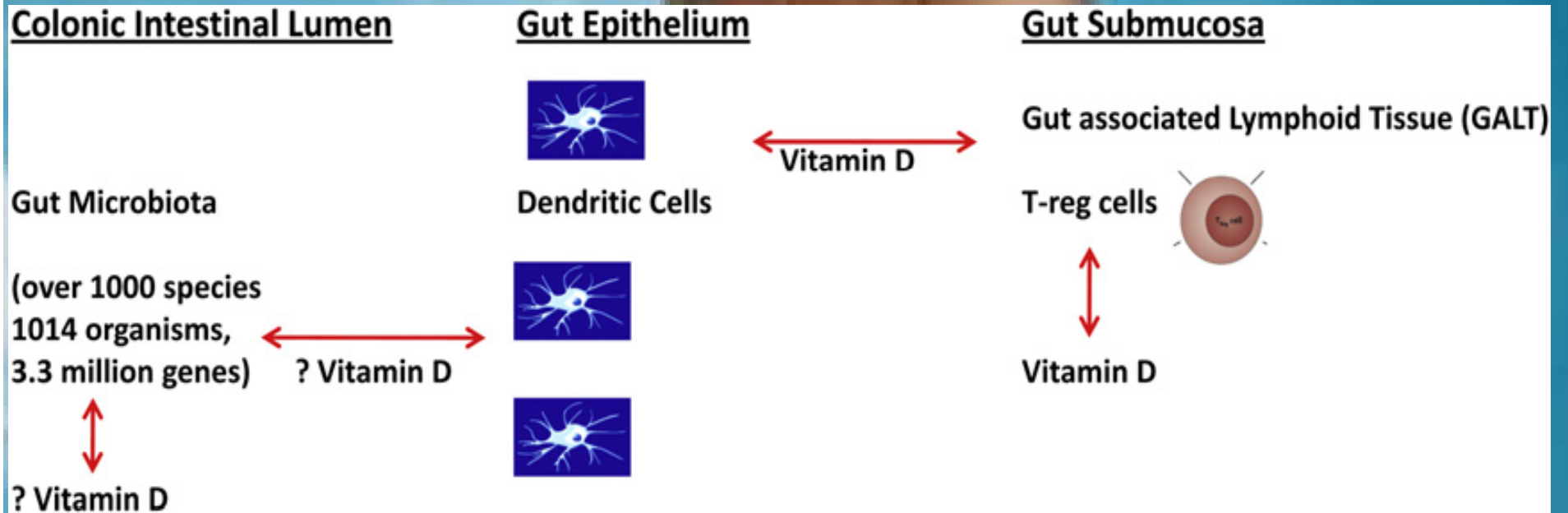
John M. Brehm^{1-3*}, Juan C. Celedón^{1-4*}, Manuel E. Soto-Quiros⁵, Lydiana Avila⁵, Gary M. Hunninghake¹⁻³, Erick Forno^{1,3,6}, Daniel Laskey¹, Jody S. Sylvia¹, Bruce W. Hollis⁷, Scott T. Weiss^{1,3}, and Augusto A. Litonjua¹⁻⁴

Los resultados sugieren que la insuficiencia de vitamina D es relativamente frecuentes en una población ecuatorial de los niños con asma. En estos niños, menores niveles de vitamina D se asocian con un aumento de marcadores de la alergia y la severidad del asma .

TABLE I. Characteristics of selected vitamin D metabolites

Name	Characteristics
Vitamin D3 = cholecalciferol	Precursor of 25(OH)D; accounts for >90% of 25(OH)D in most human subjects Sources: synthesized by cutaneous epithelial cells on exposure to UVB; nutritional supplements; present in small amounts in some foods (eg, fish)
Vitamin D2 = ergocalciferol	Precursor of 25(OH)D Sources: nutritional supplements; present in small amounts in some foods (eg, mushrooms).
25(OH)D = calcidiol	Prohormone Plasma levels exceed 1,25(OH) ₂ D by >1,000-fold Optimally calculated as the sum of 25(OH)D ₃ + 25(OH)D ₂ Useful clinically to determine sufficiency status
1,25(OH) ₂ D = calcitriol	Biologically active Synthesized from 25(OH)D prohormone Production tightly controlled by regulation of metabolic enzymes Not useful clinically to determine sufficiency status

Vitamin D might determine how the gut flora interacts with the immune system.



Vitamin D Serum Levels and Markers of Asthma Control in Italian Children

Iolanda Chinellato, MD, Michele Piazza, MD, Marco Sandri, MD, Diego Peroni, MD,
Giorgio Piacentini, MD, and Attilio L. Boner, MD

Nuestros resultados indican que la hipovitaminosis D es frecuente en niños con asma que viven en un país mediterráneo. En los niños, los niveles más bajos de vitamina D están asociados con el control del asma reducida.

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?

Ngoc P. Ly, MD, MPH,^a Augusto Litonjua, MD, MPH,^b Diane R. Gold, MD, MPH,^b and Juan C. Celedón, MD, DrPH^c
San Francisco, Calif, Boston, Mass, and Pittsburgh, Pa

Dada la complejidad de la microbiota del intestino, se necesita investigación adicional antes de que con confianza se pueda determinar si su manipulación en la vida temprana puede prevenir o tratar el asma, la obesidad, o ambas cosas.

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?

Ngoc P. Ly, MD, MPH,^a Augusto Litonjua, MD, MPH,^b Diane R. Gold, MD, MPH,^b and Juan C. Celedón, MD, DrPH^c
San Francisco, Calif, Boston, Mass, and Pittsburgh, Pa

What do we know?

- Neonatal gut microbial colonization is important in promoting and maintaining a balanced immune response.
- Current data suggest that reduced or altered neonatal gut microbiota composition influences childhood atopic dermatitis.
- Probiotic supplementation in the prenatal or early post-natal life might be beneficial but cannot be confidently recommended for the prevention of atopic dermatitis.

What is still unknown?

- There has been no fully adequate longitudinal study of the early-life gut microbiota and the development of asthma and obesity.
- There are no current data to support the use of probiotics in the treatment or prevention of asthma and obesity.

Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use

Daniel A. Searing, MD,^a Yong Zhang, PhD,^a James R. Murphy, PhD,^{b,c} Pia J. Hauk, MD,^{a,d} Elena Goleva, PhD,^a and Donald Y. M. Leung, MD, PhD^{a,d} *Denver and Aurora, Colo*

El uso de corticosteroides y el empeoramiento del flujo aéreo se asocian con niveles más bajos de suero Vitamina D en pacientes asmáticos. Vitamina D realza la acción de glucocorticoides en PBMC de pacientes asmáticos y mejora la función inmunosupresora de DEX in vitro.

Allergy, Asthma & Clinical Immunology

Review

Open Access

Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic

Matthias Wjst^{1,2}

Las tendencias temporales son compatibles con la hipótesis de la vitamina D, aunque las conclusiones directas no se pueden sacar. Es interesante, sin embargo, tener en cuenta que hay por lo menos dos trabajos de investigación anteriores vincular la ingesta de vitamina D sintetizada y la alergia (Reed, 1930 y Selye, 1962) publicados antes de la vitamina D moderna hipótesis propuso por primera vez en 1999.

COMMENTARY

Vitamin D – a new treatment for airway remodelling in asthma?

Este estudio identifica la inhibición de la proliferación de ASM como efectos celulares de la vitamina D y apoya la hipótesis de que la vitamina D es un tratamiento potencial para la remodelación de las vías respiratorias en asma.

Vitamin D in asthma: Panacea or true promise?

Adit A. Ginde, MD, MPH,^a and E. Rand Sutherland, MD, MPH^{b,c} *Aurora and Denver, Colo*

Ha surgido un gran debate a cerca del papel de la vitamina D en el asma y sigue siendo un tema interesante, generando la necesidad de seguir el desarrollo. Esperamos con gran interés los resultados de los ensayos clínicos de la suplementación con vitamina D, tanto para la prevención primaria y modificación de las enfermedades prevalentes, con fuertes componentes mecánicos lo que contribuiría a dilucidar el papel de la vitamina D en el asma.

Key issues

- Recent evidence points to vitamin D as an essential immune system regulator.
- Vitamin D deficiency and insufficiency are widespread, regardless of latitude.
- Low vitamin D levels have been linked with many immune-mediated diseases and cancers.
- Basic science and animal models demonstrate the multiplicative effects of vitamin D on cells of the immune system and cytokine profiles.
- Genetic and epidemiologic studies have shown an association between asthma and vitamin D.
- The rising prevalence of asthma may be linked to vitamin D deficiency.
- Further investigation is needed to fully understand the role of vitamin D in the development of allergy and asthma.