

Dr. Szabó András

A kalciumanyagcsere-zavar prevenciója gyermekgyógyászatban

Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben az egy éves kor alatt rutinszerűen alkalmazott D vitamin profilaxis következtében a klinikailag típusos rachitis gyakorisága jelentősen csökkent. A kalcium anyagcsere enyhe zavarát azonban gyakran észleljük, melynek okait tekinti át ez a közlemény. A csecsemőkorban a D vitamin túladagolással, a nagyobb gyermekek és felnőttek esetében az elégtelen D vitamin ellátottsággal találkozunk gyakrabban. A mozgásszegény életmód és a foszfátban gazdag táplálkozás következtében már a kamaszokban is látunk osteoporosisos betegeket. A gyermekkorban végzett, átgondolt és ellenőrzött D vitamin profilaxis jelentősen hozzájárulhat az osteoporosis kialakulásának csökkentéséhez.

D vitamin profilaxis

A D vitamin a bőrben keletkezik a napsütés hatására, de megfelelő táplálékbevitellel is biztosítható a szervezet számára szükséges vitamennyiség. A D vitamin (cholecalciferol) a májban történő hydroxiláció révén 25(OH)D₃ vitaminná (calcidiol) alakul, amely a vesében tovább hydroxilálódik 1,25(OH)₂D₃ vitaminná (calcitriol). Ez utóbbi a D vitamin aktív metabolitja, mely a kalcium anyagcsere szabályozásán túl az egyik legfontosabb génregulátor. A calcitriol a D vitamin receptorhoz kötődve bejut a sejtmagba és különböző génekhez kapcsolódva regulálja a megfelelő mRNS szintézist. Jól ismert az immunrendszerben és az endokrin működés szabályozásában játszott reguláló szerepe. A kalcium anyagcsere regulációja mellett szabályozza a bőr keratinocytáinak proliferációját is, sőt a tumorigenezisben is igazolt a szere-

pe. Ez a kiterjedt hatásspektrum indokolja, hogy különös figyelmet fordítsunk a szervezet számára szükséges D vitamin-ellátottság biztosítására.

A D vitamin aktív metabolitjának, a calcitriolnak a szintézise egy nagyon jól szabályozott folyamat, így a szervezet bizonyos határok között biztosítani tudja a működéséhez szükséges calcitriol szintet. Ez a szabályozás védeltséget is biztosít a túlzott bevitel esetére. Az átlagos napi D vitamin szükséglet 400 NE, melynek táplálékkal történő biztosítása az egy éves kor alatt nem mindig megoldható. Ha a csecsemők napoztatása a téli időszakban szintén elmarad, akkor könnyen kialakulhatnak a D vitamin hiány tünetei. Ma már az egyébként egészséges csecsemőknél ritkán alakulnak ki a rachitis klasszikus klinikai tünetei, de az úgynevezett kémiai rachitist, vagyis a rachitise jellemző laboratóriumi eltéréseket gyakran megfigyelhetjük (csökkent kalcium (Ca) és foszfát (P) szint, emelkedett alkalikus foszfatáz (ALP) és a parathormon (PTH) szint).

A D vitamin profilaktikus adásának több évtizedes hagyománya van Magyarországon. Az ötvenes években a szocialista egészségügy egyik fontos vívmányának tartották a csecsemők és gyermekek teljes körű profilaktikus D vitamin ellátását. A D vitamin adását sokan nemcsak megelőzés céljából, hanem a növekedés serkentésére vagy étvágyjavítás céljára is előszeretettel alkalmazták. Nem volt ritka az olyan gyermek, aki, a körzeti orvosától és a felkeresett magán orvosától is megkapta a D vitamin kezelést. Mivel akkoriban még forgalomban volt több tíz illetve százezer NE dóziszú injekciós készítmény, ezek ismételt adása esetén a nephrocalcinózis kialakulása biztos volt. Az ultrahang vizsgálat bevezetése előtti időben a nephrocalcinosis ritkán került felismerésre és ezért nem is gondoltak rá. A krónikus pyelonephritis miatt veseelégtelenné váló fiatalok magas száma azonban valószínűsíti, hogy

a háttérben sokszor nephrocalcinosis is lehetett a kiváltó ok. A hetvenes évek végétől a D vitamin profilaxist sikerült optimális mederbe terelni. Az érvényes módszertani levél szerint, csak az egy év alatti csecsemők kapnak napi 400 NE-nek megfelelő per os D vitamin készítményt, illetve a téli időszakban kapnak még a két év alatti gyermekek hasonló adagban D vitamint. Ez a gyakorlat a korábbihoz képest mindenképpen előrelépés. A D hypervitaminózis kialakulása ritátnak számít és klinikailag típusos rachitist is ritkán látunk ma már.

A mindenki számára kötelezően előírt egységes D vitamin adással szembeni ellenérvés azonban nem teljesen megalapozatlan. Egyfelől a magyar lakosság körében a hypercalciuria gyakorisága sokkal nagyobb, mint például Németországban, ahol korábban nem volt ilyen kiterjedt D vitamin prevenció, másfelől pedig D vitamin profilaxis ellenére egy-egy gyermeknél mégis találunk rachitises tüneteket. Az általánosan és egységesen alkalmazott D vitamin adással szembeni kritika célja nem a módszertani levél újírása, hanem inkább figyelem felhívás arra, hogy az, aki az általa gondozott csecsemőnek gyógyszer ad, az legalább ellenőrizze le a gyógyszer hatását és győződjön meg arról, hogy az alkalmazott adag sok vagy esetleg kevés.

A D vitamin automatikus adása előtt mindenképpen tisztázandó, hogy milyen a csecsemő D vitamin ellátottsága. Míg számos tápszer tartalmaz D vitamint, addig a tehéntej D vitamin tartalma elégtelen a csecsemő számára. Mivel a napozás hatására a gyermekek bőrén a D vitamin keletkezés fokozott, ezért a sokat napoztatott csecsemő nem szorul D vitamin pótlásra egy éves kor alatt sem. Az anyatejes csecsemők esetén is különböző lehet a D vitamin ellátottság attól függően, hogy az anya szed-e D vitamint és/vagy napozik-e. Normális anyai D vitamin ellátottság esetén az anyatej antirachitises hatása biztosan megfelelő.

Dr. Szabó András
Semmelweis Egyetem
I. Gyermekgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Bókay u. 53.

Vannak olyan rizikócsoporthoz is, ahol az a kérdés, hogy elégséges-e a szokásos adagban adott D vitamin. Ilyen csoportba tartozik a koraszülöttek egy része, a különböző felszívódási zavarban szenvedő csecsemő, a máj és a vesebetegség miatt kezelt csecsemő is. Az antiepileptikum adása, a szteroid és a furosemid kezelés is megzavarja a kalcium anyagcserét, ezért ilyen esetben is szükséges az egyéni mérlegelés és az ellenőrzött D vitamin adagolás folytatása. A mind gyakrabban észlelt tehéntej fehérje allergiás gyermekek tejmentes étrendje a kalcium bevitel jelentős csökkenésével jár. Ezekben az esetekben a D vitamin kezelés korhatárát sem lehet kategorikusan meghatározni, bár ekkor már felmerül, hogy D vitamin profilaxisról vagy terápiáról beszélünk-e.

D vitamin profilaxisról vagy szubsztitúcióról beszélve elsősorban a csecsemő- és kisdedkorra szoktunk gondolni. Érdekes azonban néhány gondolat erejéig a nagyobb gyerekekkel és a felnőttekkel is foglalkozni. A tejmentes diétán vagy a Coca Colán felnövekvő gyermekek

egyre nagyobb számánál észlelhető a korukhoz képest alacsony csontdenzitás, mely az elégtelen kalcium bevitel és felszívódás következménye. A táplálkozási hiányosságok és a nem megfelelő életmód elégtelen kalcium ellátottsághoz is vezethet. Terhes anyáknál végzett vizsgálatok meglepően magas arányban igazoltak D vitamin hiányt, melynek kezelés nélkül elkerülhetetlen következménye az újszülött elégtelen csontmineralizációja is.

D vitamin kezelést igénylő egyéb kórképek

A D vitamin vagy aktív metabolitja adásának indikációs területe kibővült az utóbbi évtizedben. Vizsgálatok bizonyították, hogy coeliákias gyermekeknél a megfelelő diéta ellenére csökken a csontok kalcium tartalma, ami a diétát kísérő csökkent kalcium felszívódásra vezethető vissza. Ezeknek a betegeknek D vitamin adással javítani lehet a kalcium egyensúlyán és ennek révén a csont denzitásán is.

D vitamin malabsorptio alakul ki számos bél- és gastrointestinális betegségben is, és a kezdeti rachitis-

nek megfelelően a parathormon mérsékelt emelkedése is megfigyelhető. A betegség tartós fennállása szekunder osteoporosishoz vezet. Ezeknél a betegeknek a szokásos szubsztitúciós terápia nem elegendő, a felszívódás elégtelensége miatt egyénileg mérlegelendő módon magasabb D vitamin adag vagy parenterális adásra van szükség.

Veseelégtelenség kezdeti szakaszában csökken a vese calcitriol szintézis kapacitása, mely a fokozódó parathormon szint segítségével azonban még sokáig kompenzált marad. A kialakuló renalis hyperparathyreosis és osteodystrophia kezelése sok tapasztalatot és a legújabb kutatási eredmények ismeretét igénylő feladata a nephrológusoknak. A kezelés a D vitamin aktív metabolitjával a calcitriollal történik, mivel a 25(OH)D₃ vitamin további hydroxylációja a vese betegsége miatt elégtelen. A szervezetben azonban extrarenális calcitriol szintézis is zajlik. A folyamat döntően a csontsejtekben, a makrofágokban zajlik és a calcitriol parakrin funkciójának ellátását biztosítja. Az extrarenális calcitriol szintézis mér-

téke elsősorban a rendelkezésre álló 25(OH) D3 vitamin szinttől függ. Ismerve azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek a vesebetegek jelentős részénél alacsony 25(OH) D3 vitamin szintet igazolt, fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a vesebetegeknél a calcitriol kezelés mellett D vitamin szubsztitúció is indokolt.

A felnőtt- és öregkor egyik, ma már népbetegségnek számító problémája az osteoporosis. Sajnos azonban már a kamaszkorú gyermekeknél is gyakran észlelhető a csonttritkulás, amit a csontok fokozott törékenysége kísér. A csontállomány végleges kalcium tartalmának kialakulása a fiatal korban dől el, ezért már ekkor el kell kezdeni a prevenciót a későbbi problémák megelőzése céljából.

D vitamin hiány vizsgálata

A D vitamin ellátottság ellenőrzésének legbiztosabb módja a 25(OH) D3 vitamin szint meghatározása. A 25(OH) D3 vitamin szint normál értékei széles határok között változtak korábban, amikor az egészségesnek tartott emberek szérumszintjei alapján határozták meg a normál érték alsó és felső határát. A szérumszint változása szezonális, nyáron jóval magasabb, mint télen. Az utóbbi évek vizsgálataiban azonban arra utalnak, hogy a korábban egészségesnek tartott emberek egy része D vitamin hiányos, hiszen D vitamin adással szignifikánsan emelhető volt a bélben a kalcium abszorpció. Ha csak azoknak az embereknek a 25(OH)D3 vitamin szintjét tekintjük normálisnak, akiknél D vitamin adással vagy anélkül a vizelet kalcium ürítése normális, vagyis a kalcium háztartás egyensúlyban van, akkor a 25(OH)D3 vitamin normális szintjét a korábbinál lényegesen magasabban kell megállapítani.

A D vitamin ellátottság ellenőrzésére azonban a 25(OH)D3 vitamin szint meghatározás nem minden esetben szükséges módszer. Az egészséges veséjű gyermek negatív kalcium egyensúly esetén – mint például D vitamin hiányban – visszatartja a vizelettel ürülő kalciumot, míg túlzott D vitamin hatás esetén a kalcium ürítés jelentősen megnő. A vizelet kalcium ürítés

meghatározása nem okoz gondot a legkisebb laboratóriumok számára sem, ezért ez a módszer javasolt, ha felmerül a D vitamin ellátottság ellenőrzésének szükségessége. A porciós vizelet Ca/kreatinin hányadosának kiszámítása is elégséges a tájékozódás érdekében. A Ca/kreatinin hányados értéke korfüggő. A normál érték gyermekkorban 0,6, a csecsemőkorban ezek az értékek magasabbak.

A vizelet kalcium ürítés vizsgálata mellett szól az is, hogy csecsemő számára a vérvétel egy indokolatlan trauma, ráadásul a szérumszint eredmények értékelése számos csapdát rejt az orvos számára. Elégtelen D vitamin ellátottság esetén alacsonyabb P szintet várunk, ugyanakkor azonban ezek szintjét a táplálkozás is jelentősen befolyásolja. Mivel a legtöbb csecsemőnél a vérvételt nem előzi meg hosszabb éheztetés, ezért enyhe rachitis esetén is kaphatunk normális foszfát szintet. Az ALP szint emelkedés körjelző rachitisben, azonban ezt egyéb tényezők is emelhetik. Leggyakrabban a fokozott csontnövekedést kísérő osteoblast aktivitás vezet az ALP aktivitás emelkedéséhez. A 25(OH)D3 vitamin és az 1,25(OH)2D3 szint meghatározása sem minden esetben alkalmas a rachitis igazolására, mivel a D vitamin rezisztens rachitisekben ezek a hormon szintek nem csökkennek. A legjobb eredmény a parathormon meghatározástól várható. A D vitamin hiány esetén már korán megemelkedik a PTH szint, ami nem függ a gyermek etetésétől ellentétben a foszfát szinttel. A magas alkalikus foszfát szint észlelése esetén is megbízhatóan kizárja a rachitis lehetőségét a normális PTH szint. A rachitis korai szakaszában fokozott PTH szint mellett a calcitriol (1,25(OH)2D3) szint még normális lehet, mivel ekkor még a vese kompenzálni tudja a D vitamin hiányt a fokozott PTH szint következtében fokozódó calcitriol szintézissel. Hyperphosphaturias rachitisben azonban a parathormon szint normális marad.

A D vitamin hiány kezelése

A rachitises beteg nagy adag D vitamin adás ellenére is csak lassan a csontátépülés ütemének megfelelően tud meggyógyulni, ezért nincs

szükség a terápiát nagy adag vitamin beadásával kezdeni. A szokásos szubsztitúciós adag kicsit több mint kétszerese, 1000 NE napi adása elegendő. Fontos azonban a kezelés mellett a megfelelő kalciumbevitel biztosítása, főleg a D vitaminpótlás megkezdése előtt. Súlyos rachitisben a D vitamin adást megelőzően néhány napig fokozott kalciumpótlást kell biztosítani, akár infúziós formában is annak érdekében, hogy elkerüljük a kezelés hatására csökkenő PTH szint hypocalcaemiát okozó hatását „Hungry bone syndrome”. A D vitamin kezelés céljára csepp és tableta formában különböző D vitamin készítmények kaphatók. Bár a felszívódásban vannak különbségek, a rachitis megbízhatóan kezelhető bármelyik készítménnyel. Szintén jól alkalmazható a D vitamin azokban az esetekben amikor a pozitív kalcium egyensúly biztosítása a cél. D vitamin adása esetén egy relatíve hosszantartó hatással kell számolni, a beadott vitamin metabolizációja lassú, ezért túl adagolás esetén a gyógyszer elhagyását követően a szérumszint és vizelet eltérések csak lassan normalizálódnak.

A tartós D vitamin kezelést igénylő betegségekben előtérbe került a D vitamin aktív metabolitjainak az alkalmazása. Előnye ezeknek a gyógyszereknek az, hogy sokkal gyorsabb a metabolizmusuk, így bár erősebb a hatásuk, a mellékhatás kialakulása ritka. Jelentős előny a D vitamin metabolitok alkalmazása esetén az a tény is, hogy a szervezetnek nem kell a vitamint tovább alakítania. Ez a vesebetegeknél, illetve a májbetegyeknél előnyös. A D vitamin aktív metabolitjai közül az 1-alfa-(OH) D3 vitamin (alfacalcidol) illetve az 1,25(OH)2 D3 (calcitriol) alkalmazása terjedt el. Ez utóbbinak van intravénásan alkalmazható formája, melyet felszívódási zavar, vagy bizonytalan orális bevitel esetén érdemes alkalmazni. Elsősorban haemodialízisben részesülő betegeknek célszerű alkalmazni, ahol a betegnél eleve van vénás beviteli lehetőség.

Az osteoporosis kialakulását követően már korlátozottak a terápiás lehetőségek. Ezért az osteoporosisban a megelőzésre kell helyezni a hangsúlyt. Mind a primer, mind a szekunder osteoporosis megelőzésében fontos a pozitív kalcium

egyensúly biztosítása. A pubertás előtt napi 1000–1500 mg kalcium bevitel az ajánlatos. Menopausa után a kalcium szükséglet 1000–2000 mg naponta, ilyenkor azonban a kalcium bevitel fokozása önmagában nem elégséges. A kalcium bevitel és a hormonszubsztitúciós kezelés együttesen képes csak megelőzni a csontállomány csökkenését. A kalciumbevitel érdekében törekedni kell a magas kalcium tartalmú táplálék fogyasztására, mert a legtolerálhatóbb kalcium tabletták fogyasztása esetén is kialakul egy idő után bizonyos fokú ellenérzés, mely rontja a beteg együttműködését, ami a tabletták elhagyását eredményezheti.

A kalcium felszívódás fokozása érdekében a D vitamin kezelés egyértelműen kedvező. Ez a hatás még kifejezettebb, ha D vitamin hiányban alkalmazzuk. A napi 400 NE D vitamin szükséglet gyógyszeres biztosítása osteoporosis veszélye esetén feltétlenül ajánlott. Indokolt lehet azonban a napi emelt adag (1000 NE) adása is, ha a táplálékkal bevihető D vitamin mennyiség alacsony, vagy a napozás hiánya miatt a bőr-

ben képződő D vitamin mennyisége elégtelen.

A D vitamin metabolitok közül az 1-alfa-(OH)D₃ (alfacalcidiol) és a 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) is alkalmazható. Az időskori osteoporosis esetén csökkent tubuláris 1- α -hydroxiláz aktivitással kell számolni, ezért ilyenkor az alfacalcidiol választása javasolt a nagy dózisú D vitamin kezeléssel szemben. Azoknál a betegeknél, akiknek ismert májbetegségük van, célszerű a leghatékonyabb metabolit a calcitriol választása.

D vitamin metabolitok alkalmazása a D vitamin adás helyett erősen vitatott kérdés az irodalomban. Az ellenzők álláspontjukat arra alapozzák, hogy megfelelő máj- és veseműködés esetén az olcsóbb D vitamin is megfelelően effektív. A gyakorlatban azonban a betegek nagy részénél nem történik olyan alapos kivizsgálás, melyre alapozva biztosak lehetünk abban, hogy a máj és a vese hydroxiláz aktivitása tökéletes. Közismert tény a vesefunkció részleges csökkenése a kor előre haladtával, és a felszívódási problémák is gyakran vezetnek oda, hogy a D vitamin készítmény el sem jut a májig.

Az osteoporosis megelőzése érdekében alapvetően fontos a mozgás, a csontok terhelése. A rendszeres testedzés kedvező hatása nemcsak a csont erősödésében jelentkezik, hanem az ízületek és a szív-keringés szempontjából is nagyon kedvező.

Irodalomjegyzék:

1. Nelson A *gyermekgyógyászat tankönyve* (szerk: RE. Behrman, RM. Kligman, Gy.Fekete) Melanina Kiadó Rt Budapest 1998
2. *Metabolische Osteopathien* (szerk.: MJ. Seibel, H. Stracke) Schattauer, Stuttgart, New York 1997
3. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* Lippincott-Raven 2002
4. *The Parathyroids* (szerk.: JP. Bilezikian, MA Levine, R Marcus) Raven Press Ltd, New York 1994
5. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension, Mineral metabolism* (szerk: T Drüeke, J Silver) Rapid Science Publishers, London 2003
6. *Current Opinion in Paediatric Rapid Science Publishers*, London 2003Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola LD, Boguszewski CL.
7. *Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs.* Arq Neuropsiquiatr. 2004 Dec; 62(4): 940–948. Epub 2004 Dec 15.