

# A D-vitamin-hiány jelentősége a gyakorlatban

TAKÁCS István

A D-vitamin csonthatása már az 1920-as évek óta ismert. Az utóbbi években igazolódott, hogy szerepe a szervezetben jóval összetettebb. Az aktivált D-vitamin valójában szteroidhormon, amelynek receptora szinte minden sejttípusban kimutatható, és több mint 200 gén átíródásának szabályozásában van igazolt szerepe. Aktiválódása a régebbi elképzeléssel szemben nem csak a vesében lehetséges, sőt, a vázrendszeren kívüli hatásaiban a lokális 1- $\alpha$ -hidroxiláció fontosabb szerepet játszik. A D-vitamin-hiány jelenleg elfogadott határa <30 ng/ml, oka a „hatásos” napsugárzás hiánya. Ennek alapján a D-vitamin-hiány az egyik leggyakoribb hiányállapot a fejlett világban, ami a vázrendszeri kórképeken kívül sok más betegség kialakulásában is szerepet játszik. Alacsony D-vitamin-szint mellett csökken a kalcium felszívódása, gyorsul a csontátépülés sebessége, csontvesztés alakul ki. Emellett csökken az izomerő, nő az elesések száma. Habár a D-vitamin önmagában nem alkalmas a csonttrikulás kezelésére, hiányában az osteoporosis kezelésében alkalmazott készítmények hatékonysága jelentősen csökken. Egyre több vizsgálat bizonyítja a D-vitamin-pótlás és -kezelés vázrendszeren kívüli előnyös hatását. A D-vitamin adása szerepet játszik sok autoimmun betegség, fertőzés, szív- és érrendszeri kórkép, illetve tumor megelőzésében. Ezért a különböző okokból UV-B sugárzásához nem jutó felnőtteknél is indokolt D-vitamin-pótlás a 30 ng/ml-es érték eléréséig. A D<sub>3</sub>-vitamin-kezelés biztonságos. Szükséges adagját, jó közelítéssel (+100 NE adása két hónapig → 1 ng/ml szérum-szint-emelkedés) képlettel lehet kiszámolni. Klinikai vizsgálatok alapján napi 10 000 NE tartós adása sem veszélyes a legtöbb ember számára.

**D-vitamin, D-vitamin-hiány, csont, tumor, szív**

## THE IMPORTANCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PRACTICE

The effects of vitamin D in bone health have been known since the 1920s. Recently, it has been proven that its role in the body is much more complex. Activated vitamin D is a steroid hormone that regulates transcription of more than 200 human genes through its receptor that is detectable in almost all types of cells. In contrast to the former conceptions, it can be activated not only in the kidneys; moreover, local 1- $\alpha$ -hydroxylation plays a greater role in its extraskeletal effects. Vitamin D deficiency, currently defined as serum levels of <30 ng/ml, is caused by the lack of 'effective' sunlight exposition. Thus, vitamin D deficiency is one of the most frequent deficiencies in the developed world that plays a role not only in the development of skeletal conditions but many other diseases, as well. A low vitamin D level causes a reduced calcium absorption, a higher bone remodelling rate and increased bone loss. It also reduces muscle strength and increases the risk of falling. Normal vitamin D status is required for the effectiveness of drugs for osteoporosis treatment; however vitamin D treatment in itself is not effective in osteoporosis. An increasing number of studies show the benefits of vitamin D supplementation and treatment in extraskeletal conditions. Vitamin D plays an important role in the prevention of several auto-immune diseases, infections, cardiovascular diseases, and cancers. Therefore, all UV-B radiation-deprived adults require an intake of vitamin D to maintain a level of >30 ng/ml. Vitamin D<sub>3</sub> treatment is safe. The necessary dose can be reliably approximated by the calculation that an incremental consumption of 100 IU/day raises serum vitamin levels by 1,0 ng/ml. Clinical trials suggest that for the vast majority of individuals, a prolonged intake of 10,000 IU/day does not pose any risk.

**vitamin D, vitamin D deficiency, bone, cancer, heart**

dr. TAKÁCS István: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/  
Semmelweis University, 1st Department of Medicine;  
H-1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A. E-mail: takist@bel1.sote.hu

Érkezett: 2009. július 13. Elfogadva: 2009. augusztus 7.

**A** D<sub>3</sub>-vitamin aktiválódásának eredményeképpen kialakuló 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a legősibb hormon az élő szervezetekben (1). Hatása szerteágazó, szinte minden szervrendszerben kimutatható. Napjainkban a D-vitamin-hiány az egyik legnagyobb endémia a civilizált világban, amelynek jelentőségéről pontos ismereteink nincsenek, de riasztó kép kezd összeállni.

## A D-vitamin-hiány fogalma

Az angol nyelvű irodalomban használt D-vitamin-hiány (deficiency) és az elégtelen ellátottság (insufficiency) nem különül el élesen. Ezért helyesebb egysé-

**A nemzetközi ajánlásokban szereplő javasolt kalciumbevitel csak jó D-vitamin-ellátottság mellett elegendő.**

gesen a D-vitamin-hiány elnevezés használata és azon belül a súlyos és enyhe formák elkülönítése. A klasszikus beosztás szerint a súlyos csonttünetekkel, osteomaláciával, más néven angolkórral járó betegséget azonosították a D-vitamin-hiánnyal [25(OH)D<sub>3</sub> <10 ng/ml v. 25 nmol/l]. Később populációs adatok alapján 20 ng/ml-re emelték a normáltartomány alsó határát, jelenleg is a legtöbb helyen ez szerepel a laboratóriumi leleteken (2). Élettani adatok alapján azonban már évtizedek óta ismert, hogy 30 ng/ml

alatt a D-vitamin-hiány a parathormon (PTH) szintjének emelkedésével és csontvesztéssel társul. Jelenleg ezt tekintjük a D-vitamin-hiány határának (3). Valószínűleg a csontrendszeren kívüli ideális hatáshoz 40–50 ng/ml közötti érték kellene, ez azonban még további bizonyításra vár.

## A D-vitamin-hiány oka – civilizációs megbetegedés

Az emberi szervezetnek összesen naponta mintegy 4000 NE D-vitaminra van szüksége (4). Ebből az átlagos magyarországi étrend ~ 2 µg-ot, 80 NE-et biztosít (5). A többi a bőrben alakul ki a nap ultraviola B (290–315 nm) sugárzásának hatására. Ideális esetben ehhez márciustól októberig, a végtagokat, a vállat és az arcot érő, napi 15 perces, 10 és 16 óra közötti, direkt napsugárzás elegendő. Azonban Magyarországon is számos civilizációs és földrajzi tényező gátolja a megfelelő mennyiségű D-vitamin képzését.

A bőr D-vitamin-termelő képessége nem lineáris módon függ a fény mennyiségétől. Nagyobb fénymennyiség mellett a D-vitamin-képzés gyorsan csökken, plató alakul ki. Ez a D-vitamin-intoxikáció elleni első védvonal a szervezetben. Nagyobb fotonmennyiség mellett a 7-dehidrokoleszterinből képződő pre-D-vitamin kisebb részben alakul D-vitaminná, nagyobb részt lumisterol és tachysterol képződik. Ehhez még a bőr növekvő pigmentációjának gátló, fényelnyelő hatása is hozzáadódik. A fokozott bőrrákkockázat

miatt – egyébként helyesen – terjed a napvédő kozmetikumok használata, ami szintén gátolja a D-vitamin-termelést. Nyolcasnál nagyobb faktorú krémek mellett már gyakorlatilag nincs D-vitamin-képzés (6). Természetesen az ablakon átjutó fény sem hasznosítható ilyen szempontból. A D-vitamin-képzés az életkorral jelentősen csökken, ami részben magyarázza az idősekben mért gyakori hiányt (7). A téli-tavaszi D-vitamin-hiány legfontosabb oka az, hogy Magyarországon október közepétől márciusig, az alacsonyan beeső fény miatt a napsugárzás D-vitamin-képzésre nem vagy alig hasznosítható (8).

## A D-vitamin-hiány gyakorisága

A D-vitamin-hiány rendkívül gyakori. Első pillanatban meglepő, hogy lényegileg hasonló, 60% körüli gyakoriságot találtak a 35. szélességi foktól az egyenlítő felé eső országokban, mint az attól távolabb élő népeknél. Azonban ha figyelembe vesszük az egyenlítőhöz közeli népek sötétebb bőrszínét és a napsugárzás elleni védelem módjait, már nem is annyira meglepő ez az adat (9). Európában a régi normálérték (20 ng/ml) mellett általában 30% körüli, de a jelenlegi 32 ng/ml-es értéknél már 50–70% körüli a D-vitamin-hiány gyakorisága. A mérsékelt égövben, így nálunk is, a D-vitamin-ellátottság szoros összefüggést mutat az évszakok változásával, leggyakoribb télen és tavasszal. A nyáron és ősszel mérhető 50% körüli gyakoriság erre az időszakra 70% fölé emelkedik (10).

## A D-vitamin-hiány vázrendszeri hatásai

A vérből mérhető aktív D-vitamin, a D-hormon kialakulásának „klasszikus útja” során a bőrben képződő D-vitamin először a májban a 25-ös szénatomon, majd a vesében – szoros szabályozás alatt – az 1-es szénatomon hidroxilálódik. A D-hormon legfőbb szerepe a kalcium-anyagcserében van. A kalcium- és foszfát-anyagcsere szabályozásában szoros kölcsönhatás van a PTH és a fibroblastnövekedési faktor 23 (FGF-23) között. Ugyan a D-hormonnak közvetlen csonthatásai is ismertek, legfontosabb szerepe mégis a megfelelő kalciumellátottság biztosítása. Genetikai módszerrel D-vitamin-receptor-hiányossá tett (VDR KO) egerekben nagy kalciumtartalmú diétával a D-vitamin-hiányra jellemző szekunder hyperparathyreosis, az osteomalacia és a hypocalcaemia is megszüntethető volt (11). A D-vitamin a szérumkalciumszintet legfőképp a bélből történő felszívódáson keresztül képes befolyásolni. Az aktív kalciumfelszívódás arányát, így a kalciumfelszívódás hatékonyságát döntően a TRPV6 kalciumszelektív csatornán keresztül növeli. Ez is mutatja, hogy a kalcium-anyagcsere szempontjából nincs értelme külön ideális kalcium- és ideális D-vitamin-ellátottságról beszélni. A D-vitamin-szint függvényében változik a napi kalciumszükséglet. Teljes D-vitamin-hiányban, teoreti-

kusan, 2500 mg kalcium bevitele lenne szükséges, míg 32 ng/ml-es D-vitamin-koncentrációnál már csupán 1000 mg a napi igény. A kalciumfelszívódás javulásában 32 ng/ml feletti értékeknél plató alakul ki, vagyis az aktív transzport aránya már nem nő tovább jelentősen. A mindennapi gyakorlat szempontjából rendkívül fontos, hogy a nemzetközi ajánlásokban szereplő javasolt kalciumbevétel csak jó D-vitamin-ellátottság mellett elegendő (12).

Az aktív D-vitamin a vesében a kalcium visszaszívódását fokozza. Ez alapvetően a Calbindin-D28K és a TRPV5 gének átíródásának fokozásán keresztül valósul meg. Közvetlenül a csontsejtekre gyakorolt hatása rendkívül összetett, az osteoblastokon és az osteoclastokon is érvényesül. Az aktív D-vitamin növeli a RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) mennyiségét, ezen keresztül fokozza az osteoclastok érését, ugyanakkor gátolja a kifejlett osteoblastok apoptózisát, fokozza a Cbfa1 és a BMP2,6 átíródását, sőt, gátolja az adipogenezist a PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) expresszióján és aktiválódásán keresztül, ezért fokozza a csontképzést. A D-vitamin-receptor átíródásának fokozása kísérleti állatban nagyobb csontképzéssel jár. D-vitamin-hiányban ugyanakkor a gyors csontanyagcseréjű csontvesztés uralja a képet, ami döntően a másodlagos PTH-szint-emelkedés következménye. Ezt súlyosbítja extrém hiányban a csontmineralizáció zavara, ami a rachitis típusos képét okozza.

A D-vitamin-adás csonthatását mérő klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Ezt jórészt az magyarázza, hogy a D-vitamin-pótlás hatását részben D-vitamin-hiányos populáción vizsgálták, részben hogy az alkalmazott dózis jelentősen eltért a különböző vizsgálatokban, és legtöbbször nem érte el a kívánatos mértéket (13). Tovább színezi a képet, hogy a metaanalízisekbe vont vizsgálatokban nem mérték a betegek complaince-ét és nem vizsgálták a D-vitamin-pótlás valóságát, a D-vitamin-szintre gyakorolt hatását sem (14). Habár a D-vitamin-hiányban adott D-vitamin előnyös csonthatása nem kérdéses, arra nehéz válaszolni, hogy az ideális D-vitamin-ellátottság mellett pluszként adott D-vitamin-pótlás növeli-e a csontok mennyiségét, csökkenti-e törékenységüket. A rendelkezésre álló adatok alapján a D-vitamin önmagában nem, csak kalciummal együtt adva csökkenti a csontok törékenységét (15). Ez nem meglepő, mert a D-vitamin legfontosabb hatása a kalcium-anyagcsere szempontjából a megfelelő kalciumellátottság biztosítása, ami elegendő kalcium bevitele nélkül nem képzelhető el. Figyelembe véve a D-vitamin-hiány extrém gyakoriságát, a csontbeteg ellátásában az egyik legfontosabb szempont a D-vitamin-hiány korrigálása, ami a D-vitamin-szint mérése és megfelelő pótlása nélkül lehetetlen. A korábbi ajánlásokban szereplő 800 IU alatti értékek az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartásához elegendőek, de nem alkalmasak jelentős D-vitamin-hiány megszüntetésére (16). Az osteoporosis kezelésében adott gyógyszerek mellé kötelezően alkalmazandó D-vitamin-pótlást élesen el kell különíteni a D-vitamin-hi-

ányban adott kezeléstől és a csontritkulásban önállóan alkalmazott D-vitamin-terápiától. Az osteoporosis kezelésének részeként – Magyarországon kötelezően – adott 400-800 NE D<sub>3</sub>-vitamin a kezelés hatását biztosítja, de nem elegendő jelentős D-vitamin-hiány kezelésére és önmagában nem alkalmas a csontritkulás terápiájára sem (15). A csontfelszívódás gátlásán keresztül ható készítmények a csontbontás lassításán keresztül a csontból származó kalcium mennyiségét csökkentik, ezért szekunder hyperparathyreosisra hajlamosítanak. Ennek kivédésére kell feltétlenül a D-vitamin-pótlás. A csont építését serkentő készítmények mellé is szükséges D-vitamin adása a csont fokozott kalciumfelvételének biztosításához.

A súlyos D-vitamin-hiányban kialakuló izomgyengeség, az izomtömeg megfogyatkozása régóta ismert. Az izomsejtekben, főleg az érésük során, expresszáldódik a D-vitamin-receptor (VDR). VDR-KO (génkiütött) egerekben az izmok harántcsíkosságuk, az I-es és II-es típusú izomfibrillumok száma jelentősen csökken, az izom érése lassul (17). Ugyanakkor D-vitamin-kezeléssel lassítani lehet az izmok sorvadását, például stroke-on átesett betegek két éves kezelése napi 1000 NE-gel 2,5-szeresére növelte az izomrostok átmérőjét. E mellett a genomikus, DNS-átíródást szabályozó hatás mellett az aktivált D-vitaminnek van egy nem genomikus, gyors hatása is, amely a sejten belüli kalciumkoncentrációt szabályozza. Sokáig úgy gondolták, hogy a D-vitamin-pótlás hatása az izomerőre, az elesések számára és az izomzat tömegére nem jelentős, de nagyobb (minimálisan hatásos 800 NE) adagú D-vitamin mellett ez a hatás egyértelműen igazolódott (18). Az a metaanalízis, amely a kisebb adagú pótlást alkalmazó vizsgálatokat is értékelte, szintén 20-30%-os eséskockázat-csökkenést mutatott ki (19).

## A D-vitamin-hiány nem vázrendszeri hatásai

### Immunrendszeri hatások

A D-vitamin az immunrendszer több sejtvonálára is hat. A T-lymphocyták – valószínűleg a B-lymphocyták is – és a macrophagok rendelkeznek D-vitamin-receptorral, és képesek az 1-, 24- és 25- $\alpha$ -hidroxilációra. Érdekes módon az 1- $\alpha$ - és 24- $\alpha$ -hidroxilálás itt nem a kalcium-anyagcsere szabályozó hormonok, hanem gyulladáshoz vezető faktorok, mint az interferon-gamma és a tolllike receptor (TLR) kontrollja alatt áll (20). Emellett az aktivált D-vitamin befolyásolja a TNF- $\alpha$ -t, a cathelicidin-, az IL-8-, IL-12- és az interferon-gamma-képzést is. Klinikai vizsgálatban is igazolták, hogy a szérumban a D-vitamin-szinttel arányosan változik a mac-

**A korábbi ajánlásokban szereplő 800 IU alatti értékek az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartásához elegendőek, de nem alkalmasak jelentős D-vitamin-hiány megszüntetésére.**

rophagok aktivitása. Összefüggést találtak az afrikai bevándorlók tuberkulózisfertőzése, a téli influenza-járványok és a D-vitamin-ellátottság között, mi több, a D-vitamin-pótlás néhány vizsgálatban a tuberkulózis gyógyulását is javította (21). A D-vitamin-hiány és a sejtes immunitás szoros kapcsolatát bizonyítja,

**A 32 ng/ml-es normálérték eléréséig D-vitamin-kezelésről, a normáltartományban lévő D-vitamin-szint fenntartásakor D-vitamin-pótlásról van szó.**

hogy sok Th1 (1-es típusú helper lymphocita) mediálta autoimmun betegség – gyulladásos bélbetegségek, rheumatooid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, sclerosis multiplex, 1-es típusú diabetes mellitus – gyakorisága jelentősen megnő elégtelen D-vitamin-ellátottság esetén (22). A betegségek megjelenésének szezonális is – leggyakoribbak a téli, kora tavaszi hónapokban – ezt az összefüggést támasztja alá. Logikusnak tűnne nagy adag aktivált-D-vitamin-terápia alkalmazása ezekben a körképekben, azonban a hypercalcaemia, a vesealkálifikáció és a fokozott csontreszorpció veszélye miatt ez az út nem járható. Ezért kevés hypercalcaemizáló analógokat állítottak elő. Ezek állatkísérletes modellekben több autoimmun betegség – SLE, kollagén indukálta arthritis, gyulladásos bélbetegségek, thyreoiditis, különböző típusú nephritisek – kialakulását előzték meg vagy lefolyását javították. Emellett már II. fázisú humán vizsgálatban is igazolták egy D-vitamin-analóg prosztatanövekedést gátló hatását (23). Ez az immunmoduláló hatás a szervtranszplantátumok túlélésének javításában is felhasználható. Aktivált D-vitamin vagy analógjainak adása, különösen más immunszuppresszív kezeléssel kombinációban, szinte valamennyi transzplantált szerv túlélését javítja (24), és csökkenti az opportunista infekciók számát is.

### A szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatás

Norman 1980-ban írta le, hogy a  $\beta$ -sejtek inzulintermelése csökken D-vitamin-hiányban (25). Azóta ezt számos állatkísérlet és humán megfigyelés támasztotta alá. Az 1-es típusú diabetes kialakulásában fontos szerepet játszik a D-vitamin-hiány. Ismert, hogy a D-vitamin-hiányban kialakuló immunológiai változások NOD (non-obes diabetic) egerekben korábbi és gyorsabb  $\beta$ -sejt-pusztuláshoz vezetnek, ami D-vitamin adásával in vivo és in vitro is kivédhető. A terhesség és a kora gyermekkor idején adott megfelelő D-vitamin-pótlás csökkenti a betegség kialakulásának kockázatát (26). Kettes típusú diabetesben már nem ennyire egyértelmű a kép. D-vitamin-pótlás a vizsgálatok egy részében javította a glükóztoleranciát, más vizsgálatok semleges vagy előnytelen hatásról számoltak be. Ennek hátterében fokozódó inzulinrezisztencia lehetősége is felmerült, bár jó D-vitamin-ellátottság mellett a metabolikus szindróma gyakoriságának csökkenését írták le. Ehhez hozzájárulhat az adipocyták számának

csökkenése is, mert a mesenchymalis őssejt differenciálódása aktivált D-vitamin hatására az osteoblast-vonal felé tolódik el.

### Szív- és érrendszeri hatások

A coronariabetegség, a szívelégtelenség, a stroke és a perifériás artériás érbetegség előfordulása gyakoribb alacsony D-vitamin-szint mellett. Egy vizsgálatban a coronariabetegek körében a D-vitamin-hiány 77%, az ischaemiás eredetű szívelégtelenségben szenvedők csoportjában 89% volt, míg a cardiovascularis betegségre alacsony kockázatú, kor, nem és rassz tekintetében illesztett kontrollcsoportban 68%-nak bizonyult (27). Ezt az összefüggést részben a D-vitaminnak közvetlenül a szívizomra, részben a legfontosabb rizikófaktorkra gyakorolt hatása magyarázza. D-vitamin adása eregekben rövidíti a kontrakciós és relaxációs időt is. Ugyanakkor ez a kontraktilitást gyorsító hatás a VDR-hiányos eregekben már nem figyelhető meg. A közvetlen szívizomhatás mellett befolyásolja a natriureticus peptid elválasztását is. D-vitamin-hiányban a gyulladásos citokinek emelkedett szintje ugyancsak hozzájárulhat a szívelégtelenség kialakulásához. A legfontosabb cardiovascularis rizikófaktorok közül a vérnyomás és az érelmeszesedés is összefügg a D-vitamin-ellátottsággal. Régóta ismert, hogy a szérum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin-szintje fordítottan arányos a vérnyomással mind egészséges, mind hypertoniás betegekben (28). Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a D-vitamin az érelmeszesedés folyamatában dózisdependens, bifázisos görbe szerint fejti ki hatását. Mind a hiány, mind a normáltartományon túli értékek fokozzák a kalcifikációt (29). A D-vitaminnak a renin-angiotenzin rendszerre és az érendothelen ható gyulladásos citokinek profiljára gyakorolt hatása együttesen limitálhatja az atherosclerosis progresszióját. Emellett az aktív forma in vitro gátolja az endothelialis sejtadhéziós molekula-1 expresszióját, csökkenti a lipopoliszacharid indukálta glikált termékek képződését, az IL-6 és NF- $\kappa$ -B aktivációját. Ezek alapján nem meglepő, hogy a coronariabetegségre nagy és közepes rizikójú betegek csoportjában a D-vitamin-szint és a coronariák érelmeszesedése között fordított arányosságot találtak. A Health Professionals Follow up vizsgálatban, 18 225 férfi követésével a D-vitamin-hiányos betegek között a myocardialis infarctus 2,5-szeres rizikónövekedését igazolták (30).

### A tumorképződésre gyakorolt hatás

In vitro vizsgálatokban az aktivált D-vitamin gátolja a tumorsejtek proliferációját, fokozza a differenciálódásukat. Emellett emlő-, colon- és prosztatatumorsejteken megindítja az apoptózist, valamint gátolja az angiogenezist. VDR-KO egerekben jelentősen megnő az epithelialis (bőr, colon, emlő) és karcinogén indukálta (leukaemia) tumorok kockázata, míg az ovarium-, tü-

dő- és májrák esélye nem változik (31). Az első epidemiológiai megfigyelések óta számos vizsgálatban találtak fordított arányosságot a colon-, az emlő- és a prosztaták gyakorisága és az UV-B sugárzás nagysága között (32). A D-vitamin-ellátottságot legjobban tükröző szérumszint  $25(\text{OH})\text{D}_3$  és a tumorrizikó közötti fordított arányosság leginkább hiány esetén mutatható ki, míg nagyobb D-vitamin-szintnél az összefüggés gyengül (33). Sajnos, a legjobb mérhető paraméter is csak keresztmetszeti képet ad, és nem tükrözi pontosan azt a D-vitamin-ellátottságot, amely mellett a tumor kialakult. Éppen ezért a D-vitamin tumorgenezisre gyakorolt hatásának valódi klinikai jelentőségét a D-vitamin-kezelés mellett mért kockázatsökkenés mutatná meg valójában. Nagyon kevés ilyen vizsgálat történt. A hétéves WHI vizsgálatban kis adag, 400 NE D-vitamin adásának – nem meglepő módon – nem volt hatása a colontumor kialakulására (34). Nagyobb adag, 1100 NE D-vitamin adása mellett azonban már egy év után 77%-kal kisebb tumorkockázatot igazoltak, döntően az emlő- és a colontumorsejtek csökkenése miatt (35).

## D-vitamin-pótlás, D-vitamin-kezelés, biztonságosság

Nincs még egy olyan hiányállapot az emberi szervezetben, ami olyan gyakori lenne és olyan sok külső és belső faktor befolyásolná kialakulását, mint a D-vitamin-hiánynak. Ennek ellenére a szakmai irányelvek meglehetősen egyszerűsítve kezelték a problémát, és általánosságban használható D-vitamin-pótlási adagokat adtak meg. Az utóbbi évek adatai alapvetően megváltoztatták a D-vitamin adásának indikációját és a javasolt adagokat.

Fontos elkülöníteni a D-vitamin-kezelést a D-vitamin-pótlástól. A 32 ng/ml-es normálérték eléréséig D-vitamin-kezelésről, a normáltartományban lévő D-vitamin-szint fenntartásakor D-vitamin-pótlásról van szó.

A gyógyszeres pótlás adagjának meghatározásához figyelembe kell venni a legfőbb D-vitamin-forrást, a napsugárzást is. Magyarországon novembertől márciusig a beeső napfény gyakorlatilag nem alkalmas D-vitamin-képzésre. A nyári hónapokban a 8–10 óra közötti és a 16–18 óra közötti időszakban a napsugárzás D-vitamin-termelő effektusa csak 20%-a a déli napsugárzásénak. A szoláriumozás hatását sem lehet figyelmen kívül hagyni. Tizenöt perc szoláriumozás körülbelül egyórányi júniusi napozásnak felel meg. Heti kétszeri,

a minimális erythemás dózis (MED) háromnegyedét elérő adagú szoláriumozással télen is normális D-vitamin-szintet lehet fenntartani (36). Természetesen a bőrrák kockázata miatt nem tehetjük ki a betegeket fokozott UV-B sugárzásnak, ezért terápiás célzattal sem a napozás, sem a szoláriumozás nem ajánlható. Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a napsugárzás hatása nélkül az ideális D-vitamin-ellátottság nem érhető el. Ezért a szélsőségektől mentes, bőrkímélő napon tartózkodás a cél. Tízperces, az arcot és a fedetlen végtagokat érő, nyári, nappali (10 és 18 óra közötti) UV-B sugárzás körülbelül 3000 NE D-vitamin képzéséhez elegendő. Szerencsére ez az UV-B-adag még nem fokozza a bőrrák kockázatát. A D-vitamin-kezelés adagjának meghatározásában egy közelítő összefüggés lehet segítségünkre. Napi 1  $\mu\text{g}$  (40 NE)  $\text{D}_3$ -vitamin bevitelével legalább két hónapon keresztül körülbelül 0,5–1 nmol/lal (0,4 ng/ml-rel) emeli a D-vitamin szérumszintjét, másképp kifejezve 1 ng emelkedéshez 100–200 NE D-vitamin pluszbevételére van szükség. A pótlás hatásossága nagyobb hiány esetén kifejezettebb. Súlyos hiányban 1  $\mu\text{g}$  D-vitamin 1,2 nmol emelkedést okoz, míg közel normálérték mellett az emelkedés csak 0,7 nmol (16). Szerencsére a D-vitamin-pótlás biztonságos. Az ebben szerepet játszó számos „önvédelmi” mechanizmus közül három különösen fontos: 1. A fokozódó UV sugárzás mellett gyorsan plató alakul ki a hormonképzésben (36). 2. A D-vitamin-kötő fehérje kötési kapacitása hús-szorosan haladja meg a D-vitamin és származékainak koncentrációját (37). 3. A vesében történő D-vitamin-aktiválás, 1- $\alpha$ -hidroxiláció helyett a 24- $\alpha$ -hidroxilálás, vagyis egy inaktív forma képzésének irányába tolódnak el a folyamatok a szérumszint, az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , az FGF-23 növekedése és a PTH mennyiségének csökkenése esetén.

Egyetlen vizsgálatban a kis dózisu, 400 NE D-vitamin (plusz 1000 mg kalcium) adását előnytelennek találták vesekőrizikó szempontjából (38), de ezt mások nem erősítették meg. Az amerikai és az európai hatóságok egy 1984-es vizsgálat eredménye (39) alapján a per os biztonságosan bevihető dózis felső határát napi 2000 NE-ben határozták meg, ami sokáig gátolta a kellően nagy adagú D-vitamin-pótlások adását. A biztonságossági vizsgálatok ismételt megerősítették, hogy nem D-vitamin-hiányos felnőtteknek tartósan adva, napi 4000 NE  $\text{D}_3$ -vitamin sem okozott hypercalcaemiát vagy hypercalciuriát (40). A biztosan toxikus, kórosan emelkedett kalciumértékekkel járó napi dózis 10 000 NE felett lehet. Nincs olyan dokumentált eset, ami 200 ng/ml alatti D-vitamin-értéknél intoxikációt igazolt volna (4).

## IRODALOM

- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5.
- Jones G. Assay of vitamins D2 and D3, and 25-hydroxyvitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1978;24:287-98.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.

5. Zajkas G, Biro L, Greiner E, Szorad I, Agoston H, Balazs A, et al. Dietary survey in Hungary, 2003-2004. Micronutrients: vitamins. *Orv Hetil* 2007;148:1593-600.
6. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
7. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993;58:882-5.
8. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
9. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
10. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004;15:447-51.
11. 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.
12. Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl2):V25-7.
13. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:821-6.
14. Reginster JY. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet* 2007;370:632-4.
15. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000227.
16. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
17. 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.
18. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
19. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:424-30.
20. Stoffels K, Overbergh L, Giuliotti A, Verlinden L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2006;21:37-47.
21. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006;38:3-5.
22. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:1136-42.
23. Colli E, Rigatti P, Montorsi F, Artibani W, Petta S, Mondaini N, et al. BXL628, a novel vitamin D3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2006;49:82-6.
24. Van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, Waer M, Bouillon R, Mathieu C. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation* 2000;69:1932-42.
25. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823-5.
26. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 2007;8:11-4.
27. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540-4.
28. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-94.
29. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:41-6.
30. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
31. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:153-64.
32. Røsbjærg TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004;15:149-58.
33. Davis CD, Hartmuller V, Freedman DM, Hartge P, Picciano MF, Swanson CA, et al. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs. *Nutr Rev* 2007;65:S71-4.
34. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
35. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
36. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of Bone & Mineral Research* 2007;22(Suppl2):V28-33.
37. Vieth R. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:490-1; author reply 491.
38. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
39. Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 1984;32:185-8.
40. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-94.



## APRÓHIRDETÉS

### FEHÉRVÁRI FÁJDALOMTERÁPIÁS KÖZPONT

Magánorvosi rendelőintézet

*A makacs fájdalmak specialistái*

Fájdalmat csillapítunk!

Oki és tüneti terápiák

Neurológia, aneszteziológia, reumatológia, traumatológia, sebészet, érsebészet, gyógytorna

Rendelési idő: minden nap 14.00–20.00 h

Cím: Székesfehérvár, Kandó K. út 2. (a kórházzal szemben)

Bejelentkezés:

Érsebészet, sebészet: 06(30)400-6394

Neurológia, aneszteziológia, reumatológia, traumatológia: 06(30)305-7020

*www.fajdalom-terapia.hu*