

A Asma, a Obesidade e a Hormona Vitamina D A Hipótese do Sol

Tojal Monteiro¹

RESUMO

A conhecida “hipótese da higiene”, segundo a qual a redução das doenças infecciosas leva ao aumento das doenças atópicas, foi explicada pelo desequilíbrio da actividade das linhas T_H1 e T_H2 a favor da última, uma vez que a activação da primeira se relaciona com a defesa à infecção e a auto-imunidade, e a segunda com doenças atópicas. Mas o aumento simultâneo da prevalência de doenças auto-imunes e atópicas obrigou a encontrar outra explicação, admitindo-se a existência de células T reguladoras (*Tregs*) da actividade das duas linhas, activadas por componentes infecciosos como enterotoxinas. Mas as *Tregs* têm receptores para a vitamina D, capazes de serem estimulados. E como se tem vindo a demonstrar uma carência planetária em vitamina D, pode aventar-se outra hipótese para explicar a maior prevalência das doenças atópicas e auto-imunes, a hipótese do sol. Simultaneamente, a carência de sol (isto é, vitamina D) pode explicar o aumento e /ou gravidade de outras patologias, pois há receptores para a vitamina D em variadas células, que não enterócitos, células tubulares renais e osteoblastos, e de correlações patológicas, como asma e obesidade.

Palavras-Chave: Vitamina D; células *Tregs*; doenças atópicas; doenças auto-imunes; obesidade; asma.

Nascer e Crescer 2008; 17(3): 125-128

O AUMENTO DA PREVALÊNCIA DA ASMA E A HIPÓTESE DA HIGIENE

A prevalência da asma, a doença crónica não letal mais frequente da crian-

ça, com carácter genético indiscutível⁽¹⁾ tem vindo a aumentar nas últimas décadas,⁽²⁾ embora nalguns países pareça registar-se uma ligeira queda^(3,4). Como a genética não muda em décadas, devemos procurar no ambiente a explicação para o aumento da prevalência. Uma das mais divulgadas e discutidas teorias é a chamada *hipótese da higiene*, formulada em 1989 por Strachan, baseado na constatação de que nas áreas rurais, onde há mais infecções e menos higiene, a prevalência da atopia é menor. Pelo contrário, mais higiene, melhores condições económicas e ambientais e famílias mais reduzidas trazem menos infecções, mas mais atopia⁽⁵⁾. Esta teoria encontrou suporte científico no desequilíbrio das linhas linfocitárias T helper (T_H) 1 e 2. Tem vindo a ser confirmada por alguns⁽⁶⁾ e rejeitada por outros⁽⁷⁾. A linha T_H1 encarrega – se da defesa às infecções e do desenvolvimento da auto – imunidade, e a T_H2 da atopia. Os linfócitos Th1 produzem citocinas como a interleucina (IL) 12 e Interferão gama (IFg), e os T_H2 , IL-4, 5 e 12. O IFg inibe a actividade T_H2 e a IL – 4 a T_H1 , equilibrando – se. Ora não havendo infecções, há um desequilíbrio a favor da T_H2 e conseqüentemente um favorecimento da atopia⁽⁸⁾. Em ambiente rural há um maior contacto com endotoxinas, um lipopolissacarídeo da parede das bactérias gram -, que ao ligar-se a moléculas CD 14, solúveis, ou existentes em monócitos e macrófagos, levam à produção de IL-12 e 18 que por sua vez estimulam a produção de interferão gama pelas células T_H1 o qual inibe a actividade da linha T_H2 ⁽⁹⁾. Mas os estudos epidemiológicos mostraram que a par da diminuição das doenças infecciosas se regista simultaneamente um aumento de doenças auto-imunes (como a diabetes tipo I, esclerose

múltipla e doença de Crohn) e atópicas, inclusivamente no mesmo doente^(10,11). Ou seja, a diminuição das infecções ou do estado infeccioso conduzirá à estimulação simultânea das linhas T_H1 e T_H2 . Inversamente, as infecções ou o estado infeccioso levam à frenagem simultânea destas linhas leucocitárias. Como? Os agentes infecciosos levariam a que células, como linfócitos CD 25 + (T_H3), e outras T reguladoras (*Tregs*), nomeadamente células dendríticas, produzam IL-10 e TGF-B (Transforming growth factor beta) que, frenando a actividade T_H1 e T_H2 , levam à redução de doenças atópicas e auto-imunes⁽¹²⁾.

AS “NOVAS” ACÇÕES DA VITAMINA D

A vitamina D é simultaneamente um nutriente e uma hormona. A principal fonte é a síntese cutânea, pois a alimentar é escassa. A síntese cutânea resulta da acção dos raios ultravioleta B sobre o 7-dehidrocolesterol (provitamina D_3) que é convertido em vitamina D_3 pelo calor, sofrendo duas hidroxilações, a primeira no fígado, em 25 e depois no rim em 1-25 dihidroxivitamina D, a forma biologicamente activa, hormonal. As fontes alimentares são escassas e variáveis. Há naturais, como peixe, óleo de fígado de peixe e gema de ovo, ou artificiais, obtidas por fortificação de alimentos como leite, margarina e cereais, através da irradiação do ergosterol, um constituinte de um fungo, a cravagem do centeio, obtendo-se assim a vitamina D_2 . Registe-se que após a descoberta da etiopatogenia do raquitismo, se tentou combatê-lo precisamente pela fortificação alimentar que, incontrolada, resultou em graves intoxicações, levando ao abandono da generalização desta prática. Os osteoblastos, enterócitos e células tubulares renais dispõem

¹ Professor de Pediatria do ICBAS/HGSA

de receptores para a vitamina D. Estas células são então capazes de ser estimuladas, pondo-se em marcha toda a maquinaria responsável pela saúde óssea, a clássica função biológica da vitamina D. Ultimamente tem vindo a ser imputada à hormona vitamina D outras acções biológicas que não a óssea. Têm sido encontrados receptores para a vitamina D, na sua forma hormonal, 1,25-dihidroxitamina D, em múltiplas células, para além dos enterócitos, células tubulares renais e osteoblastos, como, entre outras, em promielócitos, linfócitos T e B, paratiróide, hipófise, queratinócitos, cólon, ovário, mama, próstata, coração, pulmões e células beta pancreáticas. Especula-se, por isso, que a falta da vitamina D possa relacionar-se com uma pléiade de doenças. Por afectação dos efeitos imunomoduladores, com esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, psoríase, asma e diabetes tipo 1; dos efeitos cardiovasculares, hipertensão e doenças cardiovasculares; dos efeitos sobre o crescimento e diferenciação celular, neoplasias do cólon, próstata, ovário e mama; relaciona-se também com depressão e esquizofrenia. Trabalhos recentes parecem mostrar que a suplementação com vitamina D diminua a mortalidade global^(13,14).

A VITAMINA D E A ASMA

A carência em vitamina D poderá contribuir para o aumento da prevalência das doenças dependentes da activação simultânea das linhas T_H1 e T_H2 , isto é das doenças atópicas e auto-imunes. Retomando o que se disse atrás sobre as *Tregs*, estas células reguladoras do balanço e frenação da actividade das linhas T_H1 e T_H2 , parecem necessitar de vitamina D para poderem libertar linfocinas, nomeadamente a interleucina 10, que vão frenar a actividade das referidas linhas. Estando estas linhas “à solta”, podem ser activadas por estímulos ambientais adequados. Os alérgenos estimulam a linha T_H2 e certos vírus a T_H1 , resultando a atopia e doenças auto-imunes como a diabetes, respectivamente⁽¹⁵⁾. Para além da hipótese da higiene, teremos então uma nova teoria, a “hipótese do sol”. Há dados a argumentar a favor da “hipótese

do sol”, como a relação epidemiológica da carência de vitamina D e doenças auto-imunes como a diabetes e atópicas como a asma⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. *Camargo* encontra uma relação directa entre a menor exposição solar e a anafilaxia ao verificar que se prescreve mais adrenalina (*EpiPen*) nas regiões dos Estados Unidos com maior latitude⁽¹⁶⁾. *Devereaux e Camargo* encontraram uma relação inversa entre o aporte de vitamina D durante a gestação e prevalência de sibilância nos filhos aos 3 e 5 anos^(19,20). Estas doenças têm vindo a aumentar nos países desenvolvidos ao mesmo tempo que diminuíram as doenças infecciosas⁽⁹⁾. A diminuição das doenças infecciosas poderá contribuir para o aumento das doenças imunológicas? Possivelmente. Mas parece desenhar-se um outro mecanismo no horizonte, precisamente a carência de vitamina D que se tem vindo a verificar em todo o mundo, incluindo o mais desenvolvido. Com efeito, trabalhos epidemiológicos recentes têm vindo a revelar uma carência de vitamina D, tanto nas crianças⁽²¹⁻²²⁾ como nos adultos, estimando-se que mais de um bilhão de pessoas tenham insuficiência ou deficiência⁽¹⁶⁾. As razões apontadas vão da redução da síntese à sequestração no tecido adiposo em excesso. A diminuição da síntese resulta da baixa radiação solar a que estamos expostos, quer pelo novo modo de vida cada vez mais ao abrigo da luz, quer porque a radiação solar também não seja suficiente como acontece nas regiões de maior latitude, acima ou abaixo dos 37º ou não se aproveita como acontece com o uso de filtros solares⁽¹⁶⁾. Entre nós poderá também registar-se uma carência de vitamina D. Um estudo feito pelo autor em crianças da sua consulta privada, a aguardar publicação, revelou que 26% das crianças tinham défice de vitamina D e 80% delas não atingiam valores ideais. O estudo foi realizado no Inverno. Um outro estudo também efectuado no Inverno aponta para resultados semelhantes, aguardando-se confrontação dos níveis de vitamina D, nas mesmas crianças, com os obtidos depois do Verão. Os dados destes trabalhos devem ser confirmados, ou não, com mais estudos. No entanto, as condições epidemiológicas que estão na base da

carência de vitamina D, estão presentes no grande Porto: latitude 41º, redução da vida ao ar livre e generalização do uso de protectores solares.

OBESIDADE E ASMA

As crianças com peso elevado ao nascer, ou depois, têm um maior risco de futura asma. Estão ainda em maior risco, quando adultas, raparigas obesas aos 7 anos⁽²³⁾. Para além do maior risco de asma, o excesso de peso agrava a sintomatologia⁽²⁴⁾, leva a mais internamento hospitalar e diminui a possibilidade de remissão depois da puberdade⁽²⁵⁾. O mecanismo não é claro. Tipo de dieta, refluxo gastro-esofágico, efeitos mecânicos da obesidade, atopia e ambiente hormonal são algumas razões apontadas⁽²⁶⁾. A prevalência de refluxo gastro-esofágico está aumentada nas crianças asmáticas e nas que têm excesso de peso. Mas este e a asma associam-se independentemente com o refluxo e o excesso de peso não explica a maior frequência de refluxo nos doentes asmáticos⁽²⁷⁾. Ora outro mecanismo que pode explicar a maior prevalência e gravidade da asma pode ser o défice de vitamina D, mais agravado na criança obesa pois a massa gorda leva ao seu sequestro⁽²⁸⁾. A asma é uma doença inflamatória⁽²⁹⁾ assim como a obesidade⁽³⁰⁾. O estado inflamatório inerente à própria obesidade pode ser agravado com a inflamação resultante da actividade da linha T_H2 não regulada pelo deficiente funcionamento das *Tregs* que a carência de vitamina D acarretará.

ASTHMA, OBESITY AND VITAMIN D THE SUNSHINE HYPOTHESIS

ABSTRACT

The hygiene hypothesis was developed to explain the increased prevalence of atopic diseases in the last decades, specially in industrialized/developed countries. The central core of the hypothesis is that reduction in exposure to infectious disease and microbial products (through the introduction of vaccines, antibiotics, and improved sanitation) has resulted in deficient immune regulation resulting in hypersensitivity in both the T-

helper type 1 (Th1) and T-helper type 2 (Th2) compartments (The Th1 pathway is characterized by the cell mediated proinflammatory responses and is also involved in certain autoimmune diseases; the Th2 pathway is involved in production of immunoglobulin E, eosinophilia, atopy and airway hyperresponsiveness). However, the simultaneous increasing prevalence of autoimmune diseases led to the review of the scientific support of the hypothesis, introducing the role of T-regulatory cells (*Tregs*), up regulated by infectious components like enterotoxins. This up regulation can also be effectuated by vitamin D, as *Tregs* have receptors for this vitamin. Since now we assist to an epidemic deficiency of vitamin D, a new theory has been presented to explain the increased prevalence of atopic and autoimmune diseases: the lack of sunshine or vitamin D deficiency - *the sunshine hypothesis*. This hypothesis may contribute to explain the rising prevalence or the severity of other conditions, as there are now evidence of vitamin D receptors in many cells, besides enterocytes namely the kidney tubular cells and osteoblasts, and the association with obesity and asthma.

Key-words: Vitamin D, *Tregs* cells, atopic diseases, autoimmune diseases, obesity, asthma.

Nascer e Crescer 2008; 17(3): 125-128

BIBLIOGRAFIA

1. Wiesch D H, Meyers DA, Bleeker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:895-901.
2. ISAAC. Steering committee. *Lancet* 1998; 351:1225-1232.
3. Braun-Fahrlander C, Gasser M, Grize L. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents in Switzerland: *Eur Resp J* 2004; 23:407-413.
4. Anderson HR. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year old in British Isles, 1955-2002. *BMJ* 2004; 328: 1052 -1053.
5. Strachan D C. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-1260.
6. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320:412-417.
7. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centres and later development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. Prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(10):972-977.
8. Delves PJ, Roitt IM. The immune system, first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49.
9. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 343:911-920.
10. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Iso-lauri E. Could T_H1 and T_H2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with celiac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:781-783.
11. Simpson CR, Anderson J A, Helmes PJ, Taylor MW, Prescott GJ, Godden DJ et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by T_H1 and T_H2 subsets suggests a common aetiology. A population – based study using computerized general practice data. *Clin Exp All* 2002; 32:37-42.
12. Braat H, Brandle J, Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, Deventer S. *Lactobacillus rhamnosus* induce peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD 4 + T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1618-1625.
13. Holick M F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
14. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Inter Med.* 2007; 167:1730-1737.
15. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF 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.
16. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman PL, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:647-651.
17. Chiu K, Chu A, Go V. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
18. Kassandra L M, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296:2832-2838.
19. Devereux G, Litonjua AA, Turner S W, Craig L C A, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-859.
20. Camargo C A, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards J W, Weiss S T, Gold D R 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; 85:788-795.
21. Gordon C M, DePeter K C, Feldman H A, Grace E, Emans S J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158:531-537.
22. Das G , Crocombe S, McGrath M, Berry J L, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 2006; 91:569-572.
23. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Giles GG, Jenkins MA, Abramson MJ et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25 yr prospective study. *Eur Respir J* 2007; 29:668-675.
24. Belamarich PF, Luder E, Kattan M. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics* 2000; 106:1436-1441.
25. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherril DL, Holberg CJ, Martinez FD.

- Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:78-85.
26. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arc Dis Child* 2006; 91:334-339.
27. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentzen BS, Carlsen KCL, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatrica* 2006; 95:1197-1201.
28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-693.
29. Guill MF. Asthma update: epidemiology and pathophysiology. *Pediatrics in Review* 2004; 25:299-304.
30. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Car Med* 2006; 174:112-119.