

D-vitamin és neuropathia

Putz Zsuzsanna dr. ■ Martos Tímea dr. ■ Németh Nóra dr.
Körei Anna Erzsébet dr. ■ Szabó Márta oh.
Vági Orsolya Erzsébet oh. ■ Kempler Miklós Soma oh. ■ Kempler Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A D-vitamin csontanyagcserén túlmutató hatása a tudományos figyelem középpontjába került az utóbbi években. A cukorbetegséggel és annak szövődményeivel kapcsolatos vizsgálatok pedig kiemelt népegészségügyi jelentőséggel bírnak. Egyre több adat támasztja alá a D-vitamin-hiány és a cukorbetegség kapcsolatát, a diabeteses neuropathia és a D-vitamin kapcsolatáról azonban eddig kevés és ellentmondó adat áll rendelkezésre. A többségében 2-es típusú cukorbetegség körében végzett vizsgálatok alátámasztják a D-vitamin-hiány és a neuropathia előfordulása, illetve a neuropathia okozta tünetek súlyossága közötti kapcsolatot. A legújabb tanulmányok a talpi fekélyek kialakulásában is felvetik a D-vitamin-hiány kóroki szerepét. *Orv. Hetil.*, 2013, 154(51), 2012–2015.

Kulcsszavak: D-vitamin, diabetes mellitus, neuropathia

Vitamin D and neuropathy

Diabetes is a widespread disease and, therefore, studies dealing with diabetes and its complications are very important for public health. Numerous reports link vitamin D deficiency to the increased risk of diabetes mellitus and complications such as neuropathy. However, there are limited and conflicting data available on vitamin D deficiency in patients with diabetic peripheral neuropathy. Studies in type 2 diabetics confirmed the relationship between vitamin D deficiency and incidence of neuropathy. Recent reports suggest a relationship between the incidence of plantar ulcers and vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D, diabetes mellitus, neuropathy

Putz, Zs., Martos, T., Németh, N., Körei, A. E., Szabó, M., Vági, O. E., Kempler, M. S., Kempler, P. (2013). [Vitamin D and neuropathy]. Orv. Hetil., 154(51), 2012–2015.

(Békezett: 2013. október 10.; elfogadva: 2013. október 31.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

A D-vitamin-hiány következményei napjainkban népegészségügyi jelentőségűvé váltak. A D-vitamin hatása szerteágazó, a csont- és a kalcium-anyagcserén túlmutató hatásairól egyre több bizonyíték lát napvilágot. Számos tanulmány igazolta, hogy a D-vitamin-hiány összefüggésben lehet a szív-, az érrendszeri és a daganatos betegségekkel, az autoimmun kórállapotokkal, az össz-mortalitással, valamint szerepet játszhat a cukorbetegség és a neurodegeneratív betegségek kialakulásában. Különös jelentőséggel bírnak a cukorbetegséggel kapcsolatos vizsgálatok, hiszen mérvadó becslés szerint a 2000-ben 171 millióra tartott cukorbetegszám 2030-ra várhatóan 366 millióra fog növekedni.

A diabetes mellitus idült szövődményei

A cukorbetegség idült szövődményeit hosszú idő óta – didaktikai szempontok alapján – microangiopathiás és macroangiopathiás szövődményekre szokás felosztani. A microangiopathiás szövődmények sorába tartozó retinopathia, nephropathia és neuropathia diabetica diabetesspecifikusnak minősül. Ezek a jellegzetes szövődmények csak cukorbetegségben szenvedőkben fordulnak elő. A macroangiopathia diabetica az atherosclerosis különböző megnyilvánulását jelenti, a kórformák (ischaemiás szívbetegség, stroke, perifériás érbetegség) jól ismert módon diabetestől függetlenül is kialakulhatnak.

Bár a diabetesben jelentkező macroangiopathiás szövődmények a gyakoriságot, a lokalizációt, a tüneteket és a lefolyást tekintve bizonyos klinikai sajátosságokat mutatnak, a nem cukorbetegben kialakuló kórformáktól alapvetően nem különböznek. A macroangiopathia diabetica talaján kialakuló megbetegedések tehát nem nevezhetők diabetespecifikus idült szövődményeknek.

A diabetespecifikus idült szövődmények közül kiemelkedő jelentőségű a neuropathia, amely a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye, a 2-es típusú cukorbetegnek több mint felében idővel megjelenik. Az autonóm és a szenzoros károsodás a progrediáló neuropathiaformák közé tartozik, amelynek klinikai és prognosztikus jelentősége az utóbbi évtizedekben vált egyértelművé. Cukorbetegknél végzett követéses vizsgálatok igazolták, hogy a cardiovascularis autonóm neuropathia fennállása ötszörösére emeli a halálozást. A szenzoros neuropathiát napjainkban a diabeteses láb legfontosabb kóroki tényezőjének tartjuk. A fájdalom-, a tapintás- és a hőérzet csökkenése, illetve kiesése meghatározó szerepet játszik a talpi (fájdalmatlan, neuropathiás) fekélyek kialakulásában. A kórkép fontosságára hívja fel a figyelmünket, hogy cukorbetegnek körében az alsó végtagi amputációk 15–45-ször gyakoribbak a nem diabeteses populációhoz képest. A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk mintegy felét cukorbetegben végzik, amelyek közül elsősorban a neuropathiás eredetűek megelőzésére nyílna lehetőség időben történő észleléssel és megfelelő komplex kezeléssel [1, 2, 3].

A D-vitamin-hiány hatása az idegrendszerre

Évek óta vizsgálják a D-vitamin szerepét a különböző idegrendszeri betegségek megelőzésében és kezelésében. A D-vitamin-hatást az idegrendszerben, az agyban, az ideg- és a gliasejteknél is mérhető VDR- és CYP27B1-expresszió támasztja alá [4]. A D-vitamin-hiány kóroki szerepe számos idegrendszeri betegség patomechanizmusában felmerült (sclerosis multiplex, szkizofrénia, Parkinson-kór és a dementia).

Jól ismert, hogy a sclerosis multiplex előfordulása és a geográfia összefüggést mutat, az Egyenlítőtől távolodva kockázata nő. Irodalmi adatok igazolják, hogy az alacsonyabb 25(OH)D-vitamin-szint korrelál a sclerosis multiplex előfordulásával, relapsusaival, mortalitásával, illetve az agyi MR-felvételeken észlelt aktív sclerosis multiplex laesiókkal [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. A nagy dózisú D-vitamin-kezelés késlelteti a sclerosis multiplexhez kapcsolódó rokkantság progresszióját [12]. Természetesen a D-vitamin valódi terápiás hatására a betegség gyógyításában jelenleg is zajló klinikai tanulmányok fognak választ adni [13].

Neurodegeneratív betegségek kialakulásában is igazolódott a D-vitamin-hiány kockázati szerepe. Finn kutatók a D-vitamin magasabb vérszintje és a Parkinson-

kór kisebb kockázata között találtak összefüggést közel három évtizeden át tartó követéses vizsgálatukban [14]. Egy másik tanulmányban 856, 65 évesnél idősebb olasz egyén bevonásával vizsgálták a D-vitamin-szint és a szellemi hanyatlás közötti összefüggést. A D-vitamin-hiány fennállása esetén 60%-kal nagyobb volt a szellemi hanyatlás kialakulásának kockázata [15].

A D-vitamin szerepe a neuropathia kialakulásában

A cukorbetegség és a D-vitamin-hiány összefüggéseit taglaló számos közlemény ellenére kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre a D-vitamin-hiány és a neuropathia kapcsolatáról. In vitro adatok és állatkísérletek eredményei alátámasztják a D-vitamin-analógok szerepét a szimpatikus és a szenzoros neuronok túléléséhez elengedhetetlen idegnövekedési faktor stimulációjában, illetve lebomlásának csökkentésében [16, 17]. *Lee és Chen* tanulmánya volt az első, amely a D-vitamin-hiány és a diabeteses neuropathia összefüggéseit vizsgálta. Ötvenegy, D-vitamin-hiányban és diabeteses neuropathiában szenvedő 2-es típusú cukorbeteg vizsgálták, 3 hónapig alkalmazott D-vitamin-pótlás hatására a neuropathia okozta fájdalom score-értékei 50%-kal csökkentek [18].

Különböző eredetű musculoskeletalis fájdalommal bíró betegek esetében is alacsonyabb D-vitamin-szintet észleltek, és D-vitamin-pótlás mellett a fájdalomküszöb emelkedését írták le [19].

Egy esetismertetésben a 38 éves, 27 éve 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő férfi betegnél 10 évvel korábban jelentkeztek fájdalmas alsó végtagi neuropathia tünetei, amelyek az utóbbi 4 évben kifejezetté váltak. A tüneti kezelésként alkalmazott triciklikus antidepresszáns, gabapentin és pregabalin a fájdalmat csak részlegesen mérsékelte. Mínt hogy mind elhízásban, mind 1-es típusú cukorbetegségben gyakori az alacsony D-vitamin-szint [20], meghatározták a 25(OH)D-vitamin-szintet, amely 16,5 ng/dl-nek adódott. D-vitamin-pótlás (hente 50 000 NE) mellett a fájdalom enyhült, a fájdalomcsillapító gyógyszerek adagja csökkenthetővé vált [21].

Egy másik, 2-es típusú cukorbetegbe vonásával zajló tanulmányban a szerzők célja volt, hogy értékeljék a neuropathia és a D-vitamin-hiány összefüggéseit. A tanulmányba 87 neuropathiás és 123 neuropathia mentes 2-es típusú cukorbetegbe vontak be. Az átlagos D-vitamin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a neuropathiában szenvedő cukorbetegek körében, összehasonlítva a neuropathiában nem szenvedő diabetesesekkel. A neuropathiás egyének 81,5%-a szenvedett D-vitamin-hiányban, míg a másik csoportban ez az arány 60,4%-nak bizonyult [22]. *Valensi és mtsai* kettős vak, placebokontrollált tanulmányban vizsgálták a QR-333 hatékonyságát diabeteses neuropathiában szenvedő egyénekben. A QR-333 quercetin, ascorbyl palmitate és D₃-vitamin-tartalmú készítmény. A QR-333 szignifikánsan enyhí-

tette a diabéteses neuropathia tüneteit és szignifikánsan javította a betegek életminőségét a placebo-csoporthoz képest [23].

A közelmúltban publikált tanulmányban összefüggés volt igazolható a D-vitamin-hiány és a neuropathia tünete között, és ez az összefüggés azután is fennmaradt, miután az adatokat korrigálták a demográfiai tényezőkre, anyagcserehelyzetre, diabetestartamra, BMI-re és társbetegségekre [24].

Egy további, 111 beteg bevonásával zajló tanulmány célja az volt, hogy meghatározzák az alacsony D-vitamin-szint gyakoriságát perifériás neuropathiában szenvedő 2-es típusú diabétesesek körében. A neuropathia vizsgálatára a 128 Hz-es kalibrált hangvillát, valamint 10 g Semmes–Weinstein-monofilamentumot alkalmazták. A tanulmányba bevont 2-es típusú cukorbeteg 55,8%-ában igazolódott neuropathia fennállása. A perifériás diabéteses neuropathiában szenvedő cukorbetegek idősebbek voltak ($70,5 \pm 10,8$ vs. $57,5 \pm 12,2$ év, $p < 0,001$) és hosszabb volt a diabetestartamuk ($17,6 \pm 9,5$ vs. $10,2 \pm 6,9$ év, $p < 0,001$), összehasonlítva a neuropathiában nem szenvedő diabétesesekkel. A BMI és a HbA_{1c} tekintetében nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két csoport között. A D-vitamin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a neuropathiában szenvedő diabéteses csoportban a neuropathiában nem szenvedő cukorbeteghez képest ($24,6 \pm 11,9$ vs. $34,74 \pm 17,6$ nmol/l, $p < 0,001$). Mindamelllett a D-vitamin-hiány előfordulása [25(OH)D-vitamin-szint < 20 ng/ml] szignifikánsan magasabbnak bizonyult a neuropathiás betegcsoportban, összehasonlítva a neuropathiában nem szenvedő diabétesesekkel (95% vs. 79%, $p < 0,05$) [25].

A D-vitamin stimulálja a sejtek differenciálódását, amely elengedhetetlen a sebgyógyulás szempontjából. A D-vitamin a fertőzésekkel szembeni védekező immunválaszt több ponton fokozza [26]. A *Diabetes and Metabolic Syndrome* hasábjain megjelent tanulmányban a szerzők a D-vitamin-hiány szerepét vizsgálták a diabéteses talpi fekély kialakulásában. A tanulmányba 162, talpi fekélytől mentes és 162, talpi fekélyben szenvedő cukorbetegot vontak be. A talpi fekélyes cukorbeteg esetében alacsonyabb D-vitamin-szinteket találtak, összehasonlítva a talpi fekélytől mentes diabétesesekkel ($6,3$ vs. 28 ng/ml, $p < 0,005$), ami felvetheti a D-vitamin-hiány szerepét a diabéteses talpi fekély kialakulásában [27]. Nyilván ezen adatok megerősítéséhez további klinikai tanulmányok szükségesek.

Összességében ezen biztató adatok alapján a D-vitamin-szupplementáció jótékony adjuváns terápiának bizonyulhat a neuropathiás fájdalom enyhítésében, valamint a neuronális destrukció progressziójának megállításában.

Ezen eredmények arra is engednek következtetni, hogy a D-vitamin-hiánynak részben szerepe lehet a diabéteses talpi fekély kialakulásában. Mindazonáltal fontos lehet a talpi fekély kialakulásában, illetve a sebgyógyulás folyamatában szerepet játszó jótékony és ártalmas

immunmediátorok azonosítása, amelyek a későbbiekben terápiás célponttá válhatnak.

A mindennapi orvosi gyakorlatban fontos, hogy distalis szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes, illetve tünetmentes neuropathia fennállása esetén egyaránt gondoljunk D-vitamin-hiány fennállására, és szükség esetén D-vitamin-pótlás alkalmazására.

Irodalom

- [1] Ziegler, D.: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Rev.*, 1994, 10, 339–383.
- [2] Putz, Zs., Hermányi, Zs., Tóth, N., et al.: Diagnosis of distal type sensory neuropathy in diabetology practice. [A distalis típusú, szenzor neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban.] *Diabetologia Hungarica*, 2008, 16, 157–164. [Hungarian]
- [3] Putz, Zs., Kempler, P., Jeremendy, G.: Diabetes-specific complications in prediabetes. [Diabetesspecifikus szövődmények prediabetesben.] *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 2139–2145. [Hungarian]
- [4] Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., et al.: Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.*, 2005, 29, 21–30.
- [5] Freedman, D. M., Dosemeci, M., Alavanja, M. C.: Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup. Environ. Med.*, 2000, 57, 418–421.
- [6] Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006, 296, 2832–2838.
- [7] Van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., et al.: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J. Neurol.*, 2007, 254, 581–590.
- [8] Simpson, S. Jr., Taylor, B., Blizzard, L., et al.: Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 193–203.
- [9] Soilu-Hänninen, M., Laaksonen, M., Laitinen, I., et al.: A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, 79, 152–157.
- [10] Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., et al.: Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2010, 67, 618–624.
- [11] Correale, J., Ysraelit, M. C., Gaítán, M. I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009, 132, 1146–1160.
- [12] Burton, J. M., Kimball, S., Vieth, R., et al.: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D₃ and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74, 1852–1859.
- [13] Smolders, J., Hupperts, R., Barkhof, F., et al.: Efficacy of vitamin D₃ as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Neurol. Sci.*, 2011, 311, 44–49.
- [14] Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., et al.: Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.*, 2010, 170, 1135–1141.
- [15] Knekt, P., Kilkkinen, A., Rissanen, H., et al.: Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2010, 67, 808–811.
- [16] Samina Riaz, S., Tomlinson, D. R.: Pharmacological modulation of nerve growth factor synthesis: a mechanistic comparison of vitamin D receptor and beta(2)-adrenoreceptor agonists. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2000, 85, 179–188.

- [17] *Riaz, S., Malcangio, M., Miller, M., et al.*: A vitamin D₃ derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1999, 42, 1308–1313.
- [18] *Lee, P., Chen, R.*: Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 771–772.
- [19] *Plotnikoff, G. A., Quigley, J. M.*: Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78, 1463–1470.
- [20] *Bell, D. S. H.*: Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med. J.*, 2011, 104, 335–339.
- [21] *Bell, D. S. H.*: Reversal of the symptoms of diabetic neuropathy through correction of vitamin D deficiency in a type 1 diabetic patient. *Case Rep. Endocrinol.*, 2012, 2012, 165056
- [22] *Shehab, D., Al-Jarallah, K., Mojiminiyi, O. A., et al.*: Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? *Diabet. Med.*, 2012, 29, 43–49.
- [23] *Valensi, P., Le Devehat, C., Richard, J. L., et al.*: A multicenter double blind, safety study of QR-333 for treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report. *J. Diabetes Complications*, 2005, 19, 247–253.
- [24] *Soderstrom, L. H., Johnson, S. P., Diaz, V. A., et al.*: Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANES. *Diabet. Med.*, 2012, 29, 50–55.
- [25] *Skalli, S., Muller, M., Pradines, S., et al.*: Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur. J. Intern. Med.*, 2012, 23, e67–e68.
- [26] *Van Etten, E., Branisteanu, D. D., Verstuyf, A., et al.*: Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation*, 2000, 69, 1932–1942.
- [27] *Zubair, M., Malik, A., Meerza, D., et al.*: 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: Is there any relationship? *Diabetes Metab. Syndr.*, 2013, 7, 148–153.

(Putz Zsuzsanna dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: zsuzsannaputz@yahoo.com)

Az orvostudomány szolgálatában

Magyarország egyik leglátogatottabb és legismertebb zárt, regisztrációköteles orvos-szakmai honlapja

- ✓ Aktuális hazai és nemzetközi egészségügyi hírek
- ✓ Szakmai anyagok, esettanulmányok, konferenciák
- ✓ Életstílus rovat
- ✓ Aktuális jogi hírek, jogi- és gazdasági kisokos, Jogász válaszol
- ✓ Állásfigyelő
- ✓ Apróhirdetés - praxis-, rendelő- és műszerhirdetések
- ✓ Heti szakmai és életstílus hírlevél, tematikus hírlevelek
- ✓ Hasznos információk a praxisépítéshez
- ✓ Szakmai kvizek, fórum, vélemény rovat, szótárak
- ✓ Akkreditált, online tanfolyamok



www.drportal.hu | Az orvostudomány szolgálatában

