

A D-vitamin biológiai és klinikai hatásai

Lakatos Péter, Speer Gábor

VITAMIN D: BIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS

The hormone-like effects of vitamin D and its mechanism of action were extensively investigated during the last decade. The key to these effects lies in the receptor, in the interaction of the D hormone/receptor complex and in the regulator effects of vitamin D/receptor complex on other genes. The details of the vitamin D receptor structure became known during the last years. This new data shed light on a number of new aspects of vitamin D action, of which some have already gained clinical significance. Present review attempts to summarize the most recent data available in this field.

vitamin D, vitamin D receptor, calcium metabolism, physiological effects, clinical effects

A D-vitamin széles körű, hormonszerű hatásait az utóbbi években egyre mélyrehatóbban tárták fel. Mai ismereteink szerint a D-vitamin hatásainak kulcsa receptorának szerkezetében, a D-vitamin-receptor komplex kölcsönhatásaiban, illetve az általuk szabályozott gének befolyásolásában van. A D-vitamin-receptor szerkezetének részletei az elmúlt években váltak ismertté. Ennek kapcsán számos érdekes adatra derült fény a D-vitamin hatásaival kapcsolatban, amelyek sok esetben már klinikai jelentőségűek is, és a jövő további új terápiás felhasználási lehetőségekkel kecsegtet. Ez a közlemény a D-vitaminnal kapcsolatos jelenlegi ismereteket foglalja össze.

D-vitamin, D-vitamin-receptor, kalcium-anyagcsere, élettani hatások, klinikai hatások

dr. Lakatos Péter (levelező szerző/correspondent), dr. Speer Gábor:
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A
E-mail: lakpet@bel1.sote.hu

Érkezett: 2001. július 2.

Elfogadva: 2001. október 24.

A magasabb rendű szervezetekben szteránvázas vegyületek képezik három nagy hormoncsoport alapvegyületeit, ezek a kortikoidok, a nemi hormonok és a D-vitamin. A legújabb irodalomban D-vitamin helyett inkább D-hormonról írnak, ugyanis a vitaminoktól eltérően a szervezet felnőttkorban kellő mennyiségben állítja elő, másrészt nem kofaktora se-

A legújabb irodalomban D-vitamin helyett inkább D-hormonról írnak.

melyik enzimnek sem. A D-vitamint nem belső elválasztású mirigy termeli, az idegrendszerrel való kapcsolata sem jelentős, bár van (igaz, nem közvetlen) összefüggése a neurohumorális rendszerrel, a mellékpajzsmirigy hormonján keresztül.

A szervezet D₂-vitaminhoz (ergokalciferol) táplálékkal (növények termelik), D₃-vitaminhoz (kolekalciferol) a 7-dehidrokoleszterin biohasznosulásával jut. A

legfontosabb D₃-vitamin-forrás a halolaj, a tojásbél és a máj, de számos más táplálék is tartalmaz D-vitamint. A 7-dehidrokoleszterin a bőrben a nap ultraibolya-sugárzásának (290–310 nm) hatására fotolitikus átalakulással (azaz nem enzimatis úton) D₃-previtaminná konvertálódik, majd D₃-vitaminná izomerizálódik. Ezek után a májban folytatódik metabolikus aktivációja: a 25-ös szénatom hidroxilálódik, így alakul ki a 25-hidroxi-kolekalciferol [25-(OH)-D₃]. A hidroxilációt végző enzim a mitokondriális citokróm P-450 monooxygenáz (CYP27). Érdekes, hogy a CYP27 mutációja okozta úgynevezett cerebrotendinus xanthomatosisban szenvedőknél a 25-(OH)-D₃ szintjét normálisnak találták, amely egyéb hidroxilációs enzim létéről tanúskodik. A 25-hidroxiláció csak a D₃-vitamin-szinttől függ, így a 25-(OH)-D₃ plazmaszintje tökéletes jelzője a D-vitamin-háztartás állapotának. A második lépés a D₃-vitamin bioaktivációja, amelyet a vese 1- α -hidroxiláz (CYP1) enzime (a szintén mitokondriális citokróm P-450 monooxygenáz) végez. Így alakul ki az aktív D-vitamin-metabolit, az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol vagy kalcitriol [1,25-(OH)₂-D₃] (1). Más szövetek is tartalmaznak 1- α -hidroxiláz enzimet, de ez az

1. táblázat. *Hypercalcaemiához vezető jelentős extrarenalis 1- α -hidroxiláz-aktivitás különböző betegségekben*

Sarcoidosis	Silicosis
Tébécé	Wegener-granulomatosis
AIDS	Hodgkin-kór
Candidiasis	Lymphomák
Lepre	T-sejtes leukaemia
Rheumatoid arthritis	Seminoma

extrarenalis 1,25-(OH)₂-D₃-vitamin-forrás csak terhességben, illetve bizonyos ritkább betegségekben (sarcoidosis, tbc, granulomatosis betegségek, rheumatoid arthritis) aktivizálódik (1. táblázat), a plazmában magas 1,25-(OH)₂-D₃- és kalciumszintet eredményezve. Ha az 1- α -hidroxiláz génje az enzim működése szempontjából fontos ponton mutációt tartalmaz, akkor a beteg nem képes 1,25-(OH)₂-D₃-vitamint képezni (a D-vitamin-függő rachitis I. típusa alakul ki). A betegséget az alkalikus foszfátáz aktivitásának nagymértvű fokozódása, a szérum emelkedett parathormon-(PTH-) szintje, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hypocalciuria, hypophosphaturia, valamint a plazma alacsony 1,25-(OH)₂-D₃-koncentrációja jellemzi.

Az 1,25-(OH)₂-D₃ lebontását a mitokondriális 24-hidroxiláz enzim végzi (ez is P-450) (CYP24), a végső termék a kalcitriolsav, amely biológiailag teljesen hatástalan. A D-vitamin szintézisét végző enzimekkel ellentétben ez az enzim minden D-vitamin-függő (target) szövetben jelen van. A D-vitamin katabolizmusának másik útja esetén az 1,25-(OH)₂-D₃ 1,25(R)-(OH)₂-23(S),26-laktonná alakul. Érdekes, hogy ez a vegyület anti-D-vitamin hatású, így egérben például gátolja a csontvelői mononukleáris sejtek 1,25-(OH)₂-D₃ okozta fúzióját. A legújabb vizsgálatok azt mutatják, hogy az 1,25-(OH)₂-D₃ 3- β -hidroxil-csoportja 3- α -pozícióba is tud epimerizálódni. Ez az 1,25-(OH)₂-3-epi-D₃-átalakulás szövet-specifikus; ez az epimer sokkal lassabban bomlik le, így biológiai hatása tartósabb (2).

Az 1,25-(OH)₂-D₃-szint szabályozása

Az 1,25-(OH)₂-D₃-szintézis legfontosabb regulátorai a PTH, a kalcium, a foszfát és maga az 1,25-(OH)₂-D₃, de számos egyéb faktor is létezik, azonban ezek mind a fentiekén keresztül befolyásolják a plazma 1,25-(OH)₂-D₃-koncentrációját. A hypocalcaemia önmagában stimulálja a vesében az 1- α -hidroxilázt [növelve így az 1,25-(OH)₂-D₃-szintet], míg a hypercalcaemia gátolja az enzimet, emellett stimulálja a 24-hidroxilázt. A PTH emeli az 1,25-(OH)₂-D₃-szintet, közvetlenül hat a vesében az 1- α -hidroxilázra. Hypoparathyreosisban a hypocalcaemia ellenére alacsony az 1,25-(OH)₂-D₃-szint. A PTH az aktív D-vitamin trophormonjaként is felfogható (3).

A metabolikus acidózis is befolyásolja, mégpedig kétféle módon az 1,25-(OH)₂-D₃-szintet. Egyrészt növeli a plazma ionoskalcium-szintjét a plazmafehérjék kalciumkötő képességének csökkentése révén, másrészt növeli a 24-hidroxiláz aktivitását, azaz az 1,25-(OH)₂-D₃ degra-

dációját, illetve gátolja a PTH (többek között az 1- α -hidroxiláz) serkentő hatásait a vesén (2).

A táplálékkal felvett foszfát növeli az 1,25-(OH)₂-D₃-szintet és a vese 1- α -hidroxiláz-aktivitását. A hatásmechanizmus még ismeretlen, de annyi bizonyos, hogy a PTH-tól és a kalciumtól független, sőt, a korábbi feltételezésekkel szemben, nem függ a vese corticalisának foszfát tartalmától sem. Állatkísérletek bizonyítják az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor I (insulinlike growth factor I, IGF-I) D-vitamin-anyagcserére kifejtett pozitív hatásait. Ezek az anyagok különösen a PTH-nak az 1,25-(OH)₂-D₃-termelődésre kifejtett hatását erősítik (2).

A PTH az aktív D-vitamin trophormonjaként is felfogható.

Az 1,25-(OH)₂-D₃ is gátolja (feed-back) a saját szintézisét, védve a szervezetet a D-vitamin-intoxikációtól. D-vitamin-hiányos állatokban az 1- α -hidroxiláz-aktivitás maximális, míg a 24-hidroxiláz alacsony vagy mérhető. D-vitamin-kezeléssel az utóbbi aktivitása növelhető. Az 1,25-(OH)₂-D₃ egyrészt közvetlen módon hat az enzimekre, másrészt azok mRNS-ének átíródását is befolyásolja, így például a 24-hidroxiláz-enzim génje két, úgynevezett VDRE-t (vitamin D responsive element) is tartalmaz, ami az enzim átíródásának szabályozását jelzi (4, 5). (A VDRE olyan része a génnek, amelyhez a D-vitamin kötődik, és azt szabályozza, hogy az illető gén „működjék”-e vagy sem.)

A D-vitamin transzportja

A D-vitamin és az összes hidroxilált metabolitja lipofil, jól kötődnek a plazma fehérjéihez és így is szállítódnak. A legfontosabb szállító a D-vitamin-kötő fehérje (vitamin D binding protein, DBP). A D-vitamin-kötő fehérje a májban szintetizálódik, és molárisan hússzor nagyobb koncentrációban kering a vérben, mint a D-vitamin-metabolitok mennyisége. Általában a D-vitamin-kötő fehérjének csak 5%-a telített D-vitaminnal, azaz normális körülmények között az összes D-vitamin és -metabolit fehérjekötött állapotban található. Ebben az állapotban kevésbé metabolizálódnak a májban, aminek az a következménye, hogy megnő a keringésben töltött félélet-idő. A D-vitamin-kötő fehérjéhez nem kapcsolódó D-vitamin-metabolitoknak viszont jobb a biológiai hasznosulása, és az úgynevezett szabadhormon-elmélet szerint a nem kötött szteroidok egyszerűen csak diffundálnak a D-vitamin-függő (target) sejtek membránján, vagyis a D-vitamin-kötő fehérjék mintegy védőhatásúak a D-vitamin-intoxikáció ellen (2).

A D-vitamin-kötő fehérjékhez kötődő D-vitamin a glomerulus membránján keresztül filtrálódik és a proximális tubulussejtjeinek megalinmediált receptorán keresztül endocytosisal kerül a sejtbe. Ez az az út, amivel

a D-vitamin-kötő fehérjékhez kötődő 25-(OH)₂-D₃-at a vese az 1-α-hidroxiláz segítségével 1,25-(OH)₂-D₃-má aktiválja. A megalingén knock out egérnek (működésképtelenné tett génnel rendelkező állat) magas a vizeletben a 25-(OH)₂-D₃-ürítése, és számos, D-vitaminhiányra jellemző tünet és csonteltérés mutatható ki nála. Ugyanakkor D-vitamin-kötő fehérje hiányában, annak ellenére, hogy D-vitamin-túlterhelés áll fenn, a vese 25-(OH)₂-D₃-felvétele csökken, így aktivációja is; ezáltal a szervezet védett a D-vitamin-intoxikáció ellen. A D-vitamin-kötő fehérje szintje májbetegségben, nephrosis szindrómában, malnutritióban csökken, terhességben és ösztrogénterápia során nő (2). Érdekeség, hogy a D-vitamin-kötő fehérjének eltérő variánsai is léteznek, egyes típusok előfordulását összefüggésbe hozták a 2-es típusú diabetes mellitussal. Az albumin és a lipoproteinek is fontos D-vitamin-kötő molekulák, azonban affinitásuk sokkal kisebb.

A D-vitamin receptora

A D-vitamin receptora (VDR) a sejtmagon belüli szteroidreceptor-, azon belül a thyroidreceptor-család tagja, amely a retinsav X-receptorával (RXR) – és számos más (ko)faktoral kapcsolódva – a ligandkötés után a szabályozott gén VDRE-régiójához kötődve befolyásolja annak működését (1. ábra). A VDR-gén a 12-es kromoszómán helyezkedik el. Szerkezete több részből épül fel, amelyek fontosak működésének megértéséhez. Ilyen az úgynevezett ligandkötő domén (LBD), amely az 1,25-(OH)₂-D₃-at köti meg. A ligandkötés után a VDR/ligand komplex a nukleáris transzlokációs szignál (NLS) segítségével a sejtmagba kerül. A VDR-en az NLS-hely pontmutációi D-vitamin-rezisztens rachitist okoznak, ugyanis sérül a VDR/D-vitamin komplex sejtmagba való bejutása (transzlokációja). Majd a VDR/D-vitamin komplex a retinsav X-receptorával képez heterodimert, ez konformációváltozást idéz elő a VDR-ben, ami az aktivációjához szükséges. Ha a D-vitamin receptorának a retinsav X-receptorával kapcsolódó részei szenvednek pontmutációt, szintén D-vitamin-rezisztencia alakul ki (4).

A D-vitamin-receptort újabb mint tumorszuppresszort említik.

A D-vitamin receptorának további fontos része a D-vitamin-kötő régió (DBD), amely a D-vitamin által szabályozott gének specifikus régióját (VDRE) ismeri fel és kötődik hozzá, egyeseket pozitívan, másokat negatívan szabályozva (2. táblázat). Számos nukleáris transzkripció koaktivátor és komponens kapcsolódik még a VDR/RXR/ligand komplexhez, amelyek szükségesek a regulált gén transzkripciójához (4–6). Uraemiában gátlódik a VDR/RXR kapcsolódása a DNS-hez.

2. táblázat. A VDR/D-vitamin komplex által szabályozott gének

Pozitívan szabályozott gének	Negatívan szabályozott gének
Oszteokalcin	PTH
Oszteopontin	Szialogprotein
β-3-integrin	Proteinkináz A
24-hidroxiláz	PTH-related peptid
Calbindin	Interleukin-2
p21 tumorszuppresszor	
Proteinkináz C-γ	

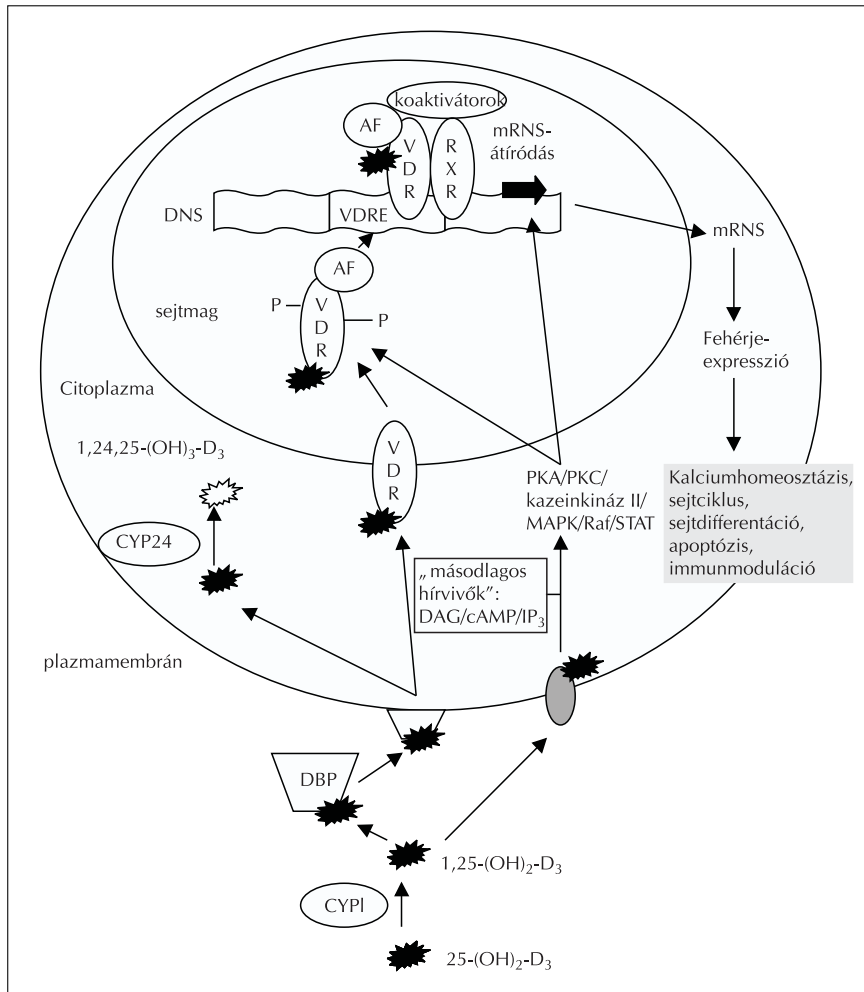
A D-vitamin-receptor génjének mutációi hereditár D-vitamin-rezisztens rachitist okoznak (HVDRR), amely csontmineralizációs zavart, a bélből csökkent kalciumabszorpciót, hypocalcaemiát és emelkedett kalcitriolszintet eredményez (kompenzatorikusan). Ezek a betegek csökkent vagy teljesen hiányos választal rendelkeznek a D₃-, a D₂-vitamin vagy ezek 25-hidroxilált formáinak hatására.

A D-vitamin-receptor fontosságát bizonyítja az a transzgenikus egérmodell, amelyben a VDR-gént „kiütötték” (knock out), azaz az újszülött egér nem rendelkezik D-vitamin-receptorral (7, 8). A D-vitamin-receptor nélküli egér csontjainak ásványianyag-tartalma mintegy 40%-kal alacsonyabb a kontrollokénál, az egér hypocalcaemiás, hypophosphataemiás, és gyakran jelenik meg hyperparathyreosis. Az 1,25-(OH)₂-D₃ szérumszintje ezekben az állatokban magas, gyakran jelentkezik alopecia, az ovariumok működése gátolt. Az egerek hamarabb elpusztulnak, azonban az összes fenti tünet kivédhető magas kalciumtartalmú diétával (rescue diet). Ez egyúttal a kalcium szerepét is jelzi a fenti folyamatokban.

Biológiai hatások

A D-vitamin legfőbb hatását a kalcium-anyagcserére fejt ki (3. táblázat). Az 1,25-(OH)₂-D₃ a vékonybélben közvetlenül segíti a kalcium felszívódását az enterocytákban (onnet a sejtek citoplazmáján és bazolaterális membránján keresztül a kalcium a keringésbe jut). Ez a hatás annál kifejezettebb, minél szegényebb a táplálék kalciumban. A foszfát felszívódását a Na-P_i kotranszporter expressziójának stimulálásán keresztül segíti (D-vitamintól függetlenül is folyik foszfátfelvétellel). A D-vitamin a csontképzés esszenciális faktora, a csontmátrixfehérje-képzésen és az ásványi anyag beépítésén keresztül. Érdekes, hogy a 24-hidroxiláz-gén knock out egerekben is fennáll csontképzési defektus. Az 1,25-(OH)₂-D₃ a normális plazmakalcium- és -foszfát-homeosztázist a csont reszorpcióján keresztül is szabályozza, mégpedig az osteoclastogenesis és osteoclast-aktivitás fokozásával. A kalcium homeosztázisát a PTH és a D-vitamin szoros egységben regulálja: az 1,25-(OH)₂-D₃ gátolja a PTH szekrécióját és kontrollálja a mellékpajzsmirigysejtek növekedését. A D-vitamin hiánya a parathyreoida hyperplasiáját és

1. ábra. A D-vitamin/VDR komplex hatásmechanizmusa; a genomikus és a nem genomikus (nemVDR-en keresztül történő, másodlagos hírvivőket aktiváló) út vonal bemutatása



A 25-(OH)₂-D₃-vitamin a vese 1- α -hidroxiláz enzime segítségével aktív formába kerül, majd nagyrészt a D-vitamin-kötő fehérvérjéhez kapcsolódik, azután bejut a sejtbe. A sejt citoplazmájában a D-vitamin-receptorhoz kapcsolódik (illetőleg inaktiválódik is, a 24- α -hidroxiláz útján). A D-vitamin/D-vitamin-receptor komplex a sejtmagba transzlokálódik, a receptor pedig foszforiláció és az aktivációs faktor-hely szabaddá tétele útján aktiválódik. A sejtmagban a D-vitamin/D-vitamin-receptor komplex kapcsolódik a retinsav X-receptorával, valamint bekötődik a szabályozott gén promóter régiójának speciális szekvenciájához (VDRE) (az aktivációs helyhez számos aktivációs komplex is kapcsolódik). Ez a komplex elindítja az mRNA átíródását, és a szabályozott funkció beindul vagy gátlódik. Ez a D-vitamin genomikus hatás módja. Egy másik, kevésbé ismert út a nem genomikus hatás, amelynél az aktivált D-vitamin eddig még ismeretlen receptoron keresztül jut be a sejtbe, és ott úgynevezett másodlagos hírvivőket kapcsol be, amelyek azután számos (foszforiláció útján aktiváló/inaktiváló) jelátvivő kaszkádrendszert bekapcsolva gyorsan jelentkező hatásokat váltanak ki.

CYP1: 1- α -hidroxiláz enzim; CYP24: 24-hidroxiláz enzim; DBP: aktivált D-vitamint (és metabolitjait) kötő fehérvérje; DAG (diacil-glicerol), cAMP (ciklikus adenozin monofoszfát), IP₃ (inozitol-trifoszfát): úgynevezett másodlagos hírvivők (second messenger); PKA (proteinkináz A), PKC (proteinkináz C), kazeinkináz, MAPK (mitogénaktivált proteinkináz), Raf és STAT (signal transducer and activator of transcription): jelátvivő rendszerek; VDR: D-vitamin-receptor; RXR: a retinsav X-receptora; AF: aktivációs faktor; VDRE: D-vitamin responsive element

Kísérletekben a D-vitamin számos leukaemia-sejtvonal klonális expanzióját gátolja, sőt, a leukaemiás sejtek differenciálódását, azaz kevésbé malignus irányú átalakulását is serkenti, így a jövőben potenciális gyógyszerként szerepelhet a leukaemiák és más myeloproliferatív kórképek kezelésében (10, 11).

Az 1,25-(OH)₂-D₃ serkenti a macrophagok és az érett monocyták antibakteriális és tumorelles funkcióját, fokozza a macrophagok életidejét, serkenti a hőszokkfehérjék (HSP) szintézisét. A lymphocytákra szuppresszorként hat. Gátolja a B- és T-sejtek proliferációját, emiatt hatásos lehet autoimmun betegségekben (szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, sclerosis multiplex, 1-es típusú diabetes mellitus, transzplantációs kilöködés) (12). Sclerosis multiplexben (SM) D-vitamin-deficienciát írtak le, csökkent csontsűrűséggel és magas csonttörési gyakorisággal. Kísérletes autoimmun encephalomyelitisben (az SM modellje) D-vitamin-kezeléssel gátolni tudták a progressziót (13).

Régóta kísérleteznek a psoriasis D-vitamin-kezelésével. Egyes közlések szerint hatásosabb a kortikoszteroidoknál. Psoriasisban az úgynevezett antigénprezentáló sejtek aktivitása látható, amelyek növelik az aktivált T-sejtek számát a bőrben. Ezt gátolja a D-vitamin. Sclerodermában és melanómában is hatásos. A kezelés alapja a keratinocytákra, melanocytákra és fibroblastokra kifejtett antiproliferatív és diffe-

szekunder hyperparathyreosist is okoz. Egyes feltételezések szerint a D-vitamin-receptor a primer hyperparathyreosis kialakulásának gátlásában is fontos szerepet játszhat, emiatt a D-vitamin-receptort újabban mint tumorsuppresszort említik (9). A vesében az 1,25-(OH)₂-D₃ növeli a kalcium reabszorpcióját és segíti a PTH-függő kalciumtranszportot a distalis tubulusokba.

D-vitamin-hiányban anaemiát, csökkent csontvelő-cellularitást és extramedullaris erythropoesist írtak le.

A D-vitamin potenciális gyógyszerként szerepelhet a leukaemiák és más myeloproliferatív kórképek kezelésében.

3. táblázat. A D-vitamin biológiai hatásai

Szövet	Sejttípus	Hatás
Vékonybél	epithelium	kalcium- és foszforabszorpció
Csont	osteoblast	csontmátrixfehérjék szintézise, csontmineralizáció, az osteoclastogenesisre és osteoclast-aktivitásra ható mediátorok szintézise
	osteoclast	csontreszorpció
Vese	epithelium	1,25-(OH) ₂ -D ₃ -szintézis-gátlás, 24-hidroxiláz-serkentés
Mellékpajzsmirigy	fő sejtek	sejtnövekedés és PTH-szintézis-gátlás
Haematopoeticus szövetek	myeloidsejt-prekursorok	az antiproliferáció és -differenciáció serkentése
Immunrendszer	monocyta és macrophag, lymphocyta	antivirális/-bakteriális és tumorelles hatás és a védekezés serkentése immunszuppresszió
Bőr	keratinocyta, fibroblast, melanocyta, hajfolliculus, Langerhans-sejt	antiproliferatív, a differenciáció serkentése
Izom	myoblast, simaizom	antiproliferatív, a differenciáció serkentése
Szív	szívizom, pitvari myocyta	antiproliferatív, a differenciáció serkentése az ANF-szintézis gátlása
Hasnyálmirigy	β-sejtek	az inzulinszintézis/-szekréció serkentése
Mellékvese	a velőállomány sejtjei	a catecholamin metabolizmusának kontrollja
Agy	hippocampus/neuronok	regeneráció, az NGF- és neurotropinszintézis serkentése
Porc	chondrocyta	antiproliferatív, a differenciáció serkentése
Reproduktív szervek	endometrium és myometrium, ovarium	antiproliferatív, a folliculogenesis stimulálása
	Sertoli-, seminiferus és tubulussejtek	a funkció és a spermatogenesis serkentése
Máj	parenchymás sejtek	a glikogén- és a transzferrinszintézis kontrollja, a regeneráció serkentése
Tüdő	pneumocyták (magzati)	a surfactant-, foszfolipidszintézis és a pneumocytaérés serkentése
Agyalapi mirigy	hormontermelő sejtek	a prolaktin- és a TRH-indukálta növekedési faktorok szintézisének stimulálása
Pajzsmirigy	folliculus sejtek	a sejtműködés regulációja
	C-sejtek	a kalcitoninszintézis és a sejtfunkció gátlása
Fog	amelo-, odontoblast	képződésük regulációja
Daganatok*		antiproliferatív, a differenciáció serkentése

*melanoma, leukaemia, osteo-, fibrosarcoma, adenoma, neuroblastoma, pancreas adenocarcinoma, hólyag-, emlő-, cervix-, prostata-, colon- és medullaris pajzsmirigy-carcinoma

NGF: nerve growth factor, idegnövekedési faktor; ANF: pitvari natriureticus faktor; TRH: thyreotrop hormon

renciálódást serkentő, illetőleg immunoszuppresszív és a bőr antigénprezentáló sejtjeit gátló hatása (14, 15).

*D-vitamin-hiányban
hozzávetőleg 20–30%-kal
gyakoribbak az ischaemiás jellegű
cardiovascularis események.*

Hereditár D-vitamin-rezisztens rachitisben szenvedők alopeciásak (amint említettük a VDR knock out egér modelljénél is). Ez a tény (valamint a haj follicularis sejtjeiben található VDR-expresszió) a D-vitaminnak a bőr- és hajfejlődésben játszott fontos szerepére utal.

D-vitamin-hiányban, krónikus veseelégtelenségben és az antikonvulzív szerek tartós szedése esetén [amely csökkenti a plazma 1,25-(OH)₂-D₃-koncentrációját], izomgyengeség és atrophia, izom-összehúzódsági és -elernyedési nehézségek jelentkeznek. D-vitamin-hiányban cardiomegalia is észlelhető, mivel az 1,25-(OH)₂-D₃ befolyásolja a myocyták hypertrophiáját és

a pitvari natriureticus faktor (ANF) elválasztását is. A D-vitamin analógjai jól hasznosíthatók a D-vitamin-dependens myopathiák kezelésében. Krónikus veseelégtelenségben a myopathiát és a csökkent balkamrafunkciót jól korrigálta az $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -kezelés (2). A D-vitamin szerepet játszhat az ischaemiás szívbetegség kivédésében is, ugyanis a coronaria epithelsejtjeiben D-vitamin-receptorok találhatóak, így az közvetlenül hat a szívizomsejtek működésére, másrészt D-vitamin-hiányban hozzávetőleg 20–30%-kal gyakoribbak az ischaemiás jellegű cardiovascularis események.

D-vitamin-hiányos területeken a 2-es típusú diabetes mellitus, a glükóztolerancia és a metabolikus X-szindróma gyakrabban fordul elő.

Állatkísérletek szerint D-vitamin szükséges az inzulinsekrecióhoz; D-vitamin-hiányos egérben 48%-kal csökken az inzulinsekreció (16). D-vitamin-receptor a β -sejtek felszínén is található. Az 1-es típusú diabetes mellitus állatmodelljében az inzulinitis (a szigetsejtpusztulás első fázisa) kialakulása D-vitamin-kezeléssel gátolható, sőt, szigetsejt-transzplantációt követően, cyclosporinnal együtt adva, a kilökődést is megelőzi (17). D-vitamin-hiányos területeken a 2-es típusú diabetes mellitus, a glükóztolerancia és a metabolikus X-szindróma gyakrabban fordul elő; időskorban a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását D-vitamin-pótlással csökkenteni tudták (18). Az EUODIAB vizsgálat szerint gyermekkori D-vitamin-pótlás esetén csökken az 1-es típusú diabetes mellitus prevalenciája.

A központi idegrendszerben a D-vitamin serkenti az idegnövekedési faktor (nerve growth factor, NGF) szintézisét. Mivel az idegnövekedési faktor hiánya fokozza az idegsejtek apoptózist (sejthalálát), felmerül az a lehetőség, hogy a D-vitamin jótékonyan befolyásolhatja az idegrendszeri degeneratív folyamatokat. A D-vitamin a petefészek ösztrogéntermelését is fokozza.

A D-vitamin sejtproliferációt gátló és sejt differenciálódást indukáló szerepét egyre nagyobb figyelem kíséri. A kezdeti epidemiológiai megfigyelések szerint a napsütéses órák számának csökkenésével (azaz a csökkent D-vitamin-szinttel) nő az ovarium-, a prostata- és emlődagatok előfordulása. Majd számos *in vitro* és *in vivo* kísérletes eredmény született a D-vitamin (és a kalcium) tumorképződést gátló hatásáról. Humán retrospektív vizsgálatok szerint az alimentáris kalcium- és D-vitamin-felvétellel mérséklődik a colon-, a prostata- és az emlődagatok száma. Kísérletekben a karcinogének okozta tumorképződést a D-vitamin-kezelés gátolta, aktiválta a retinoblastoma tumorszuppresszor gént (RB), amely végső soron gátolja a sejt ciklust (19–30).

Nem genomikus hatások

A D-vitamin nem csak a magreceptorán keresztül fejti ki hatásait. Ezek az úgynevezett nem genomikus (nem közvetlenül a sejt genetikai állományán keresztül) hatások a sejten belüli másodlagos hírvívó (second messenger) rendszer aktivációja révén gyors intracelluláris kalciumszint-növekedést okoznak. A second messengereket aktiváló, D-vitamint kötő membránreceptor még ismeretlen; feltételezhetően az úgynevezett annexin-2 felelős érte (2). A D-vitamin nem genomikus hatásmechanizmussal is fokozza a bélben a kalciumtranszportot.

A VDR-gén polimorfizmusai

A humán genom szekvenciájának ismeretében egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az egy báziscserén alapuló (single nucleotide) polimorfizmusoknak (elterjedt néven: SNP). Az elmúlt években a VDR-gén számos polimorfizmusát fedezték fel. Ezek közül elsőként a BsmI-polimorfizmus vált ismertté (31). A polimorfizmusok – azaz az allélvariációk – a génszekvencia eltéréseiből adódnak. A BsmI-polimorfizmusnak megfelelően B és b allélvariációk, illetve BB, Bb vagy bb genotípusok fordulhatnak elő a VDR-génben. A BB genotípust csökkent csontszávyianyag-tartalommal hozták összefüggésbe (31), bár ennek jelentősége vitatott (4). A b allél sporadikus primer hyperparathyreosisban gyakori (32).

A BsmI után a D-vitamin-receptor génjének más polimorfizmusai is ismertté váltak (33). A FokI-polimorfizmus esetében az f allél jelenléte hosszabb D-vitamin-receptort eredményez, míg az F génvariáció esetében a receptorfehérje rövidebb (34, 35). Ugyanakkor ez a gén (F) transzkripcionálisan aktívabb, az általa kódolt receptor sokkal hatékonyabb, mint a hosszabb (f) variáns (4). Az emberek körülbelül 65%-a rendelkezik

A D-vitamin sejtproliferációt gátló és sejt differenciálódást indukáló szerepét egyre nagyobb figyelem kíséri.

a hatékonyabb F génnel, amely feltehetőleg evolúciós szelekció eredménye (4). Úgy tűnik, hogy az F és b/a/T polimorfizmusok kombinációja védelmet jelent osteoporosis ellen (33, 36). A D-vitamin-receptor gén 3' végén elhelyezkedő poly(A) mikroszatellita régió lehet hosszú (L) és lehet rövid (S) (37, 38). Az L kombinációja a TaqI-polimorfizmus T-alléljével prostatákra hajlamosít (38), ugyanakkor emlőrákkal szemben védő hatású (39).

A D-vitamin-receptor BsmI-polimorfizmusát összefüggésbe hozták az inzulinsekrecióval is, és BB geno-

típus esetén ezt csökkentnek találták mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitus esetén (40–42). Sporadikus mellékpajzsmirigy-daganatban a D-vitamin-receptorgén b/a/T alléltípusai magasabb PTH-szintekkel, így rosszabb prognózissal járnak, szemben a VDR-gén B/A/t alléltípusaival (19).

Klinikai hatások a csontszövetben

A D-vitamin mérsékelt hiánya [$12 \text{ ng/ml} < \text{plazma-25-(OH)-D}_3\text{-szint} < 20 \text{ ng/ml}$] osteoporosishoz (egyenesek szerint osteoporomaláciához), kifejezett hiánya [$\text{plazma-25-(OH)-D}_3\text{-szint} < 12 \text{ ng/ml}$] osteomaláciához vezet. Elsősorban idős emberek osteoporosisa esetén a csonttörések száma jelentősen csökkenthető D-vitamin-terápiával (43, 44). D-vitamin-kezeléskor a csont ásványianyag-tartalma nem nő számottevően, a törések száma mégis 30–70%-kal redukálódik (45, 46). Ez a tény részben a D-vitamin-kezeléssel járó izomerő-fokozódásnak tulajdonítható, részben pedig a csont minőségében bekövetkező változásoknak (47).

D-vitamin-kezeléskor a csont ásványianyag-tartalma nem nő számottevően, a törések száma mégis 30–70%-kal redukálódik.

D-vitamin hiányában az osteoporosis biszfoszfonátkezelésére csökkent válasz tapasztalható (48). Ennek oka, hogy a biszfoszfonátok a csontreszorpció nagymértékű gátlásával relatív hypocalcaemiát idéznek elő, amelynek hatására szekunder hyperparathyreosis keletkezik. Ez viszont stimulálja a csontreszorpciót, azaz rontja a biszfoszfonátok hatását. Ezért tehát minden olyan anyag, amely szupprimálni képes a PTH-szekréciót, additív hatású, vagyis erősíti a biszfoszfonátok antireszorptív hatását. A biszfoszfonáttal kezelt betegek körülbelül 60%-ánál jelentkező szekunder hyperparathyreosis D-vitamin általi szuppressziójával is ilyen additív hatás mutatható ki (49). A D-vitamin, illetve aktivált (hidroxilált) analógjainak csontprotektív hatását kimutatták involúciós osteoporosisban (50, 51), glükokortikoidok indukálta osteoporosisban (52, 53), transzplantációt követő osteoporosisban (54), valamint hemipareticus betegek immobilizációs osteoporosisában (55).

Az utóbbi években derült fény arra, hogy a civilizált országokban is széles körű a D-vitamin-hiány előfordulása. Így például a Nyugat-Európából és az Egyesült Államokból származó adatok szerint a 65 év feletti populáció 20–60%-a D-vitamin-hiányos (56–59). Ennél is meglepőbb, hogy az Egyesült Államokban gyermekek vizsgálatakor 31%-uknál mutatkozott D-vitamin-hiány (60). Ez felveti azt a kérdést, hogy vajon ilyen körülmények között kialakulhat-e fiatal korban a genetikailag determinált csúcscsonttömeg. Magyarországi

vizsgálatok (61) szerint a 65 év feletti lakosság körülbelül egyharmada D-vitamin-hiányos, és ennek előfordulása nem függ az emberek anyagi helyzetétől.

Felvetődött a „normális” plazma-25-(OH)-D₃-szint értékének revideálása is. Eddig ugyanis általában 20–65 ng/ml tartományt tartottak fizioiógiasnak. Egy újabb vizsgálat adatai alapján azonban D-vitamin adagolásával a plazma-25-(OH)-D₃-szint 50 ng/ml-ig történő emeléséig a plazma PTH-szintje szupprimálható volt, elsősorban 65 év felettiéknél (62). Ez azt jelenti, hogy az eddigi alsó határnál lényegesen magasabb 25-(OH)-D₃-koncentráció mellett is relatív szekunder hyperparathyreosis áll fenn, amely kedvez az öregedéssel járó csontvesztésnek. Ezért az említett közleményben a szerzők a plazma-25-(OH)-D₃-szint normáltartománya számszerű értékeinek módosítására tettek javaslatot, azonban ez egyelőre általánosan nem elfogadott.

Meg kell azonban említeni, hogy a D-vitamin túladagolása árthat is a csontoknak. A klinikai tüneteket még nem okozó D-hipervitaminózis esetében is fokozott csontvesztés mutatható ki (63). A D-vitamin elhagyása után sokszor fél-egy év szükséges a csontanyagcserre normalizálódásához (63). Ezt a tényt különösen fontos hangsúlyozni napjainkban, amikor a vitaminkészítmény-szedési divatnak hódolva sokan a szükséges D-vitamin-dózis többszörösét fogyasztják el naponta.

Egyéb klinikai hatások

A D-vitamin-terápia a krónikus vesebetegek gyógyszeres kezelésének fontos eleme. Veseelégtelenségben számos uraemiás szövödmény okának az esetek zömében emelkedett plazma-PTH-t tekintik. Ezért a PTH szuppressziója rendkívül fontos a beteg kezelésében, kivéve az uraemiás adynamiás csont esetében. Ilyenkor elsősorban aktivált metabolitokat és nagyobb dózist alkalmazunk.

A D-hormon sejtdifferenciálódást serkentő és -proliferációt gátló hatását a daganatok kezelésében is igyekeznek használni. Régen ismert tény, hogy a plazma 1,25-(OH)₂-D₃-tartalma negatívan korrelál az emlőtumor metasztázisainak számával (20). Ismert az is, hogy mammacarcinoma-sejtvonalakon a D-vitamin gátolja az ösztadiol stimuláló hatását (64). Összefüggés található a táplálékkal bevitt kalcium mennyisége és a coloncarcinoma előfordulásának gyakorisága között is (21). A D-vitamin gátolja a colontumorsejtek proliferációját (30). Mindezt klinikailag is ki tudták mutatni az eddig elvégzett vizsgálatokban vastagbél- és emlőtumorok esetében (28).

Mint már említettük, a napfény mennyiségével, illetve a D-vitamin-ellátottsággal fordítottan arányos a prostatocarcinoma előfordulási gyakorisága is (22). VDR-expresszió található a prostatasejtekben is (23), és a D-hormon sejtproliferációt gátló és -differenciálódást serkentő hatása a prostataszöveten is érvényesül. Mind in vitro (23), mind in vivo (65) jó gátlóhatást értek el D-vitamin alkalmazásával prostatocarcinoma kezelésében is.

A D-hormon a keratinocyták proliferációját gátolja, differenciálódását serkenti (66), ezért klinikai szinten is felmerült alkalmazása a psoriasisban szenvedőknél. Az elvégzett klinikai vizsgálatok pozitív eredményt mutattak (67), ennek alapján D-vitamin-analóg tartalmú kenőcsöt (calcipotriol) hoztak forgalomba a psoriasis kezelésére, immár Magyarországon is.

A D-vitaminnak a női reproduktív rendszerre kifejtett hatásai alapján felmerült, hogy polycystás ovarium syndroma esetén is – a megfelelő ösztrogénellátottság hiányában – elégtelen a D-vitamin-képzés (9). A korábban említett VDR-hiányos (knock out) egér esetében is a folliculogenesis csak egy bizonyos pontig megy végbe, azonban a tüsző nem érlik meg, nem reped meg. Ösztradiol adagolásakor a peteérés szabályosan befejeződik ezekben az állatokban is, tehát nem az ovariumműködés sérült, hanem a D-vitamin-receptor, azaz a D-vitamin-hatás hiánya akadályozza meg a megfelelő ösztradiolszintézist. Humán vizsgálatban D-vitamin adagolásával jó eredményeket értek el polycystás ovarium syndromás betegeknek (9).

Az immunrendszerben is lényeges a D-vitamin szabályozó funkciója, a citokineképzés modulálásán keresztül (15, 68). Ennek klinikai szempontból is jelentősége lehet, mivel kiderült, hogy bizonyos infekciók (például tbc) esetén a D-vitamin-hiány lényegesen gyakoribb, mint az azonos korú lakosság körében. A D-vitamin-hiány csökkentése ebből a szempontból is fontos.

Klinikai szempontból lényeges tudni, hogy egyes betegségekben megnő az extrarenalis 1- α -hidroxiláz aktivitása, amely fokozott, a fiziológias regulációtól független, nagy mennyiségű 1,25-(OH)₂-D₃-szintézist eredményez. Ennek hatására fokozódik a bélből a kalciumabszorpció és a csontszövetből kalcium mobilizálódik, következésképpen hypercalcaemia alakul ki. Sok esetben ez az adott betegség első jele. Az extrarenalis 1- α -hidroxiláció fokozódásával járó leggyakoribb betegségeket az 1. táblázat tartalmazza.

D-vitamin-analógok

A D-vitamin tehát bizonyítottan antiproliferációs, immunsuppresszív, sejt-differenciálódást serkentő hatású, azonban a kezelés alkalmazhatóságát gátolja hypercalcaemiaszó hatása. Ezért világszerte folynak a kutatások a hypercalcaemiát nem vagy kevésbé okozó analóg vegyületek előállítására. Ezek az analógok szekunder hyperparathyreosisban PTH-suppresszálok hatásuk, psoriasisban keratinocytaproliferációt gátló szerepük, autoimmun betegségekben és transzplantáció után immunsuppresszív hatásuk miatt lesznek fontosak.

Úgy tűnik, hogy jelentős szerepük van egyes tumorok kezelésében is. Colorectalis, prostata- és emlőrákban a sejtciklust gátló fehérjék szintézisét fokozzák a D-vitamin-analógok. Leukaemiában a retinsav D-vitamin-analóggal kombinálva bizonyult jó hatásúnak a myeloid elemek proliferációjának gátlásával. A D-vitamin-analógok terápiás értékűnek bizonyultak Bowen-kórban, squamo-

sus és bazális sejtes carcinomában. Squamosus tüdődaganatokban a parathormonszerű fehérje (parathyroid hormone-related peptide, PTHrp) mennyiségének kóros növekedése a csontszövet bontásával paraneoplastikus hypercalcaemiát idézhet elő. Az analógok gátolták az így kialakult PTHrp-expressziót.

Jelenleg a következő betegségek gyógyítására kaphatók gyógyszerári forgalomban, illetőleg állnak klinikai fázisú kipróbálás alatt D-vitamin-analógok: osteoporosis, renalis osteodystrophia, psoriasis, osteomalacia, hypocalcaemia, leukaemia, emlő- és prostatadaganat, szisztémás lupus erythematosus (SLE), hyperparathyreosis, autoimmun graft kilökődés (11, 19, 69–72).

Kezelési formák és dózisok

Egészséges embereknek napi 400–800 IU D₃-vitaminra van szükségük. (Ebben a közleményben nem foglalkozunk a gyermekkori és a terhesség alatti D-vitaminpótlással, D-vitamin-hiány okozta betegségekkel és kezelésükkel.) A D₂- és a D₃-vitamin egyenértékűnek minősül. A szükséges napi adag megfelelő étrenddel könnyen elfogyasztható, illetve a D-vitamin-ellátottság szempontjából fontos a természetes fényen tartózkodás. Gyakran felmerülő ellentmondásnak tűnik, hogy a napozás egyfelől ártalmas a bőrnek, másfelől pedig a D-vitamin-ellátottság biztosítására ajánlott. Mindkét adat igaz, mégis ellentmondás, mivel a bőrártalom csak rendszeresen végzett, hosszabb időtartamú napozás után jelentkezik, míg a megfelelő D-vitamin-szintézishez elegendő napi félórás, akár természetes, szórt fényen való tartózkodás is. A D-vitamin-ellátottság télen megfelelő hullámhosszúságú UV-lámpák segítségével is fokozható. A magyarországi éghajlaton (az év felében rövid, szürke nappalok) télen napi 800–1000 IU-ra célszerű növelni a D-vitamin-bevitelt, tablettá, kapszula vagy cseppek formájában. Az olajos injekció nem ajánlott, mivel az adatok azt bizonyítják, hogy ez a beadás helyén marad és csak kis mennyiség kerül a keringésbe.

*Egészséges embereknek napi
400–800 IU D₃-vitaminra van
szükségük. Télen napi
800–1000 IU-ra célszerű növelni
a D-vitamin-bevitelt.*

A kolekalciferol vagy ergokalciferol naponta adagolható, de abban az esetben, ha a beteg compliance-e úgy kívánja, adható havonta-kéthavonta egyszeri (50 000–100 000 IU) összdózisban. Ezek ugyanis zsírban oldódnak és tárolódnak. Természetesen, intoxikáció esetén lassabban is ürülnek ki. Az 1- α -hidroxilált, illetve az 1,25-dihidroxilált, úgynevezett aktivált metabolitok már vízben oldékonyak, nem raktározódnak a szerve-

zetben, ezért ezek egyszeri nagyobb dózisu alkalmazása nem javasolt. Az aktív metabolitok napi dózisa szajon át enyhe D-vitamin-hiány, osteoporosis kezelésekor 0,25–1,0 µg. Ezek mellé kalcium adása nem ajánlott. Krónikus veseelégtelenségben aktív metabolitokat adunk, a vese elégtelen 1-α-hidroxiáz-kapacitása miatt. Ilyenkor per os, illetve az ebben az esetben alkalmazható intravénás készítményekből napi 1–3 µg-ot alkalmazunk. Szintén nagyobb kolekalciferol-, illetve aktív metabolitdózisokat adunk osteomalaciás és D-vitamin-rezisztens rachitises betegeknek.

Általában a kolekalciferol megfelelőnek bizonyul a

D-vitamin-hiány, illetve az osteoporosis és az osteomalacia kezelésére, de bizonyos esetekben előnyösebbek az aktív metabolitok. Ez elsősorban olyan 65 év feletti betegekre vonatkozik, akiknél krónikus veseelégtelenség mutatkozik (szérumkreatinin-szint nők esetén >150 µmol/l, férfiaknál >200 µmol/l), illetve a hagyományos kolekalciferoldózisok hatástalanok vagy ezek mellett intoxikáció jelentkezik.

A D-vitamin-kezelés bármelyik formája mellett a plazmakalciumszint és a vizeletkalcium-ürítés ellenőrizendő a hypercalcaemia, hypercalciuria és a vesekőképződés megelőzése céljából.

IRODALOM

1. Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1α-hydroxylase. *TEM* 2000;11:315-9.
2. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277:F157-F175.
3. Beckerman P, Silver J. Vitamin D and the parathyroid. *Am J Med Sci* 1999;317:363-9.
4. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13:325-49.
5. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47:451-75.
6. Lutz W, Kohno K, Kumar R. The role of heat shock protein 70 in vitamin D receptor function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260:1211-9.
7. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997;16:391-6.
8. Li YC, Pirro AE, Amling M, Dellling G, Baron R, Bronson R, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: An animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9831-5.
9. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999;64:430-35.
10. Myamoto KI, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishivaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11:1165-79.
11. James SY, Williams MA, Kelsey SM, Newland AC, Colston KW. Interaction of vitamin D derivatives and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in leukaemic cell differentiation. *Leukemia* 1997;11:1017-25.
12. Muller K, Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ as a natural regulator of human immune functions. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:68-71.
13. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000;59:531-5.
14. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.
15. Barna M, Bos JD, Kapsenberg ML, Snijderwint FG. Effect of calcitriol on the production of T-cell-derived cytokines in psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:536-41.
16. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic β-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994;134:1602-10.
17. Casteels K, Mathieu C, Waer M, Valckx D, Overbergh L, Laureys JM. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by late intervention with nonhypercalcaemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in combination with a short induction course with cyclosporin A. *Endocrinology* 1998;139:95-102.
18. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-7.
19. Speer G, Lakatos P. A D-vitamin és kalcium szerepe a tumorigenezis gátlásában. *Ca és Csont* 2000;3:53-6.
20. Mawer BE, Walls J, Howell A, Davies M, Ratcliffe WA, Bundred NJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D may be related inversely to disease activity in breast cancer patients with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:118-22.
21. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, McEnzie DR, Kushi LH, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa women's health study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1302-17.
22. Feldman D, Skowronski RJ, Peehl DM. Vitamin D and prostate cancer. *Adv Exp Med Biol* 1995;375:53-63.
23. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res* 1994;54:805-10.
24. Thomas MG, Tebbutt S, Williamson RC. Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. *Gut* 1992;33:1660-63.
25. Lefkowitz ES, Garland CF, Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1133-6.
26. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites. *Cancer Causes Control* 1995;6:235-9.
27. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:399-406.
28. Garland CF, Comstock GW, Garland FC. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;2:1176-8.
29. Newmark HL. Vitamin D adequacy: a possible relationship to breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 1994;364:109-14.
30. Xue L, Lipkin M, Newmark H, Wang J. Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:176-81.
31. Morrison NA, Qi CJ, Akiyumi T, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
32. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Holmberg L, Akerstrom G, Rastad J. Vitamin D receptor alleles b, a, and F: Risk factors for sporadic primary hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231:329-32.
33. Faraco JH, Morrison NA, Baker A, Shine J, Frossard PM. Apal polymorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res* 1989;17:2150.
34. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone min-

- eral density in postmenopausal Mexical-American women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1850-55.
35. Witte SM, Rogers J. The short or 'F' form of the vitamin D receptor appears to be of recent evolutionary origin and unique to humans. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl1):S371.
 36. Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Miner Res* 1998;13:925-30.
 37. Ingles SA, Haile RW, Henderson BE, Kolonel LN, Nakaichi G, Shi CY, et al. Strength of linkage disequilibrium between two vitamin D receptor markers in five ethnic groups: Implications for association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:93-8.
 38. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:166-70.
 39. Ingles S, Haile R, Henderson B, Kolonel L, Coetzee G. Association of vitamin D receptor genetic polymorphism with breast cancer risk in African-American and Hispanic women. In: Norman A, Bouillon R, Thomasset M (eds). *Printing and Reprographics*. Riverside, CA, USA: Univ of Calif; 1997. p. 813-4.
 40. Pani MA, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur MP, Usadel KH. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000;49:504-7.
 41. Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN. Vitamin D receptor gene polymorphism influences insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 1998;47:688-90.
 42. Speer G, Cseh K, Winkler G, Vargha P, Braun E, Takács I, et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *European Journal of Endocrinology* 2001;144:385-9.
 43. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-76.
 44. Chen JT, Shiraki M, Hasumi K, Tanaka N, Katase K, Kato T, et al. 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ treatment decreases bone turnover and modulates calcium-regulating hormones in early postmenopausal women. *Bone* 1997;20:557-62.
 45. Chen JT, Tanaka N, Kato T, Hasumi K, Ogata E, Shiraki M. Bone mineral and metabolic changes following two year treatment with 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ on postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(Suppl):S226.
 46. Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H. Effects of 2 years treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxy vitamin D₃ on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, doubleblind prospective study. *Endocrine J* 1996;43:211-20.
 47. Begerow B, Pfeiler M, Pospechill M, Scholz M, Hass K, Schlotthauer T, et al. Vitamin-D-deficiency impairs muscle strength and body sway in patients with postmenopausal osteoporosis and increases risk of falling. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl):S218.
 48. Koster JC, Jackeng WHL, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:145-7.
 49. Ryan PJ. An evaluation of combined cyclical etidronate and alpha calcidol in vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl):S475.
 50. Erben RG, Scutt AM, Miao D, Kollenkirchen U, Haberey M. Short-term treatment of rats with high dose 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates bone formation and increases the number of osteoblast precursor cells in bone marrow. *Endocrinology* 1997;138:4629-35.
 51. Dambacher MA, Kissling R, Neff M. Are vitamin D metabolites antiresorptive substances? *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl):S356.
 52. Nagy Z, Speer G, Kiss L, Horváth C, Takács I, Földes J, et al. Az alfacalcidol szerepe a glükokortikoidkezelés okozta osteoporosis megelőzésében. Hároméves követéses vizsgálat. *Ca és Csont* 1998;1:S20-S24.
 53. Reid IR. Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:420-21.
 54. Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60:155-9.
 55. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K. Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ and calcium supplementation. *Stroke* 1997;28:736-9.
 56. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis* 1997;7:439-43.
 57. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of vitamin D deficiency among free-living postmenopausal women in Northern Italy. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl1):S218.
 58. Schmidt-Gayk H, Bouillon R, Roth HJ. Measurement of vitamin D and its metabolites (calcidiol and calcitriol) and their clinical significance. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(Suppl):35-45.
 59. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
 60. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzales-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies. *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
 61. Fischer M, Lakatos P. A D-vitamin-ellátottság vizsgálata 65 év felettek körében. *Ca és Csont* 2000;3:22-4.
 62. Malabanan A, Veroniks IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
 63. Adams JS, Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann Intern Med* 1997;127:203-6.
 64. Colston KW, Chandler SK, Mackay AG, Coombs RC. Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992;44:693-702.
 65. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Urol* 1998;159:2035-40.
 66. Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium and epidermal differentiation. *Endocr Rev* 1993;14:3-19.
 67. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis: Oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be a safe and effective therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-28.
 68. Manolagas SC, Yu XP, Girasole G, Bellido T. Vitamin D and the hematopoietic tissue: A 1994 update. *Sem Nephrol* 1994;14:129-43.
 69. Asou H, Koike M, Elstner E. 19-nor vitamin D analogs: a new class of potent inhibitors of proliferation and inducers of differentiation of human myeloid leukemia cell lines. *Blood* 1998;92:2441-9.
 70. Ryhanen S, Jaaskelainen T, Saarela JT, Maenpaa PH. Inhibition of proliferation and induction of differentiation of osteoblastic cells by novel 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analog with an extensively modified side chain (CB1093). *J Cell Biochem* 1998;70:414-24.
 71. Brown AJ. Vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S25-S39.
 72. Mehta RG, Moriarty RM, Mehta RR, Penmasta R, Lazzaro G, Constantinou A, et al. Prevention of preneoplastic mammary lesion development by a novel vitamin D analogue, 1alpha-hydroxyvitamin D₃. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:212-8.