

D-vitamin-pótlás COPD-ben: hazai kérdőíves vizsgálat

DR. FEKETE MÓNIKA, DR. FAZEKAS-PONGOR VINCE, NÉMETH ANNA NOÉMI, SZÖLLŐSI GERGŐ, DR. VARGA JÁNOS TAMÁS

Háttér. A krónikus obstruktív tüdőbetegség progrediáló betegség, mely romló tüdőfunkcióval, exacerbációkkal és extrapulmonális komorbiditásokkal jár. A halálozás akut állapotrosszabbodásokkal függ össze, melyeket légúti infekciók provokálhatnak, ennek egyik oka lehet a D-vitamin-hiány.

Célkitűzés. Vizsgálatunk célja rendszeres D-vitamin-pótlásban részesülő COPD-s betegek azonosítása és összefüggés keresése a betegség súlyosságával, a betegek életminősége, társbetegségei, fizikai aktivitása és az exacerbációk száma között.

Módszer. Kérdőívünket az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Légzésrehabilitációs Osztályán, 2019. január 1. és 2020. január 1. között 400, 40 év feletti COPD-s beteg töltötte ki. Életminőség mérésére a betegség-specifikus Szent György Légzési Kérdőívet alkalmaztuk, a légzésfunkciós és antropometriai adatokat az egészségügyi elektronikus nyilvántartási rendszerből nyertük.

Eredmények. A betegek medián életkora 66 (interkvartilis terjedelem: 60–73) év volt, nemi megoszlásukat tekintve 47,5% férfi és 52,5% nő. D-vitamint a betegek 27,0%-a (n=108) szed rendszeresen, elsősorban kezelőorvosa javaslatára, a javasolt napi dózisban (2000–3000 NE/nap). Esetükben jobb életminőséget detektáltunk (64,6 [52,4–72,7] vs. 71,2 [56,2–88,6]; $p=0,046$), kevesebb társbetegségük volt (pl. pszichiátriai betegségek: 9 [8,3%] vs. 40 (13,7%); $p=0,15$), magasabb volt az első másodpercben mért erőltetett kilégzési térfogat (FEV₁, ref%): 47 (36–61) vs. 44 (30–56); $p=0,048$;

alacsonyabb az előző évi exacerbációk száma (1 [0–3] vs. 2 [1–4]; $p=0,016$), és alacsonyabb a C-reaktív protein (CRP) értéke: 5,3 (1,9–13,5) vs. 6,6 (1,9–20,2); $p=0,050$.

Következtetés. Eredményeink arra utalnak, hogy a D-vitamin szupplementációja összefüggésben lehet az életminőséggel és az exacerbációk számával COPD-ben. A D-vitamin normál szinten tartása csökkentheti a légúti fertőzések kialakulását, elengedhetetlen az immunrendszer megfelelő működéséhez. Vizsgálatunk szerint a betegek D-vitamin-bevétele nem kielégítő, eredményeink alapján szeretnénk felhívni a figyelmet a D-vitamin-szupplementáció fontosságára.

A D-vitamin a szteroid hormonok családjába tartozó vitamin, aktív hormon, amely zsírban oldódik és hővel szemben ellenálló. A napfény ultraibolya (UV) komponensének hatására az emberi szervezetben, a bőrben is képződik 7-dehidro-koleszterinből, amely a bélben szintetizálódik koleszterinből.¹ A növények ergoszterinéből ugyancsak az UV sugárzás hatására jön létre D-vitamin.² Képzése az életkorral jelentősen csökken, a fiatalok bőrében a D-vitamin-szintézis kb. kétszer olyan intenzív, mint az idősekében.³ A D-vitamin-képződést és a D-vitamin-hiányt számos külső és belső tényező befolyásolja, pl. a bőr színe, a kor, a fényvédő krémek használata, a ruházatkodási, életviteli szokások és egyéb rizikófaktorok (1. táblázat).⁴ A hiány kialakulásának legfőbb oka az UV-B sugárzás hiánya;



DR. FEKETE MÓNIKA

Egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

lényeges hogy alapvetően a fényexpozíció mértéke, és nem az ideje határozza meg a bőrben termelt D-vitamin mennyiségét. A D-vitamin-hiány jelentős népegészségügyi probléma, a világ népességének kb. felét érinti.⁵ Magyarországon az érintettek aránya elérheti a 70%-ot, D-vitamin-szupplementáció nélkül a tél levegője csaknem a teljes felnőtt lakosság D-vitamin-hiányossá válik, nemritkán súlyos fokban.^{4,6,7}

A D-vitamin legfőbb szerepe, hogy elősegíti a kalcium és a foszfor felszívódását, és közvetlenül befolyásolja a csontképződést. Szabályozza a sejtek növekedését, befolyásolja az immunfunkciókat, a sejtmagban különböző génekhez kapcsolódva befolyá-

01. TÁBLÁZAT

A D-vitamin-hiány kockázati tényezői

KEVÉS UV-B SUGÁRZÁS	GYÓGYSZERHATÁS	KEVÉS BEVITEL	ÉLETTANI ÉS PATOLÓGIÁS ÁLLAPOTOK
Zárt téri életmód	Antikonvulzív szerek	Kevés vagy elégtelen pótlás	Várandósság, túlsúly
Öltözködési szokások	Rifampicin	Étrend alacsony D-vitamin-tartalma	Csecsemő korai elválasztása
Napkerülés, fényvédő krémek használata	Antiretroviralis terápia	Laktózintolerancia	Öregedés
Levegőszennyezés Téli hónapok	Glükokortikoidok	Szocioökonómiai státusz	Máj- és veseelégtelenség, felszívódási zavar

Forrás: A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai. Doktori értekezés. http://old.semmelweis.hu/wp-content/phd/phd_live/vedes/export/takacsneszaboboglarka.d.pdf

solja azok működését, ezen keresztül szabályozza a sejtek növekedését és differenciálódását, az immunfunkciókat, az endokrin működést, az inzulin és a renin termelését. Hiánya növeli számos krónikus betegség kialakulásának kockázatát, jelentős szerepet játszik a kórokozók szembeni védekezésében, a D-vitamin szintjének korrigálásával a légúti fertőzések száma csökken.⁸

A hazai gyakorlatban alkalmazni javasolt D-vitamin-dózisokat a 2012-es „Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében” című állásfoglalás alapján tízszeresére emelték a különböző életkorokban (2. táblázat).⁹ A D-vitamin-szint figyelembevételével a Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány (IOF) 2010-ben közzétett állásfoglalása időseknek 75–100 nmol/l D-vitamin-szérumszint elérése érdekében napi 20–25 µg (800–1000 NE), rizikócsoporthoz napi 50 µg (2000 NE) D-vitamin-bevitelt ajánl (3. táblázat).¹⁰ Lényeges, hogy a vitamin- és ásványianyag-kiegészítést egyénre szabottan szükséges alkalmazni. A D-vitamin-pótlásnál figyelembe kell venni az életkort, az egészségi állapotot, a gyógyszerkölcsonhatásokat, az évszakot, a szabadban töltött időt, a lakóhelyet, a táplálkozási tényezőket is.¹¹ Számos betegséget (rachitis, csonttrikulás, csontlágulás, csonttörés,

cukorbetegség, rosszindulatú daganatok, autoimmun, szív- és érrendszeri-, központi idegrendszer megbetegedések, fertőzések) hoztak kapcsolatba a D-vitamin-hiánnyal, és ezekben az állapotokban szükségessé válhat a D-vitamin-kiegészítés.¹²

A COPD-exacerbációkat elsősorban különböző fertőzések váltják ki. A D-vitamin-hiány COPD-ben fokozhatja a krónikus légúti és szisztémás gyulladást,¹³ mely különösen veszélyes azokban a súlyosabb esetekben, amelyekben alacsony a FEV₁-érték.¹⁴

Megjegyzendő, hogy a szérumszint alacsony 25-hidroxi-D-vitamin (25[OH]D) -szintje, amely mutatja a D-vitamin-státuszt, a súlyos COPD-s betegek 60–75%-ánál fordul elő.¹⁵ A 30–40 ng/ml feletti D-vitamin-szint csökkenti a COPD-exacerbációk kockázatát.^{13–15} A fokozott rizikónak kitett személyeknél a megfelelő 25(OH)D-szérumszint eléréséhez a megfelelő adagolást úgy kell meghatározni, hogy a beteg szérumból a D-vitamin-kiegészítés előtt és néhány hónappal utána 25(OH)D-vitamin-mérést kell

02. TÁBLÁZAT

D-vitamin-hiány megelőzésére javasolt D-vitamin-dózisok Magyarországon

KORCSOPORT	EGY NAPRA JAVASOLT DÓZIS	BIZTONSÁGOSAN BEVIHETŐ MENNYISÉG EGY NAPRA ESŐ FELSŐ HATÁRA
▶ Csecsemők	400–1000 NE	1000 NE
▶ Gyermekek (1–6 év)	600–1000 NE	2000 NE
▶ Gyermekek (6 év felett)	600–1000 NE	2000 NE
▶ Serdülők	800–1000 NE	4000 NE
▶ Felnttek	1500–2000 NE	4000 NE
▶ Elhízott felnttek	3000–4000 NE	4000 NE
▶ Várandós nők	1500–2000 NE	4000 NE

1 NE = 0,025 µg D₃-vitamin

Forrás: 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

végezni, és a hiány nagyságának megfelelő D-vitamin-pótlás szükségessége.¹⁶

Jelen kutatásunk célja azoknak a COPD-s betegeknek az azonosítása, akiknél szerepel a D-vitamin rendszeres szupplementációja, valamint összefüggés keresése és értékelése a betegség súlyossága, a légzésfunkció, a betegek életminősége, társbetegségei, fizikai aktivitása és az exacerbációk száma között.

MÓDSZER

Az adatgyűjtés önkéntes résztvevőkkel, anonim módon, önkitöltéses papír alapú kérdőívek segítségével történt 2019. január 1-je és 2020. január 1-je között az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Légzésrehabilitációs Osztályán fekvő betegek körében. A vizsgálatban négyszáz, 40 év feletti COPD-s beteg vett részt. A kérdőív kitöltése előtt a betegek részletes tájékoztatást kaptak a felmérés céljáról, idejéről, az anonim és összesített adatfeldolgozásról, a kutatás lényegéről. A vizsgálatot a Tudományos és Kutatásügyi Bizottság jóváhagyta (engedélyszám: TUKEB 44402-2/2018/EKU), a kutatás megfelel a Helsinki Deklarációban foglaltaknak. A kutatásban részt vevők nem részesültek anyagi vagy egyéb díjazásban, juttatásban.

Minden egyes betegnél megmértük a poszt-bronchodilatátor FEV₁ értékét, és a becsült értékek százalékában fejeztük ki. A betegeket a Global Initiative for Obstructive Lung Disease ajánlás alapján GOLD A–D stádiumokba soroltuk az aktuális és a jövőbeni kockázat paramétereire alapján, a spirometriás értékek, a tünetek és az exacerbációs ráta szerint.¹⁷ A COPD akut exacerbációjának kritériuma szerint ehhez a következő négy tünet közül legalább kettőnek kellett fennállnia (Anthonisen-kritériumok): (1) fokozódó mennyiségű, purulens köpetürítés; (2) a tüdőfunkció romlása, a légzési panaszok súlyosbodása; (3) a beteg lázas állapota; (4) leukocytosis, kezelés indikált.

Az életminőség mérésére a betegség-specifikus Szent György Légzési Kérdőív (SGRQ-C)¹⁸ magyar nyelvre validált változa-

tát használtuk, mely 40 kérdést tartalmaz. Az SGRQ-C az életminőséget befolyásoló tényezőket három kategóriába osztva vizsgálja: a tüneti, az aktivitási és a tüdőbetegség mindennapi életre gyakorolt hatását vizsgáló szegmensben. Az egyes válaszok súlyszámértéke alapján számolhatók a különböző dimenziók súlyszámai, valamint az ezek összegéből adódó összpontszám. Ennél a kérdőívnel a magasabb pontértékek rosszabb életminőséget jeleznek. A kérdőívet a beteg stabil állapotban az intézményben töltötte ki, koordinátor felügyelete mellett. A 6 perces séta (6MWD) alkalmával a betegeket arra kértük, hogy 6 percig sétáljanak a folyosón és ennek során detektáltuk a maximális sétatávolságot.¹⁹

A betegek tápláltsági állapotának vizsgálatakor a testsúly, a testmagasság műszeres felvételére került sor, a további adatok gyűjtése saját szerkesztésű kérdőívvel történt. A kérdőív rákérdezett a betegek nemére, életkorára, iskolai végzettségére, a dohányzási anamnézisére és a betegségük állapotára, az elmúlt év testsúlyingadozásaira, a betegek táplálkozására, testmozgására és tápszer-, valamint étrendkiegészítő-fogyasztási szokásaira.

03. TÁBLÁZAT

Az International Osteoporosis Foundation (IOF) állásfoglalása az ajánlott D-vitamin-bevitelről

CSOPORTOK

- ▶ Idősek, 75 nmol/l (30 ng/ml) szérumszint eléréséhez
- ▶ Megfelelő napsütésnek kitett egyének
- ▶ Elhízottak, csontritkulásban szenvedők, nem megfelelő napsütésnek kitett egyének (intézményben élők, ágyhoz kötöttek, krónikus betegek, rizikócsoportok), felszívódási zavarban szenvedők

AJÁNLOTT NAPI BEVITEL (µG/NAP)

- 20–25 (800–1000 NE)
- Kevesebb, mint 20 (800 NE)
- 50 (2000 NE)

Forrás: IOF comments on US Task Force recommendations regarding vitamin D and calcium supplementation. <https://www.iofbonehealth.org/iof-comments-us-task-force-recommendations-regarding-vitamin-d-and-calcium-supplementation>

Éhomi vérmintát gyűjtöttünk az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet központi laboratóriumában a szérumlipidprofilhoz (teljes koleszterin, trigliceridek, LDL- és HDL-koleszterin) és a szérumszintjének nagy érzékenységgel (hs), immunoassay módszerrel (AQT90 FLEX immunoassay analízátoron) történő meghatározásához.²⁰ A vérvételi vizsgálatot klinikailag stabil, lázmentes és légúti fertőzéstől mentes állapotban végeztük.

A leíró elemzésekhez STATA SE-10.0 (StataCorp, College Station, TX) programcsomagot használtunk. A minta eloszlását Shapiro–Wilk-teszttel ellenőriztük, a folytonos változók nem normál eloszlást mutattak, ezért mediánban és interkvartilis terjedelemben (IQR) adtuk meg a táblázatok adatait. Nem parametrikus próbát (Kruskal–Wallis-próba) alkalmaztunk a különböző csoportok összehasonlítására. A statisztikai tesztek 95%-os megbízhatósági tartomány mellett végeztük, a szignifikancia (*p*) határértéke 0,05 volt.

EREDMÉNYEK

A betegek medián életkora 66 (IQR: 60–73) év volt, a nemi megoszlás: 47,5% férfi és 52,5% nő. A medián BMI: 26,0 (IQR: 21,7–30,6)

kg/m², a medián FEV₁ (ref%): 46,0 (IQR: 38,1–55,3) volt. Az előzőleg (52,8%) és jelenleg is (42,0%) dohányzó (94,8%) betegek átlagosan 40 éven át 20 szál/nap cigarettát szívtak el. A betegek legmagasabb iskolai végzettsége 43%-ban általános iskola, 42%-ban középiskola/szakközépiskola és 15%-ban főiskola/egyetem volt. A D-vitamint fogyasztó (27,0%) betegek kétharmada középiskolai/szakközépiskolai végzettségű volt (n=71). A D-vitamint fogyasztó és nem fogyasztó COPD-s betegek tüdőfunkciójának és különböző antropometriai paramétereinek az összehasonlítását a 4. táblázat tartalmazza. A csoportosítás nem, kor, dohányzási előzmények, tápláltsági állapot (BMI), lipidprofil (teljes koleszterin, trigliceridek, LDL-, HDL-koleszterin) életminőség (SGRQ-C), 6 perces sétatávolság (6MWD), valamint az előző évi exacerbációk száma alapján történt.

D-vitamint fogyasztó betegek esetében (n=108; 27,0%) alacsonyabb szérumszintet mértünk (IQR: 5,3 [1,9–13,5] mg/l vs. 6,6 [1,9–20,2] mg/l; p=0,050), mint a D-vitamin-szupplementációban nem részesülő (n=292; 73,0%) betegek esetében. Az életminőség (SGRQ-C totál) pontszámai (64,6 [52,4–72,7] vs. 71,2 [56,2–88,6]; p=0,046) szignifikánsan jobbák voltak a D-vitamint rendszeresen fogyasztók körében. Az előző évi exacerbációk száma szignifikánsan kisebb volt (1 [0–3] vs. 2 [1–4]; p=0,016) a D-vitamin-szupplementációban részesülő körében. Légzésfunkció tekintetében kedvezőbb FEV₁-értékeket (47 [36–61] ref% vs. 44 [30–56] ref%; p=0,048) detektáltunk a D-vitamin-kiegészítést rendszeresen kapó csoportban.

Társbetegségek (hypertonia, ischaemiás szívbetegség, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, osteoporosis, pszichiátriai betegségek) vonatkozásában alacsonyabb előfordulási gyakoriságot tapasztaltunk a D-vitamint rendszeresen szedő betegek között (4. táblázat), kivéve az osteoporosist (72 [66,6%] vs. 8 [2,7%]; p<0,001), mert D-vitamint elsősorban csonttrikulásban szenvedő betegek fogyasztanak. A megtett 6 perces

04. TÁBLÁZAT

D-vitamint rendszeresen fogyasztó és nem fogyasztó COPD-s betegek összehasonlítása és értékelése a tüdőfunkcióval és antropometriai paraméterekkel

	D-VITAMINT FOGYASZTÓ (N = 108)	D-VITAMINT NEM FOGYASZTÓ (N = 292)	p-ÉRTÉK
▶ Kor, év	65 (59–71)	68 (63–73)	<0,001
▶ Férfiak (%)	38 (35,0)	152 (52,0)	<0,001
▶ Nők (%)	70 (65,0)	140 (48,0)	
▶ CRP, mg/l	5,3 (1,9–13,5)	6,6 (1,9–20,2)	0,050
Dohányzási státusz			
• Aktívan dohányzók (%)	34 (31,5)	134 (45,9)	0,019
• Leszokott (%)	65 (60,18)	146 (50,00)	
• Soha nem dohányzott (%)	9 (8,3)	12 (4,1)	
▶ Dohányzás, év	39 (23–45)	40 (30–47)	0,074
▶ Cigaretták száma, szál/nap	19 (12–21)	20 (15–22)	0,61
▶ BMI, kg/m ²	25,2 (21,3–30,5)	24,9 (21,5–30,1)	0,997
▶ Összkoleszterin, mmol/l	5,0 (3,9–5,9)	5,1 (4,3–6,1)	0,82
▶ LDL-koleszterin, mmol/l	2,91 (2,17–3,39)	2,94 (2,28–3,47)	0,72
▶ HDL-koleszterin, mmol/l	1,44 (1,19–1,71)	1,38 (1,12–1,70)	0,48
▶ Triglicerid, mmol/l	1,5 (1,0–1,9)	1,6 (1,1–2,1)	0,11
▶ FEV ₁ , ref%	47 (36–61)	44 (30–56)	0,048
▶ FVC, %	71 (55–84)	70 (60–83)	0,608
▶ FEV ₁ /FVC, %	53 (45–64)	50 (41–62)	0,099
GOLD csoportok			
• GOLD A (%)	12 (11,1)	18 (6,2)	0,066
• GOLD B (%)	40 (37,0)	80 (28,4)	0,076
• GOLD C (%)	45 (41,7)	136 (47,6)	<0,001
• GOLD D (fő,%)	11 (10,2)	58 (19,9)	0,167
Társbetegségek (%)			
• Hypertonia	75 (69,4)	217 (74,3)	0,33
• Ischaemiás szívbetegség	21 (19,4)	75 (25,7)	0,19
• Diabetes mellitus	19 (17,6)	54 (18,5)	0,84
• Metabolikus szindróma	65 (60,2)	174 (59,6)	0,91
• Osteoporosis	72 (66,7)	8 (2,73)	<0,001
• Pszichiátriai betegség	9 (8,3)	40 (13,7)	0,15
Gyógyszerek (%)			
• SABA	34 (31,5)	144 (49,3)	0,001
• LAMA	12 (11,1)	45 (15,4)	0,077
• LABA	7 (6,5)	28 (9,6)	0,33
• LABA + LAMA	5 (4,6)	26 (8,9)	0,16

04.
TÁBLÁZAT

D-vitamint rendszeresen fogyasztó és nem fogyasztó COPD-s betegek összehasonlítása és értékelése a tüdő-funkcióval és antropometriai paraméterekkel (folytatás)

	D-VITAMINT FOGYASZTÓ (N =108)	D-VITAMINT NEM FOGYASZTÓ (N =292)	p-ÉRTÉK
Gyógyszerek (%)			
• ICS + LABA	12 (11,1)	40 (13,7)	0,49
• LABA + LAMA + ICS	22 (20,4)	73 (25,0)	0,33
• Teofillinrel kombinálva	39 (36,1)	117 (40,1)	0,47
▶ SGRQ-C tünet	49,8 (33,1–61,2)	56,0 (44,0–71,0)	0,022
▶ SGRQ-C aktivitás	34,8 (30,3–38,0)	42,5 (31,3–51,9)	0,054
▶ SGRQ-C hatás	65,8 (46,2–78,6)	72,1 (59,5–79,1)	0,041
▶ SGRQ-C totál	64,6 (52,4–72,7)	71,2 (56,2–88,6)	0,046
▶ 6MWD, m	277 (162–360)	250 (150–330)	0,24
▶ COPD-exacerbáció (%)			
• ≥2	38 (35,2)	142 (48,6)	0,016
• <2	70 (64,8)	150 (51,4)	

A táblázat adatai medián értéket és interkvartilis terjedelmet jelentenek **BMI (body mass index)**: testtömegindex; **SGRQ-C**: Saint-George Respiratory Questionnaire for COPD patients; **mMRC**: módosított Medical Research Council; **LDL**: low density lipoprotein; **HDL**: high density lipoprotein; **GOLD**: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; **FEV₁**: eröltetett kilégzés első másodpercében kifújott volumen; **6MWD**: 6-perces sétatávolság; **SABA (short-acting bronchodilators)**: gyors hatású béta-2-agonista; **LABA (long-acting bronchodilators)**: hosszú hatástartamú béta-2-agonista; **LAMA (long-acting muscarinic antagonist)**: hosszú hatású muszkarinerg-antagonista; **ICS (inhaled corticosteroids)**: inhalációs kortikoszteroidok; **szignifikanciaszint**: p 0,05 alatt

sétatávolság medián értéke: 277 (162–360) m vs. 250 (150–330) m; $p=0,235$, a D-vitamint rendszeresen fogyasztó és nem fogyasztó csoportot összehasonlítva.

A vizsgált COPD-s betegeket GOLD A (7,5%), GOLD B (30,0%), GOLD C (45,2%) és GOLDD (17,3%) kategóriákba soroltuk, az előrehaladottabb, súlyosabb stádiumú betegek (GOLD C, D) CRP-szintje magasabb volt, mint az enyhébb stádiumba (GOLD A, B) sorolt betegeké. A D-vitamint rendszeresen fogyasztó betegek többsége a GOLD B (n=40) és GOLD C (n=45) csoportba került. A betegek a D-vitamint kezelőorvosuk javaslatára vásárolták közforgalmú gyógyszertárban (88%), gyógynövényszaküzletben, drogériában (10%), vagy az interneten (2%), és rendszeresen szedték az elmúlt 12 hónapban, a szakorvos

által javasolt napi dózisban (2000–3000 NE/nap). A D-vitamint rendszeresen fogyasztó betegek kevesebb hörgőtágító gyógyszert használtak a kutatást megelőző évben, gyors hatású béta-2-agonisták (SABA) tekintetében a különbség szignifikáns volt (34 [31,4%] vs. 144 [49,3%]; $p=0,001$) (5. táblázat).

Arra a kérdésünkre, hogy „Ön szerint melyek a D-vitamin fő funkciói az emberi szervezetben”, csak a betegek fele (n=198) válaszolt helyesen, miszerint a kalcium-anyagcsere szabályozása, a csontok épségének megőrzése és az immunrendszer támogatása. Többségben (n=49) az egészséges bélműködéssel, az éles látás megőrzésével (n=42), a haj és a körmök épségének megőrzésével (n=36), az egészséges sejtműködéssel (n=34) hozták kapcsolatba. A vizsgált betegek egytizede

(n=40) nem tudta megmondani, milyen funkciója van a szervezetben a D-vitaminnak. Arra a kérdésünkre, hogy naponta mennyi időt tölt a szabadban napsütéses időben, a betegeknek csupán egyharmada (n=141) jelölt meg 30 percet vagy annál több időt, a betegek egyharmada (n=125) kevesebb időt tölt naponta a szabad levegőn, mint 10 perc. Arra a kérdésünkre, milyen táplálékot fogyasztanak szívesen, legtöbbször a tésztaféléket választották, ezt követően a húsokat, zöldségeket, gyümölcsöket, főzelékeket és a halakat jelölték meg, a résztvevők több mint fele (n=212) egyáltalán nem fogyaszt halat (szardínia, lazac, tonhal, tókehal). A megkérdezett betegek egyharmada (n=116) nem fogyaszt tejtermékeket, aminek egyik oka lehet a laktóztolerancia is (n=18; 4,5%). Ez azt jelenti, hogy a D-vitaminban gazdag ételek (halak, tejtermékek, gyümölcsök) nagyon alacsony arányban vannak jelen a COPD-s betegek étrendjében.

MEGBESZÉLÉS

Megvizsgáltuk a D-vitamin szupplementációjának gyakoriságát COPD-s betegek körében, és feltártuk a tüdőfunkcióval és az életminőséggel kapcsolatos összefüggéseket. Megállapítottuk, hogy a D-vitamin-kiegészítés pozitív kapcsolatot mutat a légzésfunkcióval, a betegek fizikai aktivitásával, a gyulladásos paraméterekkel, az exacerbációk számával, és az életminőséggel is. Megfigyelt adataink alátámasztják azt a hipotézist, miszerint a D-vitamin adása hatékony, biztonságos, szükséges és költséghatékony a COPD kezelésében, mégis nagyon alacsony arányban fogyasztják a betegek (27,0%). A magyar étrend kevés D-vitamint tartalmaz, és az élelmiszerek D-vitaminnal történő dúsítása sem jellemző. Ezen a szélességi körön D-vitamin-szupplementáció nélkül, közel a teljes felnőtt lakosság tél legvégére D-vitamin-hiányossá válik, nemritkán súlyos fokban.^{4,6,7} A D-vitamin-pótlásban részesülő COPD-s betegek döntő többsége csonttraktusban szenvedett (66,6%), a betegek között

05.
TÁBLÁZAT

A betegek súlyossági osztályozása és ennek megfelelően a paraméterek összehasonlítása GOLD stádiumok szerint

	GOLD A (N=30)	GOLD B (N=120)	GOLD C (N=181)	GOLD D (N=69)	p-ÉRTÉK
▶ Kor, év	64 (59–64)	67 (61–74)	68 (63–72)	65 (60–69)	0,17
▶ D-vitamint fogyaszt (%)	12 (40,0)	40 (33,3)	45 (24,9)	11 (15,9)	0,025
▶ Férfi (%)	10 (33,3)	58 (48,3)	82 (45,3)	40 (58,0)	0,12
▶ Nő (%)	20 (66,7)	62 (51,7)	99 (54,7)	29 (42,0)	
▶ FEV ₁ , ref%	92 (84–92)	62 (54–69)	42 (36–46)	24 (21–26)	<0,001
▶ FVC, %	108 (100–108)	81 (70–90)	67 (59–76)	49 (43–55)	<0,001
▶ CRP, mg/l	3,6 (1,7–3,6)	4,7 (1,7–15,1)	6,5 (2,1–15,6)	12,1 (4,1–26,6)	0,077
▶ 6MWD, m	300 (178–363)	287 (202–287)	250 (150–325)	235 (130–300)	<0,001

A táblázat adatai medián értéket és interkvartilis terjedelmet jelentenek.

BMI (body mass index): testtömegindex; **FEV₁:** erőltetett kilégzés első másodpercében kifújít volumen; **FVC (forced vital capacity):** erőltetett vitálkapacitás; **6MWD:** 6 perces sétatávolság; **CRP:** C-reaktív protein; **szignifikanciaszint:** *p* 0,05 alatt

volt (*n*=8), aki a csonttrikulása ellenére sem szedett D-vitamint, a D-hypovitaminosis előnytelen csontrendszeri hatásához nem férhet kétség.

A legfrissebb GOLD ajánlás (a COPD súlyossági fokát besoroló nemzetközi ajánlás) a fizikai aktivitás monitorozására a 6 perces sétatávolság mérését javasolja a pulmonális rehabilitáció hatékonyságának értékeléséhez, amely kulcsfontosságú a COPD-s betegek kezelésében,¹⁷ tekintettel arra, hogy a fizikai aktivitás határozottan megjósolja a COPD-ben szenvedő betegek mortalitását;^{21,22} kutatásunkban ez a paraméter is pozitív kapcsolatban állt a D-vitamin bevitelével.

A COPD-s betegek életminősége és halálózása elsősorban a betegek akut állapotrosszabbodásaival és azok gyakoriságával függ össze. Az állapotrosszabbodásokat javarészt légúti infekciók provokálhatják.²³ A D-vitamin és származékai számos fontos élettani funkció mellett elengedhetetlenek az immunrendszer megfelelő működéséhez is annak regulátoraiként. A D-vitamin normál szinten tartása csökkentheti a légúti fertőzések kialakulását, így a COPD akut exacerbációinak kockázata is csökken.²⁴

Nagy variabilitás mellett a COPD-s betegek körében a D-vitamin-hiány gyakorisága 31% és 71% között mozog,²⁵ a D-hypovitaminosis és a gyengébb légzésfunkciós paraméterek közötti összefüggés egyértelműen bizonyítást nyert.²⁶ Számos tanulmányban leírták, hogy az egészségesekhez képest a COPD-s betegek D-vitamin-szintje szignifikánsan alacsonyabb, és a COPD GOLD stádium súlyosbodásával ez fokozódik.²⁷ Egy kutatásban azt találták, hogy D-vitamin-szupplementációval megelőzhető a mérsékelt és a súlyos akut COPD-exacerbáció abban a betegcsoportban, ahol a kiindulási D-vitamin-szint 50 nmol/l alatt volt,²⁸ valamint D-vitamin-pótlás mellett a 6 perces sétatávolság (6MWD) szignifikánsan javult. A 6MWD fontos paraméter, mivel a COPD-s betegek esetében a fizikai aktivitás és a terhelhetőség fontos prediktora a túlélésnek.²⁹ Rezk és kutatótársai tanulmányukban leírták az mMRC (módosított MRC-dyspnoe kérdőív) skála szignifikáns javulását (*p* 0,003 alatt), az exacerbációk számának (*p* 0,001 alatt) és a CRP-szintnek a szignifikáns csökkenését (*p* 0,001 alatt) egy évvel a D-vitamin szupplementációjának elkezdése után.³⁰

A D-vitamin befolyásolja a COPD-s betegek életminőségét, légzésfunkcióját, az exacerbációk gyakoriságát és így a COPD lefolyását, valamint a komorbiditásokat is (pl. hipertónia, cukorbetegség, metabolikus szindróma, osteoporosis, pszichiátriai betegségek),³¹ de a pontos patomechanizmus máig nem tisztázódott, többféle elképzelés jöhet szóba.³² A D-vitamin-hiány következtében romlik az immunrendszer működése, ezáltal nőhet az exacerbációk száma, ami a légzésfunkció további romlásához vezethet.³³ Az osteoporosis talaján kialakult kyphosis okozta bordamozgási korlátozottság és a légzőizomzat nem megfelelő működése a légzésfunkciós paraméterek romlásához vezet,³⁴ amit a thoracalis csigolyatorérek okozta tüdőkapacitás-csökkenés még tovább ronthat.³⁵ A betegek között sok az idős, elesett beteg, akiknél már csökkent a fizikai aktivitás,³⁶ emiatt is kevés időt töltenek napfényen és szabad levegőn, így tovább csökken a D-vitamin-termelés a már egyébként is atrófiás bőrben. Gyakran nem megfelelő a táplálkozásuk sem, ami szintén rontja a D-vitamin-státuszt,³⁷ amint azt jelen kutatásunk is alátámasztja.

COPD-ben az általános kondíciósökkenés mellett a szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz is jelen van,³⁸ mely még tovább rontja a betegek életkilátásait. Az életkor előrehaladtával csökken a vázizomzat D-vitamin-receptor-expressziója. Ez a receptor, ha D-vitamin kapcsolódik hozzá, feszültségfüggő Ca-csatornát aktivál, mely az intracelluláris Ca-szint befolyásolásával javítja az izomkontrakciót,^{39,40} a D-hypovitaminosis vázizomzat-gyengeséget indukál. Ezenkívül 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.⁴¹ A mátrix-metalloproteáz-9 (MMP9) megnövekedett szintje volt kimutatható COPD-s betegek köpetéből,⁴² ez összefügghet a betegséggel. A D-vitamin emellett visszafogja a keratinociták tumornekrózis faktor-alfa (TNF- α) hatására fokozódó MMP9-termelését, melynek elmaradása a tüdő-parenchyma károsodásához vezet.^{43,44}

Összességében elmondható hogy a D-vitamin és származékai számos fontos élettani funkció mellett elengedhetetlenek az immunrendszer megfelelő működéséhez is annak regulátoraként. A D-vitamin normál szinten tartása csökkentheti a légúti fertőzések kialakulását, így a COPD akut exacerbációinak kockázata is csökken.

Vizsgálatunk hátránya, hogy keresztmetszeti megfigyeléses vizsgálat volt, a felmérés önkitöltéses kérdőívvel történt a szérumban D-vitamin-szint mérése nélkül, az ok-okozati összefüggés nem egyértelmű. Annak ellenére, hogy megfigyelésünk szerint a D-vitamin rendszeres bevitele jobb légzésfunkcióval és szignifikánsan jobb életminőséggel, az exacerbációk kisebb számával jár együtt, továbbá randomizált, követéses vizsgálatokra van szükség – a D-vitamin szérumszintjének mérésével –, hogy e létfontosságú vitamin egészséggel kapcsolatos előnyeit tisztázhassuk COPD-s betegek körében.

Nyilatkozat. A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshova a szerzők nem küldték be. A levelező szerző elolvasta a szerzői instrukciókat. A szerzők egyenlő arányban vettek részt a munkában. A szerzőknek nincsenek a cikk témájával összefüggő érdekeltségeik, a cikk elkészítéséhez anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás. FM, NAN: kérdőívezes, kérdőívek feldolgozása, irodalomkutatás, cikkírás. FPV, SZG: statisztika elkészítése, cikkírás. VJT: irodalomkutatás, kézirat megszövegezése, ellenőrzése, végső formába öntése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.



Levelezési cím:
fekete.monika@med.semmelweis-univ.hu

A szerzők munkahelye:

Dr. Fekete Mónika,¹ Dr. Fazekas-Pongor Vince,¹ Németh Anna Noémi,² Szöllősi Gergő,³ Dr. Varga János Tamás⁴
¹Egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest; ²Orvostanhallgató, Semmelweis Egyetem, Budapest; ³Egyetemi tanársegéd, Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Debrecen; ⁴PhD, osztályvezető főorvos, c. egyetemi docens, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest



Irodalom:

1. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5:51–108
2. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The „sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:118–126
3. Szabó B, Merkely B, Péter I. A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában. *Orv Hetil* 2009;150:1397–1402
4. A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai. Doktori értekezés. http://old.semmelweis.hu/wp-content/phd/phd_live/vedes/export/takacsneszaboboglarka.d.pdf [letöltve 2020. július 21-én]
5. Salamon A, Toldy E, Biró Cs, et al. D-vitamin és kalciumpótlás az időskori csípőtáji törések megelőzésében *Orv Hetil* 2017;158:1699–1707
6. Lugasi A, Sarkadi Nagy E, Zentai A, et al. Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2009. V. A magyar lakosság mikroelem-bevitele *Orv Hetil* 2012;153:1177–1184
7. Schreiber Molnár E, Nagy-Lőrincz Z, Nagy B, et al. Országos Táplálkozás- és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2014. V. A magyar lakosság vitaminbevétele *Orv Hetil* 2017;158:1302–1313

8. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583
9. 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
10. IOF comments on US Task Force recommendations regarding vitamin D and calcium supplementation. <https://www.iofbonehealth.org/iof-comments-us-task-force-recommendations-regarding-vitamin-d-and-calcium-supplementation> [letöltve 2020. július 22-én]
11. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019;8:R27–R43
12. Wang H, Chen W, Li D, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis* 2017;8:346–353
13. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:757–765
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2010;363:1128–1138.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–58
16. Leader D. The Truth About Vitamin D Deficiency and COPD. Is Vitamin D an Important Supplement in COPD? Medical Review board, 2013. <http://copdabout.com/od/livingwithcopd/a/Exploring-The-Relationship-Between-Vitamin-D-Deficiency-And-Copd.htm> [letöltve 2020. július 27-én]
17. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure for health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–1327
19. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117
20. Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, et al. Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials. *Clin Chem* 2003;49:611–616
21. Varga J, Porszasz J, Boda K, et al. Felügyelt magas intenzitású folyamatos és intervallum, valamint otthoni tréning hatásának vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegek rehabilitációjában. *Med Thor* 2008;61:135–143
22. Varga JT. Smoking and pulmonary complications: respiratory rehabilitation. *J Thorac Dis* 2019;11: S639–S644
23. 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
24. Varga J. Mechanisms to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD. *Acta Physiol Hung* 2015;102:163–175

- 25.** Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Plos One* 2015;10:e0129080
- 26.** 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
- 27.** 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
- 28.** Martineau AR, James WY, Hooper RL, 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
- 29.** Mehrnaz AG, Mehrnough AG, Mohsen A, et al. High Dose Vitamin D3 Improves Exercise Tolerance in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Gerontol Geriatr Res* 2013;2:3
- 30.** Rezk NASA, Aly NYA, Hewidy AAH. Effect of vitamin D replacement in chronic obstructive pulmonary disease patients with vitamin D deficiency. *Egyptian J Chest Dis Tuberc* 2015;64:353–357
- 31.** Böszörményi Nagy Gy, Balikó Z, et al. Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) diagnosztikájáról és kezeléséről az alap- a szak- és a sürgősségi ellátás területére. *Med Thor* 2014. különszám <https://www.copdplatform.com/res/file/national-documents/hunguidelines.pdf> [letöltve 2020. július 29-én]
- 32.** Bjerck SM, Edgington BD, Rector TS, Kunisaki KM. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:97–104
- 33.** Varga J, szerk. A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve. SpringMed, Budapest, 2018
- 34.** Hegedűs B, Varga J, Somfay A. Az interdiszciplináris rehabilitáció hatása spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél. *Orv Hetil* 2016;157:1126–1132
- 35.** Vágvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation and correlations between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications: randomized clinical trial. *J Thor Dis* 2018;10:3519–3531
- 36.** Kerti M, Balogh Zs, Kelemen K, et al. The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD. *Int J COPD* 2018;13:717–724
- 37.** Fekete M, Pongor V, Fehér A, et al. Krónikus légzőszervi betegek tápláltsági állapotának vizsgálata – klinikai megfigyelések *Orv Hetil* 2019;160:908–913
- 38.** Varga J, Palinkas A, Lajko I, et al. Pulmonary Arterial Pressure Response During Exercise in COPD: A Correlation with C-Reactive Protein (hsCRP). *Open Respir Med J* 2016;10:1–11
- 39.** Kókturk N, Baha A, Oh YM, et al. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J* 2018;12:382–397
- 40.** Varga J, Casaburi R, Ma S, et al. Relation of concavity in the expiratory flow-volume loop to dynamic hyperinflation during exercise in COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;234:79–84
- 41.** Boyan BD, Wong KL, Fang M, et al. 1alpha,25(OH)2D3 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
- 42.** 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
- 43.** Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* 2010;222: 729–737
- 44.** Márton J, Farkas G, Nagy Z, et al. Plasma levels of TNF and IL-6 following induction of acute pancreatitis and pentoxifylline treatment in rats. *Acta Chir Hung* 1997;36:223–225