

Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében

Takács István dr.¹ ■ Benkő Ilona dr.² ■ Toldy Erzsébet dr.³
Wikonkál Norbert dr.⁴ ■ Szekeres László dr.⁵ ■ Bodolay Edit dr.⁶
Kiss Emese dr.⁷ ■ Jambrik Zoltán dr.⁸ ■ Szabó Boglárka dr.⁸
Merkély Béla dr.⁸ ■ Valkusz Zsuzsa dr.⁹ ■ Kovács Tibor dr.¹⁰
Szabó András dr.¹¹ ■ Grigoreff Orsolya dr.¹ ■ Nagy Zsolt dr.¹
Demeter Judit dr.¹ ■ Horváth Henrik Csaba dr.¹
Bittner Nóra dr.¹² ■ Várbíró Szabolcs dr.¹³ ■ Lakatos Péter dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, Debrecen

³Markusovszky Kórház, Szombathely

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

⁵Szent András Reumakórház, Hévíz

⁶Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

⁷Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Cardiovascularis Centrum, Budapest

⁹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

¹⁰Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

¹¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

¹²Országos Onkológiai Intézet, Budapest

¹³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A D-vitamin anyagcseréje egyedülálló az emberi szervezetben. Hatása szerteágazó, szinte minden szervrendszerben érvényesül. Hiánya az egyik legnagyobb egészségügyi probléma a civilizált világban. A probléma megoldása széles körű összefogást sürget. Ezt felismerve, a D-vitamin-hiány következményeivel küzdő legnagyobb magyarországi orvostársaságok közös konszenzust dolgoztak ki a D-vitamin-hiány jelentőségéről, felismerési lehetőségeiről, a prevenció és a kezelés javasolt módjairól. A társaságok szakmai irányelvei mellett ennek a konszenzusunak az eredménye iránymutatást ad a gyakorló orvosoknak a D-vitamin-hiány megelőzéséhez és kezeléséhez. Emellett szeretné ráirányítani a szakmai döntéshozók és a laikus közönség figyelmét a probléma fontosságára.

A konszenzus kialakításában részt vevő társaságok, egyesületek (ábécérendben)

Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság képviselőjében Prof. Dr. Bodolay Edit

Magyar Dermatológiai Társaság képviselőjében Dr. Wikonkál Norbert

Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság képviselőjében Prof. Dr. Lakatos Péter, Dr. Valkusz Zsuzsa

Magyar Gyermekorvosok Társasága képviselőjében Prof. Dr. Szabó András

Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság képviselőjében Prof. Dr. Demeter Judit

Magyar Hypertonia Társaság képviselőjében Prof. Dr. Kiss István

Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága képviselőjében Dr. Kovács Tibor

Magyar Kardiológusok Társasága képviselőjében Prof. Dr. Merkely Béla

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság képviselőjében Dr. Toldy Erzsébet

Magyar Menopauza Társaság képviselőjében Dr. Vár-bíró Szabolcs

Magyar Nefrológiai Társaság képviselőjében Prof. Dr. Szabó András

Magyar Onkológusok Társasága képviselőjében Dr. Bittner Nóra

Magyar Osteológiai és Osteoarthrológiai Társaság képviselőjében Dr. Szekeres László

Magyar Primer Prevenció Orvosi Egyesület képviselőjében Dr. Benkő Ilona, Dr. Kiss Emese, Prof. Dr. Marton István, Dr. Takács István

A konszenzus kialakításának menete

Konszenzuszbeszélés: 2011. szeptember 10.

Társaságok képviselőjének írásbeli összefoglalója a közös ajánláshoz: 2011. december 20.

A közös ajánlás szövegének elfogadása: 2012. április 15.

The metabolism of vitamin D is unique in the human body and its diverse effects are present in almost every organ. Vitamin D deficiency is one of the most prominent health issues in the civilized world. For the solution of this concern an extensive collaboration is imperative. Recognizing this necessity the most prominent Hungarian medical associations fighting with the effects of vitamin D deficiency worked out a collective consensus on the importance, diagnosis, prevention and suggested therapy of vitamin D deficiency. Along with the clinical guidelines of the different associations, the result of this consensus could serve as guidance for the practicing doctors in the prevention and therapy of vitamin D deficiency. In addition the consensus aims to direct the attention of decision-makers and the general public on the significance of this issue.

List of associations and societies taking part in the formation of the consensus (in alphabetical order)

Hungarian Dermatological Society represented by Dr Norbert Wikonkál

Hungarian Menopausa Society represented by Dr Szabolcs Vár-bíró

Hungarian Oncological Association represented by Dr Nóra Bittner

Hungarian Paediatric Association represented by Prof. Dr András Szabó

Hungarian Preventive Medicine Association represented by Dr Ilona Benkő, Dr Emese Kiss, Prof. Dr István Marton, Dr István Takács

Hungarian Society for Endocrinology and Metabolism represented by Prof. Dr Péter Lakatos, Dr Zsuzsa Valkusz

Hungarian Society for Osteoporosis and Osteoarthrology represented by Dr László Szekeres

Hungarian Society of Allergology and Clinical Immunology represented by Prof. Dr Edit Bodolay

Hungarian Society of Cardiology represented by Prof. Dr Béla Merkely

Hungarian Society of Haematology & Transfusiology represented by Prof. Dr Judit Demeter

Hungarian Society of Hypertension represented by Prof. Dr István Kiss

Hungarian Society of Laboratory Medicine represented by Dr Erzsébet Toldy

Hungarian Society of Nephrology represented by Prof. Dr András Szabó

Hungarian Society of Neurologists and Psychiatrists represented by Dr Tibor Kovács

The process of consensus forming

Consensus meeting: 10. 09. 2011.

Deadline for the written summaries by the representatives of the organizations for the joint guideline: 20. 12. 2011.

The finalization of text of the joint guideline: 15. 04. 2012.

A D-vitamin anyagcseréje

dr. Takács István

A D-vitamin nem vitamin, nincs semmi köze a vitaminokhoz, csupán orvostörténeti okokból nevezzük így. Valójában egy, a napfény hatására az emberi szervezetben kialakuló vagy a táplálékkal bekerülő előanyag, amiből számos lépésben aktiválódik az egyik legősibb szteránvázas hormon.

A bőrben 7-dehidrokoleszterolból a napfény UV-B sugárzásának (290–315 nm) hatására D₃-previtamin, majd D₃-vitamin alakul ki [1, 2, 3, 4, 5]. Habár a bőr D-vitamin-képző kapacitása hatalmas – nyáron fürdőruhában történő napozáskor a bőr enyhe pirulását okozó napsugárzás hatására 10–20 000 NE D₃-vitamin képez [2] –, pusztán napsugárzással D₃-vitamin-túlkínálat nem alakulhat ki. Ennek oka, hogy túl sok UV-B sugárzás hatására a previtaminból inaktív anyagok képződnek [6] és a bőr fokozódó pigmenttartalma gátolja a D₃-vitamin-képzést. Fekete bőrű embereknek

öt-tízszer több napsugárzásra van szüksége ugyanannyi D₃-vitamin képzéséhez [7]. A D₃-vitamin-képzés az életkorral jelentősen csökken, ami részben magyarázza az idősekben mért gyakori hiányt [8]. Tíz-tizenöt perces, az arcot és a fedetlen végtagokat érő, nyári, nappali (10 és 15 óra közötti) UV-B sugárzás körülbelül 1500–3000 NE D₃-vitamin képzéséhez elegendő [4]. Sajnos, a reggeli és délutáni, a késő őszi, téli és kora tavaszi napsugárzás D₃-vitamin-képző hatása a mi égővünkön nagyságrendekkel kisebb. A szoláriumok által kibocsátott UV-A sugárzás pedig nem alkalmas D₃-vitamin képzésére.

A D₃-vitamin-ellátottság alapvetően nem érendi kérdés. Az átlagos magyarországi érend ~2 µg-ot, 80 NE-et biztosít [9], de más országokban is 150 NE körül van a bevétel [10].

A D₃-vitamin – éppúgy, mint a növényi eredetű D₂-vitamin – aktiválódásának első lépcsőjeként a májban hidroxilálódik a 25. szénatomon [1, 2, 3, 4, 5, 11]. Ezt a hidroxilálást több enzim is képes elvégezni, a reakció többszörösen túlbiztosított, ezért csak súlyos májbetegségben alakulhat ki zavara. A 25(OH)D₃-vitamin a D-vitamin-kötő fehérjéhez (DBP) kapcsolódva jut a keringésbe. Az aktív formává alakuláshoz szükséges 1. szénatomon történő hidroxiláció részben a vesében zajlik. Ennek működése szoros kontroll alatt áll. A kalcium és a fibroblast növekedési faktor 23 (FGF23) gátolja, a parathormon növeli aktivitását. A vesében is jelen lévő CYP24 enzim a 25-hidroxilált D₃-vitamint 24,25(OH)₂D₃-má alakítja át, ami egy hatástalan vegyület. A CYP24 enzim működését a hypercalcaemia és az 1,25(OH)₂D₃ (aktív D-vitamin) jelenléte serkenti, így védve a szervezetet a túl sok aktivált D-vitamin kialakulásától. A vesében keletkező aktív hormon alapvetően a kalcium-anyagcserében játszik szerepet.

Az 1-α-hidroxiláció sok más szövetben, például a bőrben, az emlőben, az immunsejtekben, a placentában, a szívizom, az erek és a vastagbél simaizomsejtjeiben is működik [12]. Ezt az enzimátikus lépést azonban már más szövetspecifikus faktorok, például gyulladáscito-kinek szabályozzák. A vesén kívül keletkező aktív D-vitamin döntően autokrin-parakrin hatást fejt ki [13], és a sejtsztódásra és -differenciálódásra van hatással számos más szervspecifikus hatás mellett.

Az 1,25(OH)₂D-vitamin hatása részben genomikus, ami a gének 3–5%-ának átíródását bizonyítottan befolyásolja, részben nem genomikus hatás, ami a sejtmembránon és a citoszolban elhelyezkedő D-vitamin-receptorokon (VDR) keresztül érvényesül [14, 15, 16].

A konszenzus megállapításai

- A D-vitamin elsődleges forrása a bőrt érő napsugárzás, annak is az UV-B spektruma.
- A bőr D₃-vitamin-képző kapacitása nagy, de bizonyos fénymennyiség felett már nem nő tovább.
- Magyarországon márciustól októberig naponta 15 perces, az arcot és a fedetlen végtagokat érintő,

10–15 óra közötti direkt napsugárzás szükséges a megfelelő D₃-vitamin-képzéshez. A késő ősztől kora tavaszig terjedő időszakban a napsugárzás nem elegendő a szükséges mennyiségű D₃-vitamin termeléséhez.

- A szoláriumok UV-A sugárzása nem alkalmas a D₃-vitamin-képzésre.
- A táplálék kis D-vitamin-tartalma miatt a D-vitamin-ellátottság nem dietetikai kérdés.
- Az 1,25(OH)₂D₃, vagyis az aktivált D-vitamin (D-hormon) vesében kialakuló, keringésbe kerülő része a kalcium-anyagcserében vesz részt. A szervezet számos más szövetében kialakuló D-hormon autokrin, parakrin hatásokon keresztül a sejtműködésre, a sejtek osztódására van hatással.

A D-vitamin gyógyszerterana

dr. Benkő Ilona, dr. Takács István

A szervezetben képződő D₃-vitamin számos szempontból előnyösebb, mint a növényi eredetű, csak a pótlásban használt D₂-vitamin [17, 18]. A D₃-vitamin kevésbé hypercalcaemizál, a készítmények stabilak, jobban felszívódnak és a vér 25(OH)D-vitamin-szintjét is jobban emeli [19]. Még krónikus vesebeteg esetében is kimutatható a D₃-vitamin 25(OH)D-vitamin-szintet emelő és a parathormonszintet csökkentő hatása, míg a D₂-vitamin-kezelés ebben a betegcsoportban nem ad kellő terápiás eredményt [20].

A D₃-vitamin fél életideje a keringésben két nap, a szervezetben két-három hónap. A D₃-vitamin (kolekalciferol) prodrugnak számít, a májban belőle képződő metabolit a 25(OH)D₃ (kalcifediol) a vesében alakul a terápiás hatást kifejtő, D-vitamin-receptorhoz (VDR) kötődő 1,25(OH)₂D₃ (kalcitriol) molekulává. A 25(OH)D₃ fél életideje a keringésben két-három hét, a szervezetben két-három hónap. Az aktív 1,25(OH)₂D₃, a D-hormon anyagcsereje gyors, fél életideje a keringésben néhány óra, a szervezetben 12 óra [21]. Vagyis a D₃-vitamin-ellátottságot a D-vitamin-raktárként szolgáló 25(OH)D₃ tükrözi legjobban. A raktárként szolgáló molekula hosszú felezési ideje miatt a D-vitamin pótlása nemcsak napi adagolással oldható meg, hanem heti-havi adással is biztosítható. Az aktív forma adása – akinek erre van szükség – viszont napi adagolást igényel.

A szájon át bevitt D-vitamin a vékonybélből szívódik fel. Felszívódásához epesavakat igényel, ezért epe- és májbetegségek károsíthatják a felszívódását. A mérhető szérumszinteket nemcsak a bőrben képződött és a kívülről bevitt D-vitamin mennyisége, hanem az eloszlási terek is meghatározzák. Ezek közül a legfontosabb a zsírszövet, mert míg a vér és az izmok mennyisége az emberek nagy részénél arányos a test nagyságával, a zsírszövet mennyiségében extrém különbségek lehetnek. Obesitasban ezért is fokozott a D-vitamin-szükséglet, amelynek biztosítása egyben bizonyítottan kedvezően befolyásolja az inzulinrezisztenciát [22, 23]. Ugyan-

akkor a zsírszövetből fogyáskor felszabaduló D-vitamin nem jelent reális veszélyt [24, 25]. A vérben az alfa-2-globulinokhoz tartozó specifikus D-vitamint kötő fehérjéhez (DBP) asszociálva szállítódik, amelynek kapacitása óriási. Ennek a fehérjének számos más funkciója is van, zsírsavakat szállít, T- és B-lymphocytákhoz kötődik, macrophagokat aktivál [26].

A D-vitamin-intoxikáció rendkívül ritka, legtöbbször ipari balesetben fordul elő. A hypercalcaemia, a D-hypervitaminosis szindróma elsősorban a calcitriollal történő kezeléseknél fordul elő. A prodrugként viselkedő D-vitamin bevitele esetében működnek azok a mechanizmusok, amelyek a túl sok D-vitamin hatásának kivédésére alakultak ki a szervezetben. A bőrben a képződés csak eleinte arányos az elnyelt UV-B sugárzás mennyiségével, majd a képződés sebessége platószerűen ellapul. A vesében található 24-hidroxiláz működése a D-vitamin-túlkínálattal arányosan fokozódik, hatástalan veyületet létrehozva. Végül a 25-hidroxilált forma specifikus aktivitása a D-vitamin-receptoron csak százada az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivitásának [27], viszont a belőle aktív D-hormont képző 1-alfa-hidroxiláz működését a D-hormon mennyiségétől függő szabályozómechanizmusok szigorú kontroll alatt tartják. Így D-hormon csak az aktuális szükségleteknek megfelelő mértékben képződik a bevitt D-vitaminból.

A túl kevés D-vitamin ellensúlyozására kevésbé van felkészülve a szervezet. A vese egy speciális fehérje, a megalin segítségével még alacsony $25(\text{OH})\text{D}_3$ mellett is sokáig biztosítani tudja a szükséges $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -koncentrációt, így a kívánatos kalciumszintet. Ez a mechanizmus a nem vesében történő 1- α -hidroxiláció [28, 29] esetében azonban nem működik. Ezért már normáltartományban lévő kalciumérték mellett is kialakulhatnak a D-vitamin-hiány extraskeletalis tünetei. A kalciumháztartás szempontjából normálisnak tartott 75 nmol/l alatti D-vitamin-érték esetén a parathormon-(PTH-) elválasztás megnő, de a kalciumszint még a normáltartományban marad. 50 nmol/l alatti értékeknél már a szérumkalcium és -foszfát értéke is csökkenhet [30].

Az 1950-es évek óta több ipari balesetben fordult elő súlyos D-vitamin-túladagolás. Ezek alapján felnőttekben a D-vitamin toxikus dózisát tartósan bevitt, napi 40 000 NE-ben határozták meg [31, 32, 33, 34]. A biztonságossági dózis számos vizsgálat alapján napi 4000 NE hónapokon át, ez az adag biztosan nem jár sem hypercalcaemiával, sem hypercalciuriával [35, 36, 37, 38, 39, 40]. A szérumkalciumot emelő adag 10 000 NE felett van [19, 33, 35, 38, 40, 41, 42]. A fiziológiás $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin-koncentráció felső határa, amelynél sem hypercalcaemia, sem hypercalciuria nem alakul ki, 225 nmol/l (90 ng/ml), a biztosan toxikus koncentráció 900 nmol/l (360 ng/ml) [34].

Számos szintetikus D-vitamin-analóg fejlesztése zajlik napjainkban, amelyek eltérő farmakokinetikával, szöveti hatásspektrummal és toxicitási profillal rendelkeznek.

A konszenzus megállapításai

- A D-vitamin pótlására a D_3 -vitamin előnyösebb, mint a D_2 -vitamin.
- Hosszú felezési ideje miatt a D-vitamin-pótlása nemcsak napi adagolással oldható meg, hanem heti-havi adással is biztosítható.
- A D-vitamin-ellátottságot legjobban a szérum- $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin tükrözi.
- A túlsúly növeli a D-vitamin-szükségletet.
- A máj- és epeúti betegségek fokozzák a D-vitamin-hiány kockázatát.
- A 75 nmol/l-es normálérték a kalcium-anyagcsere szempontjából határozza meg a kívánatos tartomány alsó határát. A nem kalcium-anyagcserével összefüggő hatások szempontjából a normálérték meghatározásához további vizsgálatok szükségesek.
- A D_3 -vitamin toxikus adagja hónapokon át adott, napi 10 000 NE felett van.
- A D_3 -vitamin biztonságos adagja felnőtt emberben napi 4000 NE.

D-vitamin mérése

dr. Toldy Erzsébet

A D-vitamin-státus megítélésére a 25. szénatomon hidroxilált D-vitamin mérése alkalmas. Azokat a módszereket lehet használni, amelyek együtt mérik a keringésben jelen levő összes $25(\text{OH})\text{D}_2$ -vitamin és $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin fehérjéhez kötött és szabad frakcióját is. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin fiziológiás koncentrációja ezrede a cirkuláló összes $25(\text{OH})\text{D}$ -vitaminnak. Ezért pontos mérése nagyobb analitikai kihívást jelent.

A $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin és $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin vizsgálatra küldött vérminta nem igényel megkülönböztetett bántásmódot, mivel a mintában lévő D-vitamin fehérjéhez kötött komplexe rendkívül stabil, hőre, fényre nem érzékeny. Viszont a már előkezelt mintát tárolni nem szabad, azt azonnal analizálni szükséges. Elméletileg a szérumból és plazmából is mérhető D-vitamin, de erre nézve mindig a reagenst gyártó utasításait kell figyelembe venni.

A $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin-meghatározásra alkalmas jelenlegi módszerek

1. Folyadékkromatográfiával kiegészített tömegspektrometria (LC-MS/MS) az „aranystandard”.
2. Magas nyomású kromatográfiát (HPLC) követő UV-detektálás.

A HPLC, LC-MS/MS módszereket megelőző extrakció ellenőrzéséhez visszanyerési vizsgálat szükséges. A nem megfelelő extrakció esetén ($90\% \leq$ visszanyerési% $\leq 110\%$) a visszanyerési aránnyal történő korrigálás jelentős torzulást okozhat az eredmények kiszámításánál. Spiking-módszerrel – *ismert mennyi-*

ségű 25(OH)D-vitamin-preparátumot adva a beteg mintájához – végzett visszanyerési százalékos számolása (HPLC-UV detektálás) akkor korrekt, ha ismerjük a várható koncentrációt, és a hozzáért anyagmennyiséget ennek ismeretében határoznánk meg. Amennyiben a mintában lévő D-vitamin-koncentráció nagyon alacsony vagy kifejezetten magas, a standard mennyiségben hozzáért D-vitaminnal történt visszanyerési százalékos meghatározása nem ad reális értéket! Mindezekért az extrakciók hatékonyságának ellenőrzését izotóppal jelölt standard preparátumokkal kell végezni. Elvárt, hogy a klinikailag fontos döntéshozatali határértékeknel a módszer inter-assay variabilitása (variációs koefficiens = CV%) a visszanyeréssel korrigált eredmények esetében sem haladhatja meg a 15%-ot.

3. Antitestkötésen (kompetitív immuno-assay: IA) alapuló, különböző jelölést (RIA, LIA, FIA stb.) alkalmazó mérés technikák.
4. Specifikus fehérjekötésen (PB) alapuló, különböző jelölésű (lumineszcencia, kemilumineszcencia, elektrokemilumineszcencia stb.) kompetitív vagy szekvenciális telítésen alapuló módszerek.

A gyakorlatban alkalmazható

25(OH)D-vitamin-meghatározások szakmai követelményei

1. Visszavezethetőség az LC-MS/MS módszerre, NIST (National Institute of Standards and Technology) standardreferens preparátummal (SRM-972: Standard Reference Material).
2. Bármilyen kötésen is alapul a módszer, a meghatározás első kritikus lépése mindenkor a D-vitaminnak a kötőfehérjéktől való elválasztása (előkezelés) kell legyen. Ezzel indul az automatizált módszerek többsége, így ritkán kell manuálisan végezni.
3. A kötő ágens (protein, antitest) magas affinitással (>80–110%) kösse a 25(OH)D₃-vitamint és a 25(OH)D₂-vitamint egyaránt.
4. A módszer elvárt munkatartománya 10–350 nmol/l legyen!
5. A klinikailag releváns tartományban a metodikai leírásokban szereplő módszerspecifikus populációs „cut off” érték, illetve a szakmai irányelvekben definiált (hiány: ~ <50 nmol/l; elégtelen: 50–75 nmol/l; túladagolást jelző: 200–250 nmol/l körül) határértékek körül a módszer inter-assay variációs koefficiense (CV%) ne haladja meg a laboratóriumon belül a 15%-ot, laboratóriumok között – ugyanazon módszer alkalmazása esetén – a 20%-ot. Ennek hiteles igazolására a jelzett határértékek körüli belső és külső kontrollszérumok mérése, azok eredményeinek dokumentálása minden laborban kötelezőek.
6. Az eredményeket egységesen SI mértékegységben (nmol/l) javasoljuk megadni hazánkban, amelynek

ng/ml-ről történő átszámolása 2,5-del való szorzással történhet (1 ng/ml = 2,5 nmol/l). Az eltérő mérés technikával működő assay-k eredménye nem azonos, ezért a leleten a módszerspecifikus határértékeket kell megadni. A lehetséges határértékek közül az egészségre alapozott „cut off” értékeket javasolt feltüntetni a leleten, mert az átlagpopuláció alapján meghatározott értékek világszerte túl alacsonynak bizonyultak. A módszerekkel támasztott követelmények 5. pontjában jelzett kontrolleredmények országos összesítése nyújthat majd lehetőséget a rutinban alkalmazott eltérő módszerek közötti harmonizációra, amelyhez laboratóriumok közötti humán szérumokon történő összemérések is segítséget nyújthatnak.

Az 1,25(OH)₂D-vitamin meghatározására elsősorban HPLC-UV, LC-MS/MS ajánlott. Antitestkötésen alapuló immunoassay csak extrakciót (kromatográfálás) követően alkalmazható. Még ezeknek a kiváló módszereknek sincs megadva a standardizálása.

A 25(OH)D-vitamin-meghatározás végzése

Nem javasolt az átlagpopulációban az általános szűrés D-vitamin-ellátottság vizsgálata céljából.

Nem javasolt a terápia monitorozása céljából. Erre elegendő a szérum- és vizeletkalcium és -foszfát mérése.

Javasolt D-vitamin-ellátottság mérése a fokozott rizikónak kitett személyeknél (1. táblázat).

1,25(OH)₂D-vitamin meghatározása ritkán differenciáldiagnosztikai célból (1- α -hidroxiláz-defektusok, sarcoidosis) végzendő, de nem alkalmas a D-vitamin-státus megítélésére.

A konszenzus megállapításai

- A D-vitamin-státus megítélésére a 25. szénatomon hidroxilált D-vitamin mérése alkalmas.
- Vizsgálatra küldött vérminta nem igényel megkülönböztetett bánásmódot, mivel a mintában lévő D-vitamin fehérjékhez kötött komplexe rendkívül stabil, hőre, fényre nem érzékeny.
- Csak azok az eredmények fogadhatók el, amelyeket megfelelő módszerekkel, a szakmai követelményeknek megfelelően végeztek el.
- A 25(OH)D-vitamin-meghatározás csak meghatározott rizikócsoportok esetében javasolt.
- 1,25(OH)₂D-vitamin meghatározása ritkán, differenciáldiagnosztikai célból végzendő, de nem alkalmas a D-vitamin-státus megítélésére.
- Az 1,25(OH)₂D-vitamin meghatározásához csakis az elválasztáson alapuló (HPLC, LC-MS/MS) módszerek által szolgáltatott eredmények fogadhatók el.

D-vitamin-hiány hatása a bőrre

dr. Wikonkál Norbert

A bőr egyedülálló módon a D-vitamin-anyagcsere valamennyi elemét tartalmazza. Képes 7-dehidrokoleszterinből D₃-vitamint szintetizálni, és ugyanakkor a D-hormon aktiválódási lépései is megtörténnek benne [43]. A bőr sejtjei VDR-t expresszálnak, ezért a D-vitamin autokrin-parakrin módon képes befolyásolni a keratocyták proliferációját és differenciálódását [44]. VDR-hiányos egerekben teljes alopecia alakul ki [45]. Emberben azonban még súlyos D-vitamin-hiányban sem írtak le eltérést a haj állapotában.

Régi megfigyelés, hogy a psoriasis súlyosságát javítja a napsugárzás [46]. Ennek magyarázata lehet, hogy az aktív D-vitamin gyorsítja a keratocyták differenciálódását és gátolja a proliferációjukat [47, 48, 49], ugyanakkor előnyösen hat a betegség kialakulásában szerepet játszó immunfolyamatokra is [50]. Napjainkban a betegség egyik alapkezelése az ideális D-vitamin-szint biztosítása mellett alkalmazott kalcitriol vagy a kevésbé hypercalcaemizáló D-vitamin-analógok (kalcipotriol, takalcitol, maxakalcitol) lokális használata [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

A bőrtumorok kialakulásának fontos rizikófaktora a napsugárzás. Spinocellularis carcinoma (spinalioma) esetében a napsugárzás kumulatív mennyisége a legfontosabb rizikófaktor [58], míg basocellularis carcinoma (basalioma) esetében inkább a bőrleégéseknek van oki szerepe [59]. A mindennapi gyakorlatban a napvédő krémek használata csak a spinalioma kockázatát csökkentette lényegesen [60]. Ugyanakkor a nagyobb D-vitamin-szint csökkent spinalioma- és basaliomakockázattal jár együtt [61]. Melanoma malignum esetében a genetikai rizikófaktorok, a nevisok megjelenése mellett a gyermekkori bőrleégéseknek tulajdonítanak kórosi szerepet. Ugyanakkor a nagy halálozási kockázattal járó melanoma progresszióját, halálozását és a relapsusok számát előnytelenül befolyásolja a D-vitamin-hiány [62, 63, 64, 65]. Mind a kis D-vitamin-koncentráció, mind a sok napexpozíció fokozza a bőrrák kockázatát. Ezért úgy tűnik, a D-vitamin és a bőrrák kockázata egy U alakú függvénnyel írható le. A rendelkezésre álló adatok alapján a D-vitamin-szintézishez szükséges, az UV-B sugárzás erősségétől függően, napi 10–30 perces, a testfelszín 15%-át (arc, karok, vállak) érintő napsugárzás [66, 67], amely nem növeli a bőrrák kockázatát. Az ennél hosszabb idejű, védelem nélküli, főleg a bőr leégéséhez vezető napozás nem ajánlható. A fokozódó bőrrákkockázaton felül a túlzott napozás azért sem ajánlható, mert az egyszerű nagyobb napfénybehatás nem jár együtt lényegesen több D-vitamin-termeléssel [68]. Magyarországon a beeső napfény szöge miatt az UV-B besugárzás körülbelül október végétől március elejéig nem alkalmas D-vitamin szintetizálására, ebben az időszakban szájon át történő D-vitamin-bevitel ajánlott [69].

A konszenzus megállapításai

- A bőrben UV-B sugárzás hatására kialakuló D-vitamin az emberi szervezet legfőbb D-vitamin-forrása.
- A D-vitamin a bőrben lokálisan aktiválódni képes és autokrin-parakrin módon hat a bőrsejtekre.
- Számos bőrbetegség kialakulásában játszik szerepet a D-vitamin-hiány.
- D-vitamin-szintézishez szükséges, az UV-B sugárzás erősségétől függően, napi 10–30 perces, a testfelszín 15%-át (arc, karok, vállak) érintő napsugárzás nem növeli a bőrrák kockázatát. Az ennél hosszabb idejű, védelem nélküli, főleg a bőr leégéséhez vezető napozás nem ajánlható.

D-vitamin-hiány hatása a csontanyagcserére

dr. Szekeres László, dr. Takács István

A vérben keringő 1,25(OH)₂D-vitamin, vagyis a D-hormon legfőbb szerepe a kalcium-anyagcsere szabályozása. Ugyan a D-hormonnak közvetlen csonthatásai is ismertek, mégis legfontosabb szerepe a megfelelő kalciumellátottság biztosításában van [70, 71]. A D-vitamin a szérumkalciumot legfőképp a bélből történő felszívódáson keresztül képes befolyásolni. Ezért a kalcium-anyagcsere szempontjából nincs értelme külön ideális kalcium- és ideális D-vitamin-ellátottságról beszélni. A D-vitamin-szint függvényében változik a napi kalciumszükséglet. A mindennapi gyakorlat szempontjából rendkívül fontos, hogy a nemzetközi ajánlásokban szereplő javasolt kalciumbevitel csak normális D-vitamin-szint mellett elegendő [10]. D-vitamin-hiányban kialakuló kalciumhiány PTH-növekedéshez, ezen keresztül fokozott csontvesztéshez vezet. Részben ez a magyarázata az időskori csontvesztésnek és annak a megfigyelésnek, hogy D-vitamin-hiányban az osteoporosis kezelésében használt készítmények hatásossága jelentősen csökkent [72]. A D-vitamin közvetlenül csontsejtekre gyakorolt hatása rendkívül összetett, az osteoblastokon és az osteoclastokon is érvényesül. Az aktív D-vitamin növeli a RANKL mennyiségét, ezen keresztül fokozza az osteoclastok érését, ugyanakkor gátolja a kifejlett osteoblastok apoptózisát, fokozza a Cbfa1 és a BMP2,6 átíródását [73], sőt gátolja az adipogenezist a PPAR-gamma expresszióján és aktiválódásán keresztül [74], valamint fokozza a csontképzést [75]. D-vitamin-hiányban ugyanakkor a gyors csontanyagcseréjű csontvesztés uralja a képet, ami döntően a másodlagos PTH-emelkedés következménye. Ezt súlyosbítja extrém hiányban (<25 nmol/l) a csontmineralizáció zavara, ami a rachitis típusos képét okozza. A rachitis és az osteomalacia ugyanazon kórkép életciklustól függő megnyilvánulási formái. A rachitis gyermekkori betegség. Rachitisben a növekedési porcban zajló (endochondralis) új csontképződés mineralizációja szenved zavart. A csontfejlődés, a csont növekedésének üteme kóros, a csontok mérete és alakja is változik, ez

alacsony termethez, deformált csontokhoz vezet. Az osteomalacia felnőttkori megbetegedés, az epiphysis-fugák lezáródása után alakul ki. A peri- és endostealis csontújdonképződés (remodeling) során a megújuló csontszövet mineralizációját érinti. A már kialakult csontok méretét nem, de alakját és főleg az összetételét befolyásolja a betegség. Mindkét kórkép lényege a csont mineralizációjának zavara, amelynek hátterében a mineralizációhoz szükséges anyagok, a kalcium és a foszfát hiánya áll. Ezt a zavart mind gyermek-, mind felnőttkorban leggyakrabban a D-vitamin-hiány okozza, ami az ideális kalcium- és foszfátfelszívódáshoz is nélkülözhetetlen. Ritkán nem valódi D-vitamin-hiány, hanem a D-vitamin-hatás elmaradása, extrém súlyos kalcium- vagy foszfáthiány áll a rachitis/osteomalacia hátterében [76].

A csonttörések kialakulásában, a csontok mennyiségi és szerkezeti változása mellett, az elesések száma is fontos szerepet játszik. A D-vitamin-hiány erre is hatással van. Az esések száma D-vitamin-hiányban jelentősen, egyes vizsgálatok alapján akár 40%-kal növekszik [77].

A konszenzus megállapításai

- Az ajánlásokban javasolt kalciumbevitel csak normális D-vitamin-szint mellett elegendő.
- D-vitamin-hiányban csontvesztés alakul ki.
- Súlyos D-vitamin-hiányban a csontok szerkezete is megváltozik, szélsőséges esetben rachitis/osteomalacia alakul ki.
- D-vitamin-hiányban a csonttörések kockázatát fokozó elesések száma nő.
- D-vitamin-hiányban az osteoporosis kezelésében használt készítmények hatásossága jelentősen csökken.

D-vitamin-hiány hatása az immunrendszerre

dr. Bodolay Edit, dr. Kiss Emese

Évtizedek óta vizsgálják a D-vitamin lehetséges szerepét az autoimmun betegségek megelőzésében és kezelésében [78]. Erre az előnyös hatásra utal, hogy egyes autoimmun kórképekben, mint például sclerosis multiplexben, rheumatoid arthritisben és 1-es típusú diabetes mellitusban az előfordulási gyakoriság geográfiai szempontból eltérő, észak-dél irányban csökkenő tendenciát mutat [79, 80]. A sclerosis multiplex, a rheumatoid arthritis és az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája és prevalenciája az északi és a déli féltekén a szélességi fokoktól függően változik, a sarkoktól az Egyenlítő felé csökken, a napsütéses órák számával és a D-vitamin-ellátottsággal összefüggésben. Sclerosis multiplexben az exacerbatiók gyakoribbak a kora tavaszi időszakban, és ebben a magasabb infekciós ráta mellett a D-vitamin-szint évszaki ingadozásának is szerepe van [81, 82, 83].

A D-vitamin immunológiai hatását magyarázza, hogy valamennyi immunsejt képes D-vitamin-receptort expresszálni [84, 85, 86, 87]. Az antigén-prezentáló sejtekkel ellentétben, amelyek konstitutív módon jelenítik meg a VDR-t, a lymphocyták csak antigén-specifikus aktiválódás vagy mitogénnel való stimulus hatására. Antigén-prezentáló sejtekben stimuláció hatására fokozódik mind mRNS-, mind proteinszinten a VDR megjelenése. VDR mellett ezek a sejtek 1- α -hidroxiláz-aktivitással is rendelkeznek. Érdekes módon e vonatkozásban mind az antigén-prezentáló sejtek, mind a lymphocyták egysegesen reagálnak, főként stimulatív hatásokra aktiválják az 1- α -hidroxiláz enzimet. Ha túl nagy mennyiségben van lokálisan jelen az aktív D-vitamin, akkor az immunsejtek 24-hidroxilázt is termelnek, amely fokozza a vitamin katabolizmusát. Mindez arra utal, hogy a D-vitaminnak fontos autokrin regulációs szerepe van az immunválasz szabályozásában.

Az aktív D-vitamin számos ponton gátolja a patológias immunválaszt. A Th1 és Th17 sejteket közvetve és közvetlenül is gátolja. Közvetett hatása annak révén valósul meg, hogy gátolja a monocyták dendritikus sejtekké történő differenciálódását, a dendritikus sejtek (DC) érését és aktiválódását, proinflammatorikus citokin termelését [88, 89]. A D-vitamin megakadályozza a DC-sejteken az MHC II és a kostimulációs molekulák expresszióját, ezáltal az antigén-prezentációt és a T-sejtek aktiválását [90]. A myeloid DC-k apoptózisát idézi elő. Közvetlenül is gátolja a T-sejtek antigén-specifikus stimulusokkal és mitogénnel való aktivációját, proliferációját [91]. A szuppresszió intenzívebben érinti a CD45RO+ fenotípusú memória-T-sejteket. A D-vitamin gátolja a naiv T-sejtek Th1 és Th17 irányba történő polarizációját, így csökkenti az IL-12, IL-6 citokin termelését, valamint a Th1 és a Th17 sejtek INF- α , TNF- α , IL-2, IL-17, GM-CSF produkcióját és szekrécióját [92]. Az IL-6-termelés csökkentése révén gátolja a B-sejteket is. A D-vitamin a B-sejtekre hatva megakadályozza azok proliferációját, a már proliferációs fázisban lévő B-sejtek apoptózisát idézi elő, gátolja a plazma-sejtekké történő differenciálódást és az immunoglobulin-(de egyúttal az autoantitest-) termelést is. A proinflammatorikus citokinek gátlása mellett serkenti a Th2 típusú, elsősorban antiinflammatorikus jellegű citokineket, például az IL-4-et, az IL-5-öt, IL-13-at. Ezáltal egy Th1-Th2 shiftet eredményez és tolerogén hatást közvetít.

Érdekes módon a D-vitamin az adaptív immunválaszra gyakorolt szuppresszív, tolerogén hatásával ellentétben az innate immunválaszra serkentőhatást gyakorol [93, 94, 95]. A fertőzésekkel szembeni védekező immunválaszt több ponton is fokozza. Fokozza például a monocyták kemotaktikus aktivitását és fagocitálóképességét, fokozza az intracelluláris kórokozók előlését. Növeli a savasfoszfátáz-aktivitást és az úgynevezett oxidatív burstöt, továbbá az antimikrobás hatású peptidek, defenzinek és cathelicidin termelését. A cathelicidin még a Mycobacterium tuberculosis előlésére is

képes [96]. Ezek lényegében endogén antibiotikumok. A neutrophilek és macrophagok mellett az NK-sejtek és a légúti epithelsejtek is képesek ilyen antimikrobás peptidek szintézisére [97, 98].

Az in vitro vizsgálatok eredményei alapján összességében a D-vitamin előnyös, regulatív hatása várható autoimmun betegségekből, ezzel szemben a D-vitaminhiány kedvezőtlen, provokáló hatású lehet. In vivo igazolták, hogy összefüggés áll fenn a D-vitaminhiány és az autoantitest termelése között, nemcsak SLE-ben, hanem egészséges egyéneknél is. Az IFN- α -szint negatív korrelációt mutat a D-vitamin-szinttel, valamint az SLE-s betegekben megjelenő autoantitest-specifitások számával, vagyis a polyclonalis B-sejt-aktiváció mértékével [99]. Továbbá azt is kimutatták, hogy negatív korreláció áll fenn a D-vitamin-szint és a B-sejtek aktivitását jelző intracelluláris pERK-szint között.

Különböző indukált autoimmun betegségben a profilaktikusan adott D-vitamin megakadályozza az adott betegség jellemző tüneteinek kialakulását, illetve a már kialakult tünetek kezelésében is kedvező hatású, például sclerosis multiplexet, SLE-t, RA-t utánzó állatmodellekben [100, 101, 102, 103, 104]. Humán megfigyelések és klinikai tanulmányok hasonló eredményeket bizonyítottak. Humán autoimmun kórképek között debreceni kutatók elsőként vizsgálták a D-vitamin immunregulatorikus hatását. A poliszisztémás autoimmun kórképek előfázisában, a nem differenciált collagenosisban három különböző dózisban (0,5 $\mu\text{g}/\text{nap}$, 1 $\mu\text{g}/\text{nap}$, 1,5 $\mu\text{g}/\text{nap}$) alkalmazott alfa-kalcidol-kezelés közül az 1 $\mu\text{g}/\text{nap}$ alfa-kalcidol adása bizonyult a leghatásosabbnak, ami csökkentette a CD4+ T-sejtek IFN- γ -expresszióját és az IL-17 citokin szintjét [105, 106].

Legkiemelkedőbbnek az a megfigyelés tűnik, amely szerint rendszeres, nagy adagú D-vitamin-pótlás gyermekkorban 78%-kal(!) csökkentette az 1-es típusú diabetes kialakulását [107].

A konszenzus megállapításai

- A D-vitamin mind az adaptív, mind a természetes immunválasz fontos autokrin regulátora.
- A D-vitaminhiány szerepe van az autoimmun betegségek patogenezisében.
- Megfelelő D-vitamin-pótlás immunregulatorikus hatása révén az autoimmun betegségek szupportív kezelésében kedvező hatású. Elsődleges profilaxisként alkalmazva csökkentheti az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét.
- Nem tisztázott azonban, hogy humán autoimmun betegségekből ugyanolyan dózissal pótolható-e, illetve korigálható-e a D-vitaminhiány, mint más kórképek és egyébként egészséges egyének esetében, illetve az, hogy milyen D-vitamin-szint szükséges ahhoz, hogy autoimmun betegség ne alakulhasson ki, vagy ha kialakult, akkor a tünetek csökkenjenek.

- Mindezek alapján autoimmun betegekben javasolt a 25(OH)D-vitamin mérése különösen az őszi-téli időszakban. Javasolt megfelelő és ellenőrzött szubsztitúció, valamint gyakran aktiválódó autoimmun betegség, tartós kortikoszteroidigény esetén nemcsak terápiás, hanem profilaktikusan alkalmazott D-vitamin adása is.

D-vitaminhiány hatása a cardiovascularis rendszerre

*dr. Jambrik Zoltán, dr. Szabó Boglárka,
dr. Merkely Béla*

A D-vitamin autokrin és parakrin hatásait valószínűsíti a cardiovascularis rendszerben a VDR jelenléte a szívizomsejtekben és a fibroblastokon, illetve az 1-alfa-hidroxiáz, valamint a 24-alfa-hidroxiáz jelenléte a szívizomban [108]. Ezek a lokális hatások befolyásolják a kontraktilitást, a natriureticus peptid expresszióját, a mátrixmetalloproteináz-rendszert és a gyulladáscitokinek mennyiségét. Az aktivált D-vitamin gyorsan, dóziszfüggő módon stimulálja a kalciumbeáramlást a sejtbe, feszültségfüggő kalciumcsatornán keresztül. Ebben a folyamatban a cAMP- és a G-protein-út vonal is részt vesz [109]. Emellett a proteinkináz C aktivációján keresztül a foszfolambán B és a troponin I foszforilációjának növekedését, a kontrakciós és relaxációs idő rövidülését, valamint a relaxációs sebesség növekedését figyelték meg. A D-vitamin a szívizomsejtek mellett hatással van a szív „hormontermelésére”, a natriureticus peptid elválasztására is. Szabályozza az atrialis natriureticus peptidet (ANP) és brain natriureticus peptidet (BNP) kötő natriureticus peptid A-típusú receptor (NPR-A) átíródását. Emellett az (aktivált D-vitamin – VDR) komplex befolyásolja a BNP expresszióját is [108].

In vitro vizsgálatokban a D-vitamin megváltoztatta a gyulladáscitokinek profilját. VDR-KO egerek fibroblastsejtjei emelkedett NF-kappa-B-aktivitást mutattak és az IL-6-, TNF-alfa- vagy IL-1-béta-indukció sokkal kifejezettebb volt a vad típushoz képest. Ezek a sejtek érzékenyebben reagáltak a gyulladást okozó stimulusra [110]. D-vitaminhiányban a gyulladáscitokinek emelkedett szintje hozzájárulhat a szívelégtelenség kialakulásához [111].

A D-vitamin fontos szerepet játszik az extracelluláris mátrix integritásában, hatással van a metalloproteinázok (MMP) és szöveti inhibitoraik (TIMP) közötti egyensúlyra. Hiányában ezen egyensúly megbomlása hozzájárulhat a myocardium hypertrophiájához, majd dilatációjához. Genetikai módszerrel D-vitamin-receptorhiányossá tett egerekben (VDR-KO) a hypertrophiás szívizomzatban nagyobb MMP-2- és MMP-9-, kisebb TIMP-1- és TIMP-3-expressziót, emellett nagy mennyiségű kollagéndepozíciót írtak le. A szívtömeg/testtömeg arány 41%-kal nagyobb volt a vad típushoz képest

[112]. Szívégtelen egérmódelben szintén az MMP-2- és MMP-9-növekedést figyeltek meg [113]. Ezekben az egerekben az aktivált D-vitamin-terápia csökkentette a szív tömegét, a szívizom kollagéntartalmát, a balkamra-átmérőt és a cardiac output mértékét [114]. VDR-KO egerekben a nagy kalciumtartalmú diéta a legtöbb fenotípusbeli tünetet javította, de a szívhypertrophiára és a szívizomzat fibrosisára nem volt hatással [115].

Humán adatok csak korlátozott számban állnak rendelkezésünkre. Több esettanulmány is leírt olyan, súlyos D-vitamin-hiányban kialakuló szívégtelenséget, ami a megfelelő D₃-vitamin-pótlást követően reverzibilisnek bizonyult [116, 117, 118]. Egy 54 betegen végzett vizsgálatban korrelációt találtak a D-vitamin-szint és a szívégtelenség súlyossága között [119].

A D-vitamin-hiány nemcsak a szívizomra, hanem számos cardiovascularis rizikófaktorra is hatással van.

Régóta ismert, hogy a szérum 1,25(OH)₂D-vitamin-szintje fordítottan arányos a vérnyomással mind egészséges, mind hypertóniás betegeknél [120]. Ugyanez az összefüggés igaz a 25(OH)D-vitamin és a vérnyomás kapcsolatára nem hypertóniás populáción végzett epidemiológiai vizsgálat alapján is [121]. A D-vitamin és a vérnyomás kapcsolatát részben a renin-angiotenzin-aldoszteron tengely (RAAS) változása magyarázza. Egerekben a D-vitamin az extracelluláris kalcium- és foszforszinttől függetlenül gátolja a renin-angiotenzin rendszert [122]. VDR-KO egerekben a vese renin-, illetve renin-mRNS mennyisége és a plazma angiotenzin-II-szintje jelentősen emelkedett, amely együtt járt hypertóniával és megnövekedett vízfelvétellel. Ez a hypertonia korrigálható volt angiotenzinkonvertázenzim-gátlókkal [123, 124]. A szívizom-hypertrophiához is hozzájárulhat a RAAS változása, mert nyomásterhelés vagy ischaemia szívizomban, az azt ellátó erek falában indukálhatja az angiotenzinkonvertáló enzim szintéziséért felelős gén expresszióját és lokálisan növelheti az angiotenzin II mennyiségét. Klinikai vizsgálatban a D-vitamin-terápia csökkentette a vérnyomást, a plazmarenin-aktivitást, az angiotenzin-II-szintet és a myocardium-hypertrophia mértékét is [125]. Az aktivált D-vitamin befolyásolja az értónust, csökkentve a kalciumbeáramlást az endothelsejtekbe. Hypertóniás patkány törzsaortagyökének vizsgálata során az aktivált D-vitamin-terápia csökkentette az acetyl-kolin és az ATP indukálta endotheliumdependens kontrakciót, és csökkentette az acetyl-kolin indukálta prostacliklin-felszabadulást, valamint az acetyl-kolin által okozott kalciumfelszabadulás mértékét is [126].

Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a D-vitamin az érlemezésedés folyamatában dózisdependens bifázisos görbe szerint fejt ki hatását. Mind a D-vitamin-hiány, mind a szuprafiziológiás dózisé D-vitamin fokozza a kalcifikációt [127].

A D-vitamin renin-angiotenzin rendszere és az érendothelen ható gyulladáscsökkentő citokinprofilra gyakorolt hatása együttesen limitálhatja az atherosclerosis prog-

resszióját. Emellett az aktív D-vitamin in vitro gátolta az endothelialis sejtadhéziós molekula-1 expresszióját, csökkentette az lipopoliszacharid (LPS) indukálta glikált termékek képződését, az IL-6 és NF-kappa-B aktivációját [128]. Ezek alapján nem meglepő, hogy a coronariabetegségre nagy és közepes rizikójú betegek csoportjában a D-vitamin-szint és a coronariák elmeszesedése között fordított arányosságot találtak [129]. A Health Professionals Follow up vizsgálatban 18 225 férfi követésével a D-vitamin-hiányos betegek 2,5-szeres myocardialis infarctus rizikónövekedését igazoltak. Még a közepesen csökkent D-vitamin-szérumszint (50–75 nmol/l) esetében is szignifikáns volt a rizikónövekedés [130].

A konszenzus megállapításai

- **A sejszintű mechanizmusok, az állatkísérletes eredmények és a humán obszervációs vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy szívégtelenségben a D-vitamin-hiány közvetlenül hozzájárul a szívégtelenség kialakulásához, súlyosbodásához is.**
- **D-vitamin-hiány hozzájárulhat a hypertonia kialakulásához, amit részben a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer változása magyaráz.**
- **D-vitamin-hiány fokozza az érlemezésedés kockázatát.**
- **Szívégtelenségben, hypertóniában szenvedő és fokozott cardiovascularis kockázatnak kitett személyeknél a D-vitamin-hiány megszüntetése és a megfelelő D-vitamin-ellátottság fenntartása indokolt.**

D-vitamin-hiány hatása az endokrin rendszerre és a metabolizmusra

dr. Valkusz Zsuzsa, dr. Takács István

A D-vitamin aktivált formája a D-hormon, típusos szteroidhormonként a szervezet endokrin rendszerének része. Számos más hormonra van hatással. Ezek közül a csontmetabolizmusra, a renin-aldoszteron rendszerre gyakorolt hatását más fejezetben tárgyaltuk. Itt a szénhidrát-, a zsírsanyagcserével és a nemi hormonokkal kapcsolatos hatásokkal foglalkozunk.

Habár az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus (DM) patomechanizmusa alapvetően különböző, mindkét betegségben számos epidemiológiai vizsgálat igazolja a betegségek kockázata és a D-vitamin-hiány közötti összefüggést [131, 132, 133, 134]. Ennek egyik magyarázata az a több mint 30 éves megfigyelés, hogy a β-sejtek inzulintermelése csökken D-vitamin-hiányban [135], de ez a csökkenés D-vitamin-pótlás után reverzibilis.

Az 1-es típusú diabetes kialakulásában az alapvető szerepet a D-vitamin-hiányban kialakuló immunológiai változások játsszák. D-vitamin-hiányos NOD-egerekben

korábbi és gyorsabb a β -sejt-pusztulás, ami D-vitamin adásával kivédhető [136]. Számos tanulmány bizonyította, hogy a terhesség és a kora gyermekkor idején adott megfelelő D-vitamin-pótlás jelentősen csökkentette a betegség kialakulásának kockázatát [137, 138, 139, 140].

2-es típusú DM-ben már nem ennyire egyértelmű a kép. A vizsgálatok egy részében inverz összefüggést írtak le a D-vitamin-hiány és a glükóztolerancia között [131], míg más vizsgálatok nem találtak kapcsolatot [141] közöttük. A vizsgálatok metaanalízise azonban szignifikáns, negatív összefüggést igazolt a D-vitamin-ellátottság és a 2-es típusú DM kockázata között [142].

A D-vitamin-hiány és az obesitas (metabolikus szindróma) közötti pozitív korrelációt a nagyobb mennyiségű zsírszövet fokozott D-vitamin-tároló kapacitása magyarázhatja [143, 144, 145, 146]. Ezt támasztja alá, hogy VDR-hiányos és CYP27B1-hiányos egérmodellben a kísérleti állatok nem túlsúlyosak [147, 148], és nem ismert olyan humán vizsgálat, amiben csak D-vitamin adása mellett testsúlycsökkenést írtak volna le.

D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozták az autoimmun pajzsmirigybetegségek, a tesztoszteronhiány és a policisztás ovárium szindróma kockázatának fokozódását is, de ezek az összefüggések további vizsgálatokat igényelnek.

A konszenzus megállapításai

- Magzati és csecsemő-, kisgyermekkorai D-vitamin-hiányban az 1-es típusú diabetes mellitus kockázata jelentősen fokozódik.
- Felnőttkorban a D-vitamin-hiány növeli a 2-es típusú DM kockázatát.
- D-vitamin-hiányban a D-vitamin-pótlás javítja a béta-sejt funkcióit.
- D-vitamin-hiány és az obesitas közötti összefüggést valószínűleg a zsírszövet mennyiségének növekedése magyarázza. Az obesitasban a D-vitamin-pótlás nem csökkenti a zsírszövet mennyiségét.
- Számos endokrin eltérés esetében merült fel kórként a D-vitamin-hiány, de ezek az összefüggések további vizsgálatokat igényelnek.

D-vitamin-hiány hatása az idegrendszerre

dr. Kovács Tibor

A D-vitamin-hatást az idegrendszerben, az agyban, az ideg- és gliasejtekben is mérhető VDR- és CYP27B1-expresszió támasztja alá [149]. A D-vitamin szerepe számos idegrendszeri betegség patomechanizmusában igazolódott [150], ezek közül három betegcsoportban van klinikai biznyíték: szkizofréniában, sclerosis multiplexben és dementiában. Ezek mellett a D-hypovitaminosis kóroki szerepe számos más betegségben is felmerült (például Parkinson-kór, epilepszia, autizmus, stroke).

A D-vitaminnak az idegrendszer fejlődésére gyakorolt hatását mutatja, hogy az alacsony anyai prae-natalis D-vitamin-szint a szkizofréria fokozott kockázatával jár, illetve a téli-tavaszi születésekben gyakoribb a szkizofréria a nyári-őszi születettekhez képest, valamint a terhes anyák D-vitamin-pótlása csökkenti (legalábbis a férfiakban) a szkizofréria kockázatát [150]. Érdekes és fontos megfigyelés azonban, hogy mind az alacsony, mind a magas újszülöttkori D-vitamin-szint növeli a betegség kifejlődésének a kockázatát [151].

A D-vitamin immunológiai jellegű idegrendszeri hatását támasztja alá a sclerosis multiplexben igazolt szerepe is. A sclerosis multiplex előfordulása a földrajzi szélességgel összefüggést mutat, kockázata az Egyenlítőtől távolodva, illetve a napfénynek kitett idő csökkenésével nő, valamint a betegség minden klinikai formájában (klinikailag izolált szindróma, relapszáló-remittáló forma, szekunder progresszív forma) a betegség kezdetekor a szérum D-vitamin-szintje a betegek 90%-ában 75 nmol/l alatti volt. A 25(OH)D-vitamin szérumszintjének 25 nmol/l-es emelkedése a betegség fellángolásainak (relapsusainak) gyakoriságát 34%-kal csökkenti [152]. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a D-vitamin immunmodulátor hatása, jellemzői hasonlítanak a béta-interferonhoz [153]. A D-vitamin valódi terápiás hatására a betegség gyógyításában egy jelenleg is zajló vizsgálat (SOLAR) adhat választ [154].

A fejlődéstani és immunológiai jellegű hatások mellett az idegrendszeri degeneratív betegségek kifejlődésében is igazolódott a D-vitamin-hiány kockázati szerepe. A kognitív teljesítmény romlása és a D-vitamin-szint között szoros negatív korreláció áll fenn [155], és kapcsolat feltételezhető az Alzheimer-kórban megfigyelhető idegsejtpusztulással is [156].

A konszenzus megállapításai

- A jelenlegi adatok szerint a D-vitamin-hiány fejlődéstani, immunológiai-gyulladásos és degeneratív idegrendszeri betegségekben is kockázati tényező. Más szervrendszeri betegségekhez hasonlóan a 75 nmol/l feletti szérumszint mellett igazolták a legkisebb kockázatot. A terápiás célzatú D-vitamin-pótlásról nincsenek adatok, a vizsgálatok folyamatban vannak.

D-vitamin-hiány hatása a vesére

dr. Szabó András

A D-vitamin-hiány vesebetegekben tovább súlyosbítja a kalciumháztartás zavarát, továbbá nagyon súlyos általános tünetekhez, betegségekhez is vezet, amelyek közül a vesebetegeknél az immunrendszer és a cardiovascularis rendszer betegsége a legismertebb. A vesebetegeknél éppúgy, mint az intakt vesefunkciójúaknál, a D-vitamin-hiány fokozza az amúgy is kedvezőtlen cardiovascularis halálozást. A halálozási adatok tovább romlanak a D-vitamin-hiányos betegeknek, ha az emelkedett PTH-szint

(>300 ng/l) miatt aktív D-vitamin- (kalcitriol-) kezelést kapnak. Fontos annak az ismerete, hogy a vesebetegeknél alkalmazott kalcitriolkezelés során megemelkedett szérumkalcitriol-szint hatására fokozódik a bélben a 24,25-hidroxiláz-aktivitás. Ez egy feed-back mechanizmus, amely az 1,25(OH)₂D₃-vitamin-szint emelkedése esetén csökkenti a 25(OH)D₃-szintet. Ez a magyarázata annak, hogy az aktív D-vitamin-kezelésben részesülő vesebetegeknél a betegek több mint 90%-ában nagyon alacsony 25(OH)D-vitamin-szint alakul ki. Ezért a D-vitamin-hiányos betegeknek beállított kalcitriolkezelés a 25(OH)D-vitamin-szint csökkentése miatt is a halálási adatok további romlásához vezet.

Vesebetegségekben a VDR-aktiválódás csökkenésének másik oka – a rossz D-vitamin-ellátottság következtében kialakuló 25(OH)D-vitamin-szint-csökkenés mellett – a kalcitriolszintézis-kapacitás károsodása. Korábban a veseállomány pusztulására vezettük vissza a vesében zajló kalcitriolszintézis-csökkenést, manapság azonban ezt az FGF23 növekvő aktivitásának tulajdonítjuk elsősorban.

Az egészséges lakosság körében tapasztalható nagyarányú D-vitamin-hiány mellett ezek a mechanizmusok is felhívják a nefrológusok figyelmét arra, hogy a vesebetegnél már a betegség korai fázisában rendkívül fontos a megfelelő D-vitamin-szubsztitúció. A 25(OH)D-vitamin normalizálásával ugyanis a veseelégtelenség harmadik–negyedik stádiumában is még jól kontrollálható a mellékpajzsmirigy-proliferáció és a parathormonszintézis. A mellékpajzsmirigysejtek ugyanis képesek a 25(OH)D-vitamint felvenni a sejtekbe és intracellulárisan elő tudják állítani az 1,25(OH)₂D₃-vitamint, amely csökkenti a mellékpajzsmirigy túlműködését anélkül, hogy a szervezetet fölösleges kalcitriol- és kalciumterhelés érné. A vesebetegek 25(OH)D-vitamin-értékének normalizálásához a hiány mértékének megfelelő dózisú D-vitamin-adagolásra van szükség. Ha a korai stádiumú veseelégtelen beteg normális D-vitamin-szinttel rendelkezik, akkor a napi 1000–2000 NE D₃-vitamin is elegendő lehet.

A D-vitamint nem szükséges vesebetegekben sem naponta adagolni. Azokban az országokban, ahol forgalomban van 20 000 NE-es kiszerezésben D-vitamin-készítmény, ott általánosan elterjedt a heti 20 000 NE D-vitamin (körülbelül 3000 NE/nap) per os adása. Számos felszívódási zavarral járó betegség csökkenti a D-vitamin felszívódását a bélből, valamint a májfunkciók mérsékelt csökkenésének is egyik jele lehet a csökkent 25(OH)D-vitamin-szintézis anélkül, hogy a rutin májfunkciós laborvizsgálatok eltérést mutatnának. Ezért a vesebetegeknél a harmadik stádiumban, vese-funkció-beszűkülés esetén ajánlott a 25(OH)D-vitamin meghatározása, ugyanis, ha alacsony érték igazolódik, akkor a fenti D-vitamin-adagolást növelni kell, és az emelt adagot legalább három–négy hónapig szükséges adni az optimális 25(OH)D-vitamin-érték eléréséhez. 50 nmol/l körüli 25(OH)D-szintnél az egyszeri per os

300 000 NE D-vitamin adása (ez napi 3000 NE adagnak felelt meg) csak a betegek felénél tudta normalizálni a szérumszintet. Egy összehasonlító vizsgálat során heti három alkalommal hat hétig adott 50 000 NE ergokalciferol (összesen 900 000 NE) a D-vitamin-hiányos (szérum 25(OH)D <50 nmol/l) betegek 82%-ában normalizálta a szérumszintet, toxikus tünetek kialakulása nélkül. Más vizsgálatok szerint napi 4000 NE D₃-vitamin is adható biztonsággal anélkül, hogy D-hyper- vitaminosis alakulna ki. Ha hat–nyolc hét alatt nem sikerül normalizálni a 25(OH)D-vitamin-szintet, akkor javasolt a terápia megismétlése. Ismételt sikertelen kezelést követően pedig ki kell vizsgálni a sikertelenség okát.

A konszenzus megállapításai

- **A vesebetegségekben a D-vitamin-hiány kockázata fokozott. Ezért a megfelelő D-vitamin-pótlás kiemelt jelentőségű.**
- **Vesebetegekben a kezelés megkezdése előtt a 25(OH)D-vitamin-szint mérése javasolt.**
- **Végstádiumú vesebetegségben alkalmazott aktív D-vitamin-kezelés mellett is szükséges, sőt elengedhetetlen a D-vitamin megfelelő pótlása. Aktivált D-vitaminnal a D-vitamin-hiány nem pótolható, a raktárak nem tölthetők fel.**

D-vitamin-hiány hatása a vérképzésre

*dr. Grigoreff Orsolya, dr. Nagy Zsolt,
dr. Demeter Judit*

Számos kutatási eredmény és klinikai megfigyelés veti fel a D-vitamin lehetséges szerepét hematológiai és onkohematológiai betegségek kialakulásában és lefolyásában.

In vitro D-vitamin hatására a myeloid progenitorok monocytákká differenciálódnak. A D-vitamin sejtdifferenciációt indukál egyes lymphoid sejtvonalakban is. Állatkísérletekben kimutatták, hogy D-vitamin-receptor (VDR-) hiányos egerekben a nyirokrendszeri daganak gyakoribbá válnak.

Humán epidemiológiai adatok szerint a D-vitamin védőhatású lehet a non-Hodgkin-lymphoma (NHL) kialakulása szempontjából, ugyanis a megfelelő D-vitamin-ellátottság mellett az NHL-ek előfordulási gyakoriságát kisebbnek találták [157, 158, 159, 160]. A D-vitamin-kötő fehérje (DBP) és a VDR genetikai polimorfizmusai hatással vannak a lymphomaképződés kockázatára is [161]. Kazuisztikai jellegű klinikai megfigyelések alapján a D-vitamin-kezelés kedvező hatású lehet a vérképelváltozásokra, a transzfúziós szükségletre a splenomegalia szempontjából indolens B-sejtes lymphomában, primer myelofibrosisban és kifejezett csontvelői fibrosisban szenvedő myelodysplasiás betegekben.

A D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepét lymphomás betegekben nagy esetszámú vizsgálatok is alá-

támasztják. Újonnan diagnosztizált krónikus lymphoid leukaemiás (CLL) betegekben a kezelés megkezdéséig eltelt idő és a túlélés is rövidebb volt a D-vitamin-hiányban szenvedők körében [162]. A CLL mellett a T-sejtes NHL-es betegek csoportjában is összefüggést találtak az alacsonyabb 25(OH)D-szintek és a rövidebb eseménymentes túlélés, illetve a teljes túlélés között [163]. Myeloma multiplexben (MM) a diagnóziskor mért alacsony 25(OH)D-szintek rosszabb klinikai stádiummal társultak, ami arra utal, hogy az elégtelen D-vitamin-szintek rosszabb prognózist jelezhetnek [164]. Akut myeloid leukaemiás betegek egy csoportjában pedig a hosszú távú túlélők D-vitamin-szintje szignifikánsan nagyobb volt, mint a relabáló betegeké [165].

A konszenzus megállapításai

- **A D-vitamin-hiány fokozhatja egyes hematológiai daganatos megbetegedések kialakulásának kockázatát.**
- **A szérumban 25(OH)D-vitamin-szintjének onkohematológiai betegek esetében prognosztikai jelentősége lehet.**
- **Maligus hematológiai megbetegedésekben, különösen az őszi-téli időszakban, javasolt a 25(OH)D-vitamin-szint mérése és a D-vitamin megfelelő pótlása.**

D-vitamin-hiány hatása a tumorgenezisre

dr. Horváth Henrik Csaba, dr. Bittner Nóra

Az 1980-as évek elején az Amerikai Egyesült Államokban az emlő-, petefészek- és vastagbélrákok számának területi eloszlását vizsgálva megfigyelték, hogy ezen betegségek előfordulási gyakorisága fordított arányban áll a napsütéses órák számával. Ennek alapján felvetették, hogy az UVB sugárzás hatására szervezetünkben termelődő D-vitaminnak védő szerepe lehet a tumorgenezisben.

A D-vitamin protektív jelentőségével kapcsolatban a gyomor-bél rendszeri daganatok közül a vastagbél jó- és rosszindulatú betegségeire vonatkozóan áll rendelkezésre a legtöbb adat. Utánkövetéses és prospektív vizsgálatok is igazolták, hogy a szérumban D-vitamin-szint nemcsak prediktív a malignus gyomor-bél rendszeri daganatok (vastagbél, nyelőcső) kialakulásának relatív kockázata szempontjából, hanem mind a jó-, mind a rosszindulatú vastagbél-daganatok incidenciája fordított arányban áll a vizsgált egyének D-vitamin-ellátottságát jellemző szérumban 25(OH)D vitamin-szinttel [166, 167]. Sőt, az egészséges populációhoz képest a vastagbélrákban szenvedők szérumban alacsonyabb a D-vitamin-szint, és körükben a D-hypovitaminosis gyakorisága nő a betegség stádiumának előrehaladtával.

A D-vitamin mint primer prevenció szer hatását posztmenopauzában lévő nőkben vizsgálva megfigyelték, hogy a napi 800 NE D-vitamin-pótlásban részesülő csoportban az emlő- és vastagbél-malignomák inciden-

ciacsökkenésének köszönhetően jóval kevesebb rosszindulatú daganat fordult elő, mint a D-vitamin-pótlásban nem részesülők körében [168]. A szérumban 25(OH)D-vitamin-szint és a colorectalis carcinoma kialakulási kockázat közötti kapcsolattal foglalkozó vizsgálatok metaanalízise alapján 85 nmol/l-es szérumban 25(OH)D-vitamin-érték esetén a vastagbélrákok kockázata 50%-kal csökken a D-vitamin-hiányosokhoz képest [169]. A szérumban 25(OH)D-vitamin-szint a vastagbélrákban szenvedő betegek túlélése szempontjából sem közömbös. A Nurses' Health Study (NHS) és a Health Professionals Follow-up Study (HPFS) 1017, colorectalis daganatban megbetegedett résztvevőjének túlélését elemezve megállapították, hogy a legmagasabb szérumban 25(OH)D-vitamin-szinttel rendelkezők körében szignifikánsan kisebb az össz mortality és a colorectalis daganat okozta mortality a legalacsonyabb értékekkel bíró betegekhez képest. Különösen vastagbélrákban szenvedő betegek esetében látszik szükségesnek a túlélés szempontjából jelentős szérumban D-vitamin-szint monitorozása. A colorectalis carcinomások körében ugyanis az átlagos szérumban 25(OH)D-vitamin-szint alacsonyabb és a D-vitamin-hiány gyakoribb más szolid tumorokban szenvedőkhöz képest [170]. Ugyanebben a vizsgálatban a napi 800 NE D-vitamin-kezelésre reagáló betegek aránya és az ilyen adagú D-vitamin-pótlás hatására bekövetkező szérumban 25(OH)D-vitamin-szint-emelkedés mértéke is a vastagbélrákban szenvedők körében volt a legkisebb.

A D-vitamin adásának emlőrákkockázatot csökkentő hatását a Women's Health Initiative vizsgálatban is tanulmányozták. Posztmenopauzás nőkben nem lehetett kimutatni protektív hatást [171], azonban a premenopauzás betegekben D-vitamin adása mellett az emlőrák gyakoriságának csökkenését tapasztalták [172]. Ennek egyik magyarázata lehet a kis adag D-vitamin adása mellett, hogy a D-vitamin- és kalciumpótlás csökkenti az emlő mamográfiaival kimutatott denzitását, ami az emlőrák kialakulásának rizikófaktorja. Emellett az aktív D-vitamint az emlő epithelialis sejtjei is képesek a keringő 25(OH)D-vitaminból előállítani, ami autokrin-parakrin hatást kifejtve szerepet játszik a proliferáció gátlásában, a differenciálódás és az apoptózis elősegítésében. Ez a D-vitamin mediálta jelátvitel változik az emlőcarcinoma esetében és csökken a funkcionáló VDR mennyisége is.

Az aktív D-vitamin egyaránt gátolja az egészséges és a carcinomás emlő epithelialis sejtek proliferációját, serkenti a sejtek differenciálódását, késlelteti a karcinogén indukálta emlőtumor fejlődését. Az ösztrogénpozitív sejtek szenzitívebbek a kalcitriol növekedést gátló hatására, mint az ösztrogénnegatívok. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a kalcitriol gátolja az ösztrogén-szintézist és annak biológiai hatását is, ami az emlőrák növekedésének egyik kiemelt stimulálója. Emellett a kalcitriol és analógjai gátolják az emlőráksejtek növekedését, modulálva a növekedési faktorok EGF-, IGF-I-,

TGF- β -expresszióját. Serkenti a tumornekrózis-faktort és ezáltal is fokozza az apoptózist. Az ösztrogénnegatív emlőcarcinomás sejtek metasztázisképző sajátossága nagyobb, a kalcitriol csökkenti ezen sejtek inváziós potenciálját. A D-vitamin antitumorális hatása erősíti az emlőrák kezelésében alkalmazott taxánok, antraciklinek és tamoxifen daganatellenes hatását is. [173].

A sejtciklus szabályozásában a D-vitamin több szempontból is tumorelles hatása: a ciklin-D blokkolása révén gátolja a genom replikációja szempontjából kritikus G₁-S átmenetet és a ciklinfüggő kinázok szabályozásában részt vevő p21, p27 és p53 fehérjéket, serkentve proliferációellenes hatással rendelkezik. Apoptózisindukáló hatását a telomerázaktivitás csökkentése és az effektor kaspázok aktiválása révén feje ki. A colorectalis tumorigenezis szempontjából fontos Wnt/ β -katenin szignáltranszdukciós út befolyásolása révén a sejtek adhézióját, valamint tumorszuppresszor gének expresszióját is serkenti.

Kimutatták a kalcitriol antiinflammatorikus hatását is, amelyet az ösztrogénpozitív és -negatív sejtekben egyaránt megfigyelték. Ezt a hatást a COX-2 expressziójának csökkentésével és a prosztaglandinszintézis csökkentésével éri el. Csökkenti az aromatázexpressziót az emlőcarcinomás sejtekben és a zsírsejtekben, de növeli az aromatázexpressziót a csontokban, így szabályozza a fibroblastok és az osteoblastok működését is. Ez alapján érthető, hogy csökkenti az aromatáz inhibitorok által okozott leggyakoribb mellékhatás, az ízületi fájdalom előfordulását is. Számos kísérletes és klinikai adat szól a D-vitamin daganatos megbetegedések megelőzésében és kezelésében történő felhasználása mellett. A D-vitamin-státus felmérése és az optimális D-vitamin-szint biztosítása feltétlenül javasolt a gyomor-bél rendszeri daganatok és az emlőtumor kialakulása szempontjából fokozott kockázatú egyéneknél és ezekben a betegségekben szenvedők körében.

Más tumorok esetében – ideértve a prosztatata-, tüdő- és pancreastumorokat is – nem áll rendelkezésünkre elég adat a D-vitamin-hiány esetleges kóroki szerepének megerősítéséhez vagy biztos kizárásához.

A konszenzus megállapításai

- **In vitro és in vivo vizsgálatok alapján a D-vitamin sejttanyagcserére kifejtett hatásai révén tumorelles hatása.**
- **A D-vitamin-hiány az emlő- és colondaganatok kialakulása és progressziója szempontjából bizonyítottan rizikótényező, ezért a szérumban 25(OH)D-vitamin-szint meghatározása és szükség esetén a szérumszint korrekciója indokolt.**
- **A malignus betegségek kemoterápiás kezelése önmagában rizikótényező a D-vitamin-hiány kialakulása szempontjából.**
- **A daganat lokalizációjától függően különböző a D-vitamin-hiány gyakorisága és mértéke, valamint a D-vitamin-pótlás hatására bekövetkező szérumban**

25(OH)D-vitamin-szint-változás, ezért a D-vitamin-pótlás dózisa a daganat típusától függően és egyénenként változhat, így a szérumban 25(OH)D-vitamin-szint ellenőrzése javasolt onkológiai betegekben szenvedők körében.

D-vitamin-hiány hatása terhességre és a laktációra, nőgyógyászati kórképekre, állapotokra

dr. Várbiro Szabolcs, dr. Takács István

Annak ellenére, hogy a D-vitamin-hiány terhes nőkben extrém gyakori [174, 175, 176], rendkívül keveset tudunk ennek jelentőségéről [177]. Az biztos, hogy az anya és a magzat csontanyagcseréjére is előnytelenül hat. Az anyában csontvesztés, a magzatban craniotabes, súlyos hypocalcaemia alakulhat ki [178, 179, 180, 181, 182]. Emellett bizonyos terhességi szövődmények, így a praeeclampsia kockázata is fokozódik [183, 184, 185, 186]. Ugyanakkor a magzati fejlődés korai szakában fennálló D-vitamin-hiány negatív hatása az immunrendszer [187, 188, 189, 190, 191], a musculoskeletalis és az idegrendszer fejlődésére még nem tisztázott, habár egyre több adat áll rendelkezésünkre [149, 183, 184, 185, 192, 193, 194]. A súlyos D-vitamin-hiány magzati hatásainak megjelenését részben ellensúlyozza a D-vitamin-anyagcserének a csak terhességben megfigyelhető változása. Az anyában klasszikus reguláló faktoroktól – kalcium, foszfát, PTH – függetlenül az aktív D-vitamin mennyisége megegyezően növekszik. Ez az 1,25(OH)₂D-vitamin-növekedés főleg a rendelkezésre álló szubsztrát, a 25(OH)D-vitamin mennyiségétől függ. Ez a szubsztrátfüggőség egyetlen más fiziológiás állapotban sem fordul elő [191, 195, 196]. Egyébként az emberi szervezetben a keringő aktív D-vitamin mennyiségét a széles határok a szükséglet és nem a rendelkezésre álló szubsztrát, 25(OH)D mennyisége határozza meg. Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy terhességben a 100 nmol/l-es 25(OH)D-vitamin-érték szükséges az optimális 1,25(OH)₂D-vitamin-szint eléréséhez [197]. Az ideális anyai D-vitamin-szint meghatározását befolyásolja az is, hogy az 50 nmol/l-es magzati vérből mért érték eléréséhez az anyában 80 nmol/l körüli koncentráció szükséges.

Habár már 60 évvel ezelőtt nagy adag D-vitamin bevitelét javasolták terhességben [198], súlyos tudományos tévedések [199] miatt elvetették a nagy adagú pótlás szükségességét. Évtizedeken keresztül napi 400–600 NE volt a javasolt dózis. Figyelembe véve, hogy az újszülötteknek is ezt az adagot javasolták, nehezen védhető ez az álláspont. Az újabb IOM-ajánlás az ajánlott dózist 600 NE-nek, de a biztonságosan bevihető legnagyobb mennyiséget 4000 NE-ben adta meg. A legújabb, meggyőző irodalmi adatok alapján terhességben a 12. gesztációs hét után a napi 4000 NE adása nem okoz sem hypercalcaemiát, sem hypercalciuriát, és nagy valószínű-

séggel a kívánatos 80 nmol/l feletti tartományba emeli az anya 25(OH)D-vitamin-szintjét [197]. Ezzel szemben a Magyarországon forgalomban lévő magzatvédő multivitamin-készítmények csupán 400–500 NE D₃-vitamint tartalmaznak.

Az anyák megfelelő D-vitamin-ellátottsága azért is rendkívül fontos, mert az anyatej D-vitamin-tartalma arányos a szérumszinttel, és az újszülöttek számára az anyatej az egyetlen D-vitamin-forrás. Az újszülöttekben a magzati élet alatt rendelkezésre álló, a terhesség miatt aránytalanul magas aktív D-vitamin-koncentráció a születés után gyorsan lecsökken megfelelő külső bevitel nélkül [200]. A női fertilitásban is fontos szerepet játszik a D-vitamin. Ezt számos adat bizonyítja. Régóta ismert, hogy az északi országokban téli hónapokban csökken a fertilitás [201], amit részben a D-vitamin-hiány magyaráz. D-vitamin adására a nőihormon-elválasztás fokozódik [202]. D-vitamin-hatás nélküli, VDR-hiányos egerekben a fertilitás csökken, mind az ováriumban, mind az uterusban szövettani elváltozások alakulnak ki [70]. Policisztás ovárium szindrómában a D-vitamin-hiány gyakoribb [203] és arányos a tünetek súlyosságával. Nagy adagú D-vitamin-pótlás, állatkísérletes adatok és az eddigi kis esetszámú vizsgálat alapján előnyösnek tűnik a fertilitás helyreállításában [204, 205, 206]. Menopauza után is kiemelt fontosságú a nők számára a megfelelő D-vitamin-ellátottság a menopauzában létrejövő ösztrogénhiány hatására kialakuló PTH-emelkedés ellensúlyozása és a fokozott emlőtumor-kockázat miatt.

A konszenzus megállapításai

- A női egészség fontos része minden életszakaszban a megfelelő D-vitamin-ellátottság.
- D-vitamin-hiány a fertilitást nagy valószínűséggel előnytelenül befolyásolja.
- A prekoncepcionális gondozás fontos része az ideális D-vitamin-szint elérése a tervezett terhesség előtt. Ezért D-vitamin-mérés javasolt.
- Terhességben a D-vitamin-hiány kockázata nagy. Az ideális D-vitamin-szint fenntartásához legalább napi 2000 NE D₃-vitamin bevitele javasolt. A nagy adag D-vitaminnal történő egyszeri pótlás (heti 50 000 NE többször) – élettani adatok alapján – jelenleg terhességben nem javasolható.
- PCO-szindrómában a D-vitamin-szint normalizálása feltétlenül javasolt.
- Menopauzát követően a D-vitamin megfelelő pótlása mind a csontok egészsége, mind az emlőtumor kockázatának csökkentése szempontjából kiemelt jelentőségű.

D-vitamin-hiány gyermekkorban

dr. Szabó András

A D-vitamin-hiány kockázata már magzati korban rendkívül nagy. A D-vitamin-hiány terhességben extrém gyakori [174, 175, 176]. Kis adagú, 600 NE/nap adagú

pótlás mellett a vizsgált anyák 76%-ánál mértek 50 nmol/l alatti értéket. A magzat D-vitamin-ellátottsága teljes egészében az anya D-vitamin-szintjétől függ, ezért nem meglepő, hogy az előbbi vizsgálatban az újszülöttek 81%-ában volt 50 nmol/l alatti a szérumszint. Csecsemőkorban sem javul a helyzet. Az anyatej kis mennyiségű D-vitamint tartalmaz, D-vitamin-koncentrációja arányos az anya D-vitamin-szintjével. Az eddigi adatok alapján az anyáknak napi 4000–6000 NE D-vitamint kellene fogyasztani ahhoz, hogy az anyatej a csecsemőknek elegendő mennyiségű D-vitamint tartalmazzon [200]. A csecsemők megfelelő D-vitamin-képzéséhez tavasztól ősziig heti 30 percet kellene őket napoztatni ruha nélkül, csak pelenkában [207, 208]. Erre a mindennapokban szinte soha nem kerül sor, ha napoztatják is a csecsemőket, napvédő krémet használnak, ami a D-vitamin-képződést gátolja. Ősztől tavaszig az időjárás is lehetetlenné teszi a csecsemők napoztatását.

Kisgyermekkorban az Amerikai Gyermekgyógyász Társaság napi 400 NE bevitelét javasolja [180]. Az extraskeletális előnyös hatásokat ennél nagyobb adagokkal érték el. Finnországban napi 2000 NE adása mellett észlelték az 1-es típusú diabetes mellitus kockázatának 88%-os csökkenését. Japánban napi 1200 NE adása mellett az influenza kockázata 42%-kal mérséklődött [209].

Gyermekkorban a csúcscsonttömeg kialakulása zajlik. Emiatt is rendkívül fontos az ideális D-vitamin-ellátottság [210]. Ennek ellenére ebben az életkorban szükséges D-vitamin-adagokról alig áll rendelkezésünkre adat. A korábban a kóros alsó határának gondolt 25 nmol/l-es érték eléréséhez elegendő a napi 400 NE bevitele [211], de a 75 nmol/l-es érték eléréséhez 2000 NE szükséges [212].

A konszenzus megállapításai

- Magzati korban a D-vitamin-ellátottság az anya D-vitamin-szintjével arányos.
- Az anyatej rendkívül kevés D-vitamint tartalmaz, ezért a csecsemők D-vitamin-pótlása elengedhetetlenül fontos.
- Kisgyermekkorban a D-vitamin-pótlás az őszi-téli hónapokban folytatandó.
- A folyamatos pótlás akkor is szükséges, ha a gyermeket rendszeresen nem éri napsugárzás.

D-vitamin-hiány gyakorisága és népegészségügyi jelentősége

dr. Lakatos Péter

A D-vitamin-hiány rendkívül gyakori világszerte. A 35. szélességi fok és az Egyenlítő között élő népek körében előforduló gyakoriság közel megegyezik az északabbra élő népek 60% körüli D-vitamin-hiány gyakoriságával [213]. A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) adatai alapján (75 nmol/l normálérték mellett) a teljes lakosság csupán 25%-a rendelkezett

1. táblázat | D-vitamin-hiány szempontjából fokozott a kockázat

Osteomaláciában
Osteoporosisban
Szekunder hyperparathyreosisban
Újszülötteknél
(ha AP >500 U/L, illetve kilencéves korig >1000 U/L)
Malabszorpció szindrómákban
Krónikus májbetegségekben
Krónikus vesebetegségekben
Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén
(például: antiretrovírus, anti-AIDS,
antifungicid/ketoconazol/glikokortikoid,
cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)
Gravidáknál és szoptató anyáknál
Időseknel többszörös elesés esetén
Túlsúlyos egyéneknel
Emlő- és colontumorosokban
Hypertoniában
Krónikus szívelégtelenségben
Életmódjuk vagy betegségük miatt napsugárzást tartósan nem kapó egyéneknel

megfelelő D-vitamin-szinttel [71], és majdnem 10%-uknál extrém súlyos D-vitamin-hiány (<25 nmol/l) állt fenn [71]. Európában sem jobb a helyzet, itt még az egykori normálérték, 50 nmol/l esetén is a D-vitamin-hiány gyakorisága megközelítette a 30%-ot. Magyarországon az egészséges, menopauza utáni nők között nyáron és ősszel 50%, télen és tavasszal 70% volt a D-vitamin-hiány (<75 nmol/l) [214]. A valós magyarországi helyzetről jelenleg nincsenek reprezentatív adataink.

A D-vitamin-szint 37,5–50 nmol/l-ről 75–100 nmol/l-re történő emelése, a rendelkezésre álló adatok alapján, a csípőtáji törtések számát 26%-kal, az 1-es típusú diabetes előfordulását 78%-kal, az összes daganat gyakoriságát 35%-kal, az influenzás megbetegedések számát 90%-kal csökkentené. Ez a teljes mortalitást 7–10%-kal mérsékelné, és az átlagélettartam két-három évvel nőne [215]. Ezeket az adatokat Magyarországra vetítve azt jelenti, hogy a teljes populáció D-vitamin-pótlásának 15 milliárd forintos költségével szemben az egészségügyi kiadások 250 milliárd forinttal csökkenének.

2. táblázat | D-vitamin-hiány kezelésére javasolt D₃-vitamin-dózisok Magyarországon

Csoport	1 nmol/l D ₃ -vitamin-érték Emeléshez Szükséges Napi Mennyiség, amit két hónapon át kell szedni	Egyszerre biztonságosan bevihető maximális dózis	Szükséges laborkontroll a számított dózis beadása után
Csecsemők	Nincs megbízható adat	1000 NE	Vizeletkalcium (havonta)
Gyermekek (1–6 év)	Nincs megbízható adat	2000 NE	Vizeletkalcium (havonta)
Gyermekek (6 év felett)	Nincs megbízható adat	14 000 NE	Vizeletkalcium (havonta)
Serdülők	20–40 NE	14 000 NE	Nincs
Felnőttek	40–80 NE	50 000 NE	Nincs
Obes felnőttek	80–160 NE	50 000 NE	Nincs
Terhes nők	40–80 NE	4000 NE	Nincs

A konszenzus megállapításai

- A D-vitamin-hiány rendkívül gyakori világszerte. Magyarországon is a szórványos adatok ezt bizonyítják, de szükség van egy reprezentatív hazai felmérésre.
- A D-vitamin-hiány megszüntetésének költsége sokszorosan megtérül az egészségügyi kiadások csökkentésében.
- Tekintettel a D-vitamin-hiány népegészségügyi jelentőségére, az ezzel kapcsolatos orvosi kutatások kiemelt támogatása javasolt.

Javasolt D-vitamin-adagok a D-vitamin-hiány kezelésére és a hiány megelőzésére

A D-vitamin-hiány pótlása orvosi kérdés. A D-vitamin-hiány szempontjából fokozott kockázatnak kitett személyeknél (1. táblázat) indokolt a 25(OH)D-vitamin-mérés elvégzése és a hiány nagyságának megfelelő D-vitamin-pótlás. Felnőttekben napi 1 µg (40 NE) D₃-vitamin alapszükséglet feletti bevitel legalább két hónapon keresztül, körülbelül 0,5–1 nmol-lal (0,4 ng/ml-rel) emeli a D-vitamin szérumszintjét, ez az összefüggés képlettel kifejezve: **75 nmol/l – mért érték * ESzNM * 60 = teljes dózis**, ahol az ESzNM = 1 nmol/l D₃-vitamin-érték Emeléshez Szükséges Napi Mennyiség (2. táblázat). Terhes nők kivételével, felnőtteknek ezt a mennyiséget négy-hat naponta adott 50 000 NE D₃-vitamin-adagokkal – a hiány nagyságától függően – biztonságosan lehet pótolni [216]. Csecsemő- és gyermekkorban a D-vitamin-hiány kezeléséhez szükséges mennyiség kiszámításához jóval kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Ezért ebben a korcsoportban az egyszerre beadandó nagy dózisok helyett a naponta, biztonságosan beadható adagok hosszabb távú használata javasolható. Egyéves kor alatt naponta 1000 NE, egyéves kor felett napi 2000 NE adható naponta. A napi bevétel helyett a heti adagolás (14 000 NE) csak hatéves kortól javasolható (2. táblázat). Gyermekkorban, a felnőttekkel szemben, havonta mért vizeletkalcium-kontroll szükséges, mivel gyermekekben a vese kal-

3. táblázat | D-vitamin-hiány megelőzésére javasolt D₃-vitamin-dózisok Magyarországon

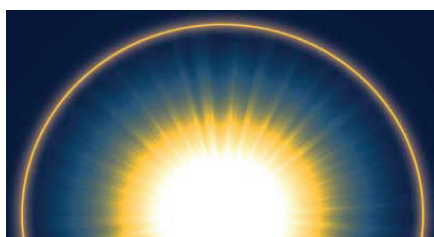
Korcsoport	Egy napra javasolt dózis	Biztonságosan bevezhető mennyiség egy napra eső felső határa
Csecsemők	400–1000 NE	1000 NE
Gyermekek (1–6 év)	600–1000 NE	2000 NE
Gyermekek (6 év felett)	600–1000 NE	2000 NE
Serdülők	800–1000 NE	4000 NE
Felnőttek	1500–2000 NE	4000 NE
Obes felnőttek	3000–4000 NE	4000 NE
Terhes nők	1500–2000 NE	4000 NE

ciumürítő képessége alacsonyabb. A D-vitamin-pótlást követően ismételt 25(OH)D-vitamin-meghatározásra csak malabszorpció gyanúja estén van szükség. A D-vitamin-pótlást, ha szükséges, preventív D-vitamin-adással kell folytatni.

A D-vitamin-hiány megelőzése egészséges egyéneknél is indokolt. Magyarországon a D-vitamin-hiány szempontjából fokozott kockázatnak kitett egyéneknél egész évben javasolt a preventív célú D-vitamin-bevitel, egészséges emberekben csak a téli-kora tavaszi hónapokban. Prevenció céljából D₃-vitamin per os bevétele ajánlott, az adott életkorban szükséges mennyiségben (3. táblázat). Túlsúlyos egyéneknél a megelőzésben használt adag legalább az egyébként javasolt duplája.

Magyarországi étrend mellett a télen szükséges D-vitamin bevétele csak étrendváltással nem lehetséges. Az ételek D₃-vitammal történő dúsítása nem javasolható, a bevitt D-vitamin ellenőrizhetetlensége és a más országokban korábban előforduló, D-vitamin-mérgezéshez vezető ipari balesetek veszélye miatt. A D-vitamin-hiány megelőzéséhez szükséges D₃-vitamin-pótlást szájon át bevezethető, pontosan meghatározható mennyiségű D₃-vitamint tartalmazó készítményekkel kell megoldani.

A D-vitamin-hiány megelőzésének fontosságáról mielőbb országos ismeretterjesztő kampány szervezése, a megelőzésben felhasználható készítményekről minisztériumi, egészségbiztosítói döntés szükséges.



DiaSorin D-vitamin diagnosztikában



LIAISON[®] X



DiaSorin LIAISON[®] D-vitamin diagnosztika

- DiaSorin - 25 éves tapasztalat a D-vitamin tesztek fejlesztésében!
- A szakirodalomban alkalmazott DiaSorin tesztek aránya >65%!
- Az eddig forgalmazott LIAISON[®] 25-OH D-vitamin tesztek száma >150 millió!
- Havonta világszerte >4 millió D-vitamin meghatározás LIAISON[®] 25-OH D-vitamin módszerrel!

DiaSorin LIAISON[®] 25-OH D-vitamin

- legmegbízhatóbb és legérzékenyebb **25-OH D-vitamin teszt**
- legjobb korreláció LC-MS/MS mérésekkel
- legszélesebb mérésstartomány



Stratégiai partner a laboratóriumi diagnosztikában



www.laborexpert.hu

Irodalom

- [1] Moan, J., Porojnicu, A. C., Dahlback, A., et al.: Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 668–673.
- [2] Holick, M. F., Chen, T. C.: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 1080S–1086S.
- [3] Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., et al.: Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, 22 (Suppl. 2), V28–33.
- [4] Holick, M. F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 266–281.
- [5] Holick, M. F.: Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr. Rev.*, 2008, 66 (10 Suppl. 2), S182–194.
- [6] Lugtenburg, J., Havinga, E.: Studies on vitamin D and related compounds XX. The conformation of tachysterol; N. O. E. and 220 MHz N. M. R. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 28, 2391–2394.
- [7] Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L., et al.: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*, 1982, 319, 74–76.
- [8] Need, A. G., Morris, H. A., Horowitz M., et al.: Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, 58, 882–885.
- [9] Zajkas, G., Biro, L., Greiner, E., et al.: Dietary survey in Hungary, 2003–2004. Micronutrients: vitamins. [Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003–2004. Mikrotápanyagok: vitaminok.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1593–1600. [Hungarian]
- [10] Heaney, R. P.: Vitamin D endocrine physiology. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, 22 (Suppl 2), V25–27.
- [11] DeLuca, H. F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80 (6 Suppl), 1689S–1696S.
- [12] Tangpricha, V., Flanagan, J. N., Whitlatch, L. W., et al.: 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet*, 2001, 357, 1673–1674.
- [13] Somjen, D., Weisman, Y., Kohen F., et al.: 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*, 2005, 111, 1666–1671.
- [14] Eelen, G., Verlinden L., van Camp, M., et al.: The effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on the expression of DNA replication genes. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19, 133–146.
- [15] Ellison, T. I., Dowd, D. R., MacDonald, P. N.: Calmodulin-dependent kinase IV stimulates vitamin D receptor-mediated transcription. *Mol. Endocrinol.*, 2005, 19, 2309–2319.
- [16] Kim, S., Shevde, N. K., Pike, J. W.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNA-binding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.*, 2005, 20, 305–317.
- [17] Armas, L. A., Hollis, B. W., Heaney, R. P.: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 5387–5391.
- [18] Trang, H. M., Cole, D. E., Rubin, L. A.: Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 68, 854–858.
- [19] Cranney, A., Weiler, H. A., O'Donnell S.: Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88, 513S–519S.
- [20] Chandra, P., Binongo, J. N., Ziegler, T. R., et al.: Cholecalciferol (vitamin D₃) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr. Pract.*, 2008, 14, 10–17.
- [21] Feldman, D., Pike, J. W., Adams, J. S.: Vitamin D. 3rd ed. Academic Press, Amsterdam, Boston, 2011, 1042.
- [22] Nazarian, S., St Peter, J. V., Boston, R. C., et al.: Vitamin D₃ supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl. Res.*, 2011, 158, 276–281.
- [23] Barengolts, E.: Vitamin D role and use in prediabetes. *Endocr. Pract.*, 2010, 16, 476–485.
- [24] Brouwer, D. A., van Beek, J., Ferwerda, H., et al.: Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br. J. Nutr.*, 1998, 79, 527–532.
- [25] Montgomery, J. L., Parrish, F. C., Jr. Beitz, D. C., et al.: The use of vitamin D₃ to improve beef tenderness. *J. Anim. Sci.*, 2000, 78, 2615–2621.
- [26] Gomme, P. T., Bertolini, J.: Therapeutic potential of vitamin D-binding protein. *Trends Biotechnol.*, 2004, 22, 340–345.
- [27] Bouillon, R., Okamura, W. H., Norman, A. W.: Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 200–257.
- [28] Moestrup, S. K., Verroust, P. J.: Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu. Rev. Nutr.*, 2001, 21, 407–428.
- [29] Willnow, T. E., Nykjaer, A.: Cellular uptake of steroid carrier proteins – mechanisms and implications. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, 316, 93–102.
- [30] Norman, A. W.: From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88, 491S–499S.
- [31] Vieth, R.: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69, 842–856.
- [32] Pettifor, J. M., Bikle, D. D., Cavaleros, M., et al.: Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 511–513.
- [33] Amir, E., Simmons, C. E., Freedman, O. C., et al.: A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer*, 2010, 116, 284–291.
- [34] Blank, S., Scanlon, K. S., Sinks, T. H., et al.: An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am. J. Public Health*, 1995, 85, 656–659.
- [35] Vieth, R., Chan, P. C., MacFarlane, G. D.: Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 288–294.
- [36] Aloia, J. F., Patel, M., Dimaano, R., et al.: Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 1952–1958.
- [37] Hathcock, J. N., Shao, A., Vieth, R., et al.: Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, 6–18.
- [38] Burton, J. M., Kimball, S., Vieth, R., et al.: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D₃ and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74, 1852–1859.
- [39] Heaney, R. P., Davies, K. M., Chen, T. C., et al.: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 77, 204–210.
- [40] Kimball, S. M., Ursell, M. R., O'Connor, P., et al.: Safety of vitamin D₃ in adults with multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86, 645–651.
- [41] Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., et al.: Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York, 2011, p. 2084.
- [42] Vieth, R., Kimball, S., Hu, A., et al.: Randomized comparison of the effects of the vitamin D₃ adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr. J.*, 2004, 3, 8.
- [43] Sakai, Y., Kishimoto, J., Demay, M. B.: Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, 961–966.
- [44] Xie, Z., Komuves, L., Yu, Q. C., et al.: Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, 118, 11–16.

- [45] *Li, Y. C., Pirro, A. E., Amling, M., 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*, 9831–9835.
- [46] *Krafka, J.*: A simple treatment of psoriasis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1936, *21*, 1147–1148.
- [47] *Smith, E. L., Walworth, N. C., Holick, M. F.*: Effect of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J. Invest. Dermatol.*, 1986, *86*, 709–714.
- [48] *Hosomi, J., Hosoi, J., Abe, E., et al.*: Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*, 1983, *113*, 1950–1957.
- [49] *Gniadecki, R., Serup, J.*: Stimulation of epidermal proliferation in mice with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and receptor-active 20-EPI analogues of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, *49*, 621–624.
- [50] *Rigby, W. F.*: The immunobiology of vitamin D. *Immunol. Today*, 1988, *9*, 54–58.
- [51] *Perez, A., Chen, T. C., Turner, A., et al.*: Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1996, *134*, 238–246.
- [52] *Kragballe, K., Beck, H. I., Sogaard, H.*: Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br. J. Dermatol.*, 1988, *119*, 223–230.
- [53] *Van de Kerkhof, P. C., van Bokhoven, M., Zultak, M., et al.*: A double-blind study of topical 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1989, *120*, 661–664.
- [54] *Barker, J. N., Ashton, R. E., Marks, R., et al.*: Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br. J. Dermatol.*, 1999, *141*, 274–278.
- [55] *Durakovic, C., Malabanan, A., Holick, M. F.*: Rationale for use and clinical responsiveness of hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D₃ for the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *Br. J. Dermatol.*, 2001, *144*, 500–506.
- [56] *Miyachi, Y., Ohkawara, A., Ohkido, M., et al.*: Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur. J. Dermatol.*, 2002, *12*, 463–468.
- [57] *Van de Kerkhof, P. C., Berth-Jones, J., Griffiths, C. E., et al.*: Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2002, *146*, 414–422.
- [58] *Armstrong, B. K., Kricker, A.*: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2001, *63*, 8–18.
- [59] *Corona, R., Dogliotti, E., D'Errico, M., et al.*: Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch. Dermatol.*, 2001, *137*, 1162–1168.
- [60] *Green, A., Williams, G., Neale, R., et al.*: Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, *354*, 723–729.
- [61] *Tang, J. Y., Parimi, N., Wu, A., et al.*: Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control*, 2010, *21*, 387–391.
- [62] *Berwick, M., Armstrong, B. K., Ben-Porat, L., et al.*: Sun exposure and mortality from melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, *97*, 195–199.
- [63] *Nurnberg, B., Graber, S., Gartner, B., et al.*: Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.*, 2009, *29*, 3669–3674.
- [64] *Newton-Bishop, J. A., Beswick, S., Randerson-Moor, J., et al.*: Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, *27*, 5439–5444.
- [65] *Millen, A. E., Tucker, M. A., Hartge, P., et al.*: Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004, *13*, 1042–1051.
- [66] *Holick, M. F.*: Photobiology of vitamin D. In: *Vitamin D*. Second edition. Eds: Feldman, D., et al. Elsevier, Burlington, MA., 2005, Vol. I, 37–46.
- [67] *Terushkin, V., Bender, A., Psaty, E. L., et al.*: Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, *62* (6), 929.e1–9.
- [68] *Wolpowitz, D., Gilchrist, B. A.*: The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, *54*, 301–317.
- [69] *Bakos, J., Miko, P.*: Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary. [A nap ultraibolya sugárzásának D-vitamin termelő hatékonysága az év különböző hónapjaiban Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 2007, *148*, 319–325. [Hungarian]
- [70] *Yoshizawa, T., Handa, Y., Uematsu, Y., et al.*: Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat. Genet.*, 1997, *16*, 391–396.
- [71] *Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F., et al.*: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.*, 2005, *16*, 713–716.
- [72] *Adami, S., Isaia, G., Luisetto, G., et al.*: Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, *21*, 1565–1570.
- [73] *Sammons, J., Ahmed, N., El-Sheemy, M., et al.*: The role of BMP-6, IL-6, and BMP-4 in mesenchymal stem cell-dependent bone development: effects on osteoblastic differentiation induced by parathyroid hormone and vitamin D(3). *Stem Cells Dev.*, 2004, *13*, 273–280.
- [74] *Duque, G., Macoritto, M., Kremer, R.*: 1,25(OH)2D₃ inhibits bone marrow adipogenesis in senescence accelerated mice (SAM-P/6) by decreasing the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPARGgamma2). *Exp. Gerontol.*, 2004, *39*, 333–338.
- [75] *Gardiner, E. M., Baldock, P. A., Thomas, G. P., et al.*: Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J.*, 2000, *14*, 1908–1916.
- [76] *Cvengros, V.*: Vitamin D and rachitis. *Cesk. Pediatr.*, 1976, *31*, 638–640.
- [77] *Bischoff-Ferrari, H. A., Orav, E. J., 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*, 424–430.
- [78] *Cantorna, M. T.*: Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 2000, *223*, 230–233.
- [79] *Brown, S. J.*: The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann. Pharmacother.*, 2006, *40*, 1158–1161.
- [80] *Adorini, L.*: Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, *987*, 258–261.
- [81] *Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., et al.*: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, *62*, 60–65.
- [82] *Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., et al.*: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006, *296*, 2832–2838.
- [83] *Embry, A. F., Snowdon, L. R., Vieth, R.*: Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2000, *48*, 271–272.
- [84] *Cutolo, M.*: Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, *48*, 210–212.

- [85] *Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E.*: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2005, *289*, F8–28.
- [86] *Nguyen, T. M., Lieberherr, M., Fritsch, J., et al.*: The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations. *J. Biol. Chem.*, 2004, *279*, 7591–7597.
- [87] *Monkawa, T., Yoshida, T., Hayashi, M., et al.*: Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney International*, 2000, *58*, 559–568.
- [88] *Berer, A., Stockl, J., Majdic, O., et al.*: 1,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp. Hematol.*, 2000, *28*, 575–583.
- [89] *Griffin, M. D., Lutz, W. H., Phan, V. A., et al.*: Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, *270*, 701–708.
- [90] *Urry, Z., Xystrakis, E., Richards, D. F., et al.*: Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J. Clin. Invest.*, 2009, *119*, 387–398.
- [91] *Penna, G., Roncari, A., Amuchastegui, S., et al.*: Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*, 2005, *106*, 3490–3497.
- [92] *Barrat, F. J., Cua, D. J., Boonstra, A., et al.*: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J. Exp. Med.*, 2002, *195*, 603–616.
- [93] *Provvedini, D. M., Tsoukas, C. D., Defeo, L. J., et al.*: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J. Immunol.*, 1986, *136*, 2734–2740.
- [94] *Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., et al.*: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.*, 2007, *179*, 1634–1647.
- [95] *Helming, L., Bose, J., Ehrchen, J., et al.*: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*, 2005, *106*, 4351–4358.
- [96] *Van Etten, E., Branisteanu, D. D., Verstuyf, A., et al.*: Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation*, 2000, *69*, 1932–1942.
- [97] *Kankova, M., Luini, W., Pedrazzoni, M., et al.*: Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology*, 1991, *73*, 466–471.
- [98] *Bikle, D. D.*: What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007, *19*, 383–388.
- [99] *Ritterhouse, L. L., Crowe, S. R., Niewold, T. B., et al.*: Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, *70*, 1569–1574.
- [100] *Lemire, J. M., Archer, D. C.*: 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin. Invest.*, 1991, *87*, 1103–1107.
- [101] *Abe, J., Nakamura, K., Takita Y., et al.*: Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D3: 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 1990, *36*, 21–31.
- [102] *Vaisberg, M. W., Kaneno, R., Franco, M. F., et al.*: Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2000, *14*, 91–96.
- [103] *Tsuji, M., Fujii, K., Nakano, T., et al.*: 1 α -hydroxyvitamin D3 inhibits type II collagen-induced arthritis in rats. *FEBS Lett.*, 1994, *337*, 248–250.
- [104] *Cantorna, M. T., Hayes, C. E., DeLuca, H. F.*: 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J. Nutr.*, 1998, *128*, 68–72.
- [105] *Zold, E., Szodoray, P., Kappelmayer, J., et al.*: Impaired regulatory T-cell homeostasis due to vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 2010, *39*, 490–497.
- [106] *Zold, E., Szodoray, P., Nakken, B., et al.*: Alfa-calcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun. Rev.*, 2011, *10*, 155–162.
- [107] *Littorin, B., Blom, P., Scholin, A., et al.*: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 2006, *49*, 2847–2852.
- [108] *Chen, S., Glenn, D. J., Ni, W., et al.*: Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension*, 2008, *52*, 1106–1112.
- [109] *Sellés, J., Bellido, T., Boland, R.*: Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1994, *26*, p. 1593–1599.
- [110] *Szeto, F. L., Sun, J., Kong, J., et al.*: Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, *103*, 563–566.
- [111] *Zittermann, A.*: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006, *92*, 39–48.
- [112] *Rahman, A., Hershey, S., Ahmed, S., et al.*: Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, *103*, 416–419.
- [113] *Li, Y. Y., Feng, Y. Q., Kadokami, T., et al.*: Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, *97*, 12746–12751.
- [114] *Mancuso, P., Rahman, A., Hershey, S. D., et al.*: 1,25-dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2008, *51*, 559–564.
- [115] *Simpson, R. U., Hershey, S. H., Nibelink, K. A.*: Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, *103*, 521–524.
- [116] *Olgun, H., Ceviz, N., Ozkan, B.*: A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2003, *45*, 152–154.
- [117] *Carlton-Conway, D., Tulloh, R., Wood, L., et al.*: Vitamin D deficiency and cardiac failure in infancy. *J. R. Soc. Med.*, 2004, *97*, 238–239.
- [118] *Brunvand, L., Haga, P., Tangsrud, S. E., et al.*: Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr.*, 1995, *84*, 106–108.
- [119] *Maiya, S., Sullivan, I., Allgrove, J., et al.*: Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. [See comment.] *Heart*, 2008, *94*, 581–584.
- [120] *Kristal-Boneh, E., Froom, P., Harari, G., et al.*: Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*, 1997, *30*, 1289–1294.
- [121] *Scragg, R., Sowers, M., Bell, C.*: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.*, 2007, *20*, 713–719.
- [122] *Zhou, C., Lu, F., Cao, K., et al.*: Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin

- system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. [See comment.] *Kidney International*, 2008, 74, 170–179.
- [123] Kim, D. H., Sabour, S., Sagar, U. N., et al.: Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am. J. Cardiol.*, 2008, 102, 1540–1544.
- [124] Xiang, W., Kong, J., Chen, S., et al.: Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288, E125–132.
- [125] Park, C. W., Oh, Y. S., Shin, Y. S., et al.: Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 33, 73–81.
- [126] Wong, M. S., Delansorne, R., Man, R. Y., et al.: Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2008, 295, H289–296.
- [127] Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Koerfer, R.: Vitamin D and vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007, 18, 41–46.
- [128] Talmor, Y., Bernheim, J., Klein, O., et al.: Calcitriol blunts proatherosclerotic parameters through NFkappaB and p38 in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008, 38, 548–554.
- [129] Watson, K. E., Abrolat, M. L., Malone, L. L., et al.: Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*, 1997, 96, 1755–1760.
- [130] Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W., et al.: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 1174–1180.
- [131] Reis, J. P., von Muhlen, D., Miller, E. R. 3rd, et al.: Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 2009, 124, e371–379.
- [132] Johnson, M. D., Nader, N. S., Weaver, A. L., et al.: Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J. Pediatr.*, 2010, 156, 444–449.
- [133] Dahlquist, G., Mustonen, L.: Childhood onset diabetes – time trends and climatological factors. *Int. J. Epidemiol.*, 1994, 23, 1234–1241.
- [134] Molitchanova, E. V., Schreier, N., Lammi, N., et al.: Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet. Med.*, 2009, 26, 673–678.
- [135] Norman, A. W., Frankel, J. B., Heldt, A. M., et al.: Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*, 1980, 209, 823–825.
- [136] Giulietti, A., Gysemans, C., Stoffels, K., et al.: Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 2004, 47, 451–462.
- [137] Stene, L. C., Ulriksen, J., Magnus, P., et al.: Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 2000, 43, 1093–1098.
- [138] Stene, L. C., Joner, G.: Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type I diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 1128–1134.
- [139] Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*, 1999, 42, 51–54.
- [140] Hypponen, E., Laara, E., Reunanen, A., et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, 358, 1500–1503.
- [141] Wareham, N. J., Byrne, C. D., Carr, C., et al.: Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism*, 1997, 46, 1171–1177.
- [142] Feldman, D., Pike, J. W., Adams, J. S.: Vitamin D. 3rd ed., Academic Press, Amsterdam, Boston, 2011.
- [143] Parikh, S. J., Edelman, M., Uwaifo, G. I., et al.: The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 1196–1199.
- [144] Wortsman, J., Matsuoaka, L. Y., Chen, T. C., et al.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, 690–693.
- [145] Jorde, R., Sneve, M., Emaus, N., et al.: Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. *Eur. J. Nutr.*, 2010, 49, 401–407.
- [146] Arunabh, S., Pollack, S., Yeh, J., et al.: Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 157–161.
- [147] Narvaez, C. J., Matthews, D., Broun, E., et al.: Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology*, 2009, 150, 651–661.
- [148] Wong, K. E., Szeto, F. L., Zhang, W., et al.: Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009, 296, E820–828.
- [149] Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., et al.: Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.*, 2005, 29, 21–30.
- [150] Harms, L. R., Burne, T. H., Eyles, D. W., et al.: Vitamin D and the brain. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 25, 657–669.
- [151] McGrath, J. J., Eyles, D. W., Pedersen, C. B., et al.: Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010, 67, 889–894.
- [152] Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., et al.: Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2010, 67, 618–624.
- [153] Correale, J., Ysraelit, M. C., Gaitan, M. I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009, 132, 1146–1160.
- [154] Smolders, J., Hupperts, R., Barkhof, F., et al.: Efficacy of vitamin D(3) as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Neurol. Sci.*, 2011, 311, 44–49.
- [155] Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., et al.: Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.*, 2010, 170, 1135–1141.
- [156] Grant, W. B.: Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J. Alzheimers Dis.*, 2009, 17, 151–159.
- [157] Giovannucci, E.: The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*, 2005, 16, 83–95.
- [158] Smedby, K. E., Hjalgrim, H., Melbye, M., et al.: Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97, 199–209.
- [159] Lim, U., Freedman, D. M., Hollis, B. W., et al.: A prospective investigation of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lymphoid cancers. *Int. J. Cancer*, 2009, 124, 979–986.
- [160] Polesel, J., Talamini, R., Montella, M., et al.: Linoleic acid, vitamin D and other nutrient intakes in the risk of non-Hodgkin lymphoma: an Italian case-control study. *Ann. Oncol.*, 2006, 17, 713–718.
- [161] Smedby, K. E., Eloranta, S., Duvefelt, K., et al.: Vitamin D receptor genotypes, ultraviolet radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Epidemiol.*, 2011, 173, 48–54.
- [162] Shanafelt, T. D., Drake, M. T., Maurer, M. J., et al.: Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, 117, 1492–1498.

- [163] Drake, M. T., Maurer, M. J., Link, B. K., et al.: Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 4191–4198.
- [164] Ng, A. C., Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., et al.: Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am. J. Hematol.*, 2009, 84, 397–400.
- [165] Thomas, X., Chelghoum, Y., Fanari, N., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. *Hematology*, 2011, 16, 278–283.
- [166] Wei, M. Y., Garland, C. F., Gorham, E. D., et al.: Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17, 2958–2969.
- [167] Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ferrari, P., et al.: Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 2010, 340, b5500.
- [168] Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., et al.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, 1586–1591.
- [169] Gorham, E. D., Garland, C. F., Garland, F. C., et al.: Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 2007, 32, 210–216.
- [170] Vasbi, P. G., Trukova, K., Lammersfeld, C. A., et al.: Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr. J.*, 2010, 9, 60.
- [171] Chlebowski, R. T., Johnson, K. C., Kooperberg, C., et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, 1581–1591.
- [172] Lee, M. S., Huang, Y. C., Wahlqvist, M. L., et al.: Vitamin D decreases risk of breast cancer in premenopausal women of normal weight in subtropical Taiwan. *J. Epidemiol.*, 2011, 21, 87–94.
- [173] Welsh, J.: Vitamin D and prevention of breast cancer. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2007, 28, 1373–1382.
- [174] Lee, J. M., Smith, J. R., Philipp, B. L., et al.: Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2007, 46, 42–44.
- [175] Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Powers, R. W., et al.: High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J. Nutr.*, 2007, 137, 447–452.
- [176] Hollis, B. W.: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J. Nutr.*, 2005, 135, 317–322.
- [177] Mabomed, K., Gulmezoglu, A. M.: Vitamin D supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2, CD000228.
- [178] Hatun, S., Ozkan, B., Orbak, Z., et al.: Vitamin D deficiency in early infancy. *J. Nutr.*, 2005, 135, 279–282.
- [179] Ladhani, S., Srinivasan, L., Buchanan, C., et al.: Presentation of vitamin D deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 2004, 89, 781–784.
- [180] Wagner, C. L., Greer, F. R.: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122, 1142–1152.
- [181] Yorifuji, J., Yorifuji, T., Tachibana, K., et al.: Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 1784–1788.
- [182] Anatoliotaki, M., Tsilimigaki, A., Tsekoura, T., et al.: Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr.*, 2003, 92, 389–391.
- [183] Halhali, A., Tovar, A. R., Torres, N., et al.: Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 1828–1833.
- [184] Robinson, C. J., Wagner, C. L., Hollis, B. W., et al.: Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011, 204, e551–554.
- [185] Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., et al.: Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 3517–3522.
- [186] Merewood, A., Mehta, S. D., Chen, T. C., et al.: Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 940–945.
- [187] Hewison, M.: Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2010, 39, 365–379, table of contents.
- [188] Liu, P. T., Schenk, M., Walker, V. P., et al.: Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*, 2009, 4, e810.
- [189] Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., et al.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, 311, 1770–1773.
- [190] Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., et al.: Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.*, 2009, 182, 4289–4295.
- [191] Walker, V. P., Zhang, X., Rastegar, I., et al.: Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, 1835–1843.
- [192] Cui, X., McGrath, J. J., Burne, T. H., et al.: Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2007, 25, 227–232.
- [193] Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J., et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.*, 2003, 343, 139–143.
- [194] Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., et al.: Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*, 2003, 118, 641–653.
- [195] Sowers, M. R., Wallace, R. B., Hollis, B. W.: The relationship of 1,25-dihydroxyvitamin D and radial bone mass. *Bone Miner.*, 1990, 10, 139–148.
- [196] Gloth, F. M., 3rd, Gundberg, C. M., Hollis, B. W., et al.: Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*, 1995, 274, 1683–1686.
- [197] Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., et al.: Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J. Bone Miner. Res.*, 2011, 26, 2341–2357.
- [198] Obermer, E.: Vitamin-D requirements in pregnancy. *Br. Med. J.*, 1947, 2, 927.
- [199] Black, J. A., Carter, R. E.: Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. *Lancet*, 1963, 282, 745–749.
- [200] Hollis, B. W., Wagner, C. L.: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, 1752S–1758S.
- [201] Rojansky, N., Brzezinski, A., Schenker, J. G.: Seasonality in human reproduction: an update. *Hum. Reprod.*, 1992, 7, 735–745.
- [202] Parikh, G., Varadinova, M., Suwandhi, P., et al.: Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm. Metab. Res.*, 2010, 42, 754–757.
- [203] Yildizhan, R., Kuvrdoglu, M., Adali, E., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2009, 280, 559–563.
- [204] Selimoğlu, H., Duran, C., Kiyici, S., et al.: The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*, 2010, 33, 234–238.

- [205] *Kotsa, K., Yavropoulou, M. P., Anastasiou, O., et al.*: Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2009, *92*, 1053–1058.
- [206] *Wehr, E., Pieber, T. R., Obermayer-Pietsch, B.*: Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J. Endocrinol. Invest.*, 2011, *34*, 757–763.
- [207] *Specker, B. L., Valanis, B., Hertzberg, V., et al.*: Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J. Pediatr.*, 1985, *107*, 372–376.
- [208] *Specker, B. L., Tsang, R. C.*: Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breast-fed infants. *J. Pediatr.*, 1987, *110*, 744–747.
- [209] *Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., et al.*: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, *91*, 1255–1260.
- [210] *Zamora, S. A., Rizzoli, R., Belli, D. C., et al.*: Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, *84*, 4541–4544.
- [211] *Aksnes, L., Aaraskog, D.*: Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, *55*, 94–101.
- [212] *Maalouf, J., Nabulsi, M., Vieth, R., et al.*: Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, *93*, 2693–2701.
- [213] *Need, A. G., Morris, H. A., Horowitz, M., et al.*: Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, *58*, 882–885.
- [214] *Bhattoa, H. P., Bettembuk, P., Ganacharya, S., et al.*: Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos. Int.*, 2004, *15*, 447–451.
- [215] *Grant, W. B., Cross, H. S., Garland, C. F., et al.*: Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2009, *99*, 104–113.
- [216] *Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., et al.*: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, *96*, 1911–1930.