

# A D-vitamin és a COPD exacerbációja

DR. VASKÓ ATTILA, DR. BITTNER NÓRA

**A COPD igen elterjedt betegség a világon jelentős mortalitással. A halálozás elsősorban a betegek akut állapotrosszabbodásával függ össze, melyet javarészt légúti infekciók provokálhatnak. Számos tanulmány vizsgálta a COPD akut exacerbációja és a D-vitamin-hiány, illetve D-vitamin-szupplementáció összefüggéseit, de az eredmények nem mindig egybehangoznak.**

**A** COPD világszerte gyakori megbetegedés, mintegy 170 millióan szenvednek benne, Magyarországon közel 200 000 beteget tartanak nyilván. Az emiatt bekövetkezett halálozás 2015-ben világszerte kb. 3,2 millió volt. Nagy problémát jelent, hogy a kórkép aluldiagnosztizált, a betegek gyakran csak későn kerülnek az egészségügy látóterébe.

A COPD progresszív betegség, mely romló tüdőfunkcióval és terhelhetőséggel, exacerbációkkal és extrapulmonális komorbiditásokkal (osteoporosis, infekciók, kardiovaszkuláris betegségek) jár. A COPD-s beteg életminősége és a halálozás elsősorban a betegek akut állapotrosszabbodásával és annak gyakoriságával függ össze, melyet javarészt légúti infekciók provokálhatnak.

A D-vitamin és származékai számos fontos élettani funkció mellett elengedhetetlenek az immunrendszer megfelelő működéséhez is annak regulátoraként. A D-vitamin normális szinten tartása csökkentheti a légúti fertőzések kialakulását, így a COPD akut exacerbációinak kockázata is csökkenhet. Emellett a D-vitamin egyéb módokon is befolyásolhatja a COPD lefolyását.

Többet vizsgálták már a COPD akut exacerbációja és a D-vitamin-hiány, illetve

D-vitamin-szupplementáció összefüggéseit, de az eddigi eredmények alapján még további kutatásokra van szükség.

## A D-VITAMIN HATÁSAI AZ EMBERI SZERVEZETBEN

A D-vitamin szteránvázas vegyület, mely kulcsszerepet játszik szervezetünk működésében. Két fontos formája a D<sub>3</sub>-vitamin (kolekalciferol) és a D<sub>2</sub>-vitamin (ergokalciferol). A zsírban oldódó D-vitamin forrása lehet a táplálkozással bevitt forma, vagy szervezetünk is előállíthatja UVB fény segítségével koleszterinből. A bőrben történő vitaminszintézis és a táplálékkal felvett mennyiség együttesen kell hogy biztosítsa a megfelelő D-vitamin-szintet.<sup>1</sup> Mivel a modern ember egyre kevesebbet tartózkodik szabad levegőn, a kevés napfényen töltött idő miatt világszerte előfordul D-vitamin-hiány, Magyarországon az érintettek aránya elérheti a 70%-ot.

A D-vitamin-státusz meghatározásakor a 25-hidroxi-D<sub>3</sub> szintjét mérjük az aktív 1,25-dihidroxi forma helyett. D-vitamin-deficiencia esetén 25 nmol/l alatti 25-hidroxi-D<sub>3</sub>-szint mérhető, D-vitamin-inszufficiencia esetén 25 és 50 nmol/l közötti érték, míg 50 nmol/l felett ez normálisnak tekinthető,<sup>2</sup> de ettől eltérő határértékeket is találni.<sup>3</sup>



**DR. VASKÓ ATTILA**

Tüdőgyógyász és aneszteziológus szakorvos; Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika

**DR. BITTNER NÓRA**

PhD, klinikaigazgató főorvos; Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika

A D-vitamin egyik fő feladata a kalcium és a foszfor homeosztázisának fenntartása, segíti a Ca<sup>2+</sup> ionok bélből való felszívódását. Ha ez a vitaminhiány miatt elmarad, úgy

magas parathormonszint alakul ki, és ez a csontok Ca-vesztéséhez vezet.

Emellett a D-vitamin-hiány szerepet játszik a daganatos betegségek kialakulásában. Megfigyelték, hogy bizonyos rosszindulatú daganatok száma a napsütéses területeken kevesebb.<sup>3</sup> A 25-hidroxi-D<sub>3</sub>-szint 32 ng/ml alatt tumorprognózis szempontjából nem megfelelő.<sup>4</sup> Tumorprotektív hatása kimutatható számos rosszindulatú daganat esetén (pl. colorectalis rák, emlőcarcinoma, prosztata tumor, tüdőrák, pajzsmirigydaganat stb.).

Szívelégtelenségben a D-vitamin-hiány közvetlenül hozzájárul annak kialakulásához, illetve súlyosbodásához. Emellett szerepe van a magas vérnyomás létrejöttében, és fokozza az érlelmeszesedés kockázatát is.<sup>3</sup>

A D-vitamin a veleszületett és a szerzett immunválasz fontos regulátora, alacsony szintje patológiai faktorként jelenik meg az autoimmun betegségek kialakulásánál is. Pótlása immunregulatorikus hatása miatt az autoimmun betegségek kiegészítő kezelésében jótékony hatású, profilaxisként alkalmazva pedig csökkentheti az autoimmun betegségek kialakulásának rizikóját. A fertőzésekkel szembeni védekező immunválaszt több ponton is fokozza, növeli a monociták kemotaktikus aktivitását és fagocitáló kapacitását, fokozza az intracelluláris kórokozók elölését, növeli a savifoszfataz-aktivitást és az oxidatív burstöt, emellett az antimikrobás hatású peptidok, defenzinek és a katelicidin termelését, melyek lényegében endogén antibiotikumok.<sup>3,5</sup>

Magzati, csecsemő- és kisgyermekori D-vitamin-hiányban az 1-es típusú diabetes mellitus kockázata jelentősen fokozódik, ezzel szemben felnőttkorban a D-vitamin hiánya növeli a 2-es típusú diabetes rizikóját. A D-vitamin-hiány és az obezitás közötti összefüggést valószínűleg a zsírszövet mennyiségének növekedése magyarázza.<sup>3,5</sup>

A D-vitamin-hiány fejlődéstani, immunológiai-gyulladásos és degeneratív idegrendszeri betegségekben is kockázati tényező.<sup>3</sup>

A D-vitamin-hiány a nemzőképességet nagy valószínűséggel előnytelenül befolyásolja, terhességben a D-vitamin-hiány kockázata nagy. Policisztás ovarium szindrómában fontos teendő a D-vitamin-szint normalizálása. Menopauzát követően a D-vitamin pótlása a csontok egészsége és az emlőtumor kockázatának csökkentése miatt is fontos.<sup>3</sup>

### A D-VITAMIN HATÁSAI PULMONÁLIS BETEGSÉGEKBE

A D-vitamin-hiány és a D-vitamin-pótlás a cisztás fibrosis, az asthma bronchiale és a COPD kapcsán is számos vizsgálatban célkeresztbe került,<sup>5,6,7,8</sup> összefüggést találtak a vitaminhiány és e betegségek megléte között. Sőt, néhány kutatásban azt is bemutatták, hogy a terhesség alatti alacsony vitaminszint kapcsolatban van a gyermekkori asztma, illetve allergia megjelenésével.<sup>9</sup> Bár nagy variabilitás tapasztalható, a vizsgálatok alapján COPD-s betegek körében a D-vitamin-hiány gyakorisága 31 és 71% között mozog.<sup>2</sup> Demonstrálható volt emellett a vitaminhiány és a rossz légzésfunkciós paraméterek közötti összefüggés is.<sup>8</sup> Fentebb már említettük a D-vitamin hatását az immunrendszer működésére, a légúti infekciók kialakulására, így a tuberculosisban betöltött szerepe is terítékre került.<sup>10</sup>

### A D-VITAMIN ÉS A COPD

Az a feltevés, hogy a COPD és a D-vitamin-hiány összefügghet egymással, számos tanulmányban vizsgálat tárgyát képezte. Egy 2015-ben megjelent kutatásban 40 egészséges és 80, a COPD különböző stádiumaiban lévő beteg 25-hidroxi-D<sub>3</sub>-szintjét mérték, és azt találták, hogy az egészségesekhez képest a COPD-s betegek vitaminszintje szignifikánsan alacso-

nyabb volt, annál inkább, minél súlyosabb volt a COPD.<sup>11</sup> Ezt más tanulmányban is kimutatták.<sup>12</sup> Egy másik, 2015-ös vizsgálatban azt találták, hogy 25-hidroxi-D<sub>3</sub>-szupplementációval megelőzhető volt a mérsékelt és a súlyos akut COPD-exacerbáció abban a betegcsoportban, ahol a kiindulási vitaminszint 50 nmol/l alatt volt.<sup>13</sup> Egy 2019-es metaanalízisben a 25 nmol/l alatti kiindulási D-vitaminszintű COPD-s betegek mérsékelt és súlyos exacerbációinak csökkent kockázatát észlelték D-vitamin-pótlás mellett, magasabb kiindulási D-vitamin-szint mellett azonban nem.<sup>14</sup> Ezzel szemben egy másik, frissített metaanalízisben azt találták, hogy a szérumban D-vitamint-szintje fordítottan arányos a COPD kockázatával, annak súlyosságával és az exacerbációval, de a D-vitamin-hiány nem állt összefüggésben magával az exacerbációval.<sup>15</sup>

Egy 2015-ös vizsgálatban a COPD-s betegek gyakori D-hypovitaminosisát (83%) mutatták ki, mely rizikófaktorként jelentkezik a hosszabb kórházi tartózkodás tekintetében. A D-vitamin-státusz nem befolyásolta a COPD-exacerbációt és annak súlyosságát, viszont összefüggést mutatott az életminőséggel és a légzésfunkciós paraméterekkel, az alacsonyabb vitaminszint rosszabb légzésfunkciós paraméterekkel járt. Emellett nem találtak összefüggést a hypovitaminosis és a komorbiditások (hypertonia, diabetes mellitus, metabolikus szindróma) között.<sup>2</sup> Egy másik tanulmány szerint az alacsony D-vitamin-szint rontja a légzésfunkciós paramétereket, a 25-hidroxi-D<sub>3</sub> és a D-vitamin-kötő fehérje (vitamin D binding protein, VDBP) szintje viszont nem prediktív marker a COPD progresszióját tekintve.<sup>16</sup>

Egy 2013-as közleményben azt vizsgálták, vajon COPD-s betegeknél a D-vitamin-szint normalizálása javítja-e a fizikai teljesítőképességet, de nem találtak pozitív hatást, bár tény, hogy csak 6 hétig tartott

a D-vitamin-pótlás.<sup>17</sup> Egy másik vizsgálatban idős betegek terhelhetőségét mérték fel COPD-ben, és az eredmények alapján D-vitamin-pótlás mellett a 6 perces járás teszt eredménye szignifikánsan javult, viszont a nehézlégzés nem, FEV<sub>1</sub>-javulás pedig csak azon betegeknél volt észlelhető, akiknek a kiindulási 25-hidroxi-D<sub>3</sub>-szintje 10 és 30 ng/ml között volt.<sup>18</sup> Ez az eredmény azért is fontos, mert COPD-s betegeknél a fizikai aktivitás és terhelhetőség fontos prediktora a túlélésnek.

### LEHETSÉGES HATÁSMECHANIZMUSOK

Összességében elmondható, hogy az a patogenetikai folyamat, hogy hogyan befolyásolja a D-vitamin a COPD-t, máig nem tisztázott. A COPD számos komorbiditással jár együtt, emellett gyakran megfigyelhető malnutrició, izomgyengeség és osteoporosis. Ez utóbbiak kialakulásában a D-vitamin-hiány is szerepet játszhat; valószínűleg közvetett hatások révén fejti ki káros hatását.

Felállítható több hipotézis az eddigiek alapján arról, hogy szerteágazó módokon befolyásolhatja a D-vitamin-hiány a COPD-t és komorbiditásait is.<sup>11,17</sup>

1. A D-vitamin-hiány közvetlenül hat a légzésfunkcióra a hypovitaminosis következtében kialakuló thoracalis csigolyatörések okozta tüdőkapacitás-csökkenés által.<sup>19</sup> Az osteoporosis talaján kialakult kyphosis okozta bordamozgási korlátozottság és a légzőizomzat nem megfelelő működése a légzésfunkciós paraméterek romlásához vezet.

2. A D-vitamin-hiány következtében romlik az immunrendszer működése, a légúti flóra változása gyulladást provokálhat. A légúti gyulladások okozta exacerbációk a légzésfunkció további romlásához vezetnek. A D-vitamin pótlásával az immunrendszer működése helyreállítható, illetve olyan endogén antibiotikumok termelődnek, melyek képesek eradikálni a fertőzést kiváltó kórokozókat.

3. A D-vitamin a hatását az extracelluláris mátrixra nemcsak a csontokban fejti ki, hanem a tüdőben is. Kimutatták a D-vitamin autokrin szerepét az extracelluláris mátrix turnoverében és növekedési faktor hatását a metalloproteázokra.<sup>20</sup> A mátrix-metalloproteáz-9 (MMP9) megnövekedett szintje volt kimutatható COPD-betegek köpetéből,<sup>21</sup> ez összefügghet a betegséggel. A D-vitamin emellett visszafogja a keratinociták TNF-alfa-hatásra fokozódó MMP9-termelését.<sup>22</sup> Ennek elmaradása a tüdő-parenchyma károsodásához vezet.

4. COPD-ben a vázizomzat gyengesége több okra is visszavezethető, az általános kondíciócsökkenés mellett a szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz is jelen van. Az életkor előrehaladtával egyébként is csökken a vázizomzat D-vitamin-receptor-expressziója. Még mindig kevéssé ismertek azok a mechanizmusok, hogy hogyan modulálja az izomfunkciót a D-vitamin, de egy vizsgálatban kimutatták, hogy stroke után D-vitamin-pótlás mellett a II-es típusú izomrostok száma és tömege is növekedett.<sup>23</sup> A vázizmokon D-vitamin-kötő receptorok találhatóak, ha a vitamin kapcsolódik ide, feszültségfüggő Ca-csatornát aktivál, mely végső soron az intracelluláris Ca-szint befolyásolásával javítja az izomkontrakciót.<sup>24</sup>

5. A COPD-s betegek között sok az idős korú személy, akiknél már csökkent a fizikai aktivitás, emiatt keveset vannak szabad levegőn, így csökkent a D-vitamin-termelésük a már egyébként is atrófiás bőrben. Gyakran nem megfelelő a táplálkozásuk, ami szintén D-vitamin-hiányhoz vezet.

A fentiek alapján továbbra is felmerül a kérdés, hogy a D-vitamin-hiány hozzájárul a tüdőbetegségek, illetve a COPD etiológiájához, vagy a meglévő tüdőbetegségnek, az amiatt alkalmazott kezelésnek egyszerű manifesztációja. Valószínűsíthető, hogy a D-vitamin befolyásolja a COPD-s beteg életminőségét, légzésfunkcióját, az exacerbációk gyakoriságát és így a COPD

lefolysását, valamint a komorbiditásokat (pl. hipertonia, diabetes mellitus, metabolikus szindróma).

### ÖSSZEZEGÉS

Bár rengeteg kutatás fellelhető már, mely a D-vitamin szerepét vizsgálja az emberi szervezetben, és ezek között bőséggel található a D-vitamin tüdőbetegekre, COPD-sekre kifejtett hatásait felmérő tanulmány is, összességében elmondható, hogy a kép még nem tiszta. Az eredmények sokszor ellentmondásosak vagy túl általánosak, a vizsgált betegszám időnként kicsi, vagy metodikai problémák is felmerülnek. A logika és az alap kutatási eredmények azonban arra utalnak, hogy jó felé tapogatózunk, még ha nem is feltétlenül közvetlen az összefüggés a vitaminhiány és a COPD között.



#### Levelezési cím:

atty1976@freemail.hu



#### Irodalom:

1. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004;134(6):1299–1302
2. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Plos One* 2015;10(6):e0129080
3. Takács I, Benkő I, Toldy E, et al. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetil* 2012;153:5–26
4. Vashi PG, Trukova K, Lammersfeld CA, et al. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr J* 2010;9:60
5. James DF, Ruth EG, Vin T. Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Amer Soc Nutr Adv Nutr* 2011;2:244–253
6. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, et al. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:374–381
7. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765–771
8. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65:215–220

- 9.** Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875–882
- 10.** Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000;355:618–621
- 11.** Ghoneim AH, et al. Association of vitamin D status in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian J Chest Dis Tuberc* 2015;64: 805–812
- 12.** Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65(3):215–220
- 13.** Martineau AR, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDICO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:120–130
- 14.** Jolliffe DA, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337–345
- 15.** Min Z, Ting W, Chengdi W, et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Intern J COPD* 2016;11:2597–2607
- 16.** Persson LJP, Aanerud M, et al. Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Longitudinal Outcomes in COPD. *Plos One* 2015;10(3):e0121622
- 17.** Bjerk SM, et al. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial. *International Journal of COPD* 8: 97–104, 2013.
- 18.** Mehmaz AG, et al. High Dose Vitamin D3 Improves Exercise Tolerance in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Gerontol Geriat Res* 2013;2:3
- 19.** Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009;20:989–998
- 20.** Boyan BD, Wong KL, Fang M, et al. 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:467–472
- 21.** Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, et al. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* 2005;99:703–710
- 22.** Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNF $\alpha$  in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* 2010;222: 729–737
- 23.** Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187–192
- 24.** Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611–615