

A D-VITAMIN FELTÉTELEZETT SZEREPE A COVID-19-PANDÉMIA ÉS MÁS VÍRUSFERTŐZÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KIMENETELÉBEN

Tóth E. Béla dr.¹, Blaskó Andrea dr.²

¹Debreceni Egyetem,
Gyógyszerésztudományi Kar,
Gyógyszerfelügyelet és
Gyógyszergazdálkodási Tanszék,
Debrecen

²Medix Clinical & Academic
Research Consulting,
Budapest



O L Ó H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Napjaink tudományos közleményei kiemelten foglalkoznak a COVID-19 járványügyi adataival, a vírusfertőzés patomechanizmusával, és egyben mérlegelik a lehetséges terápiák egész sorát, beleértve a régi és az új készítmények indikációs területének kibővítését, potenciális felhasználását. Ennek kapcsán ismét előkerült a D-vitamin potenciális szerepe és lehetséges hatásainak újraértékelése a kiegészítő terápiák között a vírusfertőzések megelőzésében és a következményesen kialakuló, gyakran súlyos állapotok számának csökkentésében. A D-vitamin-hiány megszüntetése hasznos lehet a megelőzésben, de akár a kórházi ellátást igénylő, komplikált, súlyos esetek kiegészítő kezelésében is. A D-vitamin az immunrendszer modulálásán keresztül több úton is beavatkozhat az immunválaszba, és így csökkentheti a fertőzés klinikai tüneteinek súlyosságát a vírus replikációs sebességének lassítása, a proinflammatorikus citokinek mennyiségének csökkentése és a felborult immunválasz helyreállítása révén.

A D-vitamin kiegészítő alkalmazása manifeszt vitaminhiányban mindenképp, de még szuboptimális ellátottság esetén is az előny/kockázat arány szempontjából kedvező. Jelen tudásunk alapján, az alkalmazással kapcsolatos jelentős klinikai tapasztalat és az elméleti háttér ismeretében akár hipotézisként is érdemes megfontolni a céltartomány eléréséhez szükséges megfelelő mennyiségű D-vitamin pótlását a COVID-19-járvány idején, hiszen a lakosság, és főleg az idősek, de a kórházi egészségügyi személyzet esetében is, alapvető cél a fertőzések számának csökkentése, a kritikus, intenzív kezelést igénylő állapotok és a fatális kimenetelű esetek megelőzése.

Egy egészséges felnőtt ajánlott napi D-vitamin szükséglete körülbelül 2000 NE (NE = nemzetközi egység), azonban ezt csak táplálékbevitellel még teljes értékű étrend mellett sem tudjuk elérni. A civilizált életforma miatt a világ nagy részén egész éven át, de télen és tavasszal mindenképp jelentős mértékű D-vitamin hiány alakul ki a populáció számottevő részében, óvatos becslések szerint akár több

mint kétharmadában is. Az idősek különösen érintettek, hiszen a napfény hatására a szervezetünkben képződő D-vitamin nemcsak a bőr alacsonyabb szintetizációs képessége és a vesék hidroxilációs aktivitása miatt csökken, hanem ehhez még jelentős mértékben hozzájárul a korlátozott mértékű szabadban töltött idő, és – most különösen – a COVID-19-pandémia miatti „bezártság” is.

Az elmúlt időszak tudományos közleményei alapján áttekintve a COVID-19 járványügyi adatait, patomechanizmusát és a lehetséges terápiák sorát ismételten előkerült a D-vitamin, újraértékelve lehetséges immunmodulációs szerepét a vírusfertőzésekben, a gyakran súlyos klinikai állapotok kiegészítő kezelésében és a kedvezőtlen kimenetelű esetek számának csökkentésében. Több kutatócsoport is arra a megállapításra jutott, hogy a D-vitamin kiegészítő adása hasznos lehet a megelőzésben, de akár a komplikált, súlyos esetek kezelésében is. A D-vitamin, több támadásponton is beavatkozva csökkentheti a fertőzéses kockázatokat vagy a súlyos klinikai tünetek kialakulását, egyrészt a vírus replikációs sebességének lassítása, másrészt a gyulladás csökkenése és a felborult immunválasz helyreállítása révén.

A klinikai eseteleírásokból ismert, hogy a COVID-19 súlyos esetei a gyulladásos faktorok elszabadult termelésével és gyors CRP-emelkedéssel jellemezhetőek, ezáltal megnövekszik a tüdőgyulladás kockázata, valamint a következményes akut, légzőszervi distressz szindróma (ARDS, acute respiratory distress syndrome) kialakulása, vagy akár más szervek, így például a szív, a vese, a máj funkciózavara (Wang, 2020; Huang, 2020).

Mindezek ismeretében a D-vitamin legalább három, a fertőzés szempontjából kritikus lépés hatásainak csökkentésében játszhat potenciális szerepet és éppen ezért klinikai szempontból megfontolandó az alkalmazása, mégpedig:

1. a prevencióban, a fertőzöttség terjedésének csökkentésében
2. a betegség akut fázisában
3. a klinikailag súlyos és fatális kimenetelű esetek számának csökkentésében

A PREVENCIÓ ÉS AZ INCIDENCIA KÉRDÉSE

Epidemiológiai adatok alapján megfontolandó tény az, hogy a COVID-19-járvány is – számos más vírusfertőzéshez (pl. RSV, influenza, SARS-CoV és más, burokkal rendelkező vírushoz) hasonlóan – télen kezdődött, amikor a 25-hidroxi-D-vitamin- (25(OH)D-) koncentráció általában a legalacsonyabb az északi féltekén, különösen a városi lakosság körében (Cannell, 2006; Feng, 2016). Mint azt néhány korábbi felmérésből tudhatjuk,

a D-vitamin-feltöltöttség feltételezhetően, mint „protektív faktor” szerepelhet a szezonális influenzák esetében: minden egyes 10 nmol/L-növekedés a 25(OH)D-vérszintben 7%-kal csökkenti a (kialakult) fertőzés kockázatát és egyenes arányban áll a tüdő vitálkapacitásának megtartásával (Berry, 2011). Rondanelli és munkatársai (2016) összefoglaló közleményében a lehetséges protektív mechanizmusokat három kategóriába sorolja: a sejtszintű barrier funkció erősödése, a veleszületett sejtes immunitás, illetve az adaptív immunitás javulása révén.

A klinikai megfigyelések és a kísérletes adatok koherensek abban, hogy a D-vitamin immunrendszerre gyakorolt, közvetlen moduláló hatása az immunsejteken is kimutatható. A VDR (D-vitamin-receptor) expresszálódik a legtöbb immunkompetens sejten sőt, ezek a sejtek önmagukban is képesek a citokinek által szabályozottan, a D-vitamin aktiválásához szükséges 1- α -hidroxilációra. A D-vitamin szerepe elsősorban a patológiás immunválasz gátlása, a gyulladásos faktorok és citokinek (pl. TNF α , INF γ , IL-6, IL-12, IL-2 stb.) modulálásán keresztüli szabályozása (Stoffels, 2006).

A D-VITAMIN SZEREPE A BETEGSÉG AKUT FÁZISÁBAN

A SARS-CoV-2 vírus két ismert úton kerül be a szervezetbe: vagy a légutakon, vagy a tápcsatornán keresztül. A tüdőben az alveolusok falát borító légzőhám érintettsége esetében a vírus megtámadja az epithelsejteket, és ott helyi reakcióként tüdőgyulladás alakulhat ki, ami a Th1 (T-helper) sejtekhez köthető citokinek túlprodukciója révén kontrollálatlan és túlzott immunválaszhoz, az ún. citokinviharhoz vezethet. Az ilyen, vagy hasonló esetekben (mint pl. a SARS-CoV, MERS-CoV) feltehetően az említett folyamat felelős az akut tüdőkárosodás és a súlyos klinikai állapot kialakulásáért (Huang, 2020). A gasztrointesztinális traktus fertőzéseiben is valószínűsíthető az aktív D-vitamin-hormon kedvező hatása, hiszen mind in vitro, mind in vivo körülmények között kimutatták, hogy jelentősen csökkenti egyes vírusok (pl. rotavirus) replikációját és a bélhám károsodását (Zhao, 2019).

A D-vitamin fokozza a veleszületett immunitást részben az antimikrobiális ágensek in-

dukciója révén, mint amilyenek pl. a katelicidinek, amelyek közvetlen hatást mutatnak a mikrobák sokasága ellen, ideértve a burokkal rendelkező vírusokat is (Herr, 2007). Ugyanakkor a D-vitamin egyben az adaptív immunitás modulátora is (Rondanelli, 2018; Cantorna 2010) a Th1 aktivitásának csökkentése által közvetített proinflammatorikus citokinek és az interferon gamma (INF γ) termelésének elnyomásával. A COVID-19-betegekben is megfigyelték mind a proinflammatorikus, mind pedig a gyulladásgátló citokinek emelkedett termelését a vírusfertőzés válaszaként. Plauzibilis tehát az az elmélet, miszerint a D-vitamin úgy modulálja az immunválaszt, hogy az egyrészt direkt módon csökkenti a gyulladást, ugyanakkor növeli a gyulladásgátló citokinek mennyiségét (Gombart, 2020), így ezáltal csökkentheti az ARDS kialakulásának és citokinvihar megjelenésének kockázatát.

A D-VITAMIN SZEREPE A KLINIKAILAG SÚLYOS ESETEK TÁMOGATÁSÁBAN

A D-vitaminról kísérletes körülmények között kimutatták, hogy csökkenti a gyulladásban betöltött szerepe alapján jól ismert IL-6 citokin koncentrációját (Greiller 2015). Ez immunológiai hatásában hasonló a jelenleg a COVID-terápia egyik potenciális jelöltjének (tocilizumab) terápiás céljával, amelynek igazolására vonatkozóan számos klinikai vizsgálat van jelenleg is folyamatban. A klinikai gyakorlatban alacsony D-vitamin szintet figyeltek meg azon betegeknél, akik esetében a klinikai tüneteket a gyors CRP-emelkedés (Mirzavandi, 2020), súlyos tüdőgyulladás, szepszis és ARDS-szívelégtelenség kialakulása jellemzett (Han, 2016), így arra a következtethetünk, hogy a vírusfertőzés klinikai tüneteinek megjelenésében szerepe lehet a szuboptimális D-vitamin-ellátottságnak. A D-vitamin feltehetően komplex mechanizmussal és egyszerre több ponton fejt ki klinikailag is igazolt hatását: egyrészt modulálja az adaptív immunválaszt, csökkentve ezzel a Th1-aktivitást és a proinflammatorikus citokinek mennyiségét; másrészt a Treg- és a Th2-immunsejtek által a gyulladással járó folyamat visszaesését eredményezi. A feltételezett hatásmechanizmust igazolta az a vizsgálati eredmény, amelyben

a magasabb dózisban alkalmazott D-vitamin-terápia jelentősen (mintegy felére) csökkentette a kórházban töltött napok számát, és ezáltal gyorsította a gyógyulás folyamatát (Cho, 2018).

Az Alipio és munkatársai által 2020-ban közölt eredmények azt mutatják, hogy a COVID-19 enyhébb klinikai lefolyásának az esélye növekszik azoknál, akiknél a szérumban 25(OH)D-szint magasabb, így arra következtetésre jutottak, hogy a kiegészítő D-vitamin-terápia alkalmazása kockázatmentesen javíthatja a fertőzött betegek klinikai állapotát.

A magyar lakosság D-vitamin-ellátottsága hasonló az európai átlaghoz. Több, a közelmúlt években történt kórházi felmérés szerint az időskorú betegek 91-97%-a mutat szuboptimális D-vitamin-ellátottságot. (Fata, 2014, Császár, 2018). Kétségtelen, hogy a nyári hónapokban kimutatható bizonyos mértékű „javulás” a 25(OH)D értékeiben, de ez a legtöbb esetben meg sem közelíti az optimális célszintet. Időskorban a D-vitamin-hiány fokozott kockázata és az ezzel kapcsolatos fertőzés-kockázat, valamint azok várható szövődményei miatt különösen fontos a D-vitamin-hiányállapot korai felismerése, illetve a D-vitamin-pótlás mielőbbi megkezdése. A kutatási eredmények és a szakértői csoportok konszenzusa alapvetően megváltoztatta a D-vitamin javasolt dózistartományát: akár a napi, de ugyanolyan hatékonyan a heti vagy havi dózisokkal is biztosítható a szükséges pótlás (Takacs, Bittner 2016; Takacs, Tóth 2016). A kórházi kezelések eseteit elemző obszervációs és retrospektív vizsgálatok eredményei szerint pedig mind prevenció, mind terápiás céllal célszerű a betegek 25(OH)D-szintjének a 40-50 ng/ml-es céltartományra történő beállítása a fertőzések megelőzésére és/vagy a súlyos kimenetel kockázatának csökkentése érdekében. Ez pedig, – a klinikai vizsgálatok adatai alapján – csak megfelelő összdózisú D-vitamin-szupplementációval érhető el.

Az iméntiek alapján, - ismerve a D-vitamin-kezelés esetében az igen kedvező előny/kockázat arányt – akár hipotézisként is érdemes megfontolni a COVID-19-járvány idején a lakosság, és főleg az idősebb korosztály, valamint az egészségügyi személyzet D-vitamin-ellátásának növelését és megfelelő szinttartását a fertőzések számának csökkenése, valamint a kritikus ARDS és a fatális kimenetelű esetek megelőzése érdekében.



IRODALOM

1. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (Covid-2019). SSRN SSRN Electronic Journal 2020; DOI: 10.2139/ssrn.3571484 April 9.
2. Berry J. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults British Journal of Nutrition 2011; 106: 1433–1440.
3. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol. Infect. 2006; 134: 1129–1140.
4. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. Proc. Nutr. Soc. 2010; 69: 286–289.
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract. 2018; 138: 271–281.
6. Csaszar T, Tóth EB. Idősek D-vitamin-ellátottságának felmérése és ezzel kapcsolatos terápiás kérdések. OTSZ 2017; 24(5): 51–57.
7. Fata E, Ágota K, Horváth DE, et al. A D-vitamin-ellátottság vizsgálata kórházi kezelést igénylő betegek körében. LAM KID. 2014; 4(3): 109–123.
8. Feng X, Guo T, Wang Y, et al. The vitamin D status and its effects on life quality among the elderly in Jinan, China. Arch. Gerontol. Geriatr. 2016; 62: 26–29.
9. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients 2020; 12: 236.
10. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. Expert Opin. Biol. Ther. 2007; 7: 1449–1461.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497–506.
12. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2018; 5813095.
13. Stoffels K, Overbergh L, Giuliotti A. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. J Bone Miner Res. 2006; 21: 37–47.
14. Takács I, Bittner N, Bakos B, et al. Harmadik magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. Orvostovábbképző Szemle 2016; 13–26.
15. Takács I, Tóth EB, Szekeres L, et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D. Endocrine 2017; 55(1): 60–65.
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061–1069.
17. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, et al. Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a MicroRNA-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(14): 3562.

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu



O L O . H U

**orvosi lapok online****MAGYARORSZÁG LEGNAGYOBBSZAKPORTÁLJA**

- több ezer szakcikket tartalmaz
- folyamatosan bővül szakmai tartalma: szakcikkkel, interjúkkal, hazai és külföldi kongresszusi beszámolókkal
- többféle kategória szerint kereshet
- lehetősége van szakterületek szerinti tartalmi válogatásra
- online szerezhethet kreditpontot

- a kreditpontosító tanfolyamok teljes listáját megtalálja az oldalon
- heti szakmai hírlevelet kap
- videointerjúkat láthat belföldi és külföldi szaktekintélyekkel
- videotudósításokat nézhet belföldi és külföldi kongresszusokról
- interaktív szakmai játékok, szavazás résztvevője lehet

Látogasson el Magyarország legnagyobb orvosi szakportáljára!

olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu olo.hu