

D-vitamin-szint mérése hazai gyulladásos bélbetegekben

Lőrinczy Katalin dr.¹ ■ Lakatos Péter László dr.² ■ Tóth Miklós dr.¹
Salamon Ágnes dr.³ ■ Nemes Adrienn dr.³ ■ Csontos Ágnes Anna dr.¹
Fekete Bálint oh.¹ ■ Terjék Orsolya oh.¹ ■ Herszényi László dr.¹
Juhász Márk dr.¹ ■ Tulassay Zsolt dr.¹ ■ Miheller Pál dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,

²I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Szekszárd

Bevezetés: A D-vitamin nemcsak a kalciumháztartásban játszik fontos szerepet, hanem immunológiai és sejtnyagcserét befolyásoló hatásokkal is bír. Gyulladásos bélbetegekben gyakrabban fordul elő D-vitamin-hiány, erről azonban hazai adat nem áll rendelkezésre. *Célkitűzés:* A szerzők gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek D-vitamin-szintjének felmérését tűzték ki célul. *Módszer:* 169 betegben az alapbetegség aktivitását, a csontanyagcserére vonatkozó laboratóriumi paramétereket és a D-vitamin szérum szintjét határozták meg. *Eredmények:* A betegek átlag-D-vitamin-szérum szintje $22,7 \pm 10,6$ ng/ml volt. A betegek 20%-ában volt megfelelő a D-vitamin-ellátottság (>30 ng/ml), 52%-uknál D-vitamin-hiány (15–30 ng/ml), 28%-ánál pedig súlyos (<15 ng/ml) D-hipovitaminózis volt igazolható. Nem volt korreláció sem a klinikai aktivitási indexek (parciális Mayo-score: $-0,143$; Crohn-betegség-aktivitási index: $-0,253$), sem a laboratóriumi gyulladásos paraméterek (C-reaktív fehérje: $r = 0,008$; süllyedés: $r = 0,012$) és a D-vitamin-szint között. *Következtetések:* Gyulladásos bélbetegek D-vitamin-ellátottsága nem megfelelő. Bár a klinikai aktivitás és a D-vitamin-szint között nem találtak összefüggést, ajánlott a D-vitamin-szérum-szint ellenőrzése, és szükség esetén pótlása. Orv. Hetil., 2013, 154(46), 1821–1828.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, D-vitamin, Crohn-betegség, colitis ulcerosa

Vitamin D level in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases

Introduction: Vitamin D has an important role in the immune regulation. Vitamin D is essential for innate and adaptive immune systems and it plays a significant role in the formation of immune tolerance, as well. *Aim:* Vitamin D deficiency has been observed in patients with inflammatory bowel diseases in Western Europe, but there is no data available from Eastern Europe. *Method:* The study included 169 patients with inflammatory bowel disease. *Results:* The median vitamin D level was 22.7 ± 10.6 ng/ml. Only 20% of the patients had adequate vitamin D level (>30 ng/ml), 52% had vitamin D insufficiency (15–30 ng/ml), and 28% of them had severe vitamin D deficiency (<15 ng/ml). Vitamin D concentration failed to correlate with clinical activity indexes (partial Mayo score: $r = -0.143$; Crohn's disease activity index: $r = -0.253$) and with inflammatory parameters (C-reactive protein: $r = 0.008$; erythrocyte sedimentation rate: $r = 0.012$). *Conclusions:* Since vitamin D deficiency can be frequently observed in Hungarian patients with inflammatory bowel disease, its level should be tested in these patients.

Keywords: inflammatory bowel diseases, vitamin D, Crohn's disease, ulcerative colitis

Lőrinczy, K., Lakatos, P. L., Tóth, M., Salamon, Á., Nemes, A., Csontos, Á. A., Fekete, B., Terjék, O., Herszényi, L., Juhász, M., Tulassay, Zs., Miheller, P. (2013). [Vitamin D level in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases]. Orv. Hetil., 154(46), 1821–1828.

(Beérkezett: 2013. szeptember 17.; elfogadva: 2013. október 10.)

Rövidítések

BMD = csontsűrűség; BMI = testtömegindex; bsALP = csontspecifikus alkalikus foszfatáz; Ca = kalcium; CD = Crohn-betegség; CDAI = Crohn-betegség-aktivitási index; IBD = gyulladós bélbetegség; IFN = interferon; IL = interleukin; NF- κ B = nukleáris faktor kappa-B; NOD2/CARD15/IBD1 = nukleotid oligomerizációs domén; Ob = osteoblast; Oc = osteoclast; OC = osteocalcin; PTH = parathormon; Th = helper T-sejt; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa; UC = colitis ulcerosa; VDR = D-vitamin-receptor; WHO = World Health Organization

D-vitamin nagyjából 500 millió éve megtalálható az egysejtű növényi planktonokban [1]. Könnyen beláthatjuk, hogy a planktonokban a D-vitamin nem a csontanyagcseré szempontjából volt fontos. Ennek ellenére a D-vitamin és a kalcium- (Ca-) alapú vázrendszer kialakulása a törzsféjlődés kulcsfontosságú lépése volt a szárazföld meghódításához.

A D-vitamin legnagyobb részét (95%-át) a bőrben napfény (UV B) hatására fotolitikus átalakulással képződő kolekalciferol adja. A metabolikusan aktív hormon (kalcitriol, 1,25(OH)-D-vitamin) képződéséhez két hidroxiláció szükséges. Az első a májban, a második főként a vese proximális tubulusában megy végbe. A második hidroxiláció nemcsak a vesében, hanem más szervekben is megtörténhet (prosztata, placenta, vastagbél, tüdő, bizonyos immun- és daganatos sejtek). Az így keletkezett aktív 1,25(OH)-D-vitamin főleg autokrin és parakrin módon hat [2]. Az aktív forma felelős a vitamin endokrin hatásaiért, amelyek közül a legismertebb a Ca-homeosztázisra és a csontanyagcserére gyakorolt hatása. Emellett számos élettani hatása van, például a pancreas béta-sejtjeiben növeli az inzulin kiáramlást [3], a renintermelés csökkentésén keresztül csökkenti a vérnyomást, megelőzi a szívizom fibroticus átalakulását [4]. Az aktív 1,25(OH)-D-vitamin a sejtmagban kötődik a D-vitamin-receptorhoz (VDR). A VDR más receptorokkal heterodimert alkotva és a D-vitamin-érzékeny fehérjékhez kötődve módosítja bizonyos gének – Ca-kötő fehérje, epithelialis Ca-csatorna, 25(OH)D-24-hidroxiláz, alkalikus foszfatáz, prosztataspecifikus antigén és parathormon (PTH) gén – átíródását [5]. Szerepének sokrétűségét jellemzi, hogy több mint 2000 gén működését szabályozza [6].

A D-vitamin hatása a Ca és csontanyagcserére igen összetett. Elsősorban a szérumszintet növeli. A vesében történő hidroxiláció után endokrin szabályozóként fokozza a Ca és foszfát felszívódását a bélből és a veséből. Az osteoclastogenesis és osteoclast-aktivitás serkentésével fokozza a csontlebontást. Emellett növeli a csontokba az ásványi anyagok beépülését és a csontmátrixfehérjék termelését. Gátolja az osteoblastok apoptózisát és az adipogenezist, ami végeredményben az osteoblastok mennyiségének növekedésével jár. Gátolja a PTH képződését. Így összességében serkenti a csontképzést. D-vitamin-kezelés esetén a csont ásványianyag-tartalma

nem nő számottevően, de a törések száma mégis nagymértékben redukálódik [7]. Ezt a csontminőségben bekövetkező változás és az esések számának csökkentése okozza [8], ami a kezeléssel járó izomerő-fokozódásnak köszönhető [9].

A D-vitamin több ponton csökkenti a tumor képződését és terjedését befolyásoló gének kifejeződését. A sejtciklust a szaporodás irányából a differenciálódás felé tolja el [2, 10]. Számos tanulmányban igazolódott a kapcsolat az alacsony D-vitamin-szint és különböző szervek (prosztata, tüdő és a colon) rákos megbetegedései között [11, 12].

Optimális szérumszintje szükséges a normális immunfunkcióhoz, és jelentős szerepe van a saját antigénnel szembeni tolerancia kialakulásában és megtartásában. Serkenti a makrofágok antibakteriális és tumorelles aktivitását [13], fokozza az intracelluláris kórokozók eliminációját (tuberkulózis, influenza és a felső légúti rendszert érintő vírusinfekciók). Növeli a regulatorikus T-sejtek számát és javítja funkciójukat. A D-vitamin csökkenti a DC-sejtek differenciálódását és antigén-prezentáló képességét, így csökkenti a Th1-es és 17-es sejtek számát és citokintermelését, amelyek közül a legfontosabbak az IL-2, IFN- γ és TNF- α [14]. Serkenti a tolerancia kialakulásához elengedhetetlen sejt felszíni molekulák kifejeződését [15] és a Th2-es típusú antiinflammatorikus citokinek (IL-4, -5, -13) termelődését. Összességében a veleszületett immunválaszt serkenti, a szerzett immunválaszt pedig gátolja, a Th1-es típusú reakció irányából a 2-es típusú reakció felé tolja el az immunválaszt. D-vitamin-hiányban nő az autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága [16]. Több vizsgálat igazolta szerepét sclerosis multiplex, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, 1-es típusú diabetes mellitus és gyulladós bélbetegség (IBD) kialakulásában [17, 18].

Gyulladós bélbetegség kapcsán a D-vitamin fent említett hatásai közül a legfontosabb az immunrendszerre, sejtszaporodásra és csontanyagcserére kifejtett hatás. Az aktív D-vitamin jelentősen növeli bizonyos idegent felismerő receptorgén átíródását és fehérjetermékének előállítását a monocytákban és epithelsejtekben. A D-vitamin colitis ulcerosában (UC) és Crohn-betegségben (CD) serkenti a katelicidin termelődését, ami ugyancsak egy antibakteriális fehérje és fontos szerepet játszik az intracelluláris kórokozók eliminálásában [19]. A katelicidin kiválasztása UC-ben megnövekedett a gyulladt területeken – ellentétben azokkal a nyálkahártyarészekkel, amelyet a betegség nem érint. Koncentrációja nem változik CD-betegek mintáiban, ami a nyálkahártya-védelem károsodására utal [20]. A D-vitamin hiánya súlyosbította, pótlása pedig kevesebb mint két hét alatt javította a gyulladós tüneteket IL-10 knock-out, vagyis a CD-t legjobban reprezentáló egérmodellben [17, 21, 22]. A VDR az egészséges bélnyálkahártyasejtek 58,8%-án megtalálható, ezzel ellentétben UC-betegek nyálkahártyasejtjeiben a kifejeződés mér-

téke csökkent (3,4%). Azokban, akikben dysplasia vagy carcinoma is kialakult, a VDR-expresszió már csak 0,6%. Hosszabb ideje fennálló betegség esetén is alacsonyabb a VDR kifejeződése [23]. Gyulladásos bélbeteggekben gyakrabban fordul elő D-vitamin-hiány [24, 25, 26], erről azonban hazai adat nem áll rendelkezésre. Célunk az volt, hogy multicentrikus vizsgálat keretein belül hazai IBD-centrumokban gondozott betegekben felmérjük a betegek D-vitamin-ellátottságát.

Módszer

Vizsgálatunkba három hazai centrumban gondozott, összesen 169 IBD-beteget vontunk be. A betegeket a járóbeteg-szakrendelésen, a megjelenés sorrendjében vontuk be a vizsgálatba. A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottságok korábban elfogadták, a betegek a vizsgálatokba írásban beleegyeztek. A diagnózisok alapjait minden esetben újra áttekintettük. Mindkét betegség típusban figyelembe vettük a klinikai képet, az endoszkópos és radiológiai eltéréseket, valamint a szövettani diagnózist. A diagnózis felállítása megfelelt a Lennard-Jones-kritériumoknak [27], a betegség klasszifikációja pedig a montreali beosztásnak [28].

Kérdőív segítségével felmértük a betegek D-vitamin-anyagcsere szempontjából fontos, illetve az alapbetegség kezelésére vonatkozó anamnézisének. A felszívódási zavar mértékét a Malnutrition Universal Screening Tool segítségével becsültük meg [29]. A csontsűrűség meghatározását kettős röntgensugár-abszorpciometriás módszerrel végeztük. A Z-score értékét az egészséges kontrollokhöz nemre és életkorra korrigált eltérés standard deviációjának (SD) többszöröseként adtuk meg. A T-score értékét az egészséges kontrollokhöz viszonyítva, nemre korrigált SD-értékekben adtuk meg. A WHO-nak megfelelően osteopeniásnak definiáltuk a -1 és $-2,5$ közé eső T-score-ral rendelkező és osteoporosisosnak a $-2,5$ -nél kisebb T-score-ú betegeket, egészségesnek tekintettük a -1 -nél nagyobb T-score-ú egyéneket.

A kumulatív szteroiddózis számításakor a betegség-lefolyás alatti szteroidindukciós kezelések átlagos és az utolsó három évben történt indukciós kezelések pontos számát vettük alapul. Precíz kórtörténeti adatok esetén a dokumentáció alapján a kalkulált értékkel, hiányos adatok esetén az irányelveknek megfelelő indukciós és leépítési sémával (0,75 mg/ttkg prednisolonnal egyenértékű szteroidadaggal kezdve és 5 mg/hét csökkentéssel) számoltunk. A fizikai aktivitást a betegek bevallása alapján négyosztatú skálán határoztuk meg inaktívtól a sportolóiig (0–3).

A csontanyagcsere eltéréseinek vizsgálatára a betegek véréből a laboratóriumi rutinvizsgálaton kívül Ca, (PTH) és pajzsmirigy-stimuláló hormon vizsgálatát végeztük el. A betegek szérumból Roche elektrokemilumineszcens immunassay technikával mértük a 25-OH-D-vitamint. D-vitamin-hiányosnak tekintettük a beteget, ha a 25-OH-D-vitamin szérumszintje nem volt na-

gyobb, mint 15 ng/mL, 15–30 ng/mL között elégtelen D-vitamin-szintnek, 30 ng/mL felett normálisnak tekintettük. Az adatok statisztikai elemzése az SPSS 17,00 programmal készült. Egy- és kétmintás t-próba és Pearson-féle korrelációs számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag \pm SD formában adtuk meg.

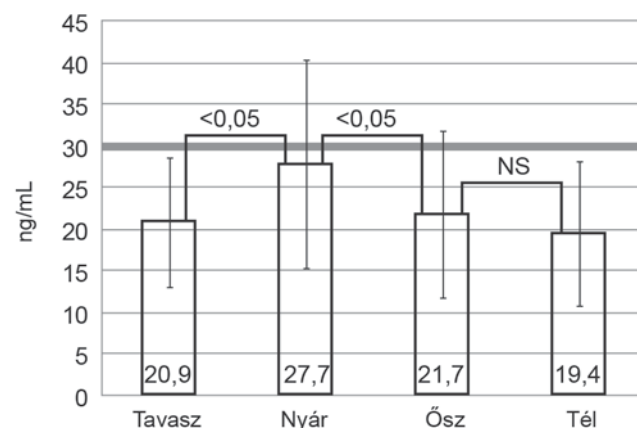
Eredmények

A vizsgálatunkba 128 CD- és 41 UC-beteget vontunk be, közülük 84 volt nő és 85 férfi. A bevont betegek átlagéletkora $35,8\pm 12,0$ év volt, közülük 64 (25,2%) volt 40 év feletti. A menopausán átesett nők száma 9 (5,3%) volt.

A betegség kezdetétől eltelt idő átlagosan $8,3\pm 7,0$ év volt, amelyből a klinikai adatok alapján átlagosan $23,4\pm 27,7$ hónapon át volt a betegség aktív szakaszban. A betegek átlagos BMI-értéke $23,0\pm 4,8$ kg/m² volt.

A betegek átlag-D-vitamin-szintje $22,74\pm 10,61$ ng/mL volt. A betegek 20%-ában volt megfelelő a D-vitamin-ellátottság (>30 ng/ml), 52%-ánál enyhe D-vitamin-hiány (15 – 30 ng/ml), 28%-ánál súlyos (<15 ng/ml) D-hipovitaminózis volt diagnosztizálható. A nyári hónapokban szignifikánsan magasabb volt a betegek D-vitamin-szintje, mint ősszel vagy télen (1. ábra). Nem volt korreláció sem a klinikai aktivitási indexek (parciális Mayo-score: $-0,143$; Crohn-betegség-aktivitási index: $-0,253$), sem a laboratóriumi gyulladásos paraméterek (C-reaktív fehérje: $0,008$; süllyedés: $0,012$) és a D-vitamin-szint között.

Ugyan nem volt szignifikáns különbség a férfiak és nők D-vitamin-szintje között (férfiak: $21,1\pm 8,0$ ng/ml, nők: $20,8\pm 11,3$ ng/ml, NS), de nőkben nagyobb arányban fordult elő a D-vitamin súlyosabb hiánya (nők: 17% és férfiak: 3%). A korcsoportok között nem volt szignifikáns eltérés (<30 év: $21,9\pm 8,1$ ng/ml, 30 – 39 év: $24,9\pm 12,0$ ng/ml, 40 – 49 év: $20,3\pm 11,7$ ng/ml, 50 – 59 év: $21,6\pm 11,0$ ng/ml, >60 év: $21,0\pm 11,3$ ng/ml; NS). Szintén nem volt különbség a CD- és UC-betegek szérumban 25-OH-D-vitamin-szintjei között (CD: $23,65\pm$



1. ábra | D-vitamin-szint IBD-betegekben évszakonként

11,19 ng/ml, UC: 19,89±7,66 ng/ml, NS). Crohn-betegeket a betegség természete és kiterjedése szerint további csoportokra osztva sem volt eltérés (betegség-természet szerint: luminális: 23,09±11,01 ng/ml, szűkületes: 17,5±9,34 ng/ml, penetráló: 23,69±11,24 ng/ml, perianális: 22,08±10,77 ng/ml, NS; kiterjedés: terminális ileum: 23,94±7,99 ng/ml, colon: 23,79±8,62 ng/ml, ileocolon: 22,23±12,67 ng/ml, NS). Colitis ulcerosás betegekben ehhez hasonlóan nem volt különbség (distalis: 19,27±6,68 ng/ml, bal oldali: 19,6±6,54 ng/ml, kiterjedt: 18,93±8,49 ng/ml).

Három hónapot meghaladó szteroidkezelésben a betegek 64%-a, egy éven túl tartó szteroidkezelésben pedig 18%-uk részesült. Nem volt különbség a három hónapig szteroidkezelésben már részesült és nem részesült betegek szérumb-D-vitamin-szintjei között (22,80±8,47 ng/ml vs. 22,17±10,76 ng/ml, NS). A betegek életükben összesen átlagosan 9624±17076 mg prednison dózisnak megfelelő szisztémás szteroidot kaptak. A kumulatív szteroiddózis nem függött össze a D-vitamin-ellátottsággal ($r = -0,082$). A betegek 43%-a átesett bélreszekción. Nem volt különbség a műtéten átesett és a nem műtött betegek szérumb-D-vitamin-szintjében (22,63±12,33 ng/ml vs. 22,65±9,25 ng/ml). A betegek átlagos Ca-fogyasztása 1144,8±558,8 mg/nap volt. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján becsült felszívódási zavar a betegek 55%-ánál nem volt vagy csak enyhe mértékű volt, 31%-uknál közepes, 13%-uknál pedig súlyos volt.

A lumbalis csigolya T-score-értéke alapján a betegek 35%-a osteopeniás, 13%-a osteoporosisos volt. A femurnyakon számított T-score szerint a betegek 34%-a volt osteopeniás, viszont csak 4%-uk volt osteoporosisos. A radiuson csak 16%-ban találtunk osteopeniát és 5%-ban osteoporosist. A számított átlagos T-score-érték a lumbalis gerincen szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott, mint a femur T-score-értéke ($-1,069±1,173$ g/cm² vs. $-0,749±1,127$ g/cm², $p < 0,05$). Nem volt különbség az osteoporosisos, osteopeniás vagy a normális csontdenzitású betegek D-vitamin-szintjei között (19,47±8,95 vs. 24,10±10,61 vs. 22,84±10,65, NS). A csontsűrűségértékek és a D-vitamin-szint sem mutatott összefüggést (lumbalis gerinc: $r = -0,085$, combnyak: $-0,049$). Csonttörést a betegek 30%-a szenvedett el, 6%-uk többször is. Leggyakrabban a végtagok sérültek. Ugyan alacsonyabb volt a törést elszenvedett betegekben a D-vitamin-szérumszint a törést nem szenvedett betegekhez képest, de ez nem volt szignifikáns (21,37±9,91 ng/ml vs. 23,14±10,60 ng/ml, NS).

Megbeszélés

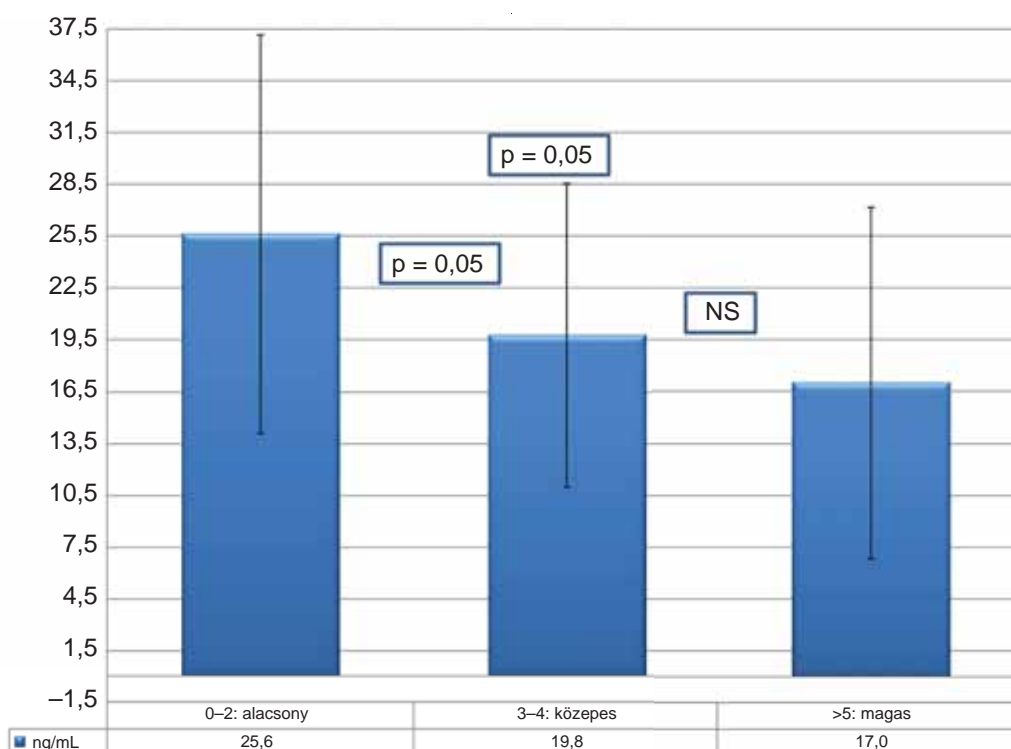
Számos autoimmun és daganatos megbetegedés kapcsán megfigyelték, hogy az északi területeken gyakrabban fordulnak elő, mint délebbre. Ennek magyarázatául többször felmerült már a napsütéses órák eltérő száma és a D-vitamin-ellátottság közötti különbség. Ez az epi-

demiológiai adat megfigyelhető IBD-vel kapcsolatban is. Az IBD még mindig gyakrabban fordul elő Észak-, mint Dél-Európában [30]. Emellett a betegség gyakrabban kezdődik és aktiválódik az őszi-téli [31, 32] hónapokban, más autoimmun kórképekhez, például a sclerosis multiplexhez hasonlóan.

Az enyhe fokú D-vitamin-hiány civilizációs betegségnek tekinthető, a legtöbb vizsgálat szerint a D-vitamin-koncentráció IBD-ben szenvedő betegekben is csökkent [33, 34]. D-vitamin-hiány gyakrabban alakul ki IBD-ben (főleg CD-ben), mint az átlagnépességben. Csökkent D-vitamin-szintet mutattak ki a CD-betegek 22–70%-ában, illetve súlyos D-vitamin-hiányt mértek a betegek 8–45%-ában – függően a D-vitamin-hiány definíciójától (D-vitamin-hiány: 10–15 ng/mL, elégtelen bevitel: 16–30 ng/mL) [24, 25, 26]. Mivel azonban a korábbi tanulmányok idején a D-vitamin-szint alacsonyabb értékei voltak irányadóak (például 10 ng/mL, illetve 20 ng/mL), ezért a D-vitamin-hiányos betegek száma a mai definíciókat alkalmazva még nagyobb. Egyes felmérésekben colitis ulcerosában az átlagos szérumb-D-vitamin-koncentráció az élettani tartományban volt, más vizsgálatokban pedig a CD-hez hasonlóan alacsonyabb értékeket mértek [35, 36]. D-vitamin-hiány az UC-betegek 15–45%-át érintheti [26, 37].

Eredményeink szerint IBD-ben szenvedő betegek 80%-ában nem megfelelő a D-vitamin-ellátottság (< 30 ng/mL). A hiányállapot fennállása nem függött a betegek korától vagy nemétől. A D-vitamin-hiányállapot súlyosabb a kevesebb napsütéses órával jellemezhető hónapokban. Vizsgálatunkban nem volt különbség a CD-ben és az UC-ben mért átlagos D-vitamin-koncentrációk között. Mindkét idült gyulladásos bélbetegségben azonos mértékű volt a D-vitamin-hiányos állapot, ami arra utal, hogy a CD-ben sokkal gyakoribb felszívódási zavarnak nincs jelentős szerepe a hiányállapot kialakulásában. Ugyanakkor, ha a Malnutrition Universal Screening Tool alapján számított felszívódási zavar szerint osztottuk csoportokra a betegeket, a nagyobb kockázatú csoportokban alacsonyabb volt a D-vitamin-szint (2. ábra). A nemzetközi irodalomban az ilyen típusú összehasonlítások eredményei ellentmondásosak. Az adatok egyes esetekben CD-ben alacsonyabb D-vitamin-szintet igazoltak, mint UC-ben [26], más felmérésekben – a saját vizsgálatunkhoz hasonlóan – nem volt különbség [36].

A D-vitamin-szint egészséges populációban arányos a BMD-vel [38]. Gyulladásos bélbetegségekben ez az összefüggés nem egyértelmű [39]. Vizsgálatunkban nem tudtunk összefüggést kimutatni a szérumb-D-vitamin-koncentráció és a combnyakon, illetve a csigolyákon mérhető BMD-értékek között. Ez az adat egybevág azzal a megfigyeléssel, amely szerint a Ca- és D-vitamin-pótlás nem javítja egyértelműen a csontsűrűséget IBD-ben. *Vogelsang és mtsai* [40] semmiféle javulást nem tudtak igazolni a csontdenzitás tekintetében az 1000 E/nap D-vitamin-pótlásban egy évig részesülő betegekben, bár a kontrollcsoportban mérhető csont-



2. ábra | D-vitamin-szint-különbség a kalkulált felszívódási zavarnak megfelelően

vesztés következett be ez idő alatt. A vizsgálat eredménye alapján tehát az állítható, hogy a D-vitamin- és Ca-szupplementáció a csontdenzitást nem javítja, de fenntartja. *Bernstein és mtsai* [41] szintén a Ca- és D-vitamin (1000 mg plusz 250 E) szupplementáció előnyeit vizsgálták 17 kortikoszteroidfüggő IBD-betegben, és ennek a stratégiának a hatékonyságát vetették össze placebokezeltek adataival. A kortikoszteroiddal kezelt betegekben az egyéves szupplementáció statisztikailag szignifikánsan javította a denzitásértékeket.

Tajika és mtsai megfigyelései szerint CD-betegekben a D-vitamin-koncentráció fordítottan arányos a betegség diagnózisától eltelt idővel és a betegség aktivitási mérőszámával (CDAI) [25]. Tanulmányunkban sem a betegség kezdete óta eltelt idővel ($r = -0,04$), sem az aktív betegségben eltöltött hónapokkal ($r = -0,14$) nem találtunk összefüggést. Ugyan vizsgálatunkban a D-vitamin-koncentráció és a CDAI, illetve a Mayo-score, valamint a gyulladásos markerek között nem volt korreláció, a munkacsoportunk által korábban végzett egyik vizsgálat szerint a D-vitamin aktív formája rövid távon előnyösebb a csontanyagcsere és gyulladással összefüggő paraméterek tekintetében a hagyományos D-vitaminhoz képest. Ez a különbség valószínűleg az aktív D-vitamin fokozottabb immunológiai hatása miatt alakulhatott ki [42].

Számos tényező vezethet D-vitamin-hiányhoz IBD-betegekben. Felmerül a felszívódási zavar kóros szerepe, amelyet a betegség aktivitása és a reszekciós műtétek súlyosbíthatnak. Egyes adatok szerint CD-ben a reszekció méretével arányosan csökken a D-vitamin felszívódása

[43]. Vizsgálatunkban a korábban reszekciós műtéten átesett betegek (a betegek 43%-a) esetében nem tért el az átlagos D-vitamin-koncentráció a nem műtött betegek D-vitamin-szintjéhez képest. A Malnutrition Universal Screening Tool alapján a betegek 55%-ának nem vagy csak enyhe, 31%-ának közepes és csak 13%-ának volt súlyos a becsült felszívódási zavara. Betegeink D-vitamin-szintje alacsonyabb volt nagyobb felszívódási zavarra utaló paraméterek mellett. Betegeink 17%-a sovány volt, két beteg BMI-je pedig nem érte el a 16 kg/m²-t. A zsírszövet mennyisége az aktív és inaktív időszakokban extrém mértékben különbözhet. Mivel a D-vitamin nagy része raktározódik a zsírszövetben, ezért a kezelés kapcsán erre természetesen tekintettel kell lenni.

A normális D-vitamin-ellátottság tekintetében ellentmondásosak az adatok. Ez abból adódik, hogy a D-vitamin különböző hatásai eltérő szérumszintekhez köthetőek. Figyelembe véve a nemzetközi és a hazai adatokat, D-vitamin-hiányról beszélhetünk 20 ng/ml-nél alacsonyabb koncentráció, elégtelen D-vitamin-szintről 21–29 ng/ml, illetve megfelelő 25(OH)-D-vitamin-koncentrációról >30 ng/ml felett, bár a preferált érték 40–60 ng/ml. Ez utóbbi elvárás oka, hogy több tanulmányban magasabb értékek voltak képesek a PTH-értéket csökkenteni [44, 45]. Túladagolásról 80–100 ng/mL 25(OH)-D-vitamin-szint felett beszélünk.

A nemzetközi és magyar ajánlások [46, 47, 48] meghatároznak bizonyos kockázati tényezőket (1. táblázat), amelyek fennállása esetén rutinszerűen javasolják a D-vitamin-szint meghatározását, így IBD-ben több tényező alapján is (autoimmun és felszívódási zavarral

1. táblázat | Kockázati tényezők, amelyek esetén javasolt a D-vitamin-szint mérése

Magyar Konszenzus Konferencia	Amerikai Endokrin Társaság
Csontanyagcsere-zavarok (angolkór, osteomalacia, osteoporosis)	Csontanyagcsere-zavarok (angolkór, osteomalacia, osteoporosis)
Szekunder hyperparathyreosisban	Hyperparathyreosis
Felszívódási zavarokkal járó betegségek	Felszívódási zavarokkal járó betegségek (cisztás fibrosis, IBD, coeliakia)
Krónikus májbetegségekben	Krónikus májbetegségekben
Krónikus vesebetegségekben	Krónikus vesebetegségekben
Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén (antifungicid/ketoconazol/glükokortikoid, antiretrovírus, anti-AIDS, cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)	Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén (antifungicid/ketoconazol/glükokortikoid, antiretrovírus, anti-AIDS, cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)
Gravidáknál és szoptató anyáknál	Gravidáknál és szoptató anyáknál
Időseknél többszörös elesés esetén	Időseknél többszörös elesés esetén
Túlsúlyos egyéneknél	Túlsúlyos egyéneknél (BMI>30 kg/m ²)
Hypertóniában	
Krónikus szívelégtelenségben	
Emlő- és colontumorosokban	
Újszülötteknél	
(ha AP>500 U/L, illetve kilencéves korig >1000 U/L)	
Életmódjuk vagy betegségük miatt napsugárzást tartósan nem kapó egyéneknél	
	Afroamerikaiak és hispán populáció esetében Granulomatosis megbetegedésekben

$$\text{D-vitamin-pótlás (IU)} = 75 \text{ nmol/l-mért érték (nmol/l)} \times (40-80 \text{ IU}) \times 60$$

3. ábra | A szükséges D-vitamin-pótlás számítása

járó betegség, glükokortikoidterápia) javasolt. Tekintettel arra, hogy a magyar ajánlás az IBD-ben szenvedők D-vitamin-pótlási stratégiájára nem tér ki, az általános-ságban megfogalmazott alapelveket tekinthetjük érvényesnek. D-vitamin-hiány esetén meg kell határozni a szükséges pótlás mennyiségét a 3. ábrán bemutatott képlet szerint. Az így kapott napi mennyiséget két hónapon keresztül naponta kell pótolni. Hosszú felezési idejének köszönhetően az adag négy-hat naponta összevonva is adható (terhesek kivételével). Amennyiben a beteg túlsúlyos, felszívódási zavara van vagy D-vitamin-szint csökkenésével járó kezelésben (kortikoszteroid, antiepileptikum) részesül, a D-vitamin dózisát emelni kell két-háromszorosára [46].

Magyarországon a D-vitamin pótlása D-vitamin-hiány szempontjából fokozott kockázatú egyéneknél egész évben, egészségesekben téli-kora tavaszi időszakban javasolt. A gyulladásos bélbetegség a fokozott kockázatú csoportba tartoznak, nincs azonban arra ajánlás, hogy ezekben a betegekben a fent említett időszakban emelni kellene-e a dózist. Tehát felnőttek esetén a napi 1500–2000 NE D-vitamin pótlása javasolt, amelyet heti egy-

széri összevont dózisban vagy naponta alkalmazva is pótolhatunk [46, 48].

Következtetések

A D-vitamin-ellátottság az egész világon fontos közegészségügyi kérdés. Autoimmun kórképekben alkalmazott megelőző D-vitamin-kezelés csökkenti a tüneteket és a relapsusok arányát. A D-vitamin nemcsak a csontanyagcsere-re van jó hatással, hanem az autoimmun folyamatokat és a vastagbél-daganat kialakulását is gátolja. Ezért gyulladásos bélbetegség gondozásakor a D-vitamin-szint mérése és amennyiben szükséges, pótlása fontos része a kezelésnek.

Irodalom

- [1] Holick, M. F.: Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.*, 2003, 88, 296–307.
- [2] Liu, M., Lee, M. H., Cohen, M., et al.: Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D₃ leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev.*, 1996, 10, 142–153.

- [3] Christakos, S., Friedlander, E. J., Frandsen, B. R., et al.: Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D-dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology*, 1979, 104, 1495–1503.
- [4] Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 229–238.
- [5] Favus, M. J. (ed.): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. Washington, D. C.: American Society for Bone and Mineral Research. 15:567.
- [6] Nagpal, S., Na, S., Rathmachalam, R.: Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.*, 2005, 26, 662–687.
- [7] Shikari, M., Kushida, K., Yamazaki, K., et al.: Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D₃ on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr. J.*, 1996, 43, 211–220.
- [8] Broe, K. E., Chen, T. C., Weinberg, J., et al.: 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, 234–239.
- [9] Dukas, L., Schacht, E., Runge, M., et al.: Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittel-Forschung*, 2010, 60, 519–525.
- [10] Li, P., Li, C., Zhao, X., et al.: p27^{Kip1} stabilization and G₁ arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 25260–25267.
- [11] Zittermann, A.: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.*, 2003, 89, 552–572.
- [12] Garland, C. F., Comstock, G. W., Garland, F. C., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*, 1989, 334, 1176–1178.
- [13] Mathieu, C., Adorini, L.: The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med.*, 2002, 8, 174–179.
- [14] Lemire, J. M., Adams, J. S.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the passive transfer of cellular immunity by a myelin basic protein-specific T cell clone. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 171–177.
- [15] Chang, C. C., Ciubotariu, R., Manavalan, J. S., et al.: Tolerization of dendritic cells by T_H cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat. Immunol.*, 2002, 3, 237–243.
- [16] Holick, M. F.: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79, 362–371.
- [17] Cantorna, M. T., Munsick, C., Bemis, C., et al.: 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J. Nutr.*, 2000, 130, 2648–2652.
- [18] Cantorna, M. T., Hayes, C. E., DeLuca, H. F.: 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J. Nutr.*, 1998, 128, 68–72.
- [19] Yuk, J. M., Shin, D. M., Lee, H. M., et al.: Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, 6, 231–243.
- [20] Schaubert, J., Rieger, D., Weiler, F., et al.: Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 18, 615–621.
- [21] Kühn, R., Löbner, J., Rennick, D., et al.: Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 1993, 75, 263–274.
- [22] MacDonald, T. T.: Gastrointestinal inflammation. Inflammatory bowel disease in knockout mice. *Curr. Biol.*, 1994, 4, 261–263.
- [23] Wada, K., Tanaka, H., Maeda, K., et al.: Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncol. Rep.*, 2009, 22, 1021–1025.
- [24] Sifflideen, J. S., Siminowski, K., Steinhart, H., et al.: The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003, 17, 473–478.
- [25] Tajika, M., Matsuura, A., Nakamura, T., et al.: Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J. Gastroenterol.*, 2004, 39, 527–533.
- [26] Jahnsen, J., Falch, J. A., Mowinckel, P., et al.: Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, 37, 192–199.
- [27] Lennard-Jones, J. E.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989, 170(Suppl), 2–6.
- [28] Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., et al.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006, 55, 749–753.
- [29] Godfrey, K.: Implementation of the Malnutrition Universal Screening Tool. *Nurs. Times*, 2004, 100, 61.
- [30] Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., et al.: Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 1996, 39, 690–697.
- [31] Zeng, L., Anderson, F. H.: Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1996, 31, 79–82.
- [32] Moum, B., Aadland, E., Ekbo, A., et al.: Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut*, 1996, 38, 376–378.
- [33] O'Sullivan, M., O'Morain, C.: Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 20, 561–573.
- [34] Cabré, E., Gassull, M. A.: Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2003, 6, 569–576.
- [35] Abitbol, V., Roux, C., Guillemant, S., et al.: Bone assessment in patients with ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Br. J. Surg.*, 1997, 84, 1551–1554.
- [36] Ardizzone, S., Bollani, S., Bettica, P., et al.: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Intern. Med.*, 2000, 247, 63–70.
- [37] Silvennoinen, J.: Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J. Intern. Med.*, 1996, 239, 131–137.
- [38] Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., et al.: Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am. J. Med.*, 2004, 116, 634–639.
- [39] Pappa, H. M., Gordon, C. M., Saslowsky, T. M., et al.: Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 2006, 118, 1950–1961.
- [40] Vogelsang, H., Ferenci, P., Resch, H., et al.: Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 7, 609–614.
- [41] Bernstein, C. N., Seeger, L. L., Anton, P. A., et al.: A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 777–786.
- [42] Miheller, P., Muzes, G., Hritz, I., et al.: Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 1656–1662.
- [43] Leichtmann, G. A., Bengoa, J. M., Bolt, M. J., et al.: Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in

- patients with both Crohn's disease and intestinal resection. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54, 548–552.
- [44] *Thomas, M. K., Lloyd-Jones, D. M., Thadhani, R. I., et al.*: Hypovitaminosis D in medical inpatients. N. Engl. J. Med., 1998, 338, 777–783.
- [45] *Holick, M. F.*: Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med., 2007, 357, 266–281.
- [46] *Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., et al.*: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, 96, 1911–1930.
- [47] *Hwang, C., Ross, V., Mahadevan, U.*: Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. Inflamm. Bowel Dis., 2012, 18, 1961–1981.
- [48] *Takács, I., Benkő, I., Toldy, E., et al.*: Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.]. Orv. Hetil., 2012, 153 (Suppl.) 5–26. [Hungarian]

(Miheller Pál dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: miheller.pal@med.semmelweis-univ.hu)



Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet

A Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet pályázatot hirdet:
anaeszteziológia-intenzív terápia szakorvos
vagy **szakorvosjelölt** munkakör betöltésére.

Az alkalmazás a KAIBO-n történik.

Pályázati feltételek:

- **általános orvos doktori diploma,**
- **szakvizsga** (előnyt jelent),
- érvényes **működési nyilvántartási igazolvány** megléte,
- bérezés és lakás megbeszélés szerint.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- szakmai önéletrajzot,
- valamennyi iskolai végzettséget és szakvizsgát igazoló okmány fénymásolatát.

A pályázatokat Dr. Fűtő László főigazgató részére kérjük benyújtani.

Cím:

Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
3300 Eger, Széchenyi u. 27–29.

A Pályázatok benyújtási határideje: **folyamatos.**

Felvilágosítás a meghirdetett orvosi állással kapcsolatban az alábbi telefonszámon kérhető:
06-36/411-444/2213-as mellék.