

A D-vitamin hatásai és az egyes készítmények hatékonysága

Bors Katalin

Egyre több vizsgálat támasztja alá, hogy a D-vitamin nemcsak a kalciummetabolizmus szabályozására hat, hanem számos egyéb élettani folyamatban is részt vesz. A legtöbb sejt felszínén és sejtmagjában megtalálható a D-vitamin receptora. Szteroidhormonként genomikus és nem genomikus hatása van. A D-vitamin-hiány világszerte, így hazánkban is jelentős probléma. A D-vitamin elősegíti a csontképzést és -mineralizációt, lassítja a lebontás folyamatát. Extraskelétalisan tumorelles, izomerőt növelő, gyulladá- és vérnyomáscsökkentő hatású, valamint fokozza az inzulinszekréciót.

natív D-vitamin, aktív D-vitamin, D-vitamin-hiány, skeletalis D-vitamin-hatás, extraskelétalis D-vitamin-hatás

EFFECTS OF VITAMIN D AND THE EFFICACY OF VARIOUS VITAMIN D PRODUCTS

An increasing number of studies suggests that the effects of vitamin D is not limited to the regulation of calcium homeostasis, but it is also involved in several other physiologic processes. Vitamin D receptors are present on the surface and in the nucleus of most cells. Vitamin D as a steroid hormone has genomic and non-genomic effects. Vitamin D deficiency is an important problem worldwide, and so is in Hungary. Vitamin D promotes bone formation and mineralization and decreases the rate of bone absorption. Its extraskelétalis effects include anti-tumour, muscle strength increasing, anti-inflammatory, blood pressure lowering and insulin secretion increasing activities.

native vitamin D, active vitamin D, vitamin D deficiency, skeletal effects of vitamin D, extraskelétalis effects of vitamin D

dr. Bors Katalin (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Önkormányzat
Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház/Rehabilitation Hospital Visegrád,
H-2026 Visegrád, Gizella telep. E-mail: borsk@freemail.hu

Érkezett: 2006. október 14. Elfogadva: 2006. november 17.

AD-vitamint döntően a szervezet állítja elő provitaminjából a napfény ultraibolya B (UVB) sugárzása hatására. Kis mennyiségben néhány táplálék is tartalmazhat D-vitamint, például a csukamájolaj, néhány halféle (makréla, lazac, szardínia, angolna), tej és tejtermékek, tojássárgája, máj. A táplálékkal bevitt D-vitamin a vékonybélben szívódik fel. A biológiailag aktív forma a máj, illetve a vese hidroxilálóenzimjei hatására jön létre.

A fentiekből következik, hogy a D-vitamin bevitelének hiánya és a D-vitamin aktivációjának zavara elégtelen D-vitamin-ellátottsághoz, csökkent D-vitamin-hatáshoz vezet. A napfény-expozíció csökkenése, legyen az oka a légszennyezettség (nagyvárosok), a test nagy részét befedő ruházat, fényvédők alkalmazása, alacsony napsütéses órák száma (különösen a téli időszakban), otthoni életmód, az UVB-sugarakat elnyelő bőrpigment, a melanin nagy mennyiségű jelenléte (sötét bőrűekben, idősokban, illetőleg a

bőr elvékonyodása következtében a melanin aránya nő) egyértelműen a D-vitamin-képződés csökkenését okozza. A D-vitamin hiányát, sajnos, gyakorta nem ismerik fel sem hazánkban, sem a világ többi részén. Ebből adódóan messze alábecsülhetjük jelentőségét.

D-vitamin-ellátottság

A táplálékkal bevitt D-vitamin mennyisége – egy átlagos magyar ember étkezési szokásait figyelembe véve – csekély. Felszívódási zavart okozó betegségekben, a kor előrehaladtával fellépő gastrointestinalis változások következtében az ilyen formán bejutott D-vitamin mennyisége tovább csökken. A D-vitamin aktivációja máj- és vesebetegségekben, illetve az életkor előrehaladtával zavart szenved (1).

Az Európai Unió fejlett egészségüggyel rendelkező

országokban történt felmérés szerint a D-hypovitaminosis aránya rendkívül magas, és minden korosztályt érint (2). A D-vitamin-hiány a fiatalok körében országokként 18–51% között mozog. Megdöbbentő adat, hogy az enyhébb D-vitamin-hiány a fiatalok átlag 88%-át érinti (2).

A táplálékkal bevitt D-vitamin mennyisége csekély.

A D-vitamin-háztartás állapotának felmérése a 25-(OH) D_3 szérumszintjének meghatározásával történik. 30 nmol/l, illetve 12 ng/ml alatt D-hypovitaminosról beszélünk. Egyes tanulmányok szerint a kevésbé súlyos D-vitamin-hiány is kórosnak tekinthető, bár nem vezet nyilvánvaló osteomaláciához (3). A szérum 25-(OH) D_3 -szintje alapján egyes szerzők megkülönböztetnek súlyos hiányt (<5 ng/ml, 12,5 nmol/l), közepes hiányt (5–10 ng/ml, 12,5–25 nmol/l) és enyhe hiányt (10–20 ng/ml, 25–50 nmol/l) (2–4). A határértékek azonban nem szigorúan meghatározottak.

A D-vitamin hatásai

Skeletalis hatások

A D-vitamin aktív metabolitja az 1,25-(OH) $_2D_3$ -vitamin (más néven D-hormon) serkenti a csontképző osteoblastok osztódását és differenciálódását, ebből adódóan a csontképzés folyamatát (TGF- β , IGF-2 szintézisén, IGF-1-receptorok számának növelésén keresztül). Továbbá a D-hormon hatására az osteoid szövet mineralizációja és az I-es típusú kollagén és a mátrixfehérjék (osteocalcin, osteopontin) képződése fokozódik. Az aktív D-vitamin közvetlen, azaz a mellékpajzsmirigy-hormontól független hatást fejt ki a csontbontás folyamatára. Az osteoclast-prekurzorok számának csökkentésén keresztül az érett csontbontó sejtek száma csökken, tehát a csontbontás folyamata lassul (5).

A D-vitamin-hiány jól ismert tünete a proximális izmok gyengesége.

Időskori osteoporosisban a csontátépülés folyamata a csontbontás irányába tolódik el, aminek következtében csontvesztés jön létre, a csonttörés esélye ezáltal fokozódik. Időskorban a nemi hormonok hiánya, a somatopausa, a D-vitamin-hiány, a vese csökkent D-hormon-(calcitriol-) szintézise, valamint a célszervek csökkent D-hormon-érzékenysége csontvesztéshez vezet. A D-vitamin-hiány következtében fellépő hypocalcaemiát a szervezet a csonttraktárból igyekszik kompenzálni a mellékpajzsmirigy-hormon szekréciójának fokozásával. Tehát D-vitamin-hiányban csontvesztés indul meg, aminek következtében a csontszerkezet átépül, a szervetlen állomány aránya csökken a szerves állománnyal szemben. Gyermekkorban rachitis, felnőttkorban osteoporomalacia jön létre. Szénilis osteoporosisban ugyan nem a D-vitamin-hiány-állapot dominál, de nagyban hozzájárul a csontvesztés folyamatához. Fontos azonban kiemelni, hogy nyilvánvaló

osteomaláciára utaló jelek nélkül fennálló kisfokú D-vitamin-hiány nagyobb törési rizikóhoz vezet. Ennek oka, hogy csökken a bélből a kalcium abszorpciója, szekunder hyperparathyreosis jön létre, amely a csontátépülés (turnover) gyorsulását vonja maga után, így csontvesztés alakul ki, és károsodik a csont mikroszerkezete (6).

Izomrendszerre kifejtett hatások

A musculoskeletalis rendszer elnevezés is mutatja, hogy az izom- és csontrendszer szoros egységet képez. A Frost-féle mechanostatelmélet értelmében (7) a csontra kifejtett erő csontképzést indukálhat. Az izomerő csökkenésével az izmok által a csontra gyakorolt erő csökken, így a csontbontás folyamata indukálódik. Továbbá az izomzat erejének csökkenésével romlik a járás és a testtartás stabilitása. A D-vitamin az egyetlen „antiporotikum”, amely az izomerő növelésén keresztül az esések gyakoriságának csökkentésével is mérsékli a csonttörési rizikót, tehát az izomrendszerre kifejtett hatás révén kettős támadásponttal bír (8). Az esések kockázata a D-vitamin-hiány állapotában igazoltan fokozódik (8). A csonttörés bekövetkeztéhez pedig az elesés az egyik legfontosabb kóros tényező. Az időskorban megnövekedett csípőtáji törés gyakoriságához hozzájárul, hogy az izomkontraktilitás csökkenésével a reakcióidő megnyúlik, továbbá megváltozik az esés típusa. Az idősebb egyének oldalirányú esése miatt a kevésbé védett csípőtáji régió közvetlen erőnek van kitéve (9). Az életkor előrehaladtával az izomszövet összetétele megváltozik. A gyors összehúzódásra képes II-es típusú izomrostok aránya csökken (IGF-1-hiány, IL-6- és TNF- α -többlet következtében) (10, 11). D-vitamin-hiányban, illetve a D-vitamin-aktiváció zavara (vesebetegség) esetén a proximális izmok gyengesége jól ismert tünet. A jelenséget szintén a II-es típusú izomrostok arányának csökkenése, az izomszövetet infiltráló zsírszövet arányának növekedése magyarázza (12). A D-vitamin receptorai mind az izomsejtekben, mind az idegsejtekben kimutathatók. A normális sejtdifferenciálódáshoz a D-vitamin jelenléte elengedhetetlen. A D-vitamin-ellátottság javításával mind az izmok, mind az idegrendszeri funkciók befolyásolhatóak, így az egyensúly javítható, s ez az esések gyakoriságának csökkenéséhez vezet (13).

Immunmoduláns hatások

Az utóbbi években egyre több adat támasztja alá a D-vitamin immunrendszerben betöltött szerepét. Az 1,25-(OH) $_2D_3$ -vitamin csökkenti azoknak a gyulladássos citokineknek a felszabadulását, amelyek szerepet játszanak az osteoclastok aktiválásában, így a csontbontás folyamatában és az izomzat sorvadásban is (14, 15). Gyulladásos kórképekben a betegség aktivitásától függően alacsony a szérumcalcitriol szintje. Feltételezések szerint a gyulladásban felszaporodó TNF- α gátolja a renalis 1 α -hidroxiláz-enzim működését (16). Az

aktív D-vitamin igazoltan befolyást gyakorol a T-sejtek differenciálódásának folyamatára. Csökken a T-helper, növekszik a szuppresszor T-sejtek aránya, toleráns antigén-prezentáló sejtek jönnek létre. Kedvező hatást gyakorol a citokin-homeosztázisra: a gyulladáskeltő faktorok aránya csökken, a gyulladásgátlóké pedig növekszik (17, 18). Idült gyulladással járó kórképekben és szervátültetés esetén (nem csupán az immunszuppresszív hatású glükokortikoidok okozta csontvesztés kivédésére) az aktív D-vitamin hatékony kezelést jelent. Az aktív D-vitamin immunmoduláns hatása az immunszuppresszióra alkalmazott szerekkel additív hatást fejt ki, amely szervtranszplantáció esetén kulcsfontosságú. Az aktív D-vitamin előnye, hogy az egyébként toxikus immunszuppresszív gyógyszerek dózisének csökkentését teheti lehetővé (17, 19). Állatkísérletek adatai szerint az alfa-calcidol módosítja a reumatoid arthritis kórlefolását, ezzel kapcsolatban humán vizsgálatokban is biztató eredményekről számoltak be. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az aktív D-vitamin hatékony kezelést jelentett a csont- és izometabolizmus folyamatára, a klinikai tünetek javultak. Ezzel szemben a natív D-vitamin előnyös hatását nem tudták kimutatni (20).

Tumorgenezis-gátló hatás

Először az 1930-as években figyelték meg, hogy a napfény-expozíció csökkentheti a daganatképződés rizikóját (21). A jelenség okát azonban ekkor még nem ismerték. Mára egyre növekvő számú vizsgálat igazolja, hogy a D-vitamin tumorelles hatása. Nem csupán a tumor kialakulását, hanem a progressziót, a metasztázis-képződést is gátolja. A legtöbb adat a D-vitamin-kezelés emlőrák- és colorectalcarcinoma-rizikót csökkentő hatásáról látott napvilágot. A legtöbb sejt-típus tartalmaz D-vitamin-receptorokat, és a receptor aktivációja [1,25(OH)₂D₃-vitamin kötődésével] serkenti a sejtek differenciálódását, gátolja proliferációjukat. Ezen hatásokból adódhat a D-vitamin tumorelles hatása (22).

A szervtranszplantáción átesett és így immunszuppresszív kezelésben részesülőknél a daganatos betegségek előfordulási gyakorisága növekszik: a bőrdaganatok, lymphoma, vesesejt-carcinoma, Kaposi-sarcoma, gastrointestinalis daganatok halmozott előfordulását írták le (23). Az 1,25(OH)₂D₃-vitamin serkenti a keratinocyták differenciálódását, bőrrákban a retinoid-származékokkal szinergista hatást fejt ki, Kaposi-sarcomában antiproliferatív hatásának bizonyult, továbbá B-sejtes lymphomában is gátolja a kóros sejtek osztódását (24–26).

Cardiovascularis hatások

Alacsony D-vitamin-szint esetén a stroke, a balkamrahypertrophia és a kongesztív szívelégtelenség gyakoribb előfordulását figyelték meg. Az infarktuson átesett, illetőleg a cardialisan dekompenzált betegek D-

vitamin-szérumszintje alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontrollszemélyeké. A D-vitamin-hiány következtében emelkedett mellékpajzsmirigy-hormonszint ismeretlen növeli a cardiovascularis mortalitást (27).

Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél az alfa-calcidol szignifikánsan mérsékelte a cardiovascularis halálozást. Kísérleti adatok szerint a calcitriol vérnyomáscsökkentő hatással bírhat, e hatás valószínűleg a reninexpresszió csökkentésének köszönhető (28).

Szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatások

Egyre több vizsgálat látszik alátámasztani, hogy a D-vitamin fontos szerepet tölt be a cukorbetegség patogenezisében és prevenciójában. A D-vitamin inzulin-szekréciót befolyásoló szerepe egyértelműen bizonyított (29). Ezt a tényt látszik alátámasztani, hogy D-vitamin-hiányos területeken az 1-es típusú cukorbetegség előfordulási aránya nagyobb. A terhesség alatt fennálló D-vitamin-hiány valószínűleg összefüggésbe hozható az autoimmun betegségek kialakulásával, így az egyes típusú cukorbetegség létrejöttével is (30). Anyai, illetve újszülöttkori D-vitamin-kezelés jelentősen csökkenti az 1-es típusú cukorbetegség előfordulását mind a gyermek-, mind a felnőttkorra vonatkoztatva (31). A pancreas béta-sejtjeinek pusztulása 1-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet. In vitro vizsgálatok során szerzett tapasztalatok szintén az 1,25(OH)₂D₃-vitamin pancreas-sejt apoptózist csökkentő hatásáról számoltak be. Epidemiológiai tanulmányok egyértelmű összefüggést mutatnak a D-vitamin-receptor polimorfizmusa és az 1-es típusú cukorbetegség előfordulása között (29). Aktív D-vitamin alkalmazásával, állatkísérletes modellen, a T-sejt és dendritikus sejt funkciójának befolyásolásán keresztül megelőzhető az egyes típusú cukorbetegség kialakulása (30).

A natív és az aktív D-vitamin terápiás hatékonysága

A D-vitamin terápiás alkalmazása nem csupán a D-vitamin-hiány-állapot kezelésére szolgál. Primer, sőt, szekunder, nem D-vitamin-hiány-állapot által kiváltott csontvesztés esetén is hatékony kezelési eljárás. Posztmenopauzális osteoporosisban számos kutatás bizonyítja a csontturnoverre kifejtett előnyös hatását. Kortikoszteroid okozta csontvesztés állapotában is bizonyítottan tekinthető a D-vitamin-kezelés hatékonysága. A D-vitamin-készítmények adásának indikációja azonban sokkal szélesebb, mint a skeletális rendszer megbetegedésének kezelése. A fent említett izom-, immunrendszeri hatások, a tumorgenezis gátlása, a cardiovascularis és szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatások messze túlmutatnak az osteoporosis, az osteomalacia kérdésén.

A D-vitamin
tumorelles
hatású.

Idős, beszűkült vesefunkcióval bíró, hypertoniás, idült gyulladással járó betegségben szenvedő (rheumatoid arthritis, Crohn-betegség, idült obstruktív légúti betegség stb.), 1-es típusú cukorbeteg, arteriosclerosis, illetve szívelégtelen betegeknek a natív D-vitamin hatástalanságát írták le (9).

Richy és munkatársai (32) a natív D-vitamin és D-vitamin-készítmények (alfa-calcidol, calcitriol) összehasonlítását végezték el. A metaanalízisben az evidence based medicine elveinek megfelelően kivitelezett vizsgálatokat elemezték, azaz randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, multicentrikus tanulmányokat vontak be a vizsgálódásba.

Tizennégy, natív D-vitaminnal, kilenc, alfa-calcidollal és 10, calcitriollal végzett vizsgálat felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Primer, illetve kortikoszteroid indukálta osteoporosisban szenvedő betegek natív D-vitamin- és aktív D-vitamin-származékokkal történő kezelésének hatékonyságát értékelték. A vizsgálati eredményeket a csontvesztés mérséklésének és a csonttörés

gyakoriságának tükrében értékelték. Az aktív D-vitamin primer osteoporosisban a placebohoz viszonyítva messze hatékonyabbnak bizonyult a csontvesztés mértékének mérséklése terén, mint a natív D-vitaminnak a placeboval szemben vizsgált hatása. Ebből adódik tehát, hogy az aktív D-vitamin-származékok erőteljesebb skeletális hatást fejtenek ki, mint a natív D-vitamin. Az egyes csont régiók vizsgálata során kiderült, hogy elsősorban a lumbalis csigolyák területén mutatkozik meg az aktív D-vitamin-készítmények kedvezőbb hatása, míg az egyéb régiókban nem mutatható ki statisztikai különbség. A csonttöréseket vizsgálva hasonló eredményekre jutottak. A megfelelő placebo-csoporthoz viszonyítva mind a natív (2%-os csökkenés), mind az aktív D-vitamin (10%) szignifikánsan csökkent a csonttörések gyakoriságát, azonban mint látható, az alfa-calcidol és a calcitriol hatékonyabban előzi meg a csonttöréseket, mint a natív készítmény. A csigolyatörések tekintetében 13,4%-kal, a nonvertebrális törések esetén 6%-kal nagyobb mértékű hatást értek el aktív D-vitaminnal. A kortikoszteroid okozta csontvesztést vizsgálva a natív D-vitamin- és az aktív D-vitamin-készítmények közel azonos mértékben gátolták a csontreszorpciót. A csigolyák területén végzett csontsűrűségmérés eredményei nem egyértelműek, azonban egyes vizsgálatok szerint a calcitriol és az alfa-calcidol ezen betegcsoportban is hatékonyabban őrzik meg a csigolyák ásványianyag-tartalmát, mint a natív D-vitamin. A kortikoszteroid okozta csonttörések megelőzésében nem mutatható ki különbség a natív D-vitamin és az aktív formák között a vertebrales törések gyakoriságában. A nem vertebrales csonttörések tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő adat. Kortikoszteroid okozta csontvesztés megelőzésének hatékonyságát értékelő vizsgálatban, közvetlen összehasonlítás során, az alfa-calcidol hatékonyabbnak bizonyult, mint a natív D-vitamin a combnyak-BMD-

csökkenés hatékonyabb megelőzése miatt. A csonttörések összehasonlítása során a közvetlen elemzések az alfa-calcidol előnyét bizonyítják.

Időskori D-vitamin-hiány-állapotban az aktív D-vitamin bizonyítottan hatékonyabban előzi meg az eleséseket, ugyanis az izomerőt nagyobb mértékben növeli, mint a natív D-vitamin (9). Az elesések számának csökkentése a csonttörések számának mérséklődését vonja maga után. Az izomerő növelésével azonban az életminőség is javul, ami jelentős szempont lehet a kezelés hatékonyságának megítélésében. Rheumatoid arthritisben szenvedő, osteopeniás betegeknek alkalmazott 1 µg/nap mennyiségű alfa-calcidol szignifikánsan növelte az izomerőt (60%), míg 1000 NE/nap natív D-vitamin-készítmény használatával csak mérsékelt izomerő-növekedést (18%) tudtak elérni (33).

Kutatási eredmények szerint a gyulladással járó állapotokban felszaporodott TNF-α gátolja a renalis 1-α-hidroxiáz enzim működését, ezáltal a D-vitamin aktiválódását (34). Klinikai megfigyelések szintén csökkent D-hormon-szintet írtak le, amely a gyulladással járó betegség aktivitásától függött. A hiányállapotot nyilvánvalóan csak aktív D-vitaminnal tudták megszüntetni, míg a natív D-vitamin hatástalannak bizonyult (35).

Összegzés

A fenti vizsgálatok szerint az aktív D-vitamin-származékok (alfa-calcidol és calcitriol) a natív D-vitaminnal szemben előnyösebbnek bizonyultak a csigolya csonttömegének megőrzésében és a csigolya vagy nonvertebrális csonttörések megelőzésében primer osteoporosisban. Az aktív D-vitamin kortikoszteroid indukálta csontvesztés során mind a csípőtájon, mind a csigolyák területén mérsékli a csontvesztés ütemét. Kortikoszteroid használata esetén a csípőtáji csontmennyiség megőrzése és a csonttörések megelőzése tekintetében az aktív D-vitaminok hatékonysága nagyobbak bizonyult (32). Az aktív, illetve natív D-vitamin közötti választást vesebetegség fennállása (renalis osteodystrophia) mindenképpen az aktív D-vitamin javára dönti el, hiszen itt éppen az aktiváció folyamata sérülhet. Alkalmazási előnyei azonban ennél sokkal szélesebbek. A szükséges dózist az átlagos napi kalciumfogyasztást figyelembe véve kell meghatározni, majd a szérumkalciumszint függvényében módosítani. Az esetleges túl adagolás elkerülése végett a mennyiség lassan emelendő és mindenképpen kerülni kell az egyéb hypercalcemizáló gyógyszereket.

A fentiekből látszik, hogy a D-vitamin valóban fontos szerepet tölt be szervezetünk működésében. A D-hypovitaminosis rendkívül elterjedt, s ez számos betegség kialakulásához vagy súlyosbodásához vezet. Alapvető tehát, hogy a D-vitamin-hiány-állapotot megszüntessük, nem kis mértékben azért, mert a kezelés rendkívül költséghatékony. Fontos továbbá, hogy ne feledkezzünk meg arról, hogy bizonyos kórállapotok kezelésében az aktív D-vitamin-származékok terápiai lehetőségeket és előnyöket nyújtanak.

Az aktív D-vitamin-származékok erőteljesebb hatást fejtenek ki, mint a natív D-vitamin.

IRODALOM

1. Speer G. A hazai D-vitamin hiányának okai és következményei: ideje felszámolni! *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2005;10:760-63.
2. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511-9.
3. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
4. 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;19(338):777-83.
5. Shibata T, Shira-Ishi A, Sato T, Masaki T, Masuda A, Hishiya A, et al. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res* 2002;17:622-9.
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
7. Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003;124:269-79.
8. Staud R. Vitamin D: more than just affecting calcium and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:356-64.
9. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:127-34.
10. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor 1 and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2019-25.
11. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
12. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imanura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn* 1979;26(Suppl):65-72.
13. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:497-501.
14. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J* 2001;15:475-82.
15. Argiles JM, Alvarez B, Carbo N, Busquets S, Van Royen M, Lopez-Soriano FJ. The divergent effects of tumour necrosis factor-alpha on skeletal muscle: implications in wasting. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:552-9.
16. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004;24:63-70.
17. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15:2579-85.
18. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.
19. Briffa NK, Keogh AM, Sambrook PN, Eisman JA. Reduction of immunosuppressant therapy requirement in heart transplantation by calcitriol. *Transplantation* 2003;75:2133-4.
20. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J Rheumatol Suppl* 2005;76:26-32.
21. Peller S, Stephenson CS. Skin irradiation and cancer in the United States Navy. *Am J Med Sci* 1937;194:326-33.
22. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Current Opinion in Gastroent* 2006;22:24-9.
23. Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:582-8.
24. Reichrath J, Rafi L, Rech M, Mitschele T, Meineke V, Gartner BC, et al. Analysis of the vitamin D system in cutaneous squamous cell carcinomas. *J Cutan Patol* 2004;31:224-31.
25. Masood R, Nagpal S, Zheng T, Cai J, Tulpule A, Smith DL, et al. Kaposi sarcoma is a therapeutic target for vitamin D(3) receptor agonist. *Blood* 2000;96:3188-94.
26. Hickish T, Cunningham D, Colston K, Millar BC, Sandle J, Mackay AG, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer* 1993;68:668-72.
27. Norman PE, Powell JT. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:39-46.
28. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
29. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the fas receptor. *Apoptosis* 2006;11:151-9.
30. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6Suppl):1678S-88S.
31. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:261-6.
32. Richy F, Deroisy R, Lecart MP, Hanssens L, Mawet A, Reginster JY. D-hormone analog alfacalcidol: an update on its role in postmenopausal osteoporosis and rheumatoid arthritis management. *Ageing Clin Exp Res* 2005;17:133-42.
33. Barthel HR, Scharla SH. Benefits beyond the bones – vitamin D against falls, cancer, hypertension and autoimmune diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:440-6.
34. Ebert R, Jovanovic M, Ulmer M, Schneider D, Meissner-Weigl J, Adamski J, et al. Down-regulation by nuclear factor kappaB of human 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 2004;18:2440-50.
35. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.



XIV. MISKOLCI KARDIOLÓGIAI NAP

Helyszín: MAB-székház (Miskolc, Erzsébet tér 2.)

Időpont: 2007. január 9.

Fő téma: Az acut myocardialis infarctus ellátásának aktuális kérdései

Elnökök: Prof. dr. Édes István, Prof. dr. Préda István, dr. Zámolyi Károly, dr. Czuriga István

További információ: dr. Tóth Csaba

Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Osztály;
3301 Eger Széchenyi u. 27–29. Pf. 15.

Telefon: (36) 411-444/2740 Fax: (36) 416-654. E-mail: toth.csaba@mfmk.hu