

# BÖLÜM 27

## D VİTAMİNİNİN BEL AĞRISINDAKİ ROLÜ

İsmail KAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bel ağrısı (BA), belirgin bir üretkenlik kaybına yol açan belirsiz patofizyolojisi olan gençlerin en yaygın ve pahalı rahatsızlıklarından biridir. Bunların %90'ı altı ila sekiz haftalık tedaviden sonra düzeler ve takip eden iki yıl içinde %60'ı tekrarlanır (1,2). Omurganın dinamik stabilizatörleri, çeşitli değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri nedeniyle akut ve kronik zorlanmaya yatkındır (1,3). Hipovitamin D (hipo.D) dünya çapında yaygın olmasına rağmen, çok az çalışma, yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler ve komorbid durumlarla ilgili çalışma sınırlamaları olan BA hastalarında prevalansını bildirmiştir. Nedensel bir ilişki kurmak ve uygun bir değerlendirme önermek için ileri çalışmalar, tedavi protokolü önerilmektedir (4-9)

D vitamini (vit.D) tüm kas-iskelet sistemi için kanıtlanmış bir anabolik hormon olmasına rağmen, hipo.D hala BA için açıkça tahmin edilen, önlenebilir ve düzeltilebilir bir etiyolojik faktördür (6,9). Çalışmamızda D vitamini ile bel ağrısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE İŞLEVLERİ

D vitamini eksikliği, dünya çapında çocukların ve yetişkinlerin yaklaşık %30-80'ini etkileyen, ortaya çıkan küresel bir sağlık sorunudur (10,11). Eksiklik, çoğunlukla yetersiz güneş ışığına maruz kalma gibi çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilir. Diğer risk faktörleri arasında yaşlılık, koyu pigmentli cilt, enlem, kış mevsimi, giyim, güneş kremi, hava kirliliği, sigara, eve bağlı olma, obezite, emilim bozukluğu, böbrek veya karaciğer hastalığı ve ilaçlar (antikonvülsanlar, glukokortikoidler, insan immün yetmezlik virüsü ilaçları ve antirejeksiyon dahil) bulunur (10-12). Çeşitli minerallerin, özellikle kalsiyumun, aynı zamanda fosfor ve magnezyumun emilimi için dolaşımdaki yeterli D vitamini seviyeleri zorunludur (13).

D vitamininin iki formu vardır: D2 ve D3. Birincisi, maya sterolünün, ergosterolün ultraviyole (UV) ışınlanması ile elde edilirken, D3 vitamini, UV radyasyonuna maruz kaldıktan sonra derideki 7-dehidrokolesterolden üretilir (13). D vitamini

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., dr.ikaya85@gmail.com

(54). Nano şurup olsa da alt grup daha iyi sonuçlara sahipti, BMI ile negatif korelasyon derindi. Bu, diğer iki formülasyona kıyasla obezlerde vit.D'nin vücut yağına etkili bir şekilde taşınmasına bağlanabilir. Ağrı süresi BMI derecesi ile anlamlı olarak ilişkili değildi.

100 ng/ml serum vit.D'lik bir üst sınır, toksisite için güvenli bir sınır olarak kabul edildi ve 300 ng/ml'nin gerçekten toksik olduğu kanıtlandı. Hiperkalseminin, kronik granülomatöz hastalıkları olan hastalarda 150-200 ng/ml sınırlanmasından sonra meydana geldiği bildirildi (4,36). Pulse-D tedavisi ile tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir advers reaksiyon görülmedi. Bu, yüksek doz vit.D takviyesiyle ilgili mevcut literatürle fikir birliği içindeydi (56,57).

Bu çalışmadan gereklilik ve formülasyona dayalı doz yanıt ilişkisi bilindiğinde, belirli bir özne için toplam doz ve dozlama modeli, vit.D toksisitesi olmaksızın optimum sonuçlar için özel olarak yapılabilir.

Goswami ve ark. sekiz hafta boyunca haftada 60.000 IU ile tedavinin bir yıllık kesilmesinden sonra vit.D'nin suboptimal seviyelere düştüğünü göstermiştir.

Einarsdottir K ve diğerleri, 6,00,000 IU vit.D'nin tek enjeksiyonundan on iki ay sonra başlangıç noktasının hemen üzerine bir düşüş bildirdi (58). 6,00,000 IU vit.D'lik tek oral mega dozunun üç ay içinde azaldığı bildirildi (59). Çalışmamızda vit.D fazla mesaisindeki azalma, literatürde bildirilen haftalık oral ve tek intramüsküler dozlama ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. Bu bulgu, sık vit.D uygulaması ve bakım protokolüne duyulan ihtiyaç hakkında bir fikir vermektedir.

Nano şurup formundaki 60,000 IU vit.D'nin beş ardışık dozu ile takviye de vit.D'de ve ağrıyı engelleyen fonksiyonel sakatlıkta önemli iyileşme göstermiştir. Beş doz nano şurup ile tedaviden sonra vit.D'deki fark, üç formülasyonun on dozu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı olmasına rağmen, fonksiyonel sakatlık ve ağrıdaki fark önemsizdi. Nabız-D tedavisinin kullanılabilirliğinin yanı sıra, bu

bulgular doz yanıt ilişkisine dair bir fikir vermektedir. Bu bağlamda daha büyük kohortlu daha ileri randomize çalışmalar yardımcı olacaktır.

## SONUÇ

Hipovitaminöz D, bilinen diğer nedenlere ek olarak mLBA için potansiyel bir nedensel faktör olabilir. Doğru değerlendirme ve ek pulse-D tedavisi, herhangi bir yan etki olmaksızın serum vit.D seviyesinde önemli bir iyileşme, ağrının etkili bir şekilde giderilmesi ve önemli fonksiyonel iyileşme ile bel ağrısının kısır döngüsünü etkili bir şekilde kırabilir.

Nano şurup formülasyonu ile elde edilen sonuçlar, diğerlerine kıyasla önemli ölçüde daha iyiydi. Bu sonuçlar ışığında, vit.D'nin uygulama sıklığı ve formülasyona dayalı dozaj ayarlamaları, mLBA'lı hastaların yönetiminde önem kazanacaktır. Nüksü önlemek için dokuz ayda on doz pulse-D tedavisi ile düzenli takviye veya rapel düzeltme düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Deyo RA, Cherkin D, Conrad D, et al. Cost, controversy, crisis: low back pain and the health of the public. *Annu Rev Public Health*. 1991;12(1):141e156.
2. Epidemiology and natural history of spondylogenic backache. In: Wong David A, Transfeldt Ensor, eds. *Macnab's Backache*. fourth ed. Philadelphia Lippincot Williams and Wilkins; 2007:92e94.
3. Cho KH, Beom JW, Lee TS, et al. Trunk muscles strength as a risk factor for nonspecific low back pain: a pilot study. *Annals of rehabilitation medicine*. 2014;38(2):234e240.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911e1930.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477e501.
6. Ghai B, Bansal D, Kapil G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Indian chronic low back patients. *Pain Physician*. 2015;18(5):E853eE862.
7. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the Aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967.
8. Ghai B, Bansal D, Kanukula R, et al. Vitamin D supplementation in patients with chronic low back pain: an open label, single Arm clinical trial. *Pain Physician*. 2017;20(1):E99eE105.

9. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine*. 2003;28(2):177e179.
10. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017, 18, 153–165.
11. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014, 2, 76–89.
12. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008, 52, 1949–1956.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011, 96, 1911–1930.
14. Eyles DW, 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.
15. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, et al. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev. Med. Chem*. 2015, 15, 953–963.
16. Razaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018, 10, 1863.
17. Uwitonze AM, Razaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 2018, 118, 181–189.
18. Martin KR, Reid DM. Is there role for vitamin D in the treatment of chronic pain? *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2017, 9, 131–135.
19. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc. Nutr. Soc*. 2012, 71, 50–61.
20. Holick MF. Vitamin D and brain health: The need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. *J. Intern. Med*. 2015, 277, 90–93.
21. Prakash S, Kumar M, Belani P, et al. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann. Indian Acad. Neurol*. 2013, 16, 650–658.
22. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, et al. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients* 2016, 8, 343.
23. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain* 2014, 155, 2591–2598.
24. Yang Y, Zhang HL, Wu J. Is headache related with vitamin D insufficiency? *J. Headache Pain* 2010, 11, 369, author reply 371.
25. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018, 175, 12–17.
26. LeBlanc ES, Perrin N, Johnson JD, et al. Over-the-counter and compounded vitamin D: Is potency what we expect? *JAMA Intern. Med*. 2013, 173, 585–586.
27. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu. Rev. Nutr*. 2014, 34, 117–141.
28. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018, 21, 2022–2037.
29. Kenis-Coskun O, Giray E, Gunduz OH, et al. The effect of Vitamin D replacement on spinal inhibitory pathways in women with chronic widespread pain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2019, 105488.
30. Hudson-Cook N, Tomes-Nicholson K, Breen A. A revised Oswestry disability questionnaire. In: Roland MO, Jenner JR, eds. *Back Pain: New Approaches to Rehabilitation and Education*. New York, NY: Manchester University Press; 1989:187e204.
31. Merskey H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;3:216e221.
32. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151e1154.
33. Johansen JV, Manniche C, Kjaer P. Vitamin D levels appear to be normal in Danish patients attending secondary care for low back pain and a weak positive correlation between serum level Vitamin D and Modic changes was demonstrated: a cross-sectional cohort study of consecutive patients with non-specific low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:78.
34. Malhotra N, Mithal A, Gupta S, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone health parameters of healthy young Indian women. *Arch Osteoporos*. 2009;4(1-2):47e53.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1153e1158.
36. Rkain H, Bouaddi I, Ibrahim A, et al. Relationship between vitamin D deficiency and chronic low back pain in postmenopausal women. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9(1):63e67.
37. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, et al. Vitamin D: daily vs. Monthly use in children and elderly-what is going on? *Nutrients*. 2017;24(7):9.
38. McClements DJ, Decker EA, Weiss J. Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *J Food Sci*. 2007;72(8):R109eR124.
39. Kiani A, Fathi M, Ghasemi SM. Production of novel vitamin D3 loaded lipid nanocapsules for milk fortification. *Int J Food Prop*. 2017;20(11):2466e2476.
40. Goswami R, Gupta N, Ray D, et al. Pattern of 25-hydroxy vitamin D response at short (2 month) and long (1 year) interval after 8 weeks of oral supplementation with cholecalciferol in Asian Indians with chronic hypovitaminosis D. *Br J Nutr*. 2008;100(3):526e529.
41. Papaioannou A, Kennedy CC, Giangregorio L, et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;(12): 135.
42. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxyl cholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204e210.

43. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 3430e3435.
44. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008;19:663e671.
45. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract.* 2014;20(4):341e351.
46. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2014;60(3): 203e210.
47. Khan AH, Rohra DK, Saghir SA, et al. Response of a single 'mega intramuscular dose' of vitamin D on serum 25OHD and parathyroid hormone levels. *J Coll Phys Surg.* 2012;22(4):207e212.
48. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394e415.
49. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, et al. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calcitropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4771e4777.
50. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr.* 1994;125(3):487e490.
51. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;303(18):1815e1822.
52. Kuchay MS, Jevalikar GS, Mithal A, et al. Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):413e416.
53. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, et al. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):367e374.
54. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditionse. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1738e1742.
55. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142e1152.
56. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2): 582Se586S.
57. Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):441e445.
58. Einarsdottir K, Preen DB, Clay TD, et al. Effect of a single 'megadose' intramuscular vitamin D (600,000 IU) injection on vitamin D concentrations and bone mineral density following biliopancreatic diversion surgery. *Obes Surg.* 2010;20(6):732e737.
59. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2709e2715.