

# A B<sub>12</sub>-vitamin-, a vas-, a folsav-, a homocisztein-, valamint a D<sub>3</sub>-vitaminszérumszintek lehetséges összefüggései szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedő hazai betegpopulációban

Tóth György<sup>1</sup> ■ Erdei Csilla dr.<sup>1</sup> ■ Dézsi Anna dr.<sup>1</sup> ■ Németh Orsolya dr.<sup>2</sup>  
Kovács Alexandra dr.<sup>3</sup> ■ Kiss Emese Virág dr.<sup>4, 5</sup> ■ Márton Krisztina dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Propedeutikai Tanszék, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Helyreállító Fogászati és Endodonciai Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Országos Mozgásszervi Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Mozgásszervi és Reumatológiai Prevenációs Tanszéki Csoport, Budapest

**Bevezetés:** A D<sub>3</sub>-, a B<sub>12</sub>-vitamin, a folsav és a vas hiánya önmagában is okozhat orofaciális sicca tüneteket: szem- és szájszárazságot, glossitist, szájégést, amellet a nyálkahártya atrophiját, gyulladást, illetve mindezeket súlyosbíthatja. Kevés az ismeret azonban a fenti laboratóriumi paramétereknek, valamint a homociszteinnek a szintjeiről szájszárazságban szenvedők, valamint a könnymirigyek és a nyálmirigyek autoimmun gyulladásával járó Sjögren-szindróma esetében. Autoimmun betegségekben a D<sub>3</sub>-vitamin szintje alacsonyabb az egészségesekénél, és szisztémás lupus erythematosusban, valamint rheumatoid arthritisben ez összefügg a betegség aktivitásával. A siccátünetekhez társuló nyelőső- és gyomornyálkahártya-eltváltozások pedig egyéb általános tüneteket okozhatnak, befolyásolhatják az étkezést és a tápanyagok felszívódását.

**Célkitűzés:** A szerzők célja volt meghatározni, hogy a hazai, szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében kimutatható-e különbség a D<sub>3</sub>-, a B<sub>12</sub>-vitamin-, a folsav-, a homocisztein-, valamint a vasanyagcsere-értékek szérumszintjében az egészséges kontrollok értékeihez képest.

**Módszer:** A szubjektív siccátüneteket (xerostomia, xerophthalmia) meghatározó kérdőíves felmérés, valamint a hyposalivatiót igazoló sialometria, majd a Sjögren-szindróma irányában történő kivizsgálás (az ACR-EULAR diagnosztikus kritériumrendszer alapján) után a résztvevők 4 csoportot alkottak, ezek: 1. egészséges kontrollok, 2. xerostomia-, 3. hyposalivatio-, 4. Sjögren-szindrómás csoport.

**Eredmények:** A kapott eredmények alapján a hazai Sjögren-szindrómásoknál a D<sub>3</sub>-vitamin és a vas szérumszintje, a csak hyposalivatióban szenvedők esetében pedig a vas szintje jelentősen csökkent volt (D<sub>3</sub>-vitamin: 1. csoport: 36,24 ± 20,14 ng/ml, 2. csoport: 47,85 ± 26,84 ng/ml, 3. csoport: 42,04 ± 21,03 ng/ml, 4. csoport: 26,96 ± 7,53 ng/ml, p<0,05; vas: 1. csoport: 16,9 ± 5,10 mmol/l, 2. csoport: 13,6 ± 4,35 mmol/l, 3. csoport: 17,1 ± 9,76 mmol/l, 4. csoport: 13,0 ± 6,64 mmol/l, p<0,05). A B<sub>12</sub>-vitamin, a transferrin és transferrinszaturáció, valamint a folsav és a homocisztein szintje nem mutatott szignifikáns eltérést a szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében az egészséges kontrollokhoz képest.

**Megbeszélés és következtetés:** Míg a D<sub>3</sub>-vitamin csökkent szérumszintje az autoimmun gyulladással, addig a vasé inkább a tápcsatorna-nyálkahártya állapotával, azaz a felszívódás zavarával és/vagy a táplálkozási séma változásával lehet összefüggésben, hiszen az első esetben nem, míg a második esetben összefüggés volt kimutatható a csökkent szérumszint és a nyáltermelés csökkenése között is.

Orv Hetil. 2024; 165(4): 147–154.

**Kulcsszavak:** xerostomia, hyposalivatio, Sjögren-szindróma, D<sub>3</sub>-vitamin, B<sub>12</sub>-vitamin, folsav, homocisztein, vas

## Relationship between vitamin B<sub>12</sub>, iron, folic acid, homocystein and vitamin D<sub>3</sub> serum levels in orofacial sicca and/or Sjögren's syndrome in a Hungarian patient population

**Introduction:** Vitamins D<sub>3</sub>- and B<sub>12</sub>, folic acid and/or iron deficiency might cause orofacial sicca symptoms: dry mouth, migrant glossitis, burning mouth, and further associated orofacial symptoms including mucosal atrophy or inflammation. Vitamin deficiencies, on the other hand, might expand the xerostomia-related unpleasant conditions. Little is known about the serum levels of the above-mentioned laboratory parameters, and about the level of homocysteine in patients with orofacial sicca symptoms and/or Sjögren's syndrome. It is known that patients with autoimmune diseases have a declined level of vitamin D<sub>3</sub> and it is in correlation with the disease activity in systemic lupus erythematosus and in rheumatoid arthritis. Moreover, oesophageal and gastric mucosal alterations associated to orofacial sicca symptoms might cause systemic symptoms and influence nutrition and digestion of the patients.

**Objective:** This study evaluated the difference of serum levels of vitamins D<sub>3</sub> and B<sub>12</sub>, folic acid, homocysteine, furthermore the levels of iron, transferrin and transferrin saturation between Hungarian healthy individuals and patients with dry mouth and/or Sjögren's syndrome.

**Method:** Participants were divided into 4 groups according to their existing subjective (xerostomia, xerophthalmia – assessed by a structured questionnaire) and objective (hyposalivation assessed by sialometry) sicca symptoms and/or definitive diagnosis (assessed by the ACR–EULAR diagnostic system) of Sjögren's syndrome as follows: 1. healthy controls, 2. xerostomia, 3. hyposalivation, and 4. Sjögren's syndrome groups. **Results** showed that in Sjögren's syndrome (group 4) serum vitamin D<sub>3</sub> and iron level, whereas, in the hyposalivation (group 3) only the serum iron level was significantly decreased, compared to the healthy controls (iron: group 1: 36.24 ± 20.14 ng/ml, group 2: 47.85 ± 26.84 ng/ml, group 3: 42.04 ± 21.03 ng/ml, group 4: 26.96 ± 7.53 ng/ml; p<0.05); vitamin D<sub>3</sub>: group 1: 36.24 ± 20.14 ng/ml, group 2: 47.85 ± 26.84 ng/ml, group 3: 42.04 ± 21.03 ng/ml, group 4: 26.96 ± 7.53 ng/ml, p<0.05). Vitamin B<sub>12</sub>, transferrin and transferrin saturation, folic acid and homocysteine levels did not show difference in any groups compared to the healthy controls.

**Discussion and conclusion:** Serum level of vitamin D might be associated with the autoimmune inflammation in Sjögren's syndrome, and the decreased value of serum iron might rather be accompanied by the health state of the oral and gastroesophageal mucosa due to absorption or nutritional problems. The above could be explained by the association we found between the serum iron – but not vitamin D<sub>3</sub> – level and the reduced unstimulated whole saliva flow rate.

**Keywords:** xerostomia, hyposalivation, Sjögren's syndrome, vitamin D<sub>3</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, homocystein, iron

Tóth Gy, Erdei Cs, Dézsi A, Németh O, Kovács A, Kiss EV, Márton K. [Relationship between vitamin B<sub>12</sub>, iron, folic acid, homocystein and vitamin D<sub>3</sub> serum levels in orofacial sicca and/or Sjögren's syndrome in a Hungarian patient population]. *Orv Hetil.* 2024; 165(4): 147–154.

(Beérkezett: 2023. október 19., elfogadva: 2023. november 27.)

### Rövidítések

ACR–EULAR = (American College of Rheumatology–European League Against Rheumatism) Amerikai Reumatológiai Főiskola–Európai Reumaellenes Liga; ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; IgG = immunglobulin-G; SSA = Sjögren-szindrómához társuló A-antigén

A szájszárazság (xerostomia) az egyén szubjektív érzete, míg objektív szájszárazságról (hyposalivatio) akkor beszélünk, ha igazolhatóan csökkent a nyálmirigyek működése, és ebből eredően a nyugalmi kevert nyálszekréció is mérhetően kevesebb ( $\leq 0,1$  ml/perc). Mindkét formának számos oka lehet: dehidráció, diabetes, a leggyakrabban gyógyszerek mellékhatása, de a kor előrehaladta, valamint más szisztémás okok, például autoimmun betegségek is okoznak ún. siccátüneteket. A Sjögren-szindróma ugyanakkor az egyik leggyakoribb száj- és szemszárazsággal összefüggő szisztémás betegség, melynek oka

a nyál- és könnytermelő mirigyeket is érintő autoimmun gyulladás [1, 2].

Igazolt, hogy bizonyos ételek és italok fogyasztása segíthet enyhíteni a szájszárazságot, így a táplálkozás is fontos tényezővé válhat a Sjögren-szindróma és a xerostomia, illetve a hyposalivatio kezelésében [3]. Hasonlóképpen tény, hogy a D<sub>3</sub>-, valamint a B<sub>12</sub>-vitamin, a folsav és a vas hiánya önmagában is okoz orofaciális sicca tüneteket: szájszárazságot, glossitis migranst, valamint nyelvégést (glossodynia) és más szájüregi problémákat, például nyálkahártya-atrophiát és -gyulladást, szájégést, dysphagiát, illetve súlyosbíthatja ezeket az állapotokat. *Chiang és mtsai* megállapították, hogy az atrophiás glossitis tükrözheti néhány fő tápanyag – köztük a riboflavin, a niacin, a piridoxin, a B<sub>12</sub>-vitamin, a folsav, a vas, a cink és az E-vitamin – jelentős hiányát. A tápanyaghiány miatt kialakuló nyelöcső- és gyomornyálkahártya-elváltozások pedig befolyásolják az étkezést és a tápanyagok felszívódását amellet, hogy általános tüneteket okozhatnak [4, 5].

A D<sub>3</sub>-vitamin fontos szerepet játszik az immunrendszer működésében, így hiányának szerepe lehet egyes immunrendszeri betegségek, például a Sjögren-szindróma kialakulásában, illetve hiánya önmagában is gyakran okozhat xerostomiát [6]. Egyes szerzők leírták összefüggést a D<sub>3</sub>-vitamin optimális szintje és bizonyos autoimmun betegségek – például szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis és sclerosis multiplex – súlyossága között [7]. Hazánkban a *Polyák Éva vezette munkacsoport* a táplálkozás és az étrend hatásait kohorszok, illetve randomizált klinikai tanulmányok eredményei alapján vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy léteznek étrendi minták és összetevők, amelyek segíthetik e betegségek mérséklését, esetlegesen a remisszió elérését és fenntartását az alkalmazott bázisterápiás kezelés mellett [8].

A B<sub>12</sub>-vitaminnal kapcsolatban *Urbanski és mtsai* [9] korábban azt találták, hogy hiánya 6-szor nagyobb volt a Sjögren-szindrómában szenvedőkben, mint egészségesek esetében.

A magas homocisztein-szérumszintet is összefüggésbe hozták egyebek mellett a Sjögren-szindrómával is: az emelkedett szint csökkentheti az immunrendszer aktivitását, és növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát, amelyek tovább súlyosbíthatják a szájszárazságot és az egyéb szájüregi panaszokat. *Stanisic és mtsai* kimutatták, hogy a magasabb homociszteinszint károsan hat az alveolaris csont egészségére, valamint a fogakra [10].

Alacsony folsavszint gyakran előfordul a szájüregi daganatos elváltozások esetében és a szájsebészeti beavatkozásokot követően, így szintje befolyásolhatja a szájüregi sebgyógyulást, és hozzájárulhat az orális szövetek egészségéhez [11].

Vashiány gyakoribb előfordulását igazolták *Lundström és mtsai* Sjögren-szindrómában szenvedő betegekben, a betegek 63%-ánál regisztráltak jelenlegi vagy korábban kezelt vas- és vitaminhiányt [12]. *Vrielinck és mtsai* szerint azonban a vas lerakódása is okozhat prominens xerostomiával és xerophthalmiával társulva sziccatüneteket az ajak járulékos nyálmirigyekben [13].

Ezért a szerzők célja az volt, hogy meghatározzák a hazai, szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedő betegek szérumszint-D<sub>3</sub>-vitamin-értékét, valamint megállapítsák a B<sub>12</sub>-vitamin, a folsav, a homocisztein, a vas, a transferrin és a transferrinszaturáció szintjét az egészségesekéhez képest, illetve meghatározzák e faktorok lehetséges szerepét a klinikai és a szubjektív orofaciális sicca tünetek kialakulásában.

## Anyag és módszer

A prospektív tanulmányban 10 férfi és 118 nő vett részt, átlagéletkoruk 53 ± 13 év volt. 90 páciens a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kara Szájszárazság Klinika Munkacsoportjának 2021. február és 2023. február közötti betegei közül került ki. A szubjektív szem-, illetve szájszárazságpanaszokkal jelentkezőket házi orvosai,

valamint szemész, belgyógyász és immunológus szakorvosok küldték a Közép-magyarországi régióból, az Országos Mozgásszervi Intézetből, illetve a Budai Irgalmasrendi Kórházból Sjögren-szindróma irányában történő kivizsgálásra. A kontrollcsoportot a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kara Oktatási Centrumának 38, korban és nemben hasonló egészséges önkéntese alkotta, akik fogászati ellátásra jelentkeztek az intézményben, rendszeresen gyógyszert nem szedtek, és sem orofaciális, sem egyéb sziccatünetekben nem szenvedtek.

A vizsgálat a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével (a TUKEB-engedély száma: 315/2021), valamint az embereken végzett vizsgálatokra vonatkozó 23/2002-es EüM-rendeletnek és az Orvos-világszövetség Helsinki Nyilatkozatának figyelembevételével történt. A vizsgálatok előtt minden résztvevő írásos beleegyező nyilatkozatot adott, előzetes írásbeli és szóbeli tájékoztatás alapján. Az adatok feldolgozása a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karának Propedeutika Tanszékén történt anonim módon, betegkódok alapján.

A Sjögren-szindróma diagnózisára az ACR–EULAR klasszifikációs rendszerét alkalmaztuk, amely a szubjektív sziccatünetek esetleges megléte után 5 objektív tünetre támaszkodik: az anti-SSA/Ro-pozitivitásra, a focalis lymphocytás sialadenitisre, a szaruhártya-festődésre, a pozitív Schirmer-tesztre és a nyugalmi kevert nyálszekréció szialometria által igazolt, csökkent értékére [14].

## Orofaciális sicca tüneteket érintő kérdőív

A Sjögren-szindróma diagnosztikai kritériumai azokra a betegekre alkalmazhatók, akiknek legalább egy szem- vagy szájszárazságtünetük van, ezért a vizsgálatban szereplő beutalt betegek mindegyike szubjektív szem- és/vagy szájszárazságban szenvedő volt. Ennek megállapítására a következő kérdések kerültek a kérdőívbe (a kérdésekre minimum egy pozitív válasz volt szükséges): Van-e naponta jelentkező, tartósan panaszt okozó szemszárazsága, mely több mint 3 hónapja tart? Szokott-e szűrni a szeme, mintha homok lenne benne? Használ-e naponta 3-nál több alkalommal műkönnyet? Van-e naponta jelentkező, több mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága? Gyakran iszik-e folyadékot száraz ételek fogyasztásakor?

A kizárási kritériumok közé tartozott a fej-nyak régiót ért sugárterápia, az aktív hepatitis C-infekció, a szerzett immundeficiens állapot, a sarcoidosis, az amyloidosis, a graft *versus* host betegség, valamint az IgG4-hez kapcsolódó betegség.

## Exokrin funkciós tesztek

### Sialometria

Az esetleges hyposalivatio igazolása a nyugalmi kevert nyálszekréció meghatározásának, vagyis a sialometriának

a módszerével történt. Normosalivatio esetén az érték  $\geq 0,3$  ml/perc, míg hyposalivatio esetében ez  $\leq 0,1$  ml/perc volt.

### Szemészeti vizsgálat

Az objektív szemtünetek, azaz a keratoconjunctivitis sicca meghatározása a Schirmer-teszt alapján, míg a fluoreszcens festékkel mérhető könnyfilmfelszakadási idő mérése a Bijsterveld-skála segítségével történt. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Szemészeti Klinikáján végezték.

### Laboratóriumi vizsgálatok

A nyálszekréciós vizsgálatok után a páciensek könnyökvénájából vért vettünk, és a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Laboratóriumi Medicina Intézetében meghatározták a szérum  $D_3$ - és  $B_{12}$ -vitamin-, homocisztein-, folsav-, vas-, transferrinszintjét és a transferrinszaturációt. Ezenfelül a lehetséges autoimmun betegség diagnosztikájához a kapcsolódó immunszerológiai vizsgálatok segítségével megállapították az antinukleáris autoantitest, a reuma-faktor és az anti-SSA/Ro-autoantitestek szintjét. A laboratóriumi vizsgálatokat a lehetséges szezonális eltérések kiküszöbölésére 2022 novembere és 2023 februárja között végezték.

### Statisztikai analízis

A számszerű adatok kifejezéséhez a szerzők az átlag  $\pm$  standard deviáció formát, míg a statisztikai elemzéshez az SPSS 26.0 program (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével a Student-féle 2 mintás  $t$ -próbát, a Mann-Whitney-tesztet (a számszerű laboratóriumi paraméterek csoportok közötti összehasonlítására), az ANOVA-t (a számszerű laboratóriumi paraméterek csoportok közötti összehasonlítására) és a Pearson-féle khi-négyzet-tesztet (a csoportok közötti arányok összehasonlítására) használták. A szignifikanciaszint  $p \leq 0,05$  volt.

portok közötti összehasonlítására) és a Pearson-féle khi-négyzet-tesztet (a csoportok közötti arányok összehasonlítására) használták. A szignifikanciaszint  $p \leq 0,05$  volt.

### Eredmények

A vizsgálatra jelentkező 128 főből a kérdőívre adott válaszok és a labordiagnosztikai eredmények elemzése alapján 4 csoport keletkezett (1. táblázat):

1. Kontrollcsoport: panasz- és tünetmentes egészséges egyének ( $n = 38$  fő);
2. Xerostomiás csoport: szubjektív szájszárazságban szenvedők, hyposalivatio és Sjögren-szindróma jelenléte nélkül ( $n = 38$  fő);
3. Hyposalivációs csoport: igazolt nyálszekréció-csökkenés (nyugalmi kevert nyálszekréció  $\leq 0,1$  ml/perc) ( $n = 21$  fő);
4. Sjögren-szindrómás csoport: igazolt Sjögren-szindrómások ( $n = 31$  fő).

Az összehasonlításokat a továbbiakban a 4 csoport között végeztük.

### Sialometria

A nyugalmi kevert nyálszekréció átlagos szintje a következőképpen alakult: 1. csoport:  $0,43 \pm 0,21$  ml/min, 2. csoport:  $0,48 \pm 0,28$  ml/min, 3. csoport:  $0,12 \pm 0,17$  ml/min, 4. csoport:  $0,24 \pm 0,21$  ml/min. A 3. és a 4. csoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak az 1. csoport értékeihez képest ( $p < 0,05$ ) (1. ábra).

Az egyes laboratóriumi paraméterek összefoglaló adatait az 1. táblázat mutatja.

### A $D_3$ -vitamin szérumszintjei

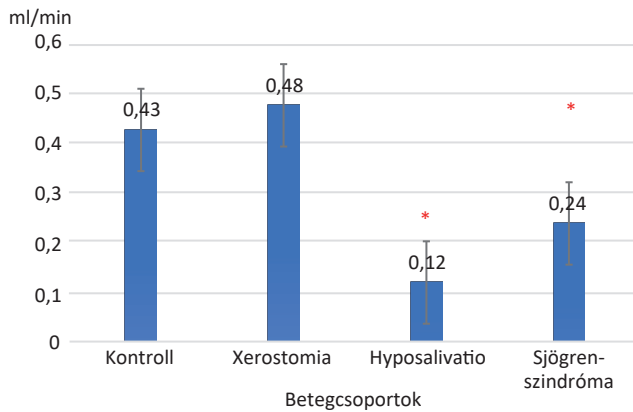
A  $D_3$ -vitamin átlagos szérumszintjei: 1. csoport:  $36,24 \pm 20,14$  ng/ml, 2. csoport:  $47,85 \pm 26,84$  ng/ml, 3. csoport:  $42,04 \pm 21,03$  ng/ml, 4. csoport:  $26,96 \pm 7,53$

1. táblázat | Az egyes csoportok vizsgált paraméterértékei és tartományai

A vizsgált paraméterek és a vizsgálólaboratórium által meghatározott normáltartományok értékei	1. Kontrollcsoport: (n = 38 fő: 4 fi, 34 nő) életkor: $48,4 \pm 9,57$ év	2. Xerostomiás csoport: (n = 38 fő: 3 fi, 35 nő) életkor: $53,2 \pm 14,9$ év	3. Hyposalivációs csoport: (n = 21 fő: 1 fi, 20 nő) életkor: $56,7 \pm 13,4$ év	4. Sjögren-szindrómás csoport: (n = 31 fő: 1 fi, 30 nő) életkor: $55,6 \pm 12,6$ év
$D_3$ -vitamin (23–60 ng/ml)	36,2 (11–100)*	47,8 (10–91)	42,0 (24–122)	26,9 (15–37)*
$B_{12}$ -vitamin (145–630 pmol/l)	376,64 (225–800)	281,47 (122–422)	350,5 (25–802)	301,6 (164–475)
Folsav (7,0–46,4 nmol/l)	34,50 (9–108)	27,40 (12–108)	19,39 (5–41)	31,89 (9–108)
Fe (10,7–32,2 mmol/l)	16,9 (5–27)*	17,17 (4–41)	13,6 (5–21)*	13,0 (3–21)*
Transzferrin (2,0–3,6 g/l)	2,53 (2,0–3,2)	2,74 (1,9–4,5)	2,25 (2,0–3,2)	2,40 (1,5–3,3)
Transzferrinszaturáció (16–45%)	28,00 (8–44)	29,25 (24–57)	23,00 (7–48)	21,67 (2,7–48)
Homocisztein (5,2–16,0 mmol/l)	10,37 (7–24)	14,13 (9–14)	12,25 (7–25)	12,86 (8–18)

A vas (Fe) szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt ( $*p < 0,05$  a Student-féle 2 mintás  $t$ -próba alapján) a hyposalivációban és a Sjögren-szindrómában szenvedők esetében az egészségesekhez képest. A  $D_3$ -vitamin esetében csak a Sjögren-szindrómásoknál volt kimutatható a szérumszint csökkenése. Sem a  $B_{12}$ -vitamin, sem a folsav, sem a homocisztein esetében nem volt szignifikáns eltérés a különböző csoportokban az egyes szérumszintek között. A transferrin és a transferrinszaturáció értékeiben a betegcsoportok között szignifikáns eltérés nem volt tapasztalható.





1. ábra

A nyugalmi kevert nyálszekréció értékei szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében hazai betegcsoportokban egészséges kontrollokhoz viszonyítva

A nyugalmi kevert nyálszekréció értéke szignifikánsan alacsonyabb (\* $p < 0,05$ ) a Sjögren-szindrómában és a hyposalivatióban szenvedők körében a kontrollcsoportéhoz képest.

ng/ml. A szint szignifikánsan alacsonyabb ( $p < 0,05$ ) volt a 4. csoportban az 1. csoport értékeihez viszonyítva. A többi betegcsoport értéke nem különbözött jelentősen a kontrollok értékétől. A  $D_3$ -vitamin-hiányban (<23 ng/ml) szenvedők aránya az egyes csoportokban nem mutatott szignifikáns különbséget: 1. csoport: 13%, 2. csoport: 8%, 3. csoport: 0%, 4. csoport: 30% (2. és 3. ábra).

### A folsav, a $B_{12}$ -vitamin, valamint a homocisztein szérumszintjei

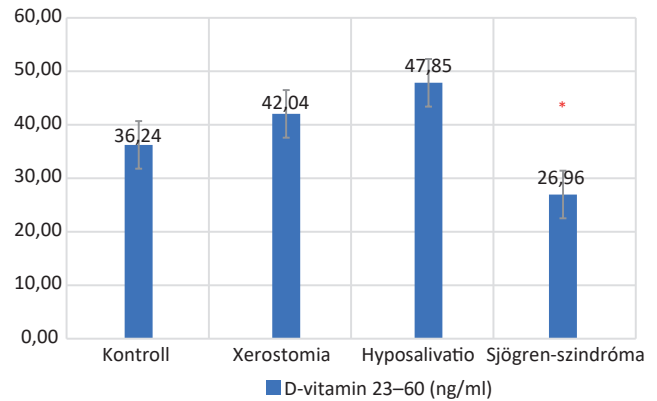
A  $B_{12}$ -vitamin átlagos szérumszintjei: 1. csoport:  $329,73 \pm 152,61$  pmol/l, 2. csoport:  $350,51 \pm 207,77$  pmol/l, 3. csoport:  $281,47 \pm 82,51$  pmol/l, 4. csoport:  $301,65 \pm 101,58$  pmol/l.

A folsav szérumszintjei: 1. csoport:  $37,68 \pm 19,83$  nmol/l, 2. csoport:  $19,39 \pm 14,89$  nmol/l, 3. csoport:  $27,40 \pm 25,05$  nmol/l, 4. csoport:  $31,89 \pm 27,93$  nmol/l.

A homociszteinszint átlagértékei a szérumban: 1. csoport:  $11,73 \pm 1,78$  mmol/l, 2. csoport:  $12,24 \pm 2,30$  mmol/l, 3. csoport:  $14,13 \pm 5,24$  mmol/l, 4. csoport:  $12,85 \pm 4,02$  mmol/l. Sem a folsav-, sem a  $B_{12}$ -vitamin-, sem a homociszteinszintek között nem mutatkozott szignifikáns eltérés (4. ábra).

### A szérum-vasanyagcsere értékei

A vas szérumszintje a következőképpen alakult: 1. csoport:  $16,9 \pm 5,10$  mmol/l, 2. csoport:  $13,6 \pm 4,35$  mmol/l, 3. csoport:  $17,1 \pm 9,76$  mmol/l, 4. csoport:  $13,0 \pm 6,64$  mmol/l. A 4. csoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak az 1. csoport értékeihez képest ( $p < 0,05$ ). A vashiányban ( $Fe < 10,7$  mmol/l) szenvedők



2. ábra

A szérum- $D_3$ -vitamin-szint alakulása szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében hazai betegcsoportokban egészséges kontrollokhoz viszonyítva

A szérum  $D_3$ -vitamin-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt (\* $p < 0,5$  = a Student-féle 2 mintás  $t$ -próba alapján) a Sjögren-szindrómában szenvedők körében az egészségesekhez képest. (A  $D_3$ -vitamin csökkent értéke szintén nagyobb arányban fordult elő Sjögren-szindrómában az egészséges kontrollokhoz képest, ez a különbség azonban ebben az esetben nem volt szignifikáns [3. ábra]. Az egyes szérumszintek normálértékei a lemagyarázatban találhatóak.)

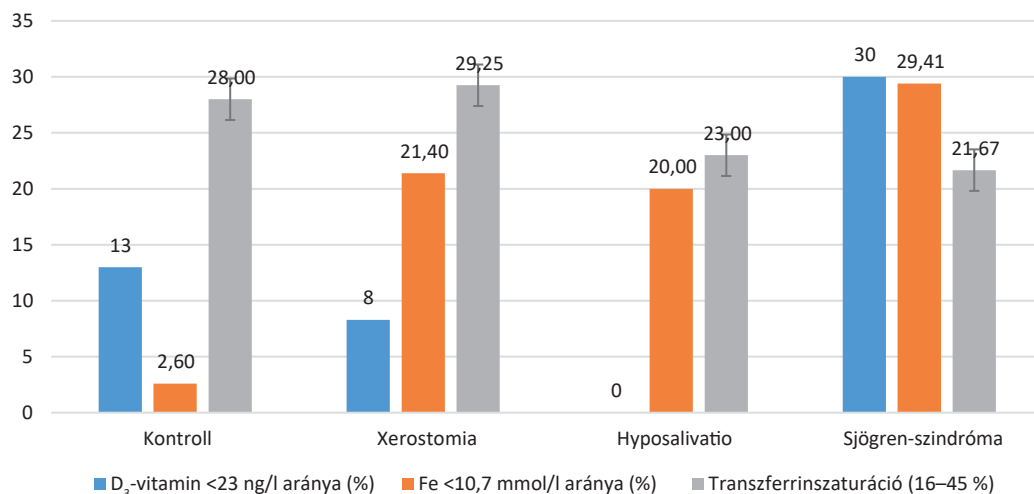
aránya: 1. csoport: 2,6%, 2. csoport: 21,4%, 3. csoport: 20%, 4. csoport: 29,4%. A 4. csoportban az arány szignifikánsan magasabb volt a 1. csoport arányához képest ( $p < 0,02$ ).

A szérum-transzferinszaturáció az 1. csoportban  $28,0 \pm 10,04\%$ , a 2. csoportban  $23,0 \pm 12,36\%$ , a 3. csoportban  $29,2 \pm 4,57\%$ , míg a 4. csoportban  $21,67 \pm 14,72\%$  volt. Az értékek között szignifikáns eltérés nem volt tapasztalható.

A szérumtranszferin átlagos értéke az 1. csoportban  $2,53 \pm 0,21$  g/l, a 2. csoportban  $2,56 \pm 0,41$  g/l, a 3. csoportban  $2,74 \pm 0,72$  g/l, míg a 4. csoportban  $2,4 \pm 0,52$  g/l volt. Az értékek között szignifikáns eltérés nem volt (4. ábra és 1. táblázat).

## Megbeszélés

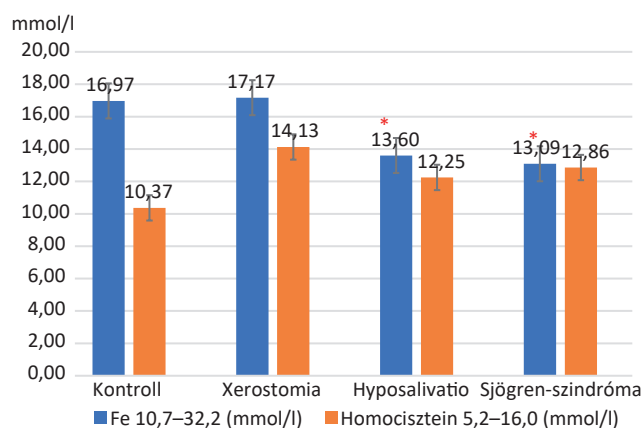
A Szájszárazság Klinika Munkacsoport által vizsgált páciensek adatai alapján megállapítható, hogy a vizsgált 90 beteg esetében a nyugalmi kevert nyálszekréció szintje a hyposalivatióban és a Sjögren-szindrómában szenvedők esetében mutatott jelentős csökkenést a 38 egészséges kontroll és a csak szubjektív szájszárazságot mutatók (2. csoport) értékeihez képest. Így tehát a csupán xerostomiában (2. csoport) szenvedők esetében a nyáleválasztás nem csökkent az egészségesekhez képest. A szájszárazság érzete (xerostomia) az orális, különösen a palatinalis nyálkahártyán lévő nyálfilm vastagságától, a folyadékabszorpciótól, valamint az onnan történő párolgás mértékétől függ. A kemény szájpada azonban kevés kis nyálmirigyet tartalmaz, sőt ezen a területen a legnagyobb mértékű a párolgás, ezért ez a legkritikusabb terület a xerostomia szempontjából [15]. Míg normális eset-



3. ábra

A D<sub>3</sub>-vitamin és a vas csökkent értékeinek aránya, valamint a szérumszaturáció értékei szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében hazai betegcsoportokban egészséges kontrollokhoz viszonyítva

Megállapítható, hogy a Sjögren-szindrómások csoportjában a normálérték alatti szérumszaturációk száma magasabb a kontrollokéhoz képest (\*p = 0,016 a khi-négyzet-teszt alapján). Bár a transzferrinszaturáció csökkent a hyposalivatióban és a Sjögren-szindrómában szenvedő csoportokban, ennek ellenére szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A csökkent D<sub>3</sub>-vitamin-szinttel rendelkezők száma szintén nagyobb arányban fordult elő Sjögren-szindrómában az egészséges kontrollokhoz képest, ez a különbség azonban ebben az esetben nem volt szignifikáns. Az egyes szérumszintek normálértékei a jelmagyarázatban találhatóak.



4. ábra

A szérumszaturáció és -homociszteinszint értékeinek alakulása szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében hazai betegcsoportokban egészséges kontrollokhoz viszonyítva

A vas (Fe) szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt (\*p < 0,05 a Student-féle 2 mintás t-próba alapján) a hyposalivatióban és a Sjögren-szindrómában szenvedők körében az egészségesekhez képest. A homocisztein esetében, bár a kontrollok értékeihez képest emelkedettebb érték látható minden betegcsoportban az egészségesekhez képest, az eltérés mégsem volt szignifikáns. Az egyes szérumszintek normálértékei a jelmagyarázatban találhatóak.

ben a palatinalis nyálfilm vastagsága 14–18  $\mu$ m, a xerostomia érzete akkor alakul ki, ha az 10  $\mu$ m alá csökken. A hyposalivatióban szenvedők esetében a filmvastagság kisebb, mint 4–5  $\mu$ m [16]. Xerostomia esetén 25–50% esély van arra, hogy a nyugalmi kevert nyálszekréció kevesebb lesz a normálnál, de ez az összefüggés már 80%-ra nő, amennyiben az illető egy időben 3–4 siccátünetet is produkál [17]. A szájszárazságban szen-

vedő betegek számára komoly nehézséget jelent az étkezés, a nyelés, a beszéd, az ízérzékelés, a kivethető fogorok viselése és a kívánatos szájhigiéne fenntartása. Az érzékeny nyálkahártya hajlamos sérülésre, fekélyképződésre, gyakoribbak a szájüregi infekciók, megnő a *Candida*- és a *Lactobacillus*-szám, és nem elhanyagolható szempont a fokozott cariesképződési és parodontitishajlam sem [18].

A D<sub>3</sub>-vitamin átlagos szérumszintje a betegcsoportokban a normáltartományban volt (20–60 ng/ml), de szignifikánsan alacsonyabb volt a Sjögren-szindrómás betegek körében az egészségesekhez képest. Emellett a D-vitamin-hiányban szenvedők aránya is kb. 2,5-szer gyakoribb volt ebben a betegcsoportban az egészségesekhez képest, mindazonáltal ez a különbség nem volt szignifikáns (2. ábra). Hasonló eredményre jutottak Radó és mtsai 2023. évi tanulmányukban, amelyet összesen 670, Sjögren-szindrómás beteg és 857 egészséges kontroll bevonásával végeztek [19]. Ugyanakkor Erten és mtsai 107, Sjögren-szindrómás beteg D-vitamin-szintjét hasonlították össze 74 egészséges kontrolléval, és szintén arról számoltak be, hogy a plazma-D-vitamin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a betegek körében, mint a kontrollcsoportba tartozóknál [20]. Athanassiou és mtsai 2022-ben a D<sub>3</sub>-vitamin-szint és az autoimmun betegségek kialakulása között egyértelmű összefüggést mutattak ki: D<sub>3</sub>-vitamin-hiányt figyeltek meg szisztémás lupus erythematosusban, rheumatoid arthritisben és sclerosis multiplexben szenvedőknél is [21]. A D<sub>3</sub>-vitaminról megállapították, hogy kiegészítő terápiás szerként jól alkalmazható a sclerosis multiplex kezelésében [22]. A fentiek alapján a szerzők azt feltételezik, hogy a D<sub>3</sub>-vitamin csökkent szérumszintje, esetleges hiánya

a szájszárazság különböző formáiban nem mutat összefüggést sem a xerostomiával, sem a hyposalivatióval, hiszen a szájszárazság egyik formájában sem csökkent a D<sub>3</sub>-vitamin-szint az egészségesekhez képest. Így a D<sub>3</sub>-vitamin bevitelét valószínűleg nem módosítja a páciensnek kifejezetten a sziccátünetekkel összefüggésben lévő megváltozott táplálkozása sem. Ugyanakkor mivel más vizsgálatok igazolták, hogy a Sjögren-szindrómán kívül más autoimmun betegségek esetén is detektálható a D<sub>3</sub>-vitamin csökkent szérumszintje, annak az itt bemutatott betegcsoport esetében is az autoimmun gyulladás lehet az oka. A folyamat felderítésére, illetve a D<sub>3</sub>-vitamin esetleges terápiás befolyására vonatkozóan azonban további vizsgálatokat kell végezni, így szükséges lehet a vitamin és a Sjögren-szindróma betegségaktivitási indexe közötti összefüggéseknek a vizsgálata: ezt igazolták *Zöld és mtsai*, akik kimutatták, hogy nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek esetében azoknak volt alacsonyabb a D<sub>3</sub>-vitamin-szintjük, akiknél később meghatározott, jól definiált szisztémás autoimmun kórkép alakult ki [23].

Bár szignifikáns eltérést nem, de kissé alacsonyabb B<sub>12</sub>-vitamin-, valamint folsavszinteket találtunk mind a kétféle szájszárazságban szenvedők, mind a Sjögren-szindrómás betegeknél, ami arra utalhat, hogy ebben az esetben esetlegesen táplálkozási, emésztési problémák, illetve gyógyszerek mellékhatásai is okozhatnak B<sub>12</sub>-vitamin-, illetve folsavfelszívódási eltérést, ebben a betegcsoportban azonban ez nem okozott szignifikáns eltolódást kóros irányba. *Urbanski és mtsai* az itt közöltektől eltérő eredményeket kaptak 21, Sjögren-szindrómás beteg és 105 kontroll esetében, akiknél megállapították, hogy a plazma-B<sub>12</sub>-vitamin-szint alacsonyabb volt a betegek körében, és összefüggést találtak a B<sub>12</sub>-vitamin-deficiencia és a szindróma között, még a B<sub>12</sub>-deficiencia egyéb okaira való korrekció után is [9]. Ez önmagában indokolhatja a B<sub>12</sub>-deficiencia szűrését és kezelését a Sjögren-szindrómában szenvedőknél. A B<sub>12</sub>-vitamin-szintnek a szájszárazsággal való összefüggését tudomásunk szerint rajtunk kívül más kutatók nem elemezték eddig.

A jelen ismeretek szerint e tanulmány elsőként vizsgálta a szérumszintet alakulását a Sjögren-szindrómában és a szájszárazságban szenvedő betegeknél. Szignifikáns eltérés egy betegcsoport esetében sem volt kimutatható az egészségesek szintjeihez képest. Ennek ellenére a betegcsoportoknál – bár nem szignifikáns mértékben, és az értékek a normáltartományban voltak, de – a homociszteinszint kissé magasabb szintet mutatott. Az emelkedett homociszteinszint vascularis kockázati tényezőnek minősülhet egyes tanulmányok alapján, és összefügghet az alacsonyabb vas-, folsav- és/vagy B<sub>12</sub>-vitamin-szinttel más betegségekben, ugyanakkor ebben a betegcsoportban ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók [4, 10].

A vas szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt a hyposalivatióban és a Sjögren-szindrómában szenvedők

esetében az egészségesekhez képest, és a betegségben a normálérték alatti szérumszintet mutatók száma is szignifikánsan (15-ször) nagyobb volt az egészséges kontrollokéhoz képest. A vas szintjének csökkenése a szájszárazság valamely formájában szenvedők esetében is mintegy 10-szer gyakoribb volt a kontrollokhoz képest, bár ez a különbség nem volt szignifikáns. Ezek az eredmények így tehát összefüggésben lehetnek a nyálszekréció csökkenésével és a nyálkahártya megváltozott állapotával, így a sziccátünetekkel, hiszen mind a hyposalivatióban, mind a Sjögren-szindrómában szenvedők esetében csökkent átlagértékek voltak igazolhatók. Ismert, hogy az orális nyálkahártya önmagában száraz lehet mind vashiány, mind B<sub>12</sub>-vitamin-hiány esetén (glossitis) [4], viszont gastroesophagealis refluxbetegség esetén is nagyobb arányban fordul elő szájszárazság [24].

Mindezek alapján felmerül a lehetőség, hogy a szájszárazság önmagában, a nyálkahártya megváltozott állapota miatt befolyásolhatja a tápanyagoknak, így a vasnak és a vitaminoknak a felszívódását a bélcsatorna más szakaszain is. Természetesen figyelembe kell venni azt is, hogy az orofacialis szicca tünetekben szenvedő beteg táplálkozása is megváltozhat a könnyen rágható és nyelhető, ún. „highly processed” típusok irányába, ami szintén befolyásoló tényező lehet a vizsgált anyagok szérumszintjeiben. A hiányt mutató elemek pótlása mellett szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindróma esetén tehát fontos a szájüreg és így a tápcsatorna felső szakaszán a nyálkahártya állapotának folyamatos kontrollja, biztosítva így a páciens számára a normális, kiegyensúlyozott étkezést. Meg kell emlékezni arról is, hogy a vizsgálat résztvevői különböző mértékben és arányban szedtek különféle vitamin-, illetve táplálékkiegészítő készítményeket, a kapott adatok tehát emellett keletkeztek. A szerzők azonban erre a betegcsoportra készített „táplálkozási kérdőívet” is alkalmaztak további vizsgálatok céljából, amely a közeljövőben az eredmények differenciáltabb elemzését és további eredmények közlését teszi lehetővé.

## Következtetés

A jelen vizsgálat eredményei arra engednek következtetni, hogy hazánkban a Sjögren-szindrómában szenvedők körében a D<sub>3</sub>-vitamin- és a vas szérumszintje jelentősen alacsonyabb az egészségesekhez képest. Míg a D<sub>3</sub>-vitamin-szint az autoimmun gyulladással, addig a vas szintje a tápcsatornai nyálkahártya állapotával, azaz a felszívódás zavarával lehet összefüggésben, hiszen az első esetben nem, míg a második esetben összefüggés volt kimutatható a csökkent szérumszinttel és a nyáltermelés csökkenése között. A B<sub>12</sub>-vitamin, a folsav és a homociszteinszérumszintjének esetében azonban nem igazolható szignifikáns eltérés a hazai, szájszárazságban és/vagy Sjögren-szindrómában szenvedők esetében.

**Anyagi támogatás:** A kutatómunka végzése, valamint a közlemény megírása során a szerzők semmiféle anyagi segítséget nem vettek igénybe.

**Szerzői munkamegosztás:** T. Gy.: Irodalomkutatás, a vizsgálat megtervezése, adatgyűjtés, adatfeldolgozás, az ábrák szerkesztése, a kézirat elkészítése, a kérdőívek felvétele, a betegek vizsgálata, kiértékelés. E. Cs., D. A.: Adatgyűjtés, a betegek vizsgálata. K. E. V.: A vizsgálat megtervezése, a klinikai betegadatok biztosítása. N. O.: A vizsgálat megtervezése. K. A.: Adatgyűjtés. M. K.: Adatfeldolgozás, az ábrák szerkesztése, a kézirat elkészítése és átdolgozása. A cikk végleges változatát valamilyeni szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A tanulmánnyal kapcsolatosan a szerzőknek nincsenek anyagi érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *prof. dr. Vásárhelyi Barnának*, a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézete igazgatójának a közleményhez kapcsolódó laboratóriumi vizsgálatokban nyújtott segítségéért, illetve tanácsaiért a kézirat megírásában.

## Irodalom

- [1] Kiss E, Dankó K, Sütő G, et al. Shared and distinctive characteristics of systemic autoimmune disorders. [A szisztémás autoimmun betegségek közös és eltérő sajátosságai.] *Orv Hetil.* 2007; 148(Suppl 1): 44–51. [Hungarian]
- [2] Brito-Zerón P, Retamoso S, Ramos-Casals R. Sjögren syndrome. (Síndrome de Sjögren.) *Med Clin (Barc.)* 2023; 160: 163–171. [English, Spanish]
- [3] Stack KM, Papas AS. Xerostomia: etiology and clinical management. *Nutr Clin Care* 2001; 4: 15–21.
- [4] Sun A, Lin HP, Wang YP, et al. Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 500–504.
- [5] Chiang CP, Chang JY, Wang YP, et al. Atrophic glossitis: Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 774–780.
- [6] Garcia-Carrasco M, Jiménez-Herrera EA, Gálvez-Romero JL, et al. Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 587–593.
- [7] Sirbe C, Rednic S, Grama A, et al. An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 9784.
- [8] Polyák É, Müller H, Figler M, et al. The role of dietary factors and nutrients in rheumatoid arthritis. [Étrendi tényezők és tápanyagok szerepe rheumatoid arthritisben.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1052–1061. [Hungarian]
- [9] Urbanski G, Chabrun F, Schaepelynck B, et al. Association of primary Sjögren's syndrome and vitamin B12 deficiency: a cross-sectional case-control study. *J Clin Med* 2020; 9: 4063.
- [10] Stanisic D, George AK, Smolenkova I, et al. Hyperhomocysteinemia: an instigating factor for periodontal disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2021; 99: 115–123.
- [11] Pelucchi C, Talamini R, Negri E, et al. Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1677–1681.
- [12] Lundstöröm IM, Lindström FD. Iron and vitamin deficiencies, endocrine and immune status in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2001; 7: 144–149.
- [13] Vrielinck LJ, van Parys G, van Damme B, et al. Sicca syndrome with iron deposition in the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 17: 11–13.
- [14] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 35–45.
- [15] Collins LM, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 1987; 66: 1300–1302.
- [16] Wolff M, Kleinberg I. Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators. *Arch Oral Biol.* 1998; 43: 455–462.
- [17] Sreebny LM. Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications. In: Edgar WM, Daves C, O'Mullane DM. (eds.) *Saliva and oral health.* Second edition. British Dental Association, London, 1996; pp. 43–66.
- [18] Márton K, Madléna M, Bánóczy J, et al. Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis.* 2008; 14: 472–477.
- [19] Radić M, Kolak E, Đogaš H, et al. Vitamin D and Sjögren's disease: revealing the connections – a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013; 15: 497.
- [20] Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, et al. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18: 70–75.
- [21] Athanassiou P, Mavragani C, Athanassiou L, et al. Vitamin D deficiency in primary Sjögren's syndrome: association with clinical manifestations and immune activation markers. *Mediterr J Rheumatol.* 2022; 33: 106–108.
- [22] Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: a review. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 1013–1021.
- [23] Zöld E, Szodoray P, Kappelmayer J, et al. Impaired regulatory T-cell homeostasis due to vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39: 490–497.
- [24] Mahajan, Kulkarni R, Stoopler ET. Gastroesophageal reflux disease and oral health: a narrative review. *Spec Care Dentist* 2022; 42: 555–564.

(Márton Krisztina dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 47., 1085  
e-mail: marton.krisztina@semmelweis.hu)