

A D-vitamin-hiány felismerése és kezelése

Paula Bordelon, DO ■ Maria V. Ghetu, MD ■ Robert Langan, MD

Kommentár: Dr. Somogyi Péter

A 19. SZÁZADBAN az iparvárosok gyermekkorú lakosságát tömegesen érintő angolkórról kiderült, hogy a D-vitamin hiánya felelős a tüneteikért. E felismerés nyomán különböző élelmiszereket D-vitammal kezdtek dúsítani, ami megoldást jelentett a hiányállapot okozta jelentős egészségkárosodásra. A legújabb kutatások azonban fényt derítettek arra, hogy a teljes vagy részleges D-vitamin-hiány bármely életkorban előidézhet másfajta kórállapotokat is. A D-vitamin kulcsszerepet játszik a csontozat fejlődésében, a csontok épiségének megőrzésében, illetve a neuromuskuláris működésekben. A hiányállapot tünetei lappangva, nem specifikus formában jelentkeznek, ezért a betegség felismerése és kezelése gyakran elmarad.

Definíciók

Felnőttkorban akkor beszélünk hiányról, ha a 25-hidroxi-D-vitamin szérumban mért koncentrációja 20 µg/l (50 nmol/l) alatt marad, míg a 20 és 30 ng/ml közötti (50–75 nmol/l) koncentráció elégtelenséget jelez.¹

A D-vitamin kétféle formában fordulhat elő: a D₂-vitamin (ergokalciferol) az élesztőben és a növényekben lévő ergosterol besugárzásakor keletkezik, a D₃-vitamin (kolekalcife-

A D-vitamin-hiány bármelyik korosztályt érintheti. A hiányállapotra szimmetrikus derékfájás, a törzsközeli izmok gyengesége, izomfájdalom, a szegycsontra vagy a sípcsontra kifejtett nyomás hatására fellépő lüktető fájdalom hívhatja fel a figyelmet. D-vitamin-hiány gyanújakor meg kell határozni a 25-hidroxi-D-vitamin szérumkoncentrációját; hiányállapotról akkor beszélünk, ha ez nem éri el az 50 nmol/l-t, a 50–75 nmol/l-es érték D-vitamin-elégtelenséget jelez. A kezelés célja a D-vitamin-szint rendezése a tünetek enyhítése, a csonttörések, elesések és egyéb következmények valószínűségének csökkentése érdekében. Az American Academy of Pediatrics azt javasolja, hogy csecsemő- és gyermekkorban legalább napi 400 NE D-vitamin jusson be a szervezetbe táplálék vagy vitamin-készítmények útján. Bizonyítottnak látszik, hogy felnőttkorban napi 700–800 NE-nyi D-vitamin-pótlással sikerrel vehetjük fel a harcot a csonttörések és az elesések ellen. A D-vitamin-hiány terápiája orális ergokalciferollal (D₂-vitamin) történhet. A normális D-vitamin-szint elérése után fenntartó kolekalciferol- (D₃-vitamin-) kezelést ajánlanak.

KULCSSZAVAK: ANGOLKÓR, D-VITAMIN-HIÁNY, D-VITAMIN-PÓTLÁS, ERGOKALCIFEROL, KALCITRIOL, KOLEKALCIFEROL, OSTEOMALACIA

rol) pedig halolajokból vagy a bőrben folyó szintézisből származhat. Kevés olyan táplálékfajta van, amellyel a D₂-vitamin bekerülhet a szervezetbe (1. táblázat), ezért tisztán étrendi eredetű D-vitaminnal nemigen lehet fenntartani a megfelelő szintet. Az emberi szervezet 90%-ban a napfény segítségével fedezi D-vitamin-szükségletét.^{1,3,4}

Epidemiológiai vonatkozások és kockázati tényezők

A felnőttkori D-vitamin-hiányról korábban azt gondolták, hogy csak az intézményi ellátásban részesülő idős-

korúakat fenyegeti, a legfrissebb adatok azonban cáfolják ezt a feltételezést.⁵ Egy nemzetközi szakértői csoport arra a következtetésre jutott, hogy a 65 év feletti korosztályban az Egyesült Államokban körülbelül 50%, nemzetközi viszonylatban pedig – minden korcsoportot figyelembe véve – 66% azoknak az aránya, akiknél a csontsűrűség-csökkenés és a fogak lazulása az elégtelen D-vitamin-ellátottságra vezethető vissza.³

A D-vitamin-hiány kockázati tényezőit a 2. táblázatban foglaltuk össze.^{4,5} A hiányállapot hátterében gyakran olyan gyógyszerek (pl. antiepileptikumok, glükokortikoidok) használata áll, melyek gyorsítják az anyagcserét és aktívan részt vesznek a D-vitamin lebontásában.¹ Az igazolt vitaminhiányban szenvedők közel egyharm-

DR. BORDELON a St. Luke's Family Medicine Residency Program geriátriai igazgatója Bethlehemben (Pennsylvania). **DR. GHETU** a St. Luke's Family Medicine Residency Program geriátriai szakorvosa és oktatója. **DR. LANGAN** a St. Luke's Family Medicine Residency Program programvezetője.

Főbb gyakorlati ajánlások és evidenciaszintjük

Ajánlás	Szint	Hivatkozások
A napi 700–800 NE adagban alkalmazott D-vitamin-pótlás csökkenti az elesések számát időskorban	B	12, 13
A napi 700–800 NE adagban alkalmazott D-vitamin-pótlás csökkenti a csonttörések számát időskorban	A	16–18
A D-vitamin-hiány megelőzésére ajánlott napi D-vitamin-bevitel napfényzegény környezetben élő csecsemők és gyermekek számára 400 NE, napfényzegény környezetben élő felnőttek számára 400–600 NE. D-vitamin-hiányos felnőttek számára fenntartó kezelésként 800–1000 NE D-vitamin adása javasolható, kivéve a malabszorpciós szindrómában szenvedőket	C	1

A: kifogástalan minőségű betegközpontú vizsgálatok egybehangzó eredményei; B: nem kifogástalan minőségű vagy nem egybehangzó betegközpontú vizsgálatok eredményei; C: szakmai konszenzus, betegségi-központú vizsgálatok eredményei, általános gyakorlat vagy esetsorozat

1. táblázat. D-vitamin-források

Forrás	D-vitamin-tartalom*
Dúsított források	
Gabonafélék	100 NE/adag
Tej	100 NE/2,5 dl
Narancslé	100 NE/2,5 dl
Nem dúsított források	
Anyatej†	20 NE/l
Csukamájolaj	400 NE/teáskanál
Tojássárgája	20 NE
Makréla (konzerv)	250 NE/1 dl
Lazac (konzerv)	300–600 NE/1 dl
Lazac (friss, tenyésztett)	100–250 NE/1 dl
Lazac (friss, szabadvízi)	600–1000 NE/1 dl
Szardínia (konzerv)	300 NE/1 dl
Tonhal (konzerv)	230 NE/1 dl
Vényköteles vitaminkészítmények	
D ₂ -vitamin (ergokalciferol)	50 000 NE/kapszula
D ₂ -vitamin (ergokalciferol) folyékony vitaminkészítmények	8000 NE/ml
1,25-dihidroxi-D-vitamin (kalcitriol)	0,25 vagy 0,5 µg/kapszula
1,25-dihidroxi-D-vitamin (kalcitriol)	1 µg/ml injekciós oldat
Vény nélkül kapható vitaminkészítmények	
D ₃ -vitamin vagy kolekalciferol	400, 800, 1000 vagy 2000 NE/tabletta

*Elsősorban D₃-vitamin, kivéve tojássárgája (D₂- vagy D₃-vitamin)

†Feltéve hogy a szoptató anya nem szenved D-vitamin-hiányban

Irodalmi adatok¹ alapján

dát azonban semmilyen kockázati tényező nem terheli.⁵ Egy vizsgálatban, melyben a 142 egészséges résztvevő többsége fogyasztott tejet és táplálék-kiegészítőket, azoknak a 18–29 éves korú résztvevőknek a D-vitamin-szintje bizonyult a legalacsonyabbnak, akiknél nem voltak kimutathatók vitaminhiányra hajlamosító kockázati tényezők.⁶

Patogenezis

A mellékpajzsmirigy-hormon, a szérumb-kalcium és a D-vitamin közötti interakciókat az 1. ábra szemlélteti. Aktivált D-vitamin hiányában a normális csontanyagcsere olyan irányban tolódik el, hogy a kalciumnak csupán a 10%-a, a foszfornak pedig a 60%-a szívódik fel.¹ Ennek következtében a csontrendszer lép elő elsődleges kalciumforrássá,⁴ és az oszteoklasztok a csont lebontásával emelik a szérumb kalciumszintjét.⁷ A folyamat csontlágyuláshoz (osteomalacia) vezet, mely az osteopenia és az osteoporosis előhírnöke és serkentője lehet.^{4,7,8}

2. táblázat. A D-vitamin-hiány kockázati tényezői

- Hatvanöt év feletti életkor
- Kizárólagos anyatejes táplálás D-vitamin-pótlás nélkül
- Sötét bőr
- Napfényszegény környezet
- A D-vitamin lebomlását befolyásoló gyógyszerek (pl. antiepileptikumok, glükokortikoidok)
- Elhízás (30 kg/m² feletti testtömegindex)
- Ülő életmód

Irodalmi adatok^{4,5} alapján

tozati diszkomfortérzés léphet fel (mely gyakran a szegycsontra vagy a sípcsont-ra gyakorolt nyomással is kiváltható), emellett előfordulhat derékfájás is (idős nőbetegek esetében).^{8,10} A D-vitamin-hiány gyakori megnyilvánulásai a 3. táblázatból olvashatók ki.^{14,8-10}

A D-vitamin-pótlás előnyei

Az elesések kivédése

A 65 évesnél idősebbek körében az elesések számítanak a sérülésekhez kapcsolódó halálozás legfőbb okának,

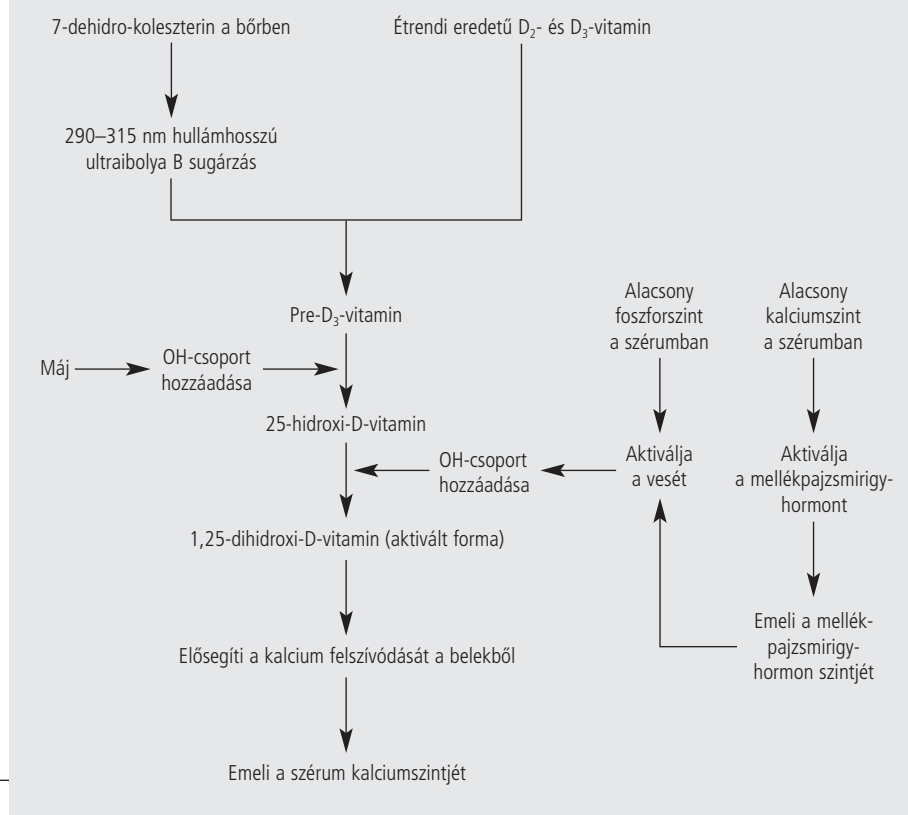
és az amerikai statisztikák szerint e korosztályban több mint 33%-ban fordul elő elesés évente.¹¹ A D-vitamin-kezelés a törzsközeli izmok erősítése révén mérsékli az elesés veszélyét.

Egy 184, ápolóotthonban gondozott időskorú személy bevonásával lefolytatott véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat (randomized controlled trial, RCT) szerint napi 800 NE D-vitamin adása mellett 72%-kal kevesebb elesés következett be, mint a kontrollcsoportban.¹² Egy másik vizsgálat 65 év feletti járóbetegek

A D-vitamin-hiány megjelenési formái

A D-vitamin-hiány következtében a csontok elvesztik ásványianyag-tartalmukat. Gyermekkorban a csontok idővel meglágyulnak, emiatt növekedési visszamaradás jelentkezik, a hosszú csöves csontok epiphysise kiszélesedik, és a csontok elvesztik eredeti alakjukat.⁹ Felnőttek esetében az osteomalacia a csontrendszeret érintő globális diszkomfortérzésben és izomfájdalomban nyilvánulhat meg, amely a vizsgáló orvosban tévesen fibromyalgia, krónikus fáradtság szindróma vagy ízületi gyulladás gyanúját keltheti. A D-vitamin-receptorok a vázizmokban is megtalálhatók, ezért hiányállapotban meggyengülnek a törzsközeli izmok, fokozódik az elesés kockázata, globális cson-

A D-vitamin aktiválódása



1. ábra. A D-vitamin aktiválódása

(n=445) körében azt igazolta, hogy a placebocsoporthoz képest lényegesen ritkultak az esések abban a csoportban, ahol a D-vitamin- és kalciumellátottság megfelelő volt, és az idős vizsgálati alanyok napi 500 mg kalcium-citrátot és 700 NE D₃-vitamint kaptak (60% vs. 47%). Egy esés megelőzéséhez hét beteget kellett kezelni (NNT=7); a terápia hatása leginkább a fizikailag kevésbé aktív nőknél mutatkozott meg.¹³

A törések megelőzése

A 65 évesnél idősebbek csípőtáji töréseinek több mint 90%-a esés miatt következik be, és a combnyaktörést elszenvedett sérültek egyéves halálozási aránya 20%.^{14,15} A napi D-vitamin-bevitel alapvetően fontos a csípőtáji és az egyéb nem vertebrális törések számának csökkentéséhez. A klinikai kutatások 700–800 NE körüli értékben adják meg az e korcsoport számára optimális napi bevittelt.^{16–18}

Egy metaanalízisben 12 RCT adatait elemezték, ezekben összesen több mint 19 000 olyan 60 évesnél idősebb beteg vett részt, akit járóbetegként vagy intézetben gondoztak.¹⁶ A vizsgálat annak felderítésére irányult, hogy a D-vitamin-pótlás általánosságban milyen hatásfokkal képes megelőzni a csípőtáji és nem vertebrális töréseket. A naponta 700–800 NE mennyiségben adagolt D-vitamin a csípőtáji törések relatív kockázatát 26%-kal, a nem vertebrális töréseket pedig 23%-kal csökkentette az önmagában alkalmazott kalciumpótláshoz vagy a placebohoz képest. Napi 400

3. táblázat. A D-vitamin-hiány megjelenési formái

Csontrendszeri diszkomfortérzés vagy fájdalom (gyakran lüktető) a derék- és medencetáján, valamint az alsó végtagokban
Fokozott elesési hajlam és fizikai funkciókárosodás
Izomfájdalmak
Törzsközei izmok gyengesége
Nőknél szimmetrikus derékfájdalom

Irodalmi adatok^{1,4,8–10} alapján

NE D-vitamin adása nem járt számottevő előnyökkel a csonttörések előfordulására nézve.¹⁶

Egy RCT keretében 65 és 85 év közötti, közösségben élő férfiak és nők körében statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent az osteoporosis okozta törések előfordulási gyakorisága, különösen a nők alcsoportjában.¹⁷ Nagyjából 800 NE az a napi mennyiség, amely már érezhetően mérsékli a törések veszélyét, míg ennél kisebb dózisok (400 NE) hatástalannak bizonyultak.¹⁷ Egy másik véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatban 65 évesnél idősebb, járóbetegként kezelt fehér bőrű betegek (n=445) napi 500 mg kalciumot és 700 NE D-vitamint (1. csoport) vagy placebót (2. csoport) kaptak.¹⁸

Három év elteltével a csontok ásványianyag-sűrűsége statisztikailag szignifikáns mértékben javult a placebocsoporthoz képest ($p < 0,001$), és a nem vertebrális törések aránya is csökkent az ösztrogénterápiában nem részesülő nők körében.¹⁸

A D-vitamin szerepe egyéb kórállapotokban

Szív- és érrendszeri betegségek

A kutatások arról tanúskodnak, hogy az elégtelen D-vitamin-ellátottság növeli a keringési betegségek valószínűségét. Egy vizsgálat szerint a 25-hidroxi-D-vitamin szintje fordítottan arányos a kardiovaszkuláris kockázati tényezők közül a 140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomással, a 6,95 mmol/l-t meghaladó vércukorszinttel és a 30 kg/m²-nél nagyobb testtömegindexszel.¹⁹

A Framingham Offspring Study újabb szakaszában olyan résztvevők szérumában mérték a 25-hidroxi-D-vitamin koncentrációját, akiket nem terheltek ismert szív-ér rendszeri kockázati tényezők (n=1939).²⁰ A körülbelül 5 éven át tartó követés során 120 résztvevőnél regisztráltak első kardiovaszkuláris eseményt (pl. szívizominfarktus, angina, stroke, szívelégtelenség). Nagyobb volt a szív-ér rendszeri események előfordulása abban a csoportban, ahol a hipertónia mellett 15 µg/l (38 nmol/l) alatti 25-hidroxi-D-vitamin-szintre derült fény. További klinikai vizsgálatokra van szükség annak meghatározására, hogy a D-vitamin-pótlásnak szerepe lehet-e a kardiovaszkuláris események kivédésében.

Vastagbélrák

A D-vitamin-receptorok számos szövetben, köztük a vastagbélben és a végbélben is megtalálhatók. *In vitro* vizsgálatokból tudjuk, hogy a vastagbél rosszindulatú daganatai reagálnak

az 1,25-dihidroxi-D-vitamin hatásaira.² A klinikai vizsgálatok ugyanakkor egymásnak ellentmondó eredményekkel zárultak. A Women's Health Initiative elnevezésű RCT bizonyítékokkal szolgált arra nézve, hogy a kis dózisban alkalmazott kalcium (1000 mg/nap) és D-vitamin (400 NE/nap) átlagos kockázatú, egészséges nők esetében nem befolyásolja a colorectalis rák kialakulásának valószínűségét.²¹ A Nurses' Health Study elnevezésű esetkontroll-tanulmányban viszont arról számoltak be, hogy a vastagbél-rák kockázata fordítottan arányos a szérum 25-hidroxi-D-vitamin-szintjével.²²

Depresszió

A D-vitamin-hiányt kapcsolatba hozták a depresszióval és a kognitív funkciók hanyatlásával.^{23,24} Más vizsgálatok ellentmondásos eredményeket adtak, részben talán azért, mert az elemzésekhez nem a 25-hidroxi-D-vitamin, hanem az 1,25-dihidroxi-D-vitamin koncentrációját vették alapul.

Kivizsgálás

A 25-hidroxi-D-vitamin értéke tükrözi legpontosabban a D-vitamin-ellátottság mértékét, mivel a D-vitamin főként ebben a formában van jelen a keringésben; a bőrben képződött és az étrendi eredetű D-vitamin mennyiségét is jelzi; illetve ezt tartják az 1,25-dihidroxi-D-vitamin, azaz a legaktívabb D-vitamin-metabolit prekursorának.⁷²⁵ Az 1,25-dihidroxi-D-vitamin metabolit mérése nem alkalmas

4. táblázat. D-vitamin-pótlás gyermekkorban

Napi 400 NE D-vitamin adása javasolható:

- minden szoptatott csecsemőnek, kivéve azokat, akik az elválasztást követően naponta legalább 1 l D-vitaminnal dúsított tápszert vagy tejet fogyasztanak;
- minden csecsemőnek, akit édesanyja nem szoptat, és aki napi 1 l-nél kevesebb D-vitaminnal dúsított tápszert vagy tejet fogyaszt;
- minden gyermeknek és serdülőnek, akit nem ér rendszeres napfény-expozíció; aki nem fogyaszt legalább 1 l D-vitaminnal dúsított tápszert vagy tejet; vagy aki nem szed napi rendszerességgel olyan multivitamin-készítményt, amely legalább 400 NE D-vitamint tartalmaz

Irodalmi adatok²⁹ alapján

a D-vitamin szintjének meghatározására, mivel szintje szekunder hyperparathyreosisban megemelkedhet.¹ Az orvosnak minden olyan esetben mérlegelnie kell a D-vitamin-szint vizsgálatát, amikor a beteg más okkal nem magyarázható tünetekkel jelentkezik (3. táblázat).

Megelőzés és kezelés

Elégtelen napfényellátottság esetén az Institute of Medicine olyan mennyiségben javasolja a D-vitamin bevitelt, amely egészséges populációban minden esetben elegendő a csontok épségének fenntartásához (adequate intake, AI). A jelenleg érvényes napi AI csecsemők, gyermekek és 51 éves-

nél fiatalabb felnőttek számára 200 NE; 51 és 70 év közötti felnőttek számára 400 NE; és 70 évesnél idősebbek számára 600 NE.^{8,26,27} A legfrissebb kutatások azonban felvetették, hogy az AI tekintetében pillanatnyilag érvényes ajánlásokban szereplő mennyiség gyermekek és felnőttek esetében talán nem elegendő a kalciumfelszívódás és a mellékpajzsmirigyhormon-szuppresszió szempontjából optimális szint (>30 µg/l) fenntartásához.^{3,28} A fenti aggályok miatt az American Academy of Pediatrics jelenleg a korábbi mennyiség kétszeresét (400 NE) javasolja minimális napi bevitelként gyermekek és serdülők számára (4. táblázat).

A D-vitamin zsírban oldódik, ezért túlzott fokú pótlás esetén fennáll a túladagolás veszélye. Az 1930-as és 1950-es évek között széles körben dúsították az ételeket és italokat D-vitaminnal az Egyesült Államokban és Európában is, aminek következtében több esetben számoltak be toxicitásról.⁴ Az 5. táblázat a D-vitamin-toxicitás jeleit, a 6. táblázat a D-vitamin-pótlás ellenjavallatait sorolja fel.³⁰ A U.S. Preventive Services Task Force

5. táblázat. A D-vitamin-toxicitás jelei

Fejfájás
Fémes szájíz
Nephrocalcinosis vagy érfali meszesedés
Pancreatitis
Hányinger
Hányás

Irodalmi adatok³⁰ alapján

6. táblázat. A D-vitamin-pótlás ellenjavallatai

Granulomás betegség (pl. tuberkulózis)
 Áttétes csontbetegség
 Sarcoidosis
 Williams-szindróma

Irodalmi adatok²⁰ alapján

megállapítása szerint óvatosságra van szükség az AI értéket lényegesen meghaladó D-vitamin-adagok alkalmazásakor.³¹

A National Academy of Sciences úgy látja, hogy napi 2000 NE alatt a toxicitás kockázata csekély.³

Egy D-vitamin-hiányos beteg 25-hidroxi-D-vitamin-raktárainak feltöltésére költséghatékony stratégia orális ergokalciferol adása heti 50 000 NE dózisban, 8 héten át.

A pótlás utáni szérumszintek újbóli ellenőrzésének optimális időzítésére még nem születtek egyértelmű ajánlások, de legalább 30 µg/l-es érték elérése a cél. A szérum 25-hidroxi-D-vitamin-szintjét a kezelés befejeztével ismét meg kell határozni, és ha a kapott értékek nem érik el a minimális szintet, úgy még egy 8-hetes ergokalciferol-kúrát is elő kell írni. Ha a 25-hidroxi-D-vitamin szérumszintje továbbra sem emelkedik, annak legvalószínűbb oka, hogy a beteg nem tartja magát a terápiához, vagy felszívódási zavar áll fenn. Utóbbi kórállapot gyanújakor gasztroenterológiai konzílium mérlegelendő. A D-vitamin szintjének helyreállítását követően napi 800–1000 NE kolekalciferol be-

vitelére van szükség, ez étrendi forrásból és vitaminkészítményekből is származhat.^{1,2,4}

Nyilatkozat. A szerzők nem jeleztek érdekütközést.

RECOGNITION AND MANAGEMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY • VOL 80 / NO 8 / OCTOBER 15, 2009 / AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Levelezési cím: Paula Bordelon, DO, St. Luke's Family Medicine Residency Program, 2830 Easton Ave., Bethlehem, PA 18017. Különlenyomatot a szerzők nem küldenek.

Irodalom:

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281
2. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–373
3. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):204–205
4. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is [editorial]. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1457–1459
5. Schneider DL. Vitamin D and skeletal health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13(6):483–490
6. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112(8):659–662
7. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:106–114
8. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1080S–1086S
9. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062–2072
10. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(5):785–791.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Falls among older adults: an overview. <http://www.cdc.gov/ncipc/factsheets/adultfalls.htm>. Accessed April 20, 2009. 12. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of

falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2):234–239

13. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166(4):424–430
14. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(19):1326–1331
15. Leibson CL, Totoson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton JL. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(10):1644–1650
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257–2264
17. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469–472
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337(10):670–676
19. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159–1165
20. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503–511
21. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2006;354(10):1102]. *N Engl J Med* 2006;354(7):684–696
22. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1502–1508
23. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(12):1032–1040

24. Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5–7

25. Laaksi IT, Ruohola JP, Ylikomi TJ, et al. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(8):1035–1038

26. Gartner LM, Greer FR, for the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111(4 pt 1):908–910

27. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment no. 158. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitamind/vitad.pdf>. Accessed April 21, 2009

28. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes [published corrections appear in *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1253, and *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):809]. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18–28

29. Wagner CL, Greer FR, for the American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [published correction appears in *Pediatrics* 2009;123(1):197]. *Pediatrics* 2008;122(5):1142–52

30. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007;53(5):841–854

31. U.S. Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003;139(1):51–55

A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 38. Kongresszusa és Továbbképző Napja; ANESZTEXPO

Eger, Hotel Eger & Park, 2010. május 13–15.

A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság soron következő 38. Nemzeti Kongresszusát Egerben rendezik 2010. május 13-a és 15-e között. A konferencia a már megszokott hagyományok szerint épül fel.

A fő témák:

Továbbképző nap: a sokk
Szülészeti anesztézia
Gyermekanesztézia, gyermekek intenzív terápiája
Ideggyógyászati/idegsebészeti szekció
Szakmapolitikai aktualitások
Perioperatív ellátás
Életvégi döntések
A tudomány mai állása szerint...
ALI/ARDS – H1N1
Fiatalok tudományos szekciója
Pró–kontra viták
Én így csinálom...

A Kongresszus akkreditációja orvosoknak és szakdolgozóknak folyamatban.

Várható kreditpontérték: 10 pont.

A Továbbképző Nap orvosok részére aneszteziológia és intenzív terápia szakképesítéshez kötelezően választható tanfolyamként akkreditált. Előzetes regisztráció és sikeres tesztírás esetén az orvos résztvevők 20 kreditpontot szerezhetnek.

Kongresszussal kapcsolatos információ:

Miklósi Ferenc (általános információk), Mérő-Bartók Tímea (regisztráció, absztraktok), e-mail: tbartok@convention.hu.
Convention Budapest Kft., H-1461 Budapest, Pf: 11., tel.: (06-1) 299-0184, 299-0185, 299-0186, fax: (06-1) 299-0187,
e-mail: convention@convention.hu.

Előzetes program, szállásinformációk a kongresszus weboldalán található: www.convention.hu.



Kommentár: Dr. Somogyi Péter • Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Ortopédiai Klinika, Budapest

Daniel Whistler írta le 1645-ben az angol kórt, anélkül, hogy a D-vitaminról tudott volna. Trousseau 1827-ben sikeresen alkalmazott halmájolajat egy rachitises beteg gyógyításában, a betegség felnőttkori formájának az osteomaláciát tartotta. Looser volt az, aki 1908-ban szövettanilag is bizonyította ezt. Az 1930-as években felfedezték, hogy a D-vitaminnak két formája van: a növényi eredetű ergokalciferol és az állatokban, emberben a bőrben keletkező kolekalciferol. Újabb 30–40 évnek kellett eltelnie, mire kiderült, hogy a D-vitamin a májban és a vesében történő hidroxiláció útján nyeri el aktív alakját, amelyet D-hormonnak is szokás nevezni. Ez azért is lényeges, mert szinte minden sejttípusban kimutatható ennek a szteroid hormonnak a receptora, és legalább 200 gén átíródásának szabályozásában vesz részt.

Az angol nyelvű irodalom egyaránt használja a D-vitamin-hiány (deficiency) és az elégtelen ellátottság (insufficiency) fogalmát. A mindennapi életben 20 ng/ml (50 nmol/l) alatti érték esetén számolhatunk biztosan hiánnyal, bár 30 ng/ml értékig előfordulhat csontvesztés.

A D-vitamin képződhet a bőrben a 7-dehidrokoleszterinből, napfény hatására. Ez a folyamat hazánkban októbertől márciusig elégtelen lehet. Az egyébként jó okkal használt napvédő krémek (8-as faktorszám felett)

kiszűrhetik a D-vitamin képződéséhez szükséges UV-B sugarakat (hullámhosszuk: 290–315 nm). További problémát jelent a légszennyezettség mellett a túlzott idejű zárt térben tartózkodás is, ami ellen tudatosan kell védekeznünk már gyermekkortól. A túlzott fényhatás és D-vitamin-képződés ellen van védelem, mivel ilyenkor tahiszterol és lumiszterol képződik, mellékútra terelve a szintézist. A D-vitamin mesterséges bevitelétörténhet a táplálékkal, természetes formában, de jelentősebb és kiszámíthatóbb a gyógyszeres D-vitamin-pótlás.

A D-vitamin-hiány gyakorisága, okai, következményei

A D-vitamin hiánya rendkívül gyakori. Észak-Amerikában a 65 év felettek 50%-át érinti ez az állapot. Magyarországon a D-vitamin hiányára vonatkozólag Horváth és munkatársai Somogy megyében folytattak vizsgálatot idős, szociális otthonban élő személyeken, és a betegek kétötödénél találtak D-vitamin-hiányt. Ha ehhez hozzávesszük azt is, hogy a normális tartományban levők nagy részének az alsó határ közelében voltak az értékei, akkor a helyzet súlyosnak tekintendő. Fischer és mtsai pár évvel később felső középszintűbeli, 65 évesnél idősebb nőket vizsgáltak, 42%-uk D-vitamin-szintje volt határérték alatt és 19%-uk a referenciatartomány alsó sávjában, továbbá minden ötödik nő szérum-kalciumszintje is alacsony volt. Bhattoa és mtsai Debrecenben 319 menopauza után lévő nő 56,7%-ánál (tavasszal 71%-uknál) mértek 50 nmol/l alatti 25OH-D-vitamin-értéket, és az alacsonyabb D-vitamin-szint csökkent csípőtáji ásványianyag-tartalommal és napi kalciumbe-

vitellel járt együtt. A D-vitamin hiánya tehát globális probléma, ami hazánkban is sok száz-ezer embert érint, sőt a kívánatos tartományt nézve ez a szám milliós is lehet. A tavaszi mérés (71%) fel kell hogy hívja a figyelmet a hazai helyzet súlyosságára, a D-vitamin-hiány tömeges jelenlétére.

D-vitamin hiányában változik a napi kalciumszükséglet is: a szervezet ilyenkor lényegesen több kalciumot igényel. Tehát csak megfelelő D-vitamin-ellátottság esetében lehet elégséges a nemzetközi irodalomban ajánlott kalciumbevitel.

D-vitamin hiányában romlik a csontok mineralizációs képessége, ami csontláguláshoz vezet a szervetlen állomány csökkenése miatt. Az osteomalaciás, poromalaciás csonton gyakoriak a fáradásos törések. A csont hosszten-gelyére merőlegesen kialakuló Looser-zónák (pseudofracturák) komplettálódva végtaggörbületet okozhatnak. Ez tovább ronthatja az amúgy is nehezen mozgó, többnyire gracilis beteg járását, és az immobilizáció következtében fokozhatja a csontbomlást. Gyakran következik be a bordákon köhögést, tüsszen-tést követően csonttörés, vagy az os pubison, os ischiin fáradásos törés, amely mindkét oldalon akár pillangótörést is okozhat. (Az os pubis törése azonban áttétes eredetű is lehet!). A csigolyák bikonkáv alakja, sorozatos kompressziója szintén gyakori kísérője a kórképnek.

Az idős oszteoporotikus és combnyaktörést szenvedett betegek között mintegy 50%-ban mutatható ki D-vitamin-hiány okozta szekunder hyperparathyreosis, és legalább minden negyedik ilyen esetben a szövettani vizsgálat is elváltozást jelez. A csípőtáji törést elszenvedett betegek mortalitása igen nagy. Hazánk-

ban a 4 hónapos mortalitás a SAHFE vizsgálat adatai szerint 24%, de az egyéves halálozás már 31%, szemben a közleményben írt 20%-os értékkel. További problémát jelent hazánkban az a tény, hogy a típusos osteoporosisos csonttörést szenvedett betegek csak csekély számban jutnak el osteoporosisal foglalkozó szakorvoshoz. (Ezt felismerve a minisztérium ez év februárjától már az ortopéd-traumatológus szakorvosoknak is lehetőséget ad az aktív gyógyításra és a nagy csonttörési kockázatúak kezelésére.)

Az anamnesztikus adatok gondos felvétele gyakran már laboratóriumi eredmények nélkül is segít a D-vitamin hiányának felderítésében. Az otthonukba tartósan bezárt idős emberek, felszívódási zavarban szenvedők, vese- és májbeteg, alkoholbeteg sokasága szenved D-vitamin-hiányban. Külön is ki kell emelni az okok közül a kortikoszteroidok és egyes anti-epileptikumok tartós szedését.

A laboratóriumi leletek közül érdemes megvizsgálni a szérum kalciumszintjét, amely csökkenhet, akár csak a szérum foszforszintje. A szérum alkalikus foszfatáz szintje emelkedhet, jelezvén az oszteoblasztok fokozott működését, a vizelet kalcium/kreatinin hányadosa pedig gyakran alacsony. A 25OH-D-vitamin mérése egyértelműen megmutathatja a csökkenés mértékét, és a későbbiekben segíthet a terápiás dózis korrekt meghatározásában is. A tartós D-vitamin-hiány szekunder módon hyperparathyreosist hozhat létre.

A D-vitamin-hiányos emberek gyakran panaszkodnak mélyről jövő csont- és izomfájdalmakra, melyek a proximális izomzatban fellépve elősegíthetik az elesések létrejöttét. (Az izomsejtekben főleg az érés során exprimálódik a D-vitamin-receptor, így érthető, hogy D-vitamin hiányában kevesebb receptoringer jöhet létre.)

A D-vitamin-pótlás kedvező hatása

Rendszeresen adott napi 800 NE D-vitamin-dózis felett igazolódott az elesések számának csökkenése. A Dacaylos vizsgálatban 3270 idős, átlagosan 84 éves, otthonban élő nőt vizsgáltak. A résztvevők 3 éven át vagy 1200 mg kalciumot és 800 NE D-vitamint, vagy placebo-t kaptak. A harmadik év végére a csípőtáji törések száma 29%-kal, a nonvertebrális törések száma 24%-kal csökkent. Egy másik dán vizsgálatban 9605, nem otthonban élő idős ember körében 1000 mg kalcium és 800 NE D-vitamin mellett a törések számának 27%-os csökkenését érték el. A D-vitamin tehát képes csökkenteni mind közvetlenül az elesések számát, mind pedig a csonttörési kockázatot. Számos más vizsgálatban viszont, ha kisebb adagban adták a D-vitamint, nem találtak változást a csonttörések számában. Sok esetben compliance-problémák is adódtak a vizsgálatok során, ami további nehézséget jelent az eredmények értékelésében. Összegezve megállapítható, hogy hatékony dózisban alkalmazva a D-vitamin-pótlást, sikeres elesés- és törés-prevenció érhető el vele.

A D-vitamin hatással van az immunrendszerre is. Érdekes tény, hogy az afrikai bevándorlók tuberculosis-fertőzése gyakrabban alakul ki D-vitamin hiányában, illetve a téli influenzások között is gyakoribb a D-vitamin-deficit, mint az egészségesek körében. Állatkísérletekben több autoimmun betegség kialakulását meg tudták előzni, lefolyását kedvezően tudták befolyásolni D-vitamint alkalmazva. D-vitamin-analógot adva mérsékeltek a prosztata növekedését, kedvező eredményeket írtak le a szervtranszplantációk túlélési idejéről is.

Az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásában szerepe van a D-vitamin hiányának. Célserű ezért a terheesség és a kora gyermekkor idején megfelelő D-vitamin-pótlást alkalmazni.

Régóta ismeretes, hogy a D-vitamin-hiányos egyének között gyakrabban alakul ki kardiovaszkuláris betegség. A Health Professionals Follow Up vizsgálatban 18 255 férfi beteget nyomon követve a D-vitamin-hiányosok között a szívinfarktus kialakulását 2,5-szer olyan gyakran találták, mint a D-vitaminnal normálisan ellátottak között is. A stroke, a perifériás érbetegség előfordulása szintén gyakoribb a D-vitamin hiánya esetén.

Lényeges hatása a D-vitaminnak, hogy hat a tumorsejtekre is. *In vitro* vizsgálatok alapján emlő-, prosztata- és colon-karcinómában serkenti az apoptózist és egyben gátolja az angiogenezist. Egy véletlen besorolásos vizsgálatban napi 1100 NE D-vitamin adása mellett már 1 év után 77%-kal csökkent a döntően mamma- és colon-tumorkok előfordulása a placebo-csoporthoz képest.

A szemléletváltozás fontossága

A D-vitamin-hiány jelentősége tehát nem kérdéses. Megdöbbentő, hogy noha a kalcium és a D-vitamin az osteoporosis bázisterápiája, mégsem szedi minden beteg a világon tökéletes módon és hatásos mennyiségben ezeket. Az antireszorptív terápiák alkalmazásával a korszerű és hatékony töréscsökkentő gyógyszerek akár kalciumhiányt is teremthetnek a szérumban, de megfelelő kalcium- és D-vitamin-adagolás esetén ez nem következhet be. Egy költséges terápia is kudarcba fulladhat kalcium és D-vitamin hiányában. Éppen ezért az OEP-rendeletek is megkövetelik a bázisterápia alkalmazását. Világosan kell látnunk, hogy egy modern biszfoszfonát sem fejtheti ki hatását kalcium és D-vitamin hiányában. Házat sem lehet kötőanyag nélkül építeni, még a legmodernebb téglákból sem.

A D-vitamin zsírban oldódó és raktározódó vitamin. Ennek megfelelően prevenció céljára

400–800 NE D-vitamint kellene alkalmazni már igen korán, míg az osteoporosis kezelésére többnyire napi 800–1000 NE a megfelelő adag. Ezek az adagok könnyen bevihetők a szervezetbe. Hazánkban is kaphatók például 1000 NE D-vitamint tartalmazó készítmények, amelyeket naponta vagy másnaponta adva hatékony megelőzést érhetünk el. (Tekintve, hogy a D-vitamin-készítmények rendkívül olcsó gyógyszerek, a kezelés még az általános támogatás mellett is megfizethető a betegek számára.) Több biszfoszfonát készítmény kalciummal és D-vitaminnal kombinálva is kapható.

További lehetőség, hogy egy adagban 50–100 ezer NE-t adva ismételjük a kezelést például minden második vagy harmadik hónapban. A D-vitaminok sokkal hatékonyabban szupprimálják a szekunder hyperparathyreosist, mint a kalciumbevitel növelése önmagában. Ez igen fontos tény, mivel ha D-vitaminhiány áll fenn, akkor az önmagában adott kalcium nem elegendő a prevenció sikeréhez.

Régi, de összetettebb kérdés a hagyományos kontra aktív származékok alkalmazása. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság világosan megfogalmazza az indikációs lehetőségeket: az aktivált D-vitamin-analógok olyan, 65 évesnél idősebb, involúciós osteoporosisban szenvedő betegek kezelésekor részesítendőek előnyben,

- akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérumkreatinin: $>150 \mu\text{mol/l}$ [nők], $> 200 \mu\text{mol/l}$ [férfiak]);

- akiknek a vizelettel való kalciumürítésében és/vagy a szérum-PTH-szintjében a hagyományos D-vitamin-kezelés (600–1000 NE/nap) megkezdését követő 6. héten sem észlelhető klinikailag jelentős emelkedés, illetve csökkenés, de létrejönnek ezek a változások az aktivált D-vitamin kezelés megkezdését követő 6 héten belül;

- akiknek a hagyományos D-vitamin-kezelése során a hatékony dózis alkalmazásakor gyorsan kialakuló intoxikáció észlelhető.

Fontos még a monitorozás kérdése: a D-vitamin-kezelés során rendszeresen (az 1., a 3., a 6. hónapban, majd évente, illetve dóziszváltáskor) ellenőrizendő a szérumkalcium és a vizelettel való kalciumürítés. Mivel a szervezet a hypercalcaemiára már korábban hypercalciuriával reagál, igen korán kimutatható és a dózis csökkentésével elhárítható a túlادagolás veszélye. Fentiek figyelembevételével tehát szélesebb körben is biztonsággal adhatjuk és pótolhatjuk a D-vitamint. Túladagolás egyébként ritkán fordul elő. Gyakorlatilag a 2000–4000 NE-nyi napi adag is biztonságos, sőt sokszor szükséges is, és 10 000 NE napi dózis felett lehet számolni túlادagolással tartós alkalmazás esetén, ami többnyire hypercalcaemiát és hypercalciuriát jelent. Nem

tudunk olyan esetről, amikor 200 ng/ml alatti 25OH-D-vitamin-érték mellett intoxikációt igazoltak volna.

Összegzés

Megállapíthatjuk, hogy 65 éves kor felett kockázati tényezők nélkül is ajánlatos D-vitamint adni, a fiatalabbak körében a kockázati tényezők függvényében célszerű dönteni a D-vitamin-pótlásról. Jó lenne, ha elterjedne a kortikoszteroid tartós adását követő automatikus D-vitamin-pótlás. Természetesen figyelniük kell az optimális kalciumbevitelre és a napi rendszeres testmozgásra, ami a gerinc axiális terhelését jelenti. A compliance-problémák megoldásában kiemelkedő sikert érhetünk el a non-profit betegklubok segítségével, telefonos és egyéb oktatóprogramokkal.

Irodalom:

1. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med* 2006;259:539–552
2. Lakatos P, Speer G. A D-vitamin biológiai és klinikai hatásai. *LAM* 2002;12(1):8–17
3. Bhatta HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh Á. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004;15(6):447–451
4. Takács I: A D-vitamin-hiány jelentősége a gyakorlatban *LAM* 2009;19(8-9):467–472
5. Speer G. Kalcium és D-vitamin kezelés osteoporosisban: kiegészítés, kezelés? (Az osteoporosis basistériája). *Osteologiai Közlemények* 2006;2:74–75