

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

A D vitamin kezelés aktuális kérdései

D-VITAMIN MONOTERÁPIÁVAL MEGELŐZHETŐ A CSONTTÖRÉS

Nagy-Britanniában végzett vizsgálatok szerint, amelyet a BMJ-ben publikáltak, D-vitamin monoterápiával megelőzhető a csonttörések. Ezt a kezelést az idősebb korosztályokban a primer prevenció biztonságos, gazdaságos és megvalósítható módszerének tartják.

A kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatot 2686, középkorú, 65–85 éves lakoson végeztek. Kiderült, hogy az 5 éven keresztül, négyhavonként 100 000 NE dózisban, szájon át adott D3-vitaminnal (cholecalciferol) kezelt csoportban a csonttörések összegezett gyakorisága 22%-kal, az osteoporoticus fracturák bekövetkezésének típusos helyein (csípőtájéék, csukló, alkar, és csigolyák) 33%-kal alacsonyabb volt a törésgyakoriság. A szerzők rámutatnak, hogy ez az eredmény nagyságrendjét tekintve egyezik a naponta adagolt D-vitamin és kalciumpótlás hatékonyságával. A kezelés éves költsége az 1 angol fontot sem éri el. A kezelés nem okozott semmiféle ártalmat mindenekelőtt a halálozási statisztika volt kedvező. A D-vitaminnal kezelt csoportban csekély, de szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a bármely okú, a szív-érrendszeri, valamint a rákbetegség okozta halálozás, mint a placebo-csoportban. A súlyosabb megbetegedések gyakoriságát tekintve nem volt szignifikáns a különbség.

Egyeseknek nem szabad D-vitamint szedniük; ellenjavallat például a körelőzményben szereplő vesekövesség, sarcoidosis, vagy malignoma. A vizsgálat során adott dózist körültekintően határozták meg – ekkora adag szükséges az élettani D-vitamin szint eléréséhez. Fontos tehát, hogy a laikusok ne szedjék túlságosan nagy adagban a D-vitamint. Idős korban a normálisnál alacsonyabb a D-vitamin szint, ez feltehetően a természetes öregedés részjelensége. A fiatalokéhoz képest az időskorúak bőre még elegendő napfény hatására is kisebb hatékonysággal szintetizál D-vitamint. Lényegében tehát csupán pótoljuk a szervezetből hiányzó D-vitamint.

Bár az eredmények rendkívül biztatóak egyetlen vizsgálat tapasztalatai aligha elegendőek a mindennapi gyakorlat megváltoztatásához. Mindazonáltal, az orvosi szakmának fontolóra kell vennie, miképpen lehetséges a csonttörés primer prevenciója a független életvitelű, idős korú lakosságban. A csonttörés kockázata a lakosság mindegyik korcsoportjában a csontozat egészségi állapotának függvénye. Ennek megfelelően, a törések zömét nem a kevés számú, súlyos osteoporosisban szenvedő és

emiatt rendkívül kedvezőtlen rizikóstatuszú beteg szenved el. Bár rendszerint ezen a csoporton tesztelik az osteoporosis kezelésére kifejlesztett gyógyszereket, a csonttörések zömét a közepes mértékben veszélyeztetettek nagy létszámú csoportja szenved el. Előrejelzések szerint a lakosság az élettartam hosszabbodásával párhuzamosan világszerte várható az osteoporoticus csonttörések számának exponenciális növekedése. Ily módon, a lakosság által elszenvedett csonttörések abszolút számának csökkentéséhez nagy létszámú csoportokra – és mindenekelőtt az időskorúak korcsoportjára – kell kiterjeszteni a prevenciót.

Több más vizsgálat is zajlik Nagy-Britanniában. Az egyik a több részre elosztva, kombinációban adagolt D-vitamin és a kalcium hatékonyságát tanulmányozza. Egy másik a placebo-kezelésével össze a külön-külön adott D-vitamin és a kalcium hatékonyságát. E vizsgálatok eredmények néhány éven belül várhatók.

A vizsgálat résztvevői között nagy számban voltak nyugdíjas orvosok. A vizsgálati populáció döntően férfiakból állt (n=2037), a nők létszáma ehhez képest alacsony (csupán 649 fő) volt. A kezelés hatékonyságával kapcsolatos megállapítások férfiakra és nőkre, orvosokra és lakosokra egyaránt érvényesek voltak. A résztvevők együttműködése megfelelő volt. Öt év alatt 268 résztvevő szenvedett el csonttörést, ezek közül 147 az osteoporoticus fracturák típusos helyein (csípő, csukló, alkar, csigolyák) következett be. A vizsgálat ideje alatt 471 résztvevő halálozott el.

Négyéves kezelés után 236, a háziorvosi körzetekben nyilvántartott és legalább 10 D-vitamin kapszulát beszedett lakoson meghatározták a szérum D-vitamin és parathormon (PTH) szintjeit, továbbá (ultrahangos vizsgálattal) a sarokcsont ásványi anyag sűrűségét (BMD). Az aktív szerrel kezelt résztvevők D-vitamin szintjének átlagértéke 40%-kal ($p < 0,001$) magasabb, PTH szintje 6%-kal [NS] alacsonyabb volt a placebo-csoportnál. A sarokcsont ultrahanglelete hasonló volt a két csoportban.

Feltételezik, hogy a D-vitamin a PTH szint csökkentésével véd a csonttörés ellen. Mindazonáltal, az ebben a vizsgálatban aktív szerrel kezelt csoport 40%-kal magasabb D-vitamin szintje abszolút értékben még mindig nem volt magas, PTH szintje is csupán alig és nem szignifikánsan volt alacsonyabb a placebo-csoportnál. Ez amellet szól, hogy a D-vitamin nem csökkentette megfelelően a PTH szintet, ezért a későbbi vizsgálatok során célszerűbb lehet rövidebb időközönként adagolni.

GAZDASÁGOS A KOMBINÁLT D-VITAMIN ÉS KALCIUM-PÓTLÓ KÉSZÍTMÉNYEK ALKALMAZÁSA

Az ápoló otthonokban élő idős nőket fenyegető csípőtáji törések megelőzése érdekében végzett D-vitamin- és kalcium-pótlásnak nem csupán a ráfordítás-hatékonyság mutatói kedvezőek – ez a kezelés költségmegtakarítást is eredményez. Francia szerzők anyagában ezer idős, intézetben ápolat nő kezelésével 3 év alatt 46 csípőtáji törés kerülhető el – az ebből származó megtakarítás bőven fedezi a gyógyszerköltséget.

Ezek az adatok a 10 évvel ezelőtt elvégzett DECALYOS vizsgálat eredményeinek gazdasági elemzéséből származnak. A vizsgálati populáció 3270 idős, európai országokban, intézetben ápolat nőbetegből állt. A naponta 500 NE dózisban adagolt D-vitamin és 1200 mg/nap elemi kalcium hatására 25%-kal, a placebo-csoporthoz képest szignifikánsan csökkent a csípőtáji törések gyakorisága. Az újabb, gazdasági elemzés során (a vizsgálatban részt vett mind a 8 országra vonatkozóan) a gyógyszeres kezelés költségét (Franciaországban 0,29 euro [0,27 \$] – Németországban 0,59 euro [0,59 \$]) vetették össze a csípőtáji törés ellátásának összköltségével. Az utóbbi tartalmazta az akut kórházi ellátás és a hosszú távú ápoló otthoni elhelyezés költségét, továbbá az egyéb gyógyító és szexuális prevenciók beavatkozásaira fordított kiadásokat is.

Ez a prevenciók stratégia számottevő anyagi előnyt biztosít, a megtakarítás 1000 kezelt betegre vetítve (országától függően) 79 000–711 000 euróra rúghat. Az elemzés szenzitivitásának ellenőrzésekor kiderült, hogy a kombinált kezelés még abban az esetben is gazdaságos marad, ha a kezelt csoportban 20%-kal növekedne a csípőtáji törések gyakorisága. Ideális esetben viszont (a csípőtáji törések gyakoriságának 20%-os csökkenését feltételezve) ez a prevenciók stratégia minden országban rendkívül nagy költség-megtakarítást eredményez.

NAPFÉNY, D-VITAMIN ÉS A CSONTOZAT EGÉSZSÉGE

Sok irodalmi adat bizonyítja a D-vitamin csontképződés folyamatában betöltött szerepének fontosságát és a téli, borús időjárás miatt kialakuló D-vitamin hiány okozta problémák jelentőségét.

Nem meglepő, hogy ezeket a vizsgálatokat Finnországban és Svédországban végezték, ahol a hosszú téli évszakban alacsony a napsütéses órák száma. Mindazonáltal, ez a probléma más ugyanazon az északi szélességi körön fekvő országokban is fennáll.

Az alacsony D-vitamin szint miatt a serdülőkorú leányok nem feltétlenül érik el a lehetséges maximális csonttömeget és emiatt idősebb korokban fokozottan fenyegeti őket az osteoporosis veszélye. Javasolták, hogy minden gyermeknek adjanak D-vitamin pótló készítményt, mégpedig a jelenleg ajánlottól nagyobb dózisban.

Három év időtartamú, még folyamatban lévő, prospektív vizsgálatot 171 egészséges (9-15 éves) serdülő leánygyermeken végzik. A lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűségét DEXA módszerrel mérik; az étrend D-vitamin és kalcium tartalmát táplálkozási kérdőívekkel becsülik. Az első 2 évben októbertől februárig 10 µg/nap (400 NE), a harmadik télen 20 µg/nap D2-vitaminnal kezelték a leányokat.

A fejlődés időszakában alacsony D-vitamin szint idős korban osteoporosis kialakulásához vezethet. A szérumban D-vitamin szint és a BMD 3 év alatt észlelt változásainak összefüggéseit tanulmányozták. A résztvevőket napi D-vitamin bevitelük alapján 3 csoportba sorolták. A naponta a legtöbb, illetve a legkevesebb D-vitamint fogyasztó csoportokban szignifikánsan eltérő mértékű volt a lumbális csigolyák csontsűrűségének változása – 3 év alatt 27% ($p=0,024$) volt a különbség. A már a vizsgálat kezdetekor is a nemi érés előrehaladott stádiumában járó 129 leány alkotta alcsoportban a normális D-vitamin szintű, illetve az erősen D-vitamin hiányos leányok lumbális BMD értékének) gyarapodása között 4% különbség mutatkozott.

A serdülő leányokon kialakult D-hypovitaminosis – mindenekelőtt a lumbális csigolyák esetében – akadályozhatja a maximális csonttömeg elérését. Az élet késői szakaszában bekövetkező osteoporosis megelőzésének fontos összetevője a gyermekkorban, ill. serdülőkorban lehetséges maximális csonttömeg elérése. Ezt szem előtt tartva, a megfelelő D-vitamin bevitel érdekében megfontolandónak tartják a D-vitamin pótló készítmények adását vagy az élelmiszerek D-vitaminos dúsítását.

Ezekben az országokban azt javasolják, hogy célszerű lenne a teljes gyermeklakosságot D-vitamin pótló kezelésben részesíteni. A Finnországban jelenleg hatályos ajánlások 3 éves korig 10 µg/nap, 3-60 éves korig 5 µg/nap, 60 év felett 10 µg/nap D-vitamin bevitelét javasolják. Bár a vizsgálat résztvevői a téli hónapokban 10 mg/nap, (400 NE) D-vitamint kaptak, egy részükön továbbra is perzisztált a D-vitamin hiány. Ebből kiindulva a harmadik télen már 20 µg-ra (800 NE) növelték a D-vitamin napi adagját. Ezzel a módszerrel valószínűleg enyhíthető a időskori osteoporosis kialakulása.

Az évszak és a földrajzi szélesség is kihat a csípőtáji törés gyakoriságára. Egy másik vizsgálat megállapítása szerint a D-vitamin szint földrajzi szélességtől és évszaktól függő ingadozása magyarázatot adhat a Svédország különböző régióiban regisztrált csípőtáji törések gyakoriságának jelentős – akár kétszeres – szórására.

A Malmö-i Egyetemi Kórházban az ötvenéves vagy idősebb lakosokról 1987–1996 között gyűjtött népszámlálási adatait, kórházi dokumentációit és halálozási statisztikáit tekintették át. Megállapították, hogy a férfilakosságban 12 millió évnél megfigyelési idő alatt 36 800, míg a nőlakosságban 14 millió éves megfigyelés során 98 000 csípőtáji törés következik be. Az életkor, a szekularizáció, a népesség-sűrűség (városi-vidéki életforma),

évszaki ingadozás és a földrajzi szélesség befolyását is tanulmányozták. A földrajzi szélesség befolyása rendkívül szignifikáns mértékű volt – 10°-kal északabbra a férfilakosságban 46%-kal, a nőlakosságban 27%-kal nagyobb volt a csípőtáji törés kockázata. Az évszaki ingadozás is számottevő volt. A július 15-től december 15-ig terjedő időszakban a férfilakosságban 34%-os, a nőlakosságban 25%-os volt a kockázatnövekedés. Bár az évszak és a földrajzi szélesség hatásának kóreléttani mechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy a D-vitamin háztartás közvetítésével érvényesül. Más kutatók is kimutatták a csontsűrűség évszaki ingadozását és az is bizonyos, hogy a D-vitamin a BMD befolyásolásával hat.

A napfény szerepe a BMD évszaki ingadozásában. Az évszaki ingadozás mértéke oly jelentős, hogy akár a táplálkozási tényezők, ill. a fizikai aktivitás hatásait értékelő prospektív vizsgálatok eredményeit is torzíthatja. Svédországban. 2805 sorállományú (18,3 év átlagéletkorú) újonc csontsűrűségét mérték közel 2 éven keresztül. A BMD-t DEXA-val mérték évente kétszer, ősszel (szeptembertől decemberig) és tavasszal (januártól júniusig).

Az összes mérési eredményt összevontan értékelve, a BMD ősszel szignifikánsan nagyobb volt a tavaszinál. Az abszolút különbség 8,5%-os volt. Ez a különbség a vizsgálat 2 évét külön-külön értékelve is fennmaradt: az első évben 8,5%, a másodikban 6,8% volt (mindkettő statisztikailag szignifikáns). A csontok vastagságát vagy a fizikai aktivitás intenzitását tekintve, továbbá a testtömeg, életkor és kalcium-bevitel tekintetében nem volt különbség.

Feltételezik, hogy ezt a különbséget a szérumban D-vitamin szintjének éves ingadozása okozza. Bizonyos északi szélesség felett a szérumban D-vitamin szintje éves ingadozást mutat; a téli hónapokban – minden bizonnyal a kevés napfény miatt – alacsony. A D-vitamin szint évszaki ingadozása eredményezheti a BMD szezonális ingadozását.

A munkacsoport most prospektív vizsgálatot készít elő, melynek során 2 éven keresztül ismételt mérés a BMD értékét, valamint a szérumban D3-vitamin, parathormon és a csontreszorpció tükröző markerek szérumszintjeit. Minderre a Svédországban, 12000 katonakorú férfi részvételével zajló MILOS (Military Osteoporosis Study) vizsgálat részeként kerül sor.

A D-VITAMIN KEZELÉS ÉRRENDSZERI HATÁSA

A hormonhatást is kifejtő D-vitamin a csontozat kalciumfelvételét szabályozza, hiánya azonban a verőerek meszesedésével is összefügg. A D-vitamin a csontozat kalcium-anyagcseréjének fontos szabályozó tényezője, melynek működése a szív-érrendszerre is kihathatnak. Több vizsgálat során mutattak ki összefüggést a D-vitamin egyes metabolitjainak alacsony vérszintje, valamint a fokozott coronaria-meszesedés és az infarctus kockázata között. Az osteoporoticus nőknek az ép csontozatúakénál nagyobb az esélye a szív-érrendszeri szövődmény okozta halálra. Azt is kimutatták, hogy a nők ezen

csoportjában magasabb az artériafal kalciumtartalma, mint a nem-osteoporoticus kontrollcsoportban.

Elképzelhető, hogy az atherosclerosis és az osteoporosis társulása csupán véletlen egybeesés, ám bizonyos adatok ez ellen szólnak. Lehetséges, hogy a csontok kalciumtartalmának csökkenését előidéző hormonális mechanizmusok valamiképpen szerepet játszanak a kalcium atheroscleroticus plakkokban észlelhető felhalmozódásában. Elképzelhető, hogy a csontból hiányzó kalcium az atheroscleroticus plakkokban rakódik le.

Egy vizsgálat sorozatban vak feltételek között végzett értékelés szerint az átlagosan 11,3 év gondozási idő alatt 448 résztvevő halt meg koszorúér-betegségben. A vitaminpótló készítményeket (D-vitamin, vagy D-vitamint tartalmazó multivitamin készítmény és folsav, B₆, valamint B₁₂-vitamin kombinált és rendszeres szedése) nők körében 37%-kal alacsonyabb volt a koszorúér-betegség okozta halálozás. A kalciumpótlás lehetséges hatását is figyelembe vették, és azt találták, hogy, az észlelt hatást nem okozhatta a kalcium..

Egy új keletű vizsgálat megállapítása szerint a D-vitamint szedő nők csoportjában 31%-kal alacsonyabb a koszorúér-betegség okozta halálozás kockázata, mint D-vitamint nem szedők körében. A hormonként és vitaminként is ható D-vitamin a csontok kalcium-felvételét szabályozza. Mindazonáltal, a kutatók feltételezése szerint D-vitamin hiányban kalcium rakódhat le a verőerek falába.

A D-vitamin vélt, cardiovascularis rizikót csökkentő hatását különféle zavaró tényezők befolyása is előidézhetheti. Többek között a multivitamin készítmények egyes összetevői, a vitaminok homocystein szintet befolyásoló hatásai.

A csontból kiáramló kalcium az érfali plakkokba rakódhat le. Több vizsgálat mutatott ki összefüggést a D-vitamin bizonyos típusainak alacsony szérumszintje és a koszorúér-meszesedés, illetve myocardialis infarctus fokozott kockázata között. A szerzők a nyolcvanas évek nagyszabású kohorsz-vizsgálatának, a 9704 (a vizsgálat kezdetekor 65 évesnél idősebb) nőn elvégzett SOF (Study of Osteoporotic Fractures) adatait használták fel. A SOF vizsgálatvezetői, az elsők között számoltak be arról, hogy osteoporosisban szenvedő nőknél nagyobb a szív-érrendszeri betegség okozta halálozás kockázata, illetve ezeknek a betegeknek az artériáiban nagyobb a lerakódott kalcium mennyisége, mint az osteoporosisban nem szenvedő nők esetében.

Lehetséges, hogy csupán véletlen az atherosclerosis és az osteoporosis egybeesése, azonban egyes adatok szerint nem csupán erről van szó. Elképzelhető, hogy a csontokban kalciumvesztést előidéző hormonális folyamatok valamiképpen elősegítik a kalcium lerakódását az atheroscleroticus plakkokba.

A D-vitaminnak tulajdonítható hatás. Egy vizsgálat adatai szerint átlagosan 11,3 éves megfigyelés ideje alatt 448 nő halt meg koszorúér-betegségben – a terápiás besorolást nem ismerő, független értékelés alapján. A már a vizsgálat kezdetekor rendszeresen vitamint szedő nők

cardiovascularis mortalitása 37%-kal alacsonyabb volt. Úgy tűnt, hogy a vitaminszedés és a mortalitás csökkenése közötti összefüggést nem befolyásolták a jelentősebb cardiovascularis rizikófaktorok, a kalciumpótló készítmények szedése, a nők saját egészségi állapotukról alkotott szubjektív véleménye és egészségfüggő magatartása. A kalciumpótlás mértékét figyelembe vevő korrekció és ezen alapuló csoportosítás eredményei is amellet szólnak, hogy a megfigyelt hatást nem okozhatta kalcium.

A D-VITAMIN ÉS KALCIUM PÓTLÁS MEGÓVHATJA A HANYATLOTT ÁLTALÁNOS ÁLLAPOTÚ IDŐSKORÚAKAT AZ ELESÉSTŐL

Kimutatták, hogy D-vitamin és kalcium adásával csökkenthető a megromlott általános állapotú időskorúak elesésének a gyakorisága. Ez népegészségügyi jelentőségű, hiszen a lakosság nyolcvan éves vagy idősebb korcsoportjában az elesés a csonttörés fő oka – ez az eredmény amellet szól, hogy ennek kockázata mérsékelhető. A Svájcban elvégzett vizsgálatban 122 idős (átlagosan 85 (63–99) éves, geriátriai ápoló otthonban élő nő vett részt. A vizsgálat résztvevői 1200 mg kalciumot és 800 NE D-vitamint kaptak naponta. Tizenkét heti kezelés után a kombinált (kalcium + D-vitaminnal) kezelésben részesül-

ő csoportban jelentősen lecsökkent az elesések száma a csupán kalciumot szedő csoportban észlelthez képest. A potenciális zavaró tényezők hatását kiküszöbölő korrekció után 49%-osnak bizonyult az elesések számának csökkenése. Nem csupán az elesések száma csökkent, hanem az ismétlődő eleséseké is.

Feltételezik, hogy a D-vitamin az izomgyengeség enyhítésével gátolja az elesést – ezt az izometriás kontrakció erősségének és a kéz szorítóerejének mérésével alá is támasztották. A D-vitamin és kalcium kombinációjával kezelt nők mozgásszervi működései szignifikánsan javultak a kalcium monoteráziában részesülőkhöz képest. A terápiás hatás lehetséges mechanizmusaként azt is feltételezik, hogy az izomszövetben található D-vitamin receptorok aktiválása növeli a gyors rángású izomrostok számát és vastagságát.

A szerzők 65 éves kor felett mindenki számára – férfiaknak és nőknek egyaránt – javasolt a kalcium + D-vitamin pótlás. A legfontosabb azonban az elesés veszélyének leginkább kitett aggok (>80 éves korcsoport) kezelése. Ez a beavatkozás egyszerű, olcsó, a betegek is jól tolerálják, ugyanakkor meggyőző a terápiás hatása. Sajnálatos, hogy ennek ellenére nem alkalmazzák kiterjedten, sőt a rendelkezésre álló amerikai és európai adatok lesújtóak. Egy felmérés például kimutatta, hogy a csípőtáji törést elszenvedett, fokozottan veszélyeztetett nők csupán 5%-a részesül D-vitamin és kalcium-pótló kezelésben.

TUDOMÁNYOS PÁLYÁZAT

A „*Csont-izületi Betegségek Korai Felismeréséért*” Alapítvány
2003-ban is meghirdeti tudományos pályázatát

MUSCULO-SKELETALIS KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKA

címmel.

A pályamunkákat maximum 30 000 karakter terjedelemben az Osteologiai Közlemények cikkformátumában kérjük beküldeni az Alapítvány Kuratóriumának címére (Uzsoki utcai Kórház Röntgen Osztály Budapest, Uzsoki u. 29. 1145).

Beküldési határidő: 2003. december 15.

A nyertes pályamunkákat az alapítvány díjazza.

A nyertes pályamunkákat az *Osteologiai Közleményekben* publikáljuk.