

A kalcium és a D-vitamin szerepe az osteoporosis kezelésében

Rizzoli R., Boonen S., Brandi M. L., Burlet N., Delmas P., Reginster J. Y.

Az étrendi kalcium és D-vitaminpótlásnak az osteoporosis megelőzésében és kezelésében betöltött szerepéről szakértői kerekasztal-megbeszélésen alakították ki egyeztetett álláspontot. Az ülést a GREES (Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science) és az ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) kezdeményezték. A szakértők 5 tényszerű kérdést vitattak meg a címben jelzett témakörben, aminek a kiválasztását az indokolta, hogy a közelmúltban a kalcium és D-vitamin pótlás hasznosságát a posztmenopauzális nők esetében kétségbe vonó közlemények jelentek meg. A rendelkezésre álló adatok alapján a következő, konszenzus-állásfoglalások születtek:

A posztmenopauzális nők kalcium- és D-vitamin pótlásának megalapozottsága

A kezelés mellett szóló érvek felsorakoztatásához mindelelőtt az étrendi D-vitamin, illetve kalcium bevitel alacsony, a csontváz egészségét veszélyeztető, hiányállapotot előidéző küszöbértékét kell figyelembe venni. Ideális esetben ez a tápanyagbevitel mértéke és a csontváz egészségi állapotát mérhetően tükröző mutató között kimutatott összefüggés alapján történik. A D-vitamin esetében meghatározható az a meggyőzőnek tűnő küszöb, ami számos vizsgálat tanúsága szerint alacsony szisztémás 25-hydroxy-D-vitamin (25[OH]D) szinttel és fokozott parathormon (PTH) elválasztással járt együtt – az utóbbi a csontreszorpció fokozásával idős korban csontvesztést idéz elő. Szakirodalmi adatok alapján, az élettani PTH szint fenntartásához a szisztémás vérkeringésben 30–100 nmol/l 25(OH)D szint szükséges. Egy vizsgálat 8532 posztmenopauzális, osteoporoticus európai nőn megállapította, hogy 80 nmol/l alatti 25(OH)D szint esetén a résztvevők 79,6%-ában, míg 50 nmol/l szérum szint esetén 32,1%-ában mutattak ki D-vitamin hiányt. A kerekasztal-konferencia résztvevői egyetértettek abban, hogy a 80 nmol/l-es határérték eltűzött, az 50 nmol/l mértéktartóbb és elfogadhatóbb küszöbérték.

Az étrendi kalciumbevitel elfogadható küszöbértéke kevésbé egyértelmű; a javasolt napi bevitel 400–1500 mg. A táplálék kalciumtartalma országoként erősen eltérő: Thaiföldön kevesebb napi 300 mg-nál, míg Izlandon meghaladja a napi 1200 mg-ot. Kevés adat szól arról, hogy azokban az országokban, amelyekben jellemzően alacsony az étrend kalcium tartalma, a lakosságot fokozottan fenyegetné az osteoporoticus csonttörés kockázata. Ennek lehetőségét néhány, folyamatban lévő, hosszú távú vizsgálat tanulmányozza, szakszerűen szem előtt tartva azt is, hogy a szervezet lassan alkalmazkodik

az étrendi kalciumbevitel változásaihoz. Mindezek alapján, a szakértők abban egyeztek meg, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok nem támasztják alá, hogy helyénvaló lenne bevezetni a tömeges kalciumpótlást a teljes – az osteoporosis kockázata által nem fenyegetett – nőlakosságban.

Ezzel szemben, a kalcium és D-vitamin pótlás hatásait posztmenopauzális nőknél értékelő vizsgálatok zöme a töréskockázat csökkenését mutatta ki – ha elegendően szoros (75–80%-os) volt a kezelt nők együttműködése. A szakértők ezért abban állapodtak meg, hogy a kalcium és D-vitamin pótlás az osteoporosis veszélyének kitett – azaz osteopeniás illetve osteoporoticus – nők számára javasolt. A D-vitamin esetében a szérum 25(OH)D szint 50 nmol/l-es küszöbértékének elérését biztosító adagot kell alkalmazni.

Helyénvaló-e az életkortól függően különböző dózisban, illetve adagolási rend szerint végezni a kalcium és D-vitamin pótlást?

Idős korban számos okból nagyobb szükség lehet az érendi kalcium és D-vitamin bevitel növelésére. Ez egyrészt általában csökken ebben a korcsoportban, ráadásul az endogén calcitriol-termelés hatékonyságával együtt. Az életkor előrehaladtával párhuzamosan a kalcium tápcsatornai felszívódása és renális tubuláris reabszorpciója is csökken, illetve a szervezet kevésbé képes alkalmazkodni az alacsony kalcium tartalmú étrendhez. Az életkor a csonttörés kockázatának rendkívül fontos meghatározó tényezője. Ha elfogadjuk, hogy a kalcium és D-vitamin pótlás a csonttörés kockázatának fokozottan kitett egyének esetében szükséges, akkor az időskorúak számára – különösen 65 év felett – ez különösen indokolt. A szakértők ennél fogva megállapodtak abban, hogy a 65 évesnél idősebbekben – a kalcium és D-vitamin háztartás előzetes vizsgálata nélkül – megfontolandó a szubsztitúciós kezelés. Az utóbbi fiatalabb nők esetében is szükséges, ha hiányállapot mutatható ki és/vagy fokozott a csonttörés kockázata és megtörtént a kalcium- és a D-vitamin státusz ellenőrzése. A kalcium szint egyszerűen és olcsón mérhető, a 25(OH)D szint esetében azonban más a helyzet. A szakértők ezért abban állapodtak meg, hogy egészségügyi gazdasági megfontolások alapján 65 évesnél idősebb nők esetében helyénvaló lehet a kalcium- és D-vitamin pótlás, mert ezzel a kombinációval mérsékelhető a csontanyagcsere üteme. Ami az adagolást illeti, erősen valószínű, hogy a kockázat gradiens mentén fokozódik és ezt az optimális adagolás meghatározásakor is figyelembe kell venni. Így módon, a csonttörés kockázatának legna-

gyobb mértékben kitett betegek számára előnyösebb a nagyobb dózisú kezelés, mint alacsonyabb kockázatúakban.

Számos vizsgálat bizonyította, hogy a szubsztitúciós kezelés során olykor csekély a betegek együttműködése és kitarása, illetve mindezek következtében csökken a kezelés hatékonysága, sőt hatástalannak bizonyul a kezelés. Az adagolási séma kidolgozásakor ezt mind a kezelés hatékonyságát mind egészségügyi gazdasági megfontolásokat szem előtt tartva fontos figyelembe venni. A szakértők egyetértettek abban, hogy a D-vitamin pótlásnak legalább a küszöbértéket elérő 25(OH)D szérumszintet kell biztosítani, máskülönben elmarad a várt kedvező hatás. A D-vitamin különböző adagolási sémáinak csonttörés-megelőző hatékonyságát értékelő vizsgálatok szerint napi 400 NE adásával nem befolyásolható a csonttörések gyakorisága, illetve célszerűbb kalciummal együtt adni a D-vitamint. A perorális dózist 700 NE fölé növelve, illetve negyedévenként 100.000 NE D-vitamint adva már észlelhető a csonttörés kockázatának csökkenése, azonban az évente adagolt 300 000 NE dózis hatása nem érvényesül következetesen. Mindezek alapján az osteoporoticus betegeken alkalmazott D-vitamin pótlás naponta, vagy negyedévente alkalmazva a leghatékonyabb; az előbbi esetben legalább 700-800 NE napi dózis adása szükséges.

Érdemes-e kalciummal kiegészíteni a D-vitamin pótlást, illetve megfordítva, D-vitamint is adni a kalciumon kívül?

A rendelkezésre álló adatok alapján a kalcium D-vitaminnal együtt adva csonttörés-megelőző hatású, önmagában adva azonban nem. Randomizált klinikai vizsgálatok meta-analízisével kimutatták, hogy a D-vitamin monoterápia nem csökkentette a csípőtáji csonttörés posztmenopauzás nőket fenyegető kockázatát. Ezzel szemben, D-vitamin és kalcium egyidejű adása esetén a csípőtáji csonttörések kockázata 28%-kal, a csigolyatöréseké 23%-kal alacsonyabb volt, mint a D-vitamin monoterápia során. Ezt a megállapítást 2 újabb vizsgálat (RECORD és WHI) cáfolni látszik – fontos azonban, hogy egyiket sem a csonttörés kockázata által fokozottan fenyegetett nőknél végezték. A RECORD vizsgálat során nem monitorozták a D-vitamin és a PTH szintek változásait, ezért azt sem lehet tudni, hogy D-vitamin hiányosak voltak-e a résztvevők. Ezen kívül, a vizsgálati populációban bekövetkezett csonttörések száma alacsony volt; ennek alapján ítélve, a vizsgálatot „alulméretezték” és ezért a statisztikai próba ereje sem volt megfelelő.

A WHI (Women's Health Initiative) vizsgálatban egészséges, posztmenopauzás nők vettek részt, akik napi kalcium-bevitelére átlagosan napi 1000 mg volt; a vizsgálati populáció 80%-a hetvenévesnél idősebb nőkből állt. A D-vitamin háztartás kezelés előtti állapota csak a résztvevők 1%-ában volt ismert és a vizsgálat során 400 NE/nap D-vitamint alkalmaztak, ami más vizsgálatok megállapítása szerint nem elegendő a csonttörés gyakoriságának csökkentéséhez. Ráadásul, a résztvevők együtt-

működése is csekély, 60% alatti volt. Mindazonáltal, a D vitamint az útmutatások pontos betartásával szedő betegek alcsoportjában szignifikánsan csökkent a csípőtáji törés kockázata.

A szakértők leszögezték, hogy a csonttörés kockázatának csökkentése csak kombinált kezeléssel érhető el. Bár a gyógyszeradagokat a kezelés előtti szintek alapján kell meghatározni, a megfelelő dózistartomány a D-vitamin esetében 800 NE, a kalcium esetében 1000-1200 mg naponta. Ez az adagolás azonban csak a tanulmányozott populációénál kedvezőtlenebb rizikóstatuszú betegeken alkalmazható.

Szükséges-e fokozott körültekintés a posztmenopauzás nőknél alkalmazott kalcium és/vagy D-vitamin pótló kezelés során?

A klinikai vizsgálatok kevésbé dokumentálták a kalcium és D-vitamin pótlás veszélyeit és mellékhatásait. A D-vitamin maximális napi adagját 2000 NE-ben határozták meg. Az észlelhető mellékhatást nem okozó dózisszint (NOAEL) 10.000 NE/nap; a minimális mellékhatásokkal járó (LOAEL) 40.000 NE/nap. A D-vitamin mérgezést előidéző dózisszint nem ismert, azonban feltehetően sokkal magasabb az említettekénél.

A posztmenopauzás nők D-vitamin és kalcium pótló kezelésére vonatkozóan nem fogalmaztak meg figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket. Veseelégtelenségben azonban körültekintően kell végezni a kalcium és D-vitamin pótlást, mert nagy adagok alkalmazásakor hypercalcaemia léphet fel és a veseműködés következményes hanyatlása várható. Szív-érrendszeri betegségekben szenvedők kezelésekor úgyszintén indokolt az óvatosság, mert a D-vitamin és kalcium kombinációja fokozhatja a szívglycosidok hatását. Mindezekon kívül, kalciumpótló készítmények alkalmazása során ritkán észlelték enyhe tápcsatornai rendellenességek (például székrekedés, bélgázok, émelygés, gyomorfájdalom és hasmenés) jelentkezését.

Célszerű-e az osteoporosis elleni szereket kalciummal és/vagy D-vitaminnal kombinálni?

Az osteoporosis elleni szerek hatékonyságát alátámasztó bizonyítékok túlnyomó többségét kalcium és D-vitamin egyidejű adásával végzett, kombinált kezelés során gyűjtötték. A D-vitamin hiány bizonyítottan – állatkísérletes, illetve humán adatok alapján egyaránt – csökkenti egyes osteoporosis elleni szerek terápiás hatását. Kísérleti állatok D-vitamin mentes étrenden tartva a bisphosphonátok hatásának gyengülését észlelték. A szakértők ennek megfelelően leszögezték, hogy az osteoporosis elleni szereket a kalciummal és D-vitaminnal együtt kell adni. Az osteoporosis elleni szerek és vagy kalcium, vagy D-vitamin kombinációjával végzett kezelésről nincsenek adatok.

*ESCEO Hírlevél anyaga alapján sajtó sajtó alá rendezte:
Mark Hasler (PANACOM)*