

A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai

Doktori értekezés

Dr. Takácsné dr. Szabó Boglárka

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Prof. Dr. Takács István egyetemi tanár, az MTA doktora

Prof. Dr. Lakatos Péter egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Tőke Judit, Ph.D, egyetemi adjunktus

Dr. Gomez Izabella, Ph.D, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Buzás Edit egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kiss Csaba, Ph.D., főorvos

Dr. Reismann Péter Ph.D, egyetemi docens

Budapest

2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
I. Bevezetés.....	9
I.1. A D-vitamin evolúciója	9
I.1.1. D-vitamin képződése, külső forrásai.....	10
I.1.2. D-vitamin aktiválódása, transzportja, lebomlása az emberi szervezetben	14
I.2. D-vitamin hatása az emberi szervezetben	16
I.2.1. Sejtszintű hatások	16
I.2.2. Szervrendszeri hatások.....	17
I.2.2.1. A szérum kalcium értékre és a csontvázrendszerre gyakorolt hatás	17
I.2.2.2. Immunrendszerre gyakorolt hatás	19
I.2.2.3. Szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatás	20
I.2.2.4. Szív és érrendszerre gyakorolt hatás	21
I.2.2.5. Tumorgenezisre gyakorolt hatás	23
I.2.2.6. Idegrendszerre gyakorolt hatás.....	24
I.3. D-vitamin-hiány	25
I.3.1. A D-vitamin-hiány meghatározása	25
I.3.2. D-vitamin-hiány okai	27
I.3.3. D-vitamin-hiány gyakorisága	28
I.3.4. D-vitamin-hiány következményei	29
I.3.4.1. D-vitamin-hiány csontvázrendszeri hatásai	29
I.3.4.2 D-vitamin-hiány immunrendszeri hatásai.....	31
I.3.4.3 D-vitamin-hiány szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatásai	32
I.3.4.4 D-vitamin-hiány szív és érrendszerre gyakorolt hatásai.....	33
I.3.4.5. D-vitamin-hiány hatása a malignus tumorok kialakulására és a tumoros betegségek klinikai lefolyására	36

I.3.4.6. D-vitamin-hiány idegrendszeri hatásai	39
I.3.4.7. D-vitamin-hiány hatása a halálozási kockázatra	40
I.3.5. D-vitamin-hiány kezelése.....	43
I.4. D-vitamin intoxikáció.....	44
II. Célkitűzések.....	46
II.1. A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának felmérése Magyarországon	46
II.2. A tél végi D-vitamin-hiányra ható tényezők vizsgálata.....	46
II.3. A D-vitamin-hiány hatása a különböző betegségek gyakoriságára és a laboratóriumi paraméterekre.....	46
II.4. Napi 1000 NE D ₃ -vitaminnak megfelelő D ₃ -vitamin napi, heti és havi adagolásának 25OHD szintre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	46
II.5. Nagy adagú D-vitamin terápia hatásossága és biztonságossága	47
III. Módszerek	48
III.1. A vizsgálat felépítése, a vizsgált populáció	48
III.1.1. A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat felépítése, az abban vizsgált populáció.....	48
III.1.2. A D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére tervezett vizsgálat felépítése, a vizsgált populáció	51
III.2. Labormérési módszerek	56
III.3. Statisztikai módszerek	58
III.3.1. A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat statisztikai módszerei.....	58
III.3.2. A D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére tervezett vizsgálat statisztikai módszerei	58
IV. Eredmények	60

IV.1 A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat eredményei.	60
IV.2. A vizsgálati csoportok jellemzői a dózis és az adagolás-gyakoriság függvényében változó D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérése során.....	71
IV.3. Napi 1000 NE D ₃ -vitaminnak megfelelő D ₃ -vitamin napi, heti és havi adagolásának 25OHD szintre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	76
IV.4. Napi 1000 NE D ₃ -vitaminnak megfelelő D ₃ -vitamin napi, heti és havi adagolásának és a nagy adagú D vitamin terápiának biztonságossága	85
V. Megbeszélés.....	90
V.1 A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának felmérése Magyarországon	90
V.2 A tél végi D-vitamin-hiányra ható tényezők vizsgálata.....	92
V.3 A D-vitamin-hiány hatása a különböző betegségek gyakoriságára és a laboratóriumi paraméterekre.....	94
V.4 A D-vitamin-pótlás hatékonysága a dózis és a pótlás gyakoriság függvényében	100
VI. Következtetések.....	104
VII. Összefoglalás.....	105
VIII. Irodalomjegyzék.....	106
IX. Saját publikációk jegyzéke	122
X. Köszönetnyilvánítás	125
Appendix.....	126

Rövidítések jegyzéke

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroxi-D ₃ -vitamin
25(OH)D ₃	25-hidroxi-D ₃ -vitamin
AE	adverse event (nemkívánatos esemény)
AGE	advanced glycation endproduct (glikált végtermék)
ALP	alkalikus phosphatase
ANOVA modell	egyszempontú varianciaanalízis
ANP	atriális natriuretikus faktor
APC	antigen presenting cell (antigén prezentáló sejt)
AT-II	angiotenzin II
b-25OHD	biológiailag elérhető 25-hidroxi-D-vitamin
BMD	bone mineral density (ásványi csontsűrűség)
BMI	body mass index- (testtömeg index)
BMP2	bone morphogenetic protein 2
BMP6	bone morphogenetic protein 6
BMU	basic multicellular unit- (a csont remodeling elemi
egysége)	
BRC	bone remodeling compartment - (csont átépülési tér)
Ca	kalcium
CaSR	kalcium-sensing receptor
cAMP	ciklikus adenzin monofoszfát
Cbfa1	core-binding factor alpha 1
CHF	chronic heart failure (krónikus szívelégtelenség)
CK	kreatin-kináz
CK-BB	creatine kinase brain type
CLCN7	chloride voltage-gated channel 7
CT-1	cardiotrophin-1
CYP2R1	vitamin D ₃ 25 hidroxiláz
CYP24A1	vitamin D ₃ 24 hidroxiláz
CYP27A1	szterol 27 hidroxiláz, citokróm P450 oxidáz
CYP27B1	vitamin D ₃ 1 α hidroxiláz
DBP	vitamin D binding protein- (D-vitamin-kötő fehérje)

DEXA	dual-energy x-ray absorptiometry- (kettősfoton abszorpciometria)
DKK1	dikkopf-releted protein 1
DM1	diabetes mellitus type 1 (1-es típusú diabetes mellitus)
DM2	diabetes mellitus type 2 (2-es típusú diabetes mellitus)
DNS	dezoxiribonukleinsav
DC	dendritikus sejt
ER β	estrogen receptor beta
ER α	estrogen receptor alpha
f-25OHD	szabad 25-hidroxi-D-vitamin
FGF23	fibroblast growth factor 23-fibroblast növekedési faktor 23
FRAX	fracture risk assessment tool - (törési kockázatbecslő algoritmus)
GAPDH	glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GDNF	glial cell line-derived neutrotrophic factor
GGT	gamma-glutamil transzferáz
GLM	generalizált lineáris modell
GLUT-1	glükóz transzporter 1
GOT	glutamát-oxálacetát aminotranszferáz
GPR177	G protein-coupled receptor 177
GPT	glutamát-piruvát-transzamináz
GWAS	genome wide association study - (teljes genom asszociációs vizsgálat)
hGH	human growth hormone- (növekedési hormon)
HIF1A	hypoxia inducible factor-1alpha
HPK	női hormonpótló kezelés
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1 (CD54) (intercelluláris adhézións molekula)
ICER	incremental cost effectiveness ratio
IFN γ	interferon gamma
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor 1
IL-1ra	interleukin 1 receptor antagonist

IL	interleukin
IOF	Institute of Medicine
LD	linkage disequilibrium (kapcsolódási egyensúly hiánya)
LDH	laktát dehidrogenáz
LDL	low density lipoprotein
LIF	leukémia inhibitor faktor
LPS	lipopolyszacharid
LRP1	low-density lipoprotein receptor-related protein 1
LRP5	low-density lipoprotein receptor-related protein 5
MAF	minor allél frekvencia
MAPK	mitogén aktivált protein kináz
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance- (ismert jelentőség nélküli monoklonális gammopathia)
MHC II	major histocompatibility complex class II (fő hisztokompatibilitási komplex)
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
MPR	medication possession ratio (gyógyszerkiváltási arány)
MR	mikroszatellita ismétlődés
mtsai.	munkatársai
Na	nátrium
NKT	natural killer T sejt
Nf- κ B	nukleáris faktor kappaB
NGF	neuronális növekedési faktor
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NOS	nitrogén monoxid szintetáz
NT3	neutrophin 3
ODM	osteodensitometria
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OPG	osteoprotegerin
OPPG	osteoporosis-pseudoglioma szindróma
OSM	oncostatin

P	foszfát
PBS	phosphate-buffered saline
PCR	polymerase chain reaction - (polimeráz-lánreakció)
PECAM-1	platelet-endothelial cell adhesion molecule-1
PI3K	phosphatidyl inositol3'-kináz
<i>PHEX</i>	foszfát reguláló neutrális endopeptidáz génje az X kromoszómán.
PTH	parathormon
RA	reumatoid arthritis
RARP1	NAD ⁺ ADP-ribosyltransferase 1 enzim
RAAS	renin-angiotensin-aldoszteron rendszer
<i>PPAR-γ</i>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PTH	parathyreoid hormon - (parathormon)
PTHrp	parathyroid hormone-related protein
QALY	quality-adjusted life years - (életminőséggel korrigált életévek)
RA	reumatoid arthritis
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
ROC	receiver operating characteristic
RUNX2	runt-related transcription factor 2
RXR	retinoid X receptor
S1P	shingosin-1-phosphate
SAE	serious adverse event (súlyos nemkívánatos esemény)
SD	standard deviáció
Sema3B	semaphorin3B
SERM	szelektív ösztrogénreceptor modulátorok
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SM	sclerosis multiplex
SNP	single nucleotide polymorphism-(egyponos polimorfizmus)
SOST	sclerostin

SP7	SP7 transzkripciós faktor (más néven osterix)
SPF	sun protection factor (fényvédő faktor)
t-25OHD	teljes 25-hidroxi-D-vitamin
T-score	a mért csontdenzitás csúcs-csonttömegtől való elérése szórásban kifejezve
TBC	tuberkulózis
TG	triglicerid
TGFβ	transforming growth factor béta
Th-1	T helper cell 1- (1-es típusú T limfocita)
Th-17	T helper cell 17- (17-es típusú T limfocita)
TLR	toll-like receptor
TNFα	tumor necrosis factor alpha
TRAP	tartarát rezisztens acidfoszfátáz
TRPV6	transient receptor potential cation channel subfamily V member 6
TSH	thyroid-stimulating hormone
UV	ultraviolett - ibolyán túli sugárzás
UV-A	ultraviolett A - ibolyán túli sugárzás A típusa
UV-B	ultraviolett B- ibolyán túli sugárzás B típusa
VCAM	vascular cell adhesion protein 1 (vaszkuláris adhéziós molekula 1), (CD106)
VDR	vitamin D receptor- (D-vitamin receptor)
VDRE	VDR response element
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLDL	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
VNTR	variable number tandem repeat (változó számú szakaszos ismétlődés)
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization- Egészségügyi Világszervezet
Wnt	Wingless-related integration site gene family
Wnt10b	Wingless-related integration site gene 10b

I. Bevezetés

I.1. A D-vitamin evolúciója

A D-vitamin a legősibb hormon előanyaga, ami már legalább 750 millió éve létezik a földön. Az Emilianii huxleyi nevű fitoplanktonban is jelen van, ami még ma is él, főleg a Sargasso tengerben, de 750 millió éves kőzetekben is megtalálható. Ebben a fitoplanktonban valószínűleg UV sugárzás káros hatása elleni védelem volt a D-vitamin elsődleges feladata. (1) A D-vitamin szerepe később fokozatosan megváltozott. A kalcium szegény környezethez való alkalmazkodást segítette elő, lehetővé téve az élőlényeknek, hogy elhagyják a biztos kalciumforrást jelentő óceánt. A kalcium anyagcsere szabályozása még mai is a D-vitamin és a belőle aktiválódó D-hormon egyik legfontosabb szerepe. (2) A kalcium anyagcsere szabályozó funkciója a növény és az állatvilágban is, szinte minden élőlényben jelen van.

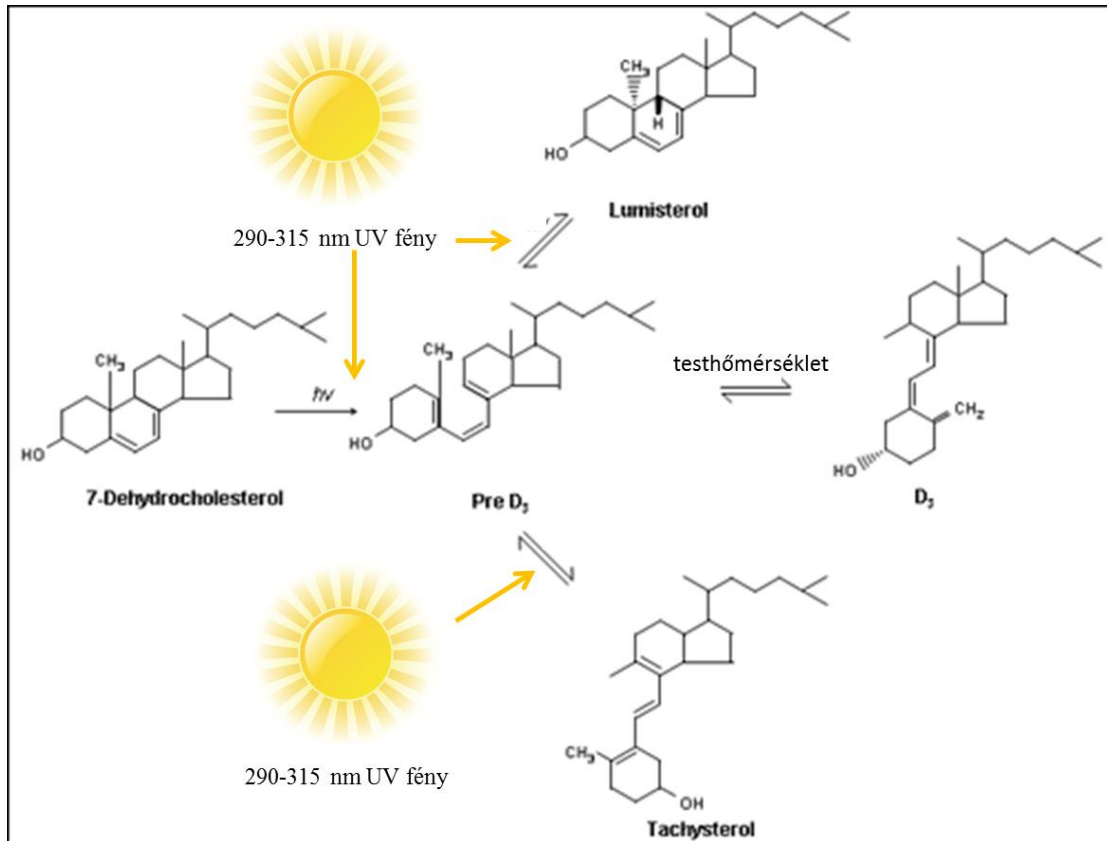
A növényekben általában ergokalciferol (D₂-vitamin) szabályozza a kalciumfüggő sejtfolyamatokat. Kolekalciferolt (D₃-vitamin) eddig csak egy Új-Zélandon honos fenyőfélében (*Dacrydium cupressinum*) és bizonyos burgonyafélék családjába tartozó fajoknál találtak. (3) Egy Dél-Amerikában honos növényben a *Solanum glaucophyllum*-ban a D₃-vitamin aktivált formában, D-hormonként (1,25(OH)₂D₃) van jelen, gyakran súlyos mérgezést okozva az azt fogyasztó állatokban. (4)

A kétélűek, hüllők, madarak és emlősök nagyrészenek D-vitamin termelése függ a napsugárzástól. A madarak, bár a tollal borított bőrrészekben nem tudnak D-vitamint előállítani, más testrészekben igen. A 7-dehydrocholesterol tartalom egyéb bőrterületeken, például lábakon, 10 x nagyobb, mint a tollal borított részekben. (5) A D-vitaminnak nagy szerepe van a tojáshéjképzésben. Az éjszakai életmódot folytató új-zélandi vegetáriánus kakapo papagáj (*Strigops habroptilus*) a szükséges D-vitamin mennyiséget a *Dacrydium* fenyőféle bogyóiból nyeri, melyet fészkeléskor és a fiókák táplálásakor kizárólagosan és nagy mennyiségben fogyaszt. (3) A szőrrel fedett emlősök többsége, köztük a kutyák és a macskák lényegében nem képesek D-vitamint szintetizálni, táplálékuk biztosítja számukra a megfelelő bevitelt. (6) Náluk az egyoldalú táplálás könnyen okozhat hiányt vagy akár mérgezést. (7) D-vitamin-hiányban kutyákban és macskákban is csontrendszeri eltérések jönnek létre.

Emberben a D-vitamin-hiány leglátványosabb tünete a csontok elváltozása. A gyermekkori csontlágylást, a rachitist Francis Glisson 1651-ben írta le. Az XIX századi iparosodás, a napsugárzás mennyiségének radikális csökkenése a környezetszennyezés miatt, a rachitis (angolkór) tömeges megjelenését okozta. 1912-ben Kazimierz Funk nevezte el D-vitaminnak a vegyületet, habár az emberben is jelenlévő kolekalciferol nem vitamin, semmilyen szempontból sem felel meg a vitaminok definíciójának. Az elnevezését annak köszönheti, hogy ebben a korban a szervezetben kimutatott új vegyületeket vitaminoknak nevezték el. Sir Edward Mellanby 1919-ben írta le, hogy a csukamájolaj hatékony a rachitis ellen. Hess és Unger 1921-ben fedezte fel, hogy angolkórban a napfényterápia hatásos.(8) A D-vitamin jelentőségét jól mutatja, hogy Adolf Windaus 1928-ban a D-vitamin szerkezeti leírásáért kapott Nobel díjat.

I.1.1. D-vitamin képződése, külső forrásai

Emberben a D-vitamin vagy a bőrben keletkezik napfény hatására, vagy külső forrásból kerül a vérkeringésbe. A bőrben UV-B sugárzás (290-315 nm) hatására a sejtmembránban elhelyezkedő 7-dehidrokoleszterolból D₃-previtamin képződik, ami gyorsan D₃-vitaminná alakul. (9) (1.ábra) Mindkét forma fotolabilis, túl hosszú expozíció hatására inaktív formák, tachysterol és lumisterol képződnek, így önmagában a napozással D-vitamin intoxikáció nem érhető el. (10)



1.ábra A D₃-vitamin képződése a bőrben

Az UV-B fény hatására a koleszterol B gyűrűje felnyílik, pre D₃-vitamint eredményezve. A preD₃ vitamin labilis és egy hőmérséklet indukálta lépésben gyorsan átalakul D₃-vitaminná. Ha a fényexpozíció folytatódik, inaktív formák (lumisterol és tachysterol) képződnek, melyek egy újabb fényhiányos periódusban képesek újra pre D₃ formává alakulni.

A D-vitamin képződését számos tényező befolyásolja. (2. ábra) A bőr színe, a kor, a fényvédő krémek, a ruházkodási és életviteli szokások mind hatással vannak rá. Alapvetően a fényexpozíció nagysága és nem az ideje határozza meg a bőrben termelt D-vitamin mennyiségét. Egy vizsgálatban 0,375-3 standard erythema dózissal (SED = 100 Jxm⁻²_{eff}) UV-B fényexpozíciót alkalmazva a szérumban D-vitamin-szint emelkedés csak a dózistól függött, de nem volt különbség, hogy az adott dózist egy vagy 20 perc alatt sugározták a bőrfelületre. (11) A bőr nagyobb pigmenttartalma kevesebb D₃-vitamin képződéssel jár. (12) Barna bőrű-fekete afrikaiak a bőrszín sötétségétől függően igen jelentős természetes fényvédelemmel rendelkeznek. A fehér bőrszínűekhez képest akár

5-10 x nagyobb UV-B expozícióra is szükségük lehet, ugyanannyi D-vitamin képzéséhez.

(13) Az idősebb korban a vékonyodó bőrrel párhuzamosan csökken a D-vitamin-szintetizáló képesség. (14) A mérsékelt égövi országokban, tavasztól ősziig a természetes napsugárzás elvileg elegendő a megfelelő D-vitamin ellátottság fenntartásához, ha valaki elegendő időt van napon és a sugárzás a bőrfelszín megfelelő felületét éri. A szükséges mennyiségű D-vitamin szintetizálásához a fedetlen bőrfelszín nagysága és a napon töltött idő mennyisége mellett, fontos az UV-B sugárzás erőssége is. (15) A reggeli és a délutáni órákban illetve a 35. szélességi foktól északra a téli időszakban a nap beesési szöge túl kicsi, ezért vastagabb ózonrétegen kell áthaladnia, ami az UV-B fény fotonjait megköti.

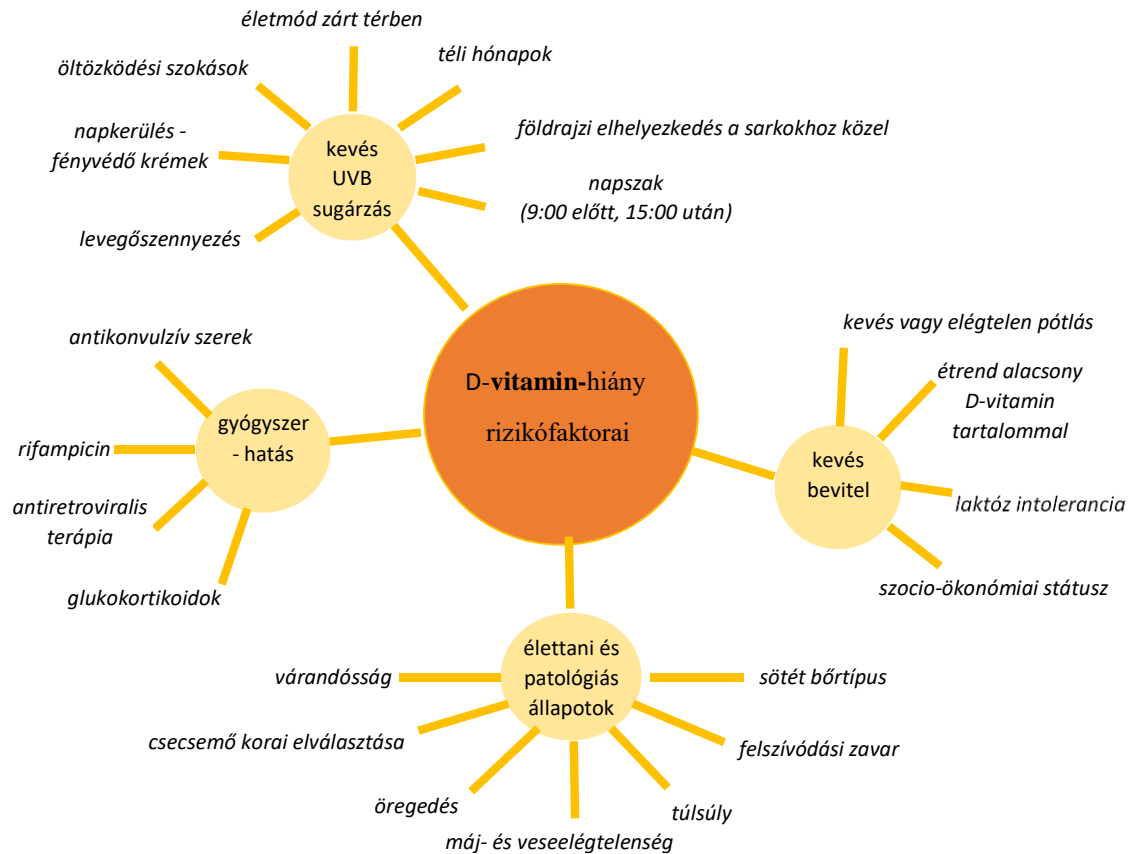
(16) Holick és mtsai. a 7-dehidrocholesterol fotokémiai átalakulását vizsgálták különböző szélességi körökön és különböző tengerszint feletti magasságokban. A 27. szélességi körön, 167m magasságban elhelyezkedő Agrában és az 1400m-en fekvő Katmanduban alig különbözött a létrejött D₃previtamin mennyisége, míg a további magasság növekedéssel meredek emelkedés volt tapasztalható. Az 5350 m-en elhelyezkedő Everest alaptáborban már 400 %-al volt több végtermék, mint Agrában. A Magyarországhoz hasonló szélességi körön fekvő Bostonban júniusban 8:00-10:00 és a 16:00-18:00 közötti időintervallumban mért preD₃-vitamin termelés a délinek kevesebb mint 20%-a volt. Egy júniusi és egy októberi napsütéses napon összehasonlítva a délben mért eredményeket, az októberi érték 80%-al volt kevesebb. Felhős napokon a D-vitamin-képzés kb. 20%-al csökken, ennél nagyobb csökkenés is lehetséges a levegőszennyezés miatt, mely szintén tartalmaz ózon, nitrogén oxid és más fotonokat megköti molekulákat (8) A bőr D-vitamin-termelő képessége óriási, nyáron fürdőruhában a bőr leégésével még nem járó napozás hatására (1 MED= a bőrszintől függően az a minimális sugárzás dózis, ami már észrevehető erythemát okoz a bőrfelületen.) 10 000- 20 000 NE D₃-vitamin képződhet. A Holick szabály szerint 25% MED, a testfelszín 25%-át érve 1000 NE D-vitamint produkál. (17) A 15-ös faktorú (SPF) fényvédő krémek az UV-B sugárzás 99%-át képesek kiszűrni. A fényvédő krémek a feltüntetett mértékű védelmet csak akkor nyújtják, ha azokat az ajánlott 2 mg/cm² mennyiségben alkalmazzák. Általában a 0,8-1 mg/cm² krémhasználat jellemző, ami még szignifikáns mennyiségű UV fényt engedhet át, így a D-vitamin-képzés folytatódhat akár 30 SPF faktorszámú krém mellett is. (18) A szoláriumok használata nem helyettesíti a napsugárzást, mert a szoláriumok főleg UV-A

sugárzást bocsátanak ki, legfeljebb 3 % UV-B sugárzás a megengedett a modern gépeknél.

Az üveg a plexiüveg és a műanyag hatásosan elnyeli az UV-B sugarakat, így ablakon keresztül vagy plexifal mögött D-vitamin-termelés nem várható. A ruházat textilszálain szintén nem hatolnak át a fotonok. (19, 20)

A legtöbb országban az étrend elenyésző mennyiségű D-vitamint tartalmaz. Az átlagos magyar étrend napi kb. 80 NE-et biztosít. (21) A friss vadlázac 600-1000 NE/100g, a tenyésztett lazac 100-250 NE/100g, a szardíniakonzerv 300 NE/100g, a tőkehal máj 400-1000 NE/100 g, a tej 40 NE/100 g, egy tojás 20 NE D₃-vitamint tartalmaz. (22) A növényekben elenyésző mennyiségű D₂-vitamin van. A gombák attól függően, hogy mennyi napfény érte őket a termesztés során akár 100 NE/100g D₂-vitamint tartalmazhatnak. A sötétben termesztett fajokban 10-20 NE/100g D₂-vitamin van csupán. Ha a gombát frissen vagy szárított formában besugarazzák UV-B sugárzással, szintén létrejön a fotokémiai reakció, átalakítva a pre D₂-vitamint ergoszterollá. A szárított és UV-B-vel besugárzott *Agaricus bisporus* szárazanyag-tartalomra vetítve 1600-4800 NE D₂-vitamin tartalmazhat grammonként. A D-vitamin-pótlás elterjedt formája az USA-ban az élesztőgombák besugárzásával előállított D₂-vitamin. (23)

A D₃-vitamin-pótlás előnyösebb a D₂-vitaminhoz képest. A készítmények stabilabbak, jobban felszívódnak. A vér 25(OH)D-vitamin-szintjét (25OHD) jobban emeli, erősebben kötődik a D-vitamin-kötő fehérjéhez (DBP), magasabb koncentrációt ér el a zsírszövetben. (24, 25) Fél éven keresztül alkalmazott napi 1000 NE D₃ és D₂-vitamin szérum 25OHD szintre kifejtett hatását hasonlították össze új-zélandi egészséges felnőtteken. A placebo csoporthoz képest alacsonyabb szérum 25OHD értékeket mértek a D₂-vitamint kapó csoportban, amit a D₂-vitamin által kiváltott gyorsabb metabolizmussal magyaráztak. (26) Krónikus vesebeteggekben is a D₃-vitamin 25OHD szintet emelő és a parathormon szintet csökkentő hatása kifejezettebb, mint a D₂-vitamin esetében. (27)



2. ábra A D-vitamin-hiány rizikófaktorai

A D-vitamin képződést és D-vitamin-hiányt számos külső és belső tényező befolyásolja.

I.1.2. D-vitamin aktiválódása, transzportja, lebomlása az emberi szervezetben

Az endogén D₃- vagy exogén úton szervezetbe került D₂- és D₃-vitamin (a továbbiakban D-vitamin) a vérkeringésbe kerülve 90%-ban egy α_2 globulinokhoz tartozó specifikus D-vitamin-kötő fehérjéhez és 10%-ban albuminhoz kapcsolódik. A DBP kapacitása óriási, sokszorosán meghaladja a fizioológias szükségleteket, még akut betegségekben sem csökken annyira a mennyisége, hogy ez befolyásolja a D-vitamin kötődését. (28) A D-vitamin a májba szállítódik, ahol a 25-ös pozícióban hidroxilálódik. Ezt a lépést egy mikroszomális (CYP2R1) és egy mitokondriális (CYP27A1) enzim is végezheti. Az enzimek hidroxilálási képessége nagy, sokszorosán fedezi a fizioológias szükségletet. A CYP2R1 affinitása a D-vitaminhoz nagy, D₃ és D₂ formát is képes a 25. szénatomon hidroxilálni. Az enzim génmutációból eredő csökkent működését eddig csak egy Nigériai törzsnél írtak, le, mely a rachitis 1B típusát eredményezte. (29) Azokban az egerekben,

amelyekben a CYP2R1 gént genetikai módszerekkel inaktiválták, a szérumban mért 25OHD szint a kontrollhoz képest 50%-al csökkent. Az 1,25(OH)₂D-vitamin szint ennek ellenére nem változott. (30) A CYP27A1 a 27. szénatomon történő hidroxilációval 27-hidroxycholesterolt eredményezve. a koleszterin epével történő kiválasztásában is fontos, (31) A D₃-vitamin szubsztrátja de a D₂-vitamin 25 hidroxilálását nem tudja elvégezni. A D₃-vitamin 25. szénatomon történő hidroxilálásában más citokróm enzimek szerepe is felmerült, de még kérdés, hogy fiziológias körülmények között mekkora lehet a valódi szerepük. (32) (33)

A 25. szénatom hidroxilálási zavara csak súlyos májbetegségben fordulhat elő. A létrejött 25(OH)D-vitamint a D-vitamin status felmérésére használunk.

A 25OHD még inaktív forma, receptor affinitása kevesebb, mint százada az aktív D-vitaminnak. A 25OHD-t az 1 α hidroxiláz (CYP27B1) aktiválja úgy, hogy újabb hidroxil csoportot helyez az első szénatomra. A vesében található 1 α hidroxiláz, az ott aktiválódó 1,25(OH)₂D-vitamin (D-hormon) felelős a szisztémás hatásokért, azaz a kalcium anyagcsere szabályozásáért is. Ez a lépés szorosan szabályozott, a szérum foszfát-, kalciumszint és az FGF23 (fibroblaszt növekedési faktor 23) által. (22) (34)

Emellett számos sejtben (bőr, emlő, placenta, szívizom, ér-, és vastagbél simaizom ill. immunsejtek) van CYP27B1, ami a D-vitamint aktiválni képes. A lokálisan képződő aktív D-vitamin döntően az adott szövet autokrin-parakrin szabályozásában vesz részt, aktiválódásában helyi faktorok például gyulladáscsökkentő citokinek vesznek részt. (35)

A szájon át bevitt D-vitamin a vékonybélben epesavak jelenlétében szívódik fel. Ezért máj és epebetegségek módosíthatják felszívódását. A szérumszintet befolyásolja az eloszlási térfogat is. Mivel a zsírszövetben raktározódik, ezért a túlsúly hatással van a teljes test D-vitamin tartalmára. A test különböző testtájain elhelyezkedő zsírszövetben eltérő koncentrációban van jelen. (36) A zsírsejtekben található lipid cseppecskékben fordul elő. (37) Radioaktív D₃-vitamint adva D-vitamin-hiányos patkányoknak, azok zsírszövetében 24 órán belül megjelent a jelölt forma. Hat hetes kezelés alatt a teljes mennyiség 80% jelent meg a zsírszövetben. A teljes mennyiség 50 %-a metabolizálatlan eredeti formában volt jelen, a többi észterek és egyéb metabolitok formájában. (38) Emberben szintén gyorsan akkumulálódik a zsírszövetben a plazma koncentráció függvényében, de onnan lassan ürül és fogyáskor sem „árasztja el a szervezetet”, (36) (39) a plazma D-vitamin szintje fogyókúra alatt nem emelkedik. (40)

Az aktív formát a 24 hidroxiláz enzim (CYP24A1) inaktíválja, majd több lépésben jön létre a kalcitroic sav, a végtermék, mely vízoldékony és az epével távozik a szervezetből.

(22) A CYP24A1 szerepét mutatja, hogy ritka funkcióvesztő mutációja idiopáthiás infantilis hypercalcaemiát okoz.(41)

A D-vitamin aktiválódása során létrejövő formáknak jelentősen különbözik a keringésben és a szervezetben mérhető féléletideje. (1. táblázat) A keringésben legtovább a 25OHD-vitamin van jelen. Mivel a D-vitamin lényegében gát nélkül átalakul 25OHD-vitaminná, ezt a formát mérjük a mindennapi gyakorlatban a D-vitamin ellátottság megítélésére.

1. táblázat D₃-vitamin metabolitok féléletideje (42)

	a keringésben	a szervezetben
D ₃ -vitamin	2 nap	2-3 hónap
25(OH)D ₃	2-3 hét	2-3 hónap
1,25(OH) ₂ D ₃	néhány óra	12 óra

I.2. D-vitamin hatása az emberi szervezetben

I.2.1. Sejtszintű hatások

Ugyanaz a D-vitamin-kötő receptor (VDR) található sejtmembrán caveolákban, a citosolban és a sejtmagban is. (43) Hatása lehet genomikus, ilyenkor a D-vitamin receptor (VDR)-D-vitamin komplex a sejtmagban úgynevezett retinoid X receptorral (RXR) heterodimert alkotva a DNS láncon található VDR response element (VDRE) promoter régiójához kapcsolódik mely hatásra a target gének átíródása fokozódik vagy gátlódik. Közben számos koaktivátor vagy korepresszor kapcsolódhat a komplexhez, befolyásolva az átíródás sebességét. Az emberi gének 3-5 %-ára van ily módon hatással. Ez lassú válasz, napok alatt alakul ki. (44) A VDR-D-vitamin komplex a citosolban és sejtmembránban képes különböző jelátviteli útvonalakat aktiválni ilyenkor a hatás gyors, percek-órákon belül kialakul. (45) A különböző sejttípusokon más-más hatásokat kiváltva. Az 1,25(OH)₂D-vitamin gyors feszültségfüggő Cl⁻ (CLC-3 Cl⁻), és L típusú Ca²⁺ csatorna nyitását képes előidézni osteoblastokban.(46) A Ca csatorna nyitás a pancreas β sejteiben inzulin szekréciót, az epehólyagban, a szívizomsejtben kontrakciót idéz elő, a belsejtekben a Ca bejuttatását segíti a véráramba.(34, 47-49) A sejt differenciációra

foszfatazokon (PP1c, PP2A) keresztül közvetlenül hat leukémia és colontumor sejteken antiproliferatív hatást kifejtve. (50) Ioncsatornák nyitására és Ras/MAPK szignáltranszdukciós út aktiválásához különböző szekunder hírvivő rendszereket használhat. Ilyenek a foszfolipáz C, a protein kináz C, phosphatidyl inositol3'-kináz (PI3K). Szintén gyors hatást közvetít egy VDR szerkezetétől eltérő membránban, sejtmagban és citoplazmában elhelyezkedő receptor az 1,25(OH)₂D₃-MARRS (Membrane-Associated Rapid Response steroid binding protein), mely chondrocytában, osteoblastban, és más sejtekben is közvetíthet nongenomikus hatásokat. (51) A genomikus és nem genomikus út között van kommunikáció másodlagos hírvivők segítségével. Ilyenek a cAMP (ciklikus inozitol monofoszfát), p53, Nf-κB, IκB, kalcium, ERK1/2. Így a D-vitamin képes lehet olyan gének átíródását is befolyásolni, amelyek promoter régiójában nincs VDRE. (52)

A VDR funkcióvesztő mutációja vagy egy olyan fehérje túlprodukciója, ami lefedi a VDRE kötőrészét- ezzel megakadályozva a VDR komplex kapcsolódását - a D-vitamin rezisztens rachitis 2A és 2B típusát eredményezi. A CYP27B1 funkcióvesztő mutációja a D-vitamin rezisztens rachitis 1A típusát okozza. (53) Az 1,25 (OH)₂D-vitamin saját termelését negatív feedback mechanizmussal gátolja. A PTH (parathormon) szintézisét és szekrécióját gátolja, növeli a CYP24A1 aktivitását, mellyel saját lebontását segíti elő.

I.2.2. Szervrendszeri hatások

I.2.2.1. A szérumban kalcium értékre és a csontvázrendszerre gyakorolt hatás

A vérben keringő 1,25(OH)₂D, vagyis a D-hormon egyik legfőbb szerepe a kalcium-anyagcsere szabályozása. A kalcium/foszfát anyagcsere szabályozásában szoros kölcsönhatásban van a PTH-val és az FGF23-al. A szérumban kalciumra gyakorolt hatás és a csontvázrendszeri hatás szorosan összefügg.

A D-vitamin három különböző módon képes a plazma kalcium szint emelésére:

1. Hatással van a bélből történő felszívódásra. Képes fokozni olyan fehérjék termelését, amelyek a kalcium bélből való aktív felszívását végzik. Ez döntően a TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) kalcium szelektív csatornán keresztül történik, mely az apikális membránban helyezkedik el. A kalcium ezután calbindin fehérjéhez kötődik és kalciumpumpán keresztül hagyja el a sejtet a basalis

oldalon. Ha a bélben a kalcium koncentráció nagy, akkor a kalcium nagy része paracelluláris úton kerül a keringésbe, mely D-vitamin által nem szabályozott. (54)

2. Szabályozza a vese distalis tubulusban a még vissza nem szívott kalcium reabszorpcióját, a PTH részvételével együtt fokozza azt, TRPV5 csatornán keresztül, mely az apicalis membránon keresztül felveszi a kalciumot, hogy az a basalis oldalon kalciumpumpa, vagy Na/Ca csere segítségével távozzon. A sejten belüli transport a bélhámsejthez hasonlóan itt is a calbindin fehérjéhez kötött. (54)

A calbindin fehérje akadályozza meg, hogy az intracelluláris kalcium koncentráció toxikussá váljon a sejt számára. Ha a calbindin kötőkapacitását a Ca^{2+} koncentráció meghaladja, a felesleg calmodulinhoz kapcsolódik, ami negatív visszacsatolást jelent mind a TRPV5, mind a TRPV6 számára. (55)

3. Befolyásolja a csontból történő kalcium felszabadulást. A plazma kalciumszintje normáltartományon belül marad akkor is, amikor a kísérleti állat kalciummentes diétán van. Ezt jórészt az magyarázza, hogy ha a táplálék kalciumtartalma kevés, a D-hormon RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappaB) termelésre stimulálja az oszteoblasztokat, mely az osteoclastogenezist aktiválva csontreszorpciót okoz. A csontból történő kalcium mobilizálásához PTH jelenléte is szükséges. (56)

A D-hormonnak a csontanyagcserére hatása alapvetően a kalcium ellátottság biztosításán keresztül érvényesül. Genetikailag VDR hiányossá tett egerekben az extrém kalcium tartalmú diéta kivédte a csonttünetek kialakulását. (57) Ugyanakkor a D-hormonnak közvetlen csonthatásai is ismertek. A D-vitamin-szint függvényében változik a napi kalcium szükséglet. A napi ajánlott kalcium bevitel csak normál D-vitamin-szint mellett elég. A 75 nmol/l (30 ng/ml) feletti értékeknél a kalcium felszívódás növekedésében plató alakul ki, vagyis az aktív transzport aránya már nem nő tovább jelentős mértékben. (58)

A közvetlen csontsejthatás főleg az osteoblastokon és az osteoclastokon keresztül érvényesül, emellett hypertrófiás chondrocytákon enchondralis csontosodást indító hatást is leírtak. (59) Az aktív D-vitamin növeli a RANKL mennyiségét, ezen keresztül fokozza az osteoclastok érését. Gátolja a kifejlett osteoblastok apoptosist, fokozza a Cbfa1 (core-binding factor α 1) és a BMP 2 és 6 (bone morphogenetic protein 2 és 6) átíródását (60). Gátolja az adipogenezist a PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) expresszióján és aktiválódásán keresztül fokozza az LRP5 (low-density lipoprotein

receptor-related protein 5) expresszióját. (61) Mindezen folyamatok összességében a csontképzés fokozódását eredményezik. (62)

I.2.2.2. Immunrendszerre gyakorolt hatás

A D-vitamin immunrendszer több sejtvonalára is hat. A T limfociták, a B limfociták és a makrofágok is rendelkeznek D-vitamin-receptorral és képesek 1-, 24- és 25- α -hidroxilálni. (63, 64) A CYP27B1 makrofágokban leginkább az IFN γ (interferon gamma), a dendritikus sejtekben a p38 MAPK (mitogén aktivált protein kináz) és az NF κ B dependens érés aktiválja.(65) A monocyta prekursorok dendritikus sejtekkéérésével párhuzamosan indukálódik a CYP27B1 enzim. Az aktivált D-vitamin autoktin/parakrin módon limitálja az APC (antigén prezentáló sejt) működését - kostimuláns molekulák gátlásával és IL-12 szekréció fokozásával - mintegy féket szolgáltatva a túlműködés ellen. (65) A proximalis renális tubulus sejtekben az aktív D-vitamin a CYP27B1 génexpressziójára a VDR expresszió csökkentése révén hat. (66) Éretlen monocitában, makrofágokban és keratinocytában ilyen negatív visszacsatolás nem volt tapasztalható. (65, 67, 68)

Ezt az enzimet, végterméke az 1,25(OH) $_2$ D-vitamin nem gátolja, nincs negatív visszacsatolás, mint a vesében található enzim esetén. Ez magyarázhatja a makrofág overexpresszió esetén tapasztalt átmeneti hypercalcaemiát. (65) A CYP24A1 indukálódik az aktív D-hormon mennyiségének növekedésével, de az indukció mértéke nagyban függ az adott sejt érettségétől és aktivációs állapotától. Nem differenciált monocitákban a CYP24A1 érzékenyebben reagál az aktivált makrofágokéhoz képest, ahol az IFN γ hatása érvényesül.(69)

Az antigén prezentáló sejtekkel ellentétben, melyek konstitutív módon jelenítik meg a VDR-t, a lymphocyták csak antigén specifikus aktiválódás vagy mitogénnel való stimulus hatására. (63) A D-vitamin központi immunmoduláló szerepet tölt be a szerzett és veleszületett immunitás összehangolásában regulálva a Th1 és Th2 limfocita sejtek által termelt citokineket. (70)

Az aktív D-vitamin több ponton gátolja a patológiás immunválaszt. A Th1 és Th17 limfocitákat 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, pro-inflammatoricus citokin termelését. (71, 72) Az aktív D-vitamin megakadályozza a DC sejteken az MHC II és a kostimulációs molekulák expresszióját, ezáltal az antigén prezentációt és a T sejtek aktiválását. (73) A myeloid DC-ek apoptózisát idézi elő. Közvetlenül is gátolja a T limfociták antigén specifikus stimulusokkal és mitogénekkal való aktivációját, proliferációját. (74) A D-vitamin gátolja a naiv T sejtek Th1 és Th17 irányba történő átalakulását, így csökkenti az IL-12, IL-6 citokin termelést, valamint a Th1 és a Th17 sejtek $INF\alpha$, $TNF\alpha$, IL-2, , IL-17, GM-CSF termelését és szekrécióját. (75) Az IL-6 termelés csökkentése révén gátolja a B sejteket is. A D-vitamin a B sejtekre hatva megakadályozza azok osztódását, a már proliferációs fázisban lévő B sejtek apoptózisát idézi elő, gátolja a plazmasejteké történő differenciálódást és az immunglobulin - de egyúttal az autoantitest- termelést is. A pro-inflammatoricus citokinek gátlása mellett serkenti a Th2 típusú, elsősorban anti-inflammatoricus jellegű citokineket, például az IL-4-et, az IL-5--öt, IL10-et, IL-13-at. Ezáltal egy Th1-Th2 shiftet eredményez és tolerogén hatást közvetít. (76)

Akár a Th1 mediált autoimmunitást akár a fertőzésekre adott immunválaszt vizsgálták, az aktív D-vitamin gátolta az IL 12 és $IFN\gamma$ produkciót.

Az aktív D-vitamin az adaptív immunválaszra gyakorolt szuppresszív, tolerogén hatásával ellentétben a veleszületett immunválaszra serkentő hatást gyakorol. (77-79) Fokozza a monocyták kemotaktikus aktivitását és fagocitáló kapacitását, fokozza az intracelluláris kórokozók előlését. Növeli a savas foszfatáz aktivitást és az ú.n. oxidatív burst-öt, továbbá az antimicrobás hatású peptidek, vírusmembrán diszrupciót is okozni képes defensinek és a mycobacterium tuberculosis elpusztításáról ismert cathelicidin termelését. (80)

I.2.2.3. Szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatás

Habár a D-vitamin és a szénhidrát anyagcsere közötti legfontosabb kapcsolat immunmechanizmusokon, az 1-es típusú diabetes mellitus kockázatának fokozódásán keresztül érvényesül, számos közvetlen hatás is ismert.

A D-hormon közvetlenül az intracelluláris kalciumbeáramlás szabályozásán keresztül a Langerhans szigetekben található β sejtekben fokozza az inzulinképzést és szekréciót, az inzulinhátás célszerveiben pedig fokozza az inzulínérzékenységet. (47)

Más vizsgálok eredményei alapján a glükózra adott inzulinválaszt fokozza, növeli a proinzulin-inzulin átalakulást, de a bazális inzulinkiválasztásra nincs hatással. (81, 82) Promonocytákban az aktivált D-vitamin az inzulinreceptor gén átírásának fokozásán keresztül növelte az inzulin receptorszámot és növelte a glükóz transzportot a GLUT-1-en (glükóz transzporter-) keresztül. (83)

A DM1 (1-es típusú diabetes mellitus) kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak a citokin indukált Fas mediált apoptózisnak. Egérben az 1,25(OH)₂D-vitamin kivédte a citokin indukált Fas expressziót a β sejtekben. (84)

I.2.2.4. Szív és érrendszerre gyakorolt hatás

A vesében aktiválódó D-hormon a kardiovaszkuláris rendszerre is a kalcium anyagcserén keresztül hat szérum kalcium/foszfát/PTH érték változtatásán keresztül. Azonban 1α hidroxiláció helyileg a szívizomban, a szívizmot körülvevő fibroblasztokban, az érendothel sejtekben, az erek simaizom sejtjeiben és az inzulintermelő β-sejtekben is létrejöhet, autokrin-parakrin hatást közvetítve. (35)

A D-vitamin hatással van az endothel funkciójára. Az atheroszklerózis kialakulását számos ponton akadályozza. A gyulladással választ segít fiziológias kereten belül tartani, annak több szereplőjére közvetlen hatással bír. Endothelsejt kultúrában TNFα indukálta ICAM-1 (intercelluláris adhézios molekula-1) és VCAM-1 (vaszkuláris adhézios fehérje) expressziót az aktivált D-vitamin megakadályozta. Ezen adhézios fehérjék jelen vannak a plakkokban és hozzájárulnak a helyi inflammatorikus környezet fenntartásához, a transendotheliális leukocytá migráció elősegítésével. (85) Véd az érfalat érő káros hatásokkal szemben, úgy hogy VDR expresszió növekedésével a megnövekedett D-vitamin-hatásra VEGF (vaszkuláris endothel növekedési faktor) termelődik, mely regenerációt segítő hatású mechanizmusokat indít be. (86) Sejtkultúrában a diabetesben és uraemiában nagy szerepet játszó érfali károsító ágens az advanced glycation endproducts (AGE) által indukált IL-6 emelkedést és NOS (nitrogén monoxid szintetáz) csökkenést az aktív D-vitamin kivédte. (87) Diabeteses betegekből származó makrofágokban az aktív D-vitamin gátolta a habos sejté váló átalakulásukat és a makrofág koleszterin felvételét. VDR receptor gátlásakor viszont gyors habossejté alakulást figyeltek meg az oxidált LDL (low density lipoprotein) hatására. (88) D-vitamin okozta Th1 és 17 limfociták gátlása az atheroszklerózis folyamatának gátlásában is

szerepet kap. Állatmodellben a D-hormon akadályozta az atheroszklerózis progressziót regulatorikus T sejtek és tolerogen dendritikus sejtek aktiválásával. (89) A D-vitamin érfali koleszterin lerakódás ellen védő hatással bírt sertésekben. (90)

A diabeteses állatmodellben a májban megfigyelhető lipid raktározódást és következményes fibrotikus átalakulást a D-vitamin képes volt mérsékelni, elsősorban a PPAR- α aktivitás változtatásával. (91) Ponda és mtsai. 100 000-nél több beteg adatait elemezve összefüggést találtak alacsony D-vitamin-szint és atherogen lipidprofil között. Ugyanakkor D-vitamin-hiány korrigálása után a lipidprofil pozitív irányú változását ugyanezen szerzők nem tapasztalták. (92)

Atherogén diétán tartott postmenopauzás majmokon D-vitamin-pótlás hatására növekvő D-vitamin-szint és a koronária atheroszklerózist jelző paraméterek fordított arányban változtak. (93)

A D-vitaminnak a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése szempontjából fontos egészséges érfal fenntartásán túl a szívizom funkciójának megőrzésében is szerepe van. A szívizomsejtekre és az azt körülvevő mátrix elemeire is közvetlen hatása van. A gyulladással citokinprofil gátlása itt is szerepet kap. Befolyással van a natriuretikus peptid elválasztására és a renin-angiotenzin rendszerre is.

Csirkeembrió szívizomsejt tenyészetben az aktivált D-vitamin gyorsan, dózisfüggő módon, a cAMP és G protein útvonalat is igénybe véve fokozza a kalciumbeáramlást a sejtbe, feszültségfüggő kalciumcsatornán keresztül. (49) Az aktív D-vitamin hatékonyan szívizom sejt kultúrában mind a kamrai, mind a pitvari endothelin indukált szívizomsejt hipertrofiát csökkentette, ill. kivédte az ANP (atriális natriuretikus peptid) növekedést. (94) HL-1 myocytáiban D-vitamin adása nem csak a sejt proliferáció mértékét, de a pitvari natriuretikus peptid (ANP) gén expresszióját is csökkentette. (95) Diabeteses patkánymodellben az aktív D-vitamin csökkentette a kórosan felszaporodott kardiális AGE hatását a szívizomban, csökkent a TNF α , angiotensin II 1 receptor és TGF β 1 szintet, mérsékelni tudta a diabeteses prokollagén 1 változást. (96) Diabeteses állatmodellben az aktív D-vitamin kezelés javította a szív funkcionális paramétereit, csökkentette a fibrózist a hipertrofia mértékét és ANP szintet. Ezzel egyidőben a diabeteses kardiomiopátiában patogén szereppel bíró PARP1 (NAD⁺ADP-ribosiltranszferáz) szintje is csökkent. (97)

A szisztémás RAAS aktiváció következtében létrejött hipertónia kardiovaszkuláris rizikófaktor. Emellett az ischemia vagy nyomásterhelés növekedés okozta helyi

angiotenzin II felszabadulás a szívizomhipertrófiát is rontja. Egérben kalciumtól függetlenül gátolta a D-vitamin a renin-angiotensin-aldoszteron rendszert (RAAS). (98)

I.2.2.5. Tumorgenezisre gyakorolt hatás

A D-vitamin a tumor keletkezését és terjedését több módon is gátolja:

1. Az aktivált D-vitamin az egyik legfontosabb sejtproliferációra és differenciációra ható hormon. Az 1,25(OH)₂D-vitamin növeli a cyclin-cyclin dependens kináz komplex inhibitorainak szintjét (p21, p27 fehérjék), csökkenti aktivátorait, így tartva G 1/S fázisban a sejteket. (99)
2. A malignus sejtekben PARP hasításán és megnövelt bax/bcl-2 arány növelésén keresztül apoptózist indukál. (100)
3. Az angioneogenesiszt az angiogenezist indukáló faktor csökkentésével akadályozza.(101) (102)
4. A tumorsejt mobilitását és így az inváziót gátolja. Csökkenti a TGFβ indukált migrációt, és gátolja a tumorsejtek áttétképzésében szerepet játszó metalloproteináz enzimeket (MMP-2, MMP-9). (103)
5. Gátolja olyan proliferációt elősegítő szignálmolekulák hatását mint a P-MAPK, P-AKT, AKT, (MEKK)-1. (100)
6. Indukálja a p53 homológ p73 fehérjét.(104)
7. Tumor asszociált növekedési faktorok expresszióját modulálja. (105)
8. Emlőtumorban csökkenti az ösztrogénreceptor (ESR1) mennyiségét, ezáltal a tumorsejt érzéketlenebbé válik az ösztrogén stimuláló hatására. (106) Az emlőtumor sejtekben és az őket körülvevő zsírsejtekben képződő ösztrogén mennyiségét csökkenti a CYP19 aromatáz expressziójának gátlásával. (107)
9. Gátolja a tumorprogresszióban szerepet játszó gyulladós folyamatokat. Csökkenti a COX-2 mRNS és fehérje expresszióját, 15-PGDH mRNS szint növelésén keresztül csökkenti a prosztaglandinok aktivitását emlőtumorban.(108) Prostatarák sejtvonalakban csökkentette az IL-1β, IL-6, IL-17, NF-κB gyulladós citokinek szintjét. (109)

Ugyanakkor a számos olyan tumorra jellemző D-vitamin anyagcsere változás is ismert, ami a tumorsejtek túlélését, szaporodását segíti elő a D-vitamin anyagcsere helyi változtatásán keresztül. Például colon tumorban a CYP24A1 aktivitása több mint

ezerszeresére nő, így hatástalanítva a tumor sejtekhez jutó D-vitamint. (110) Agresszívabb viselkedésű pajzsmirigy tumorokban ugyancsak a CYP24A1 nagyobb aktivitását figyelték meg. (111)

I.2.2.6. Idegrendszerre gyakorolt hatás

Az ideg és glia sejtek expresszálnak D-vitamin receptort, és a D-vitamin anyagcsere enzimeit is. (112) Nemcsak a CYP27B1 és CYP24A1, de a hidroxilálás első lépéséért felelős 25-hydroxiláz is megtalálható a hippocampusban és a cerebrális kortexben (113). A D-vitamin szerepét idegi differenciációban, neuronprotekcióban és neuroimmunológiai hatásokban is kimutatták.

Amióta először leírták, hogy a neuronális növekedési faktor (NGF) szintézisét az aktív D-vitamin szabályozni képes (114), számos vizsgálat igazolt különböző neutrophinok befolyásolásán keresztül számos idegrendszerben jelenlevő sejtre kifejtett D-vitamin-hatást. Fokozza az NGF (115), a neutrophin 3 (NT3) (116) és a GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) (117) hatását, míg az NT4-et (neutrophin 4) csökkenti (116). A neutrophin profil befolyásolásával neuroprotektív hatást fejt ki. Ezen felül gátolja az indukálható nitrogén monoxid szintetáz (iNOS), mely enzimnek számos kórfolyamatban, például az agyi ischaemia, az Alzheimer kór, a Parkinson kór, a sclerosis multiplex (SM) és experimentális autoimmun encephalitis (EAE) kialakulásában tulajdonítanak szerepet. (118) A D-vitamin neuronokat védő hatását bizonyítja számos állatkísérlet, melyekben különböző károsító anyagokat használva mérsékelni tudta ezek hatását. Csökkentette egérben a magas zsírtartalmú diéta által okozott enterális neurondegenerációt (119) és patkányban a phentylenetrazol ill. kainsav okozta hippocampalis apoptózist. (120)

Az idegi differenciációban betöltött szerepére utal, hogy embrionális hippocampalis sejt kultúrában a D-vitamin csökkentette az osztódó sejtek arányát, növelte a sejt méretet és emelte az NGF mennyiségét, a differenciáció irányába mozdítva a sejt kultúrát. (115)

Az antioxidáns γ -glutamyl transzpeptidáz (GGT) aktivitását növeli pericytáknak és asztrocitáknak, csökkentve ezzel a szabad gyökök károsító hatását. (121)

Nem csak az immunsejtek által termelt citokineket befolyásolja, de a gliasejtek által termelt citokinprofil is megváltoztatja. Glioma sejt vonalban indukálta az M-CSF (makrofág kolónia stimuláló faktor) és LIF (leukémia inhibitor faktor) géneket. (122)

I.3. D-vitamin-hiány

I.3.1. A D-vitamin-hiány meghatározása

A D-vitamin-hiány meghatározása rendkívül nehéz, sok vitára ad okot.

Ha a normál értéket úgy határoznák meg, hogy olyan embercsoport átlag értékeit vennék alapul, akiknél a napsugárzás mennyisége nem korlátozott és annak hatását nem befolyásolják civilizációs tényezők (ruházat, lakás, munkahelyen tartózkodás), akkor a D-vitamin (25OHD) normál értéke olyan nagy lenne, hogy azt a magyar népességből szinte senki nem érné el. Luxwolda és mtsai. a civilizációtól távol, a napfényben nem szűkölködő Kelet Afrikában öt különböző természetközeli törzs D-vitamin szintjét mérte meg. A felnőtt populációnak átlag 115 nmol/l (46 ng/ml), míg a terhes nőknek 148 nmol/l (59 ng/ml) 25(OH)D-vitamin-szintet mértek. Az újszülött 25(OH)D-vitamin-szintje az anyai szint 65%-a volt. A hagyományosan sok halat fogyasztó törzs értékei nem különböztek szignifikánsan azokétól, akik étrendjében a halak nem szerepelnek, vagyis ezeket az értékeket valószínűleg nem étrendi tényezők határozták meg. (123) A napjainkban használatos normálértékek kialakulását egészen más logika vezette. Nem az ideális értékhez, hanem a betegségek megjelenéséhez kötötték a normál értékeket. Kezdetben az alsó határérték 25 nmol/l (10 ng/ml) volt, amely alatt rachitis vagy osteomalácia idővel biztosan kialakul. Később a kalcium anyagcsere mérhető paramétereire is kötötték a normál értéket. 50 nmol/l (20 ng/ml) alatti értékeknél már a szérum kalcium és foszfát értéke is csökkenhet. Ezen felismert összefüggés alapján 1998-ban megemelték 50 nmol-ra (20 ng/ml) a javasolt alsó határértéket. (124) Az 1970-es évek óta ismert, hogy a PTH elválasztás 75 nmol/l (30 ng/ml) 25(OH)D-vitamin-szint alatt a csökkenéssel arányosan nő, de a kalcium szint még a normál tartományban marad. (125) Ennek a sokszor igazolt kórélettani összefüggésnek az alapján – 75 nmol/l érték alatt szekunder hyperparathyreosis irányú változások indulnak meg – alakult ki az az álláspont, hogy a szükséges D-vitamin ellátottságot ez az érték tükrözi. (126)

A betegség megjelenését alapul vevő normálérték meghatározás körüli vitákat jól magyarázza az a vizsgálat, amiben az átlag, német (hamburgi), ismerten nem csontbeteg népességben az osteomalácia gyakoriságát mérték fel kadáverekben. Az osteomaláciát több mint 95 %-ban 50 nmol/l alatti értéknél találták, de egy esetben sem fordult elő 75 nmol/l feletti érték mellett. (127) Vagyis, ha úgy határozzuk meg a normál értéket, hogy az a népesség döntő hányadában kizárja a betegség megjelenését, akkor az 50 nmol/l-t

elfogadó tábornak van igaza, ha úgy határozzuk meg, hogy senkinek ne legyen a normál tartományba tartozó érték mellett D-vitaminnal kapcsolatba hozható betegsége, akkor a 75 nmol/l-t kell normál értéknek tekinteni. Ebben a vitában csak a csont szövettani vizsgálata lehet a segítségünkre, mert a betegség (rachitis) első klinikai tünete a fokozott csonttörékenység, ami ebben az esetben nem jelent objektíven mérhető paramétert.

Eszerint a logika szerint a D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozható betegségek számának mérhető emelkedését tekintve a normál tartomány határának, 50 nmol/l határozta azt meg az Institute of Medicine (IOM). (128) Míg az amerikai Endokrine Society, az International Osteoporosis Foundation (IOF) és a Magyarországi D-vitamin Konszenzus 75 nmol/l-nél javasolta meghúzni a normál érték alsó határát. (126) (129) Jelenleg Magyarországon a 75 nmol/l feletti 25OHD tekinthető normál értéknek.

Az még kevésbé egyértelmű, hogy az extrasceletális hatások szempontjából mit tekinthetünk normál értéknek. A vese egy speciális fehérje, a megalin segítségével még alacsony 25OHD szint mellett is sokáig biztosítani tudja a szükséges $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ koncentrációt, így a kívánatos kalcium szintet. Ez a mechanizmus a nem vesében történő 1α -hidroxiláció esetében azonban nem működik. Ezért már normál tartományban lévő kalcium érték mellett is kialakulhatnak a D-vitamin-hiány nem csontvázrendszeri tünetei. (130) Például colon tumorra való hajlam mérséklésében a 75 nmol/l-t meghaladó tartomány is hozhat további előnyt. Holt és mtsai. humán biopsziás mintákban vizsgálta a colon tumor kialakulási valószínűségét jelző paramétereket. Mind az un. crypta labelling index (LI), mind az un. proliferatív compartment (ϕ h) nagysága kisebb volt magasabb D-vitamin- szint mellett, a 30-150 nmol/l (12-60 ng/ml) 25(OH)D-vitamin tartományban. Ezért valószínűleg a helyben aktiválódott D-vitamin a felelős, mivel a szisztémás $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szint ezen proliferatív paraméterekre nem volt hatással. (131)

A sclerosis multiplex (SM) hatékony prevenciójához Munger és mtsai. 90-100 nmol/l 25OHD szint elérését javasolják, különösen 20 éves kor előtt. Megállapításukat nagy esetszámú kontrollált prospektív vizsgálatukra alapozták, mely során több mint hétmillió amerikai katona vérmintáját elemezték. Az összesen talált 315 definitív SM beteghez minden esetben két-két egészséges kontrollt illesztettek ebből a populációból. A kaukázusi rasszban, nemtől függetlenül a 100 nmol/l (40 ng/ml) feletti D-vitamin szinttel rendelkezők 51%-al kisebb valószínűséggel betegedtek meg SM-ben, mint akik D-

vitamin szintje a 75 nmol/l (30 ng/ml)-t nem érte el. A 20 év alatti korcsoportban ez az összefüggés még erősebben jelentkezett. A 75-100 nmol/l közötti D-vitamin értékkel szignifikáns mértékű kockázatsökkenés nem jelentkezett a 75 nmol/l alatti szinttel rendelkezőkhöz képest. (132)

Annak meghatározásához, hogy az extrasceletális hatások szempontjából mit tekinthetünk normál értéknek, további vizsgálatok szükségesek.

Napjainkban, a nemzetközi irodalomban az 50-75 nmol/l (20-30 ng/ml) közötti értékeket elégtelen D-vitamin-szintnek (insufficiency), 50 nmol/l (20 ng/ml) alattiakat definitív D-vitamin-hiánynak (deficiency) nevezik.

A D-vitaminnak fontos szerepe van a kalcium és foszforháztartásban, de a D-vitamin-hiány következtében nem biztos, hogy a szérum kalcium-, és foszforszint kilép a normáltartományból, hiszen az emelkedő parathormon szint kompenzálja az ioneltérést. 32 ng/ml 25OHD szérumszint alatt, haladva a nagyobb hiányt mutató értékek felé egyre valószínűbb a szekunder hyperparathyreosis létrejötte, annak számos kedvezőtlen hatásával együtt.

I.3.2. D-vitamin-hiány okai

A D-vitamin-hiány civilizációs betegség, mely az egész világon rendkívül gyakorivá vált a napot kerülő életmód elterjedésével. A modern életforma mellett a szabadban, napsütésben, fedetlen bőrfelülettel töltött órák száma jelentősen lecsökkent.

Ahogy a napsugár beesési szögének változásával nő a földfelszínig megtett út a légkörben, úgy csökken az UVB sugárzás mennyisége. Ezért a 35. szélességi foktól északra október közepétől márciusig nem elegendő a napsütés UVB tartalma a szükséges D-vitamin-képzésre. A nyáron és kora ősszel termelt és raktározott D-vitamin a 2-3 hónapos biológiai felezési ideje miatt nem tart ki a tél végéig. Ez az oka a D-vitamin-szint évszaki ingadozásának. (17)

Az évnek abban az időszakában is, amikor az UVB sugárzás jelen van, több tényező befolyásolja a D-vitamin-termelést. Reggel (09:00 előtt) és a késő délutáni (15:00) órákban legtöbbször nem elegendő az UVB sugárzás erőssége. A nyolcasnál nagyobb faktorszámmal rendelkező naptejek jelentősen akadályozzák a D-vitamin-képzést, (17, 18) csakúgy, mint a sötétebb bőr magasabb melanin tartalma. Egy Fitzpatrick skálán VI-os bőrtípussal rendelkező egyénnek egy II-es bőrtípussal szemben ötször hosszabb ideig

tartó napsugárzásra van szüksége ugyanolyan mennyiségű D-vitamin képzéséhez. (13) A hiány gyakoriságának növekedését részben a népesség testsúlyának növekedése magyarázza. A D-vitamin zsírszövetben is megjelenik, ezért nagyobb mennyiségű zsírszövet esetén ugyanaz a mennyiségű vitamin nagyobb térben oszlik el és szérumszintje már elégtelen lehet. (14)

Nagyon kevés ételféle tartalmaz jelentős mennyiségű D-vitamint, ezért kevés olyan ország van, ahol az étrend jelentős mértékben hozzá tud járulni a népesség D-vitamin ellátottságához. Csak a föld legészakibb államainak lakói fogyasztanak nagyobb mennyiségben magas D-vitamin tartalmú ételeket (lazac, olajos hal, halmáj, főka-, bálnazsír és jegesmedve máj). (20) Bár a tej D-vitamin tartalma nem magas, rendszeres fogyasztása nem elhanyagolható a D-vitamin ellátottság szempontjából. Egy mendeli randomizációs vizsgálatban a laktóztoleranciát okozó gén jelenléte mellett az elégtelen D-vitamin ellátottságra kétszer nagyobb az esély. (133)

I.3.3. D-vitamin-hiány gyakorisága

A D-vitamin-hiány az egész világon több milliárd embert érint. A sarkvidékekhez közeli államokban a régi normálérték (50 nmol/l) mellett 40-60%, az új érték (75nmol/l) mellett 70-90%, az egyenlítőhöz közeli országokban az öltözködési és életmódbeli különbségektől függően 30-60%, az új érték mellett 50-80% a D-vitamin-hiány gyakorisága. Sötétbőrű bevándorlók északon, terhes nők, veseelégtelenek, idősek, napfénykerülő életmódot folytató vagy túlsúlyos egyének különösen fokozott kockázatnak vannak kitéve D-vitamin-hiány szempontjából. Kínában, Indiában, a Közel-Keleten, Közép- és Dél Amerikában a várandós nők általában nem szednek terhességük alatt semmilyen vitamint. Ezen országok nagy részében a várandósak D-vitamin-hiánya megközelíti a 100 %-ot. (134) 2000-ben Norvégiában a pakisztáni bevándorlók és a fehérbőrű őslakosok D-vitamin-szintjének összehasonlítása jelentős különbséget igazolt. Az átlagos D-vitamin-szint a norvégoknál 74,75 nmol/l (29,9 ng/ml), míg a pakisztániaknál ennek harmada, 25 nmol/l (10 ng/ml) volt. (135) Az USA-ban az 1-6 éves korosztály 50 %-a, míg a 6-11 éves korosztály 70 %-a D-vitamin-hiányos annak ellenére, hogy az gyümölcslevek és a tej egy része D-vitaminnal dúsított. Ugyanebben a vizsgálatban a 7-21 éves korcsoportba tartozó feketebőrű gyerekek közel 100 %-ának volt 75 nmol/l (30 ng/ml) alatt a D-vitamin-szintje. (136) A mérsékelt égövben, így nálunk is,

a D-vitamin ellátottság szoros összefüggést mutat az évszakok változásával. A nyáron és ősszel mérhető 50 % körüli gyakoriság a téli-tavaszi időszakra 70 % fölé emelkedik. (17) A kérdés lényeges volta ellenére, nem volt olyan vizsgálat, ami egy ország népességére reprezentatív módon vizsgálta volna, hogy mennyi a D-vitamin-szint az UVB sugárzás mentes időszak legvégén.

I.3.4. D-vitamin-hiány következményei

I.3.4.1. D-vitamin-hiány csontvázrendszeri hatásai

A D-vitamin-hiány csontvázrendszeri hatása részben közvetlenül a csontsejteken, részben a kalcium anyagcserén keresztül érvényesül. Úgy tűnik, hogy a kalcium anyagcserére gyakorolt hatás a meghatározóbb. D-vitamin-receptor hiányos egerekben nagy kalcium tartalmú diétával meg lehetett szüntetni a hypocalcaemiát és az osteomaláciát is. (57) Emberben a D-vitamin-hiány jóval a szérum kalcium és foszfát érték kóros csökkenése előtt PTH emelkedést, szekunder hyperparathyreosist okoz. Emellett az osteomalácia is jóval korábban megjelenik, mint azt a nyilvánvaló klinikai tünetekből valószínűsíteni lehetne. A szöveti szinten bizonyítható osteomalácia ugyan csontdeformációt és jelentős csontdenzitás csökkenést nem okoz, de a súlyosan romló csontminőség miatt kifejezetten fokozza a csontok törékenységét. (127) (137) A klinikai kép függ a hiány mértékétől, fennállásának idejétől és az életkortól.

A rachitis a csontszövet és a növekedési porcban zajló endochondralis csontképződés mineralizációjának zavarával jár együtt. Így a csontok alakja, mérete változik, mely alacsony termethez és deformált csontokhoz vezet. A jellemző kép szélsőséges D-vitamin-hiányban (<25nmol/l) alakul ki. A teherviselő csontok elhajlanak valgus, varus deformitást okozva a térdekben. Jellegzetes tünetek lehetnek a kocka alakú koponya (caput quadratum), rachitises olvasó a bordák ventralis ízesülésénél, Harrison bemélyedés a szegycsonton és kártyaszív alakú medencecsont. Nem ritka a zöldgallytörés. A mellkas ellapul, mely a D-vitamin-hiányban előforduló izom és immunrendszeri érintettséggel együtt hajlamosít a felsőlégúti betegségekre. Késik a nagymozgások közül a felállás és járás.

Osteomaláciában a csontok alakváltozása nem jellemző, de a már kialakult deformitások megmaradnak. A csontok ásványianyag-tartalma csökken, a csontok fájdalmassá

válhatnak. A csontok szerkezete megváltozik. A mineralizálatlan felszín a teljes felszín 20%-ánál, míg a mineralizálatlan osteoid térfogat a teljes csonttérfogat 2 %-ánál nagyobb. (127) Ezen osteoid szigetek olyan területeket zárnak közre, melyek mineralizációja kifejezetten aktív. Ez a mozaikszerkezet a csontot gyengíti, a csontok törékenységét a csontdenzitás értéktől függetlenül fokozza. (137)

A kórkép kiváltó okától függően változnak a laboratóriumi tünetek. D-vitamin-hiányban a szérum kalcium és a foszfor, valamint a vizelet kalcium szintje csökkenhet. A szérum alkalikus foszfatáz (ALP) enzim aktivitása emelkedhet a fokozott osteoblast tevékenység miatt. Nő a szérum osteocalcin szint is, de kisebb mértékben, mint az ALP aktivitás. (58) D-vitamin-hiányra gyors csontanyagcseréjű csontvesztés jellemző, ami döntően a szecunder hyperparathyreosis következménye. (127) Priemel és mtsai. Németországban 20-90 éves korábban balesetben elhunyt 675 személy csontbiopsziáját és D-vitamin-szintjét elemezték. Már 75 nmol/l (30 ng/ml) D-vitamin-szint alatt találtak kóros, alulmineralizált, osteomalatiára jellemző szövettani képet, míg 75 nmol/l (30 ng/ml) felett patológiás osteoid felhalmozódás nem fordult elő. A csont szerkezetét tovább gyengíti, hogy az átmeneti D-vitamin-hiány alatt képződött kóros osteoid körbe veszi a szabályos szerkezetű csontszövetet, amely így elzáródik a csont átépüléstől, túlmineralizálódik. Az alul mineralizált osteoid és a túlmineralizált részek foltos csontszerkezetet alakítanak ki, ami kifejezetten rontja a csont ellenálló képességét, a csonterőt. (127). 75 nmol/l (30 ng/ml) alatt az alacsonyabb értékek felé haladva egyre nő a valószínűsége annak, hogy a D-vitamin-hiány következtében manifeszt osteomalacia vagy rachitis alakuljon ki.

D-vitamin-hiányban a csontok denzitás értéke, sűrűsége csökken. 20-100 nmol/l D-vitamin-szint között a magasabb értékek felé haladva a BMD (csontsűrűség) nőtt egy különböző etnikumú fiatal felnőtt amerikai populációt vizsgáló keresztmetszeti vizsgálatban. (138)

D-vitamin-hiányban a csontok törékenysége megnő. Az ennek ellentmondó eredményeket főleg az magyarázza, hogy a megjelent vizsgálatok jó része és az ezekből számolt metaanalízisek nem vagy nem csak D-vitamin-hiányos népegyeségen mérte fel a csonttörékenységet csökkentő hatékonyságot. (139) Nem D-vitamin-hiányos emberekben adott D-vitaminnak valószínűleg nincs csonttörékenységet csökkentő hatása. A D-vitamin nem gyógyszer a csonttrikulásnak (140), habár az osteoporosis kezelés mellett D-vitamin adása is szükséges a kezelések hatékonyságának biztosításához, mert a

reszorpció gátló kezelések szekunder hyperparathyreosis irányú változásokat indítanak el a csontanyagcserében, ennek ellensúlyozására kell D-vitamint pótolni. A csontépítő kezelésekhez pedig az új csont mineralizációjának elősegítése miatt javasolt D-vitamint adni. Jelenlegi magyarországi terápiai ajánlás minden osteoporosis kezelés mellett napi 800-1000 NE D₃-vitamin adását javasolja.

I.3.4.2 D-vitamin-hiány immunrendszeri hatásai

D-vitamin-hiányban a D-vitamin veleszületett immunitást támogató hatása elmarad, így fokozza a fertőzésre való hajlamot. (141) 2015-ben megjelent metaanalízis szerint a 25 nmol/l alatti D-vitamin-szint szignifikánsan növeli az aktív tbc előfordulásának valószínűségét. (142) Zhou,J. és mtsai. a D-vitamin influenzával szembeni preventív hatását vizsgálták 3-12 hónapos csecsemőknél. A napi 400 NE D-vitamint kapó csoportban az influenza előfordulása kétszer gyakoribb volt a napi 1200 NE D-vitamint szedőkhöz képest. A betegség lefolyása enyhébb és időtartama rövidebb volt a nagyobb adag alkalmazásakor.(143)

Mivel a D-vitamin a patológiás immunválasz mérséklése irányába hat és közvetlenül is gátolja a Th1 illetve dendritikus sejteket, hiányában várható, hogy különösen a Th1 mediált autoimmun folyamatok felerősödnek. A D-vitamin-hiánynak nagy szerepe van a RA (reumatoid arthritis), az DM1, a gyulladós bélbetegségek és a SM (sclerosis multiplex) kialakulásának patofiziológiájában. Ezen kórképek előfordulási gyakorisága D-vitamin-hiány esetén jelentősen megnő. (144)

A mérsékelt égövben mind az autoimmun betegségek, mind azok fellángolása gyakrabban fordul elő a téli-tavaszi hónapokban. (144) A D-vitamin-hiány megszüntetése Th1 mediált autoimmun betegségekben, számos betegcsoportban hozott javulást a tünetekben, és csökkenést a relapszusok számában. Szignifikáns javulást okozott százötven aktív RA beteg esetében is, akiknél három hónapon keresztül heti 60 000 NE D-vitamint alkalmaztak. (145) Klinikai vizsgálatban juvenilis SLE (szisztémás lupus erythematosus)-ben 24 héten keresztül 50 000 NE/hét D-vitamint adva, javultak a betegség aktivitását jelző paraméterek. (146)

D-vitamin-pótlás csökkentette Hashimoto thyroiditisben a thyroid antitest titert. (147)

A D-vitamin immunmoduláló hatása a szervtranszplantációk túlélésének javításában is hasznos. Aktivált D-vitamin vagy analógjainak adása, különösen más immunszuppresszor kezeléssel kombinációban, szinte valamennyi transzplantált szerv túlélését javítja, sőt csökkenti az opportunista infekciók számát is. (148)

I.3.4.3 D-vitamin-hiány szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatásai

A DM1 kialakulásban fontos szerepet játszik a D-vitamin-hiány. Az átmeneti D-vitamin-hiány in utero vagy korai életszakaszban gyakoribb és agresszívabb megjelenésű diabetes kialakulásához vezetett NOD (Non-Obese Diabetic, azaz „nem elhízott cukorbeteg”) egerekben, melyhez eltérő citokinprofil is társult. (149) Több tanulmány bizonyította, hogy a terhesség és a kora gyermekkor idején adott megfelelő D-vitamin-pótlással csökkenteni lehet a betegség kialakulásának kockázatát. (150) Egy Finn prospektív obszervációs vizsgálatban kimutatták, közel 10 000 gyerek követése során, hogy 80 %-al csökkentette a DM1 előfordulását a gyerekkorban rendszeresen, javasolt adagban (2000 NE/ nap) szedett D-vitamin. (151) Finnországban az 50-es évek óta a napi javasolt D-vitamin adag gyerekeknek többször változott, a 90-es évekre egy tizedére csökkent. Ezeket a változásokat érzékenyen követte az DM1 előfordulásának gyakorisága, amely a kezdeti érték ötszörösére nőtt. (152)

A fentebb részletezett immunmechanizmusok alapján a D-vitamin preventív hatása elsősorban a β sejtek ellen kialakuló kóros immunválasz megakadályozása lehet, de emellett felvetették a D-vitamin-hiány szerepét a DM 2-es (2-es típusú diabetes mellitus) típusában is. Egy metaanalízis alacsony D-vitamin-szint mellett növekedett időskori diabetes kockázatot írt le. (153)

DM2 betegcsoportot vizsgálva, úgy tűnik, hogy sem jó anyagcserehelyzet mellett, sem normáltartományban levő D-vitamin-szint mellett nem tud a D-vitamin adása további javulást hozni a laboratóriumi paraméterekben. (154) Ugyanakkor Tabesh és mtsai. heti 50 000 NE D-vitamint és napi 1000 mg kalcium-karbonátot alkalmazva D-vitamin-hiányos betegcsoportban csökkenteni tudta a betegek HbA1C értékét javuló lipidprofil mellett. (155) Egy finn kohort vizsgálatban a DM2 kialakulásában a D-vitamin-hiány a második legfontosabb prediktornak (18%) bizonyult az elhízás (77%) mögött. (156)

Randomizált vizsgálatban szintén DM2 betegekben 6-12 hétig tartó napi 1000-5000 NE D-vitamin-pótlás mind az össz- és LDL-koleszterin, mind a triglicerid szintet szignifikáns mértékben csökkentette, míg a HDL szintet nem változtatta meg. (157)

I.3.4.4 D-vitamin-hiány szív és érrendszerre gyakorolt hatásai

A D-vitamin-hiány a kardiovaszkuláris rendszerre számos ponton hat kedvezőtlenül. (3.ábra) Közvetlen szív és érrendszeri hatásokon túl, a szénhidrát és a lipidanyagcserén keresztül.

Li és mtsai. figyelték meg, hogy a VDR hiányos egérben a megnövekedett renin és angiotenzin II (AT-II) szint hipertóniát és szívizom hipertrófiát okozott. A vad típus VDR blokkolása a renin transzkripció fokozódását eredményezte. (158) Az acetilkolin aortafal relaxációt okozó hatása a NOS expresszió mérséklődése miatt nem tudott kifejlődni VDR hiányos állatokban, ezért az érfal fokozottan érzékennyé vált az angiotenzin-II (AT-II) vazokonstriktív hatásaira, bár szignifikáns mértékű vérnyomásváltozás-különbség csak farmakológiai dózisu AT-II alkalmazása esetén alakult ki. A fenti folyamatok eredőjeként az érfal számos funkciójában észlelhetőek változások. D-vitamin-hiányban alkalmazott D-vitamin kezelés hatására javul az artériás stiffness. (159)

Állatmodellben Assalin és mtsai. szignifikáns összefüggést találtak a kardiális gyulladás, oxidatív stresszt jelző paraméterek, kardiális hipertrófia, fibrózis, szisztolés funkció és a D-vitamin-hiány között. (160)

Humán epidemiológiai vizsgálatok eredményei alátámasztották az experimentális megfigyeléseket. D-vitamin-hiányban a kardiovaszkuláris betegségek, a szívelégtelenség és a koronáriszklerózis rizikófaktorok fokozódást írtak le főleg keresztmetszeti és követéses vizsgálatokban. (161) Inverz összefüggést találtak a D-vitamin-szint és a szisztolés, a diasztolés vérnyomásértékek, a VLDL (very low density lipoprotein), illetve a triglicerid értékek között középkorú férfiakon. (162) (163) Követéses vizsgálatok alapján, D-vitamin-hiány esetén mind a szívizom infarktus (164) mind a stroke (165) kockázata megnő. Igazolták, hogy azoknak a magas vérnyomásban szenvedő betegeknek, akiknek a szérum D-vitamin-szintje 37,5 nmol/l (15 ng/ml) alatti, a várható kardiovaszkuláris morbiditása magasabb, mint az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorokra illesztett, de normál tartományban lévő szérum D-vitamin-szinttel rendelkező betegeknek. Ebben a vizsgálatban a túlzottan magas D-vitamin-szint nem csökkentette tovább a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázatát, sőt, bár nem olyan kifejezetten,

mint az alacsony érték, de a kardiovaszkuláris morbiditás kockázatát "U" alakú görbe szerint emelte.(27)

Az extracelluláris mátrix regulációjának változása valószínűleg fontos szerepet játszik a D-vitamin-hiányban kialakuló szívizom eltérésekben. D-vitamin-hiányos patkányoknál, a testtömeghez viszonyított, a kalciumszint normalizálása után is megmaradó szívtömeg növekedést tapasztaltak, amit az extracelluláris matrix felszaporodása okozott. Emellett a myofibrillumok vastagsága csökkent. (166) VDR hiányos egerekben nőtt a myocardialis interstitialis fibrózis mértéke, melyet a különböző matrix metalloproteázok és szöveti inhibitoraik egyensúlyának megbomlása okozott. Hasonló képet találtak humán vizsgálatban az alacsony D-vitamin-szint mellett. (167) (168)

Ismert, hogy osteomaláciában szenvedő gyerekekben gyakran fordul elő súlyos szívelégtelenség, ami D-vitamin-pótlást követően javul. Ebben azonban szerepet játszhat a gyakran jelenlévő hypocalcaemia is. (169) Ugyanakkor D-vitamin-hiányos, normál kalcium szintű, manifest osteomaláciával nem érintett, szívelégtelenségben szenvedő csecsemőknél alkalmazott napi 1000 NE D₃-vitamin-pótlás 12 héten át javította az ejekciós frakciót, egyéb bal kamrai funkcionális paramétereket és a citokin profilt a placebo csoporthoz képest. (170) Krónikusan hemodializált betegekben a D-vitamin analóg paricalcitol a bal kamra hipertrófiát, a gyulladós paramétereket és az ANP szintjét is csökkentette. (171)

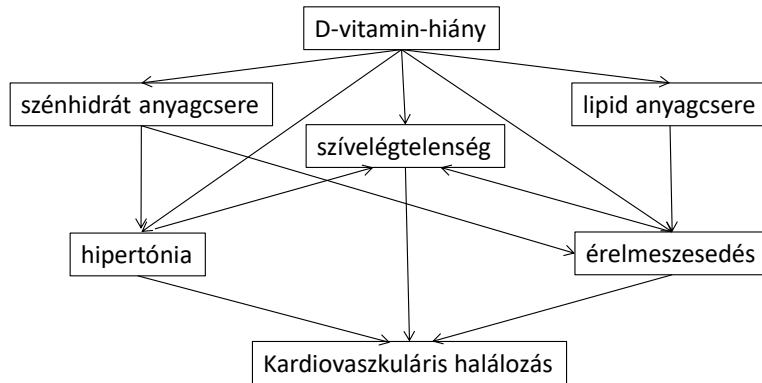
A VINDICATE vizsgálatban, 229 D-vitamin-hiányos (<50 nmol) szívelégtelenségben szenvedő (chronic heart failure - CHF) beteg napi 4000 NE D₃-vitamint kapott egy éven keresztül. Összességében javultak a bal kamrai paraméterek, az ejekciós frakció 6%-al nőtt, a reverz remodeling mértéke és ezzel együtt a bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés térfogatok csökkentek, bár a 6 perces járatesztben kimutatható javulás nem jelentkezett. (172) A VitD-CHF vizsgálatban 101 CHF beteg átlagos plazma renin szintje csökkent, mialatt D-vitamin-szintjüket normalizálták. (173) Ugyanakkor az EVITA vizsgálatban napi 4000 NE D₃-vitamin adása, három éven át, nem volt hatással sem a teljes-, sem a kardiovaszkuláris halálzásra. (174) Ebben a vizsgálatban nem tudtak hatást kimutatni a renin-angiotensin-aldosteron értékekre sem, csupán a 30 nmol/l-nél alacsonyabb D-vitamin-szintű csoportban. (175) Más vizsgálok metaanalízis eredménye szerint a D-vitamin-pótlás gátolja a myocardialis remodelinget szívelégtelenségben,

csökkenti a bal kamra végdiasztolés átmérőjét és növeli a bal kamrai ejekciós frakciót. (176)

A D-vitamin-hiány atherosclerosisra és a gyulladásoos citokinekre gyakorolt hatása alapján nem meglepő, hogy az akut myocardialis infarctusban (AMI) és a postinfarctusos remodelingben is szere lehet. Egy tíz éves, több mint 18 000 férfit bevonó, követéses vizsgálatban, az alacsony D-vitamin-szint mellett az AMI kockázatának két és félszeres emelkedését igazolták. (177) Ennek ellentmondani látszik az a mendeli randomizációs vizsgálat, amiben 95 000, genetikailag alacsony D-vitamin- szintre hajlamos személy követése során a 25OHD koncentráció összefüggést mutatott a teljes halálozással és a daganatos eredetű halálozással, de nem mutat összefüggést a kardiovaszkuláris halálozással. (178)

Az eddigi legnagyobb, öt éves, randomizált, placebo kontrolllos, több mint huszonötezer (25871) vizsgálati alanyt bevonó vizsgálatban, az 50 év feletti férfiak és 55 év feletti nők csoportjában, napi 2000 NE D₃-vitamin adása nem befolyásolta a kardiovaszkuláris események és beavatkozások számát. A VITAL vizsgálatkal kapcsolatban azonban meg kell jegyezni, hogy csak a résztvevők egy részénél (15 878 személy) történt 25OHD meghatározás. Ebben a csoportban az átlagos 25OHD szint 77 nmol/l volt. Csupán a mérések 12,7 %-a igazolt alacsonyabb, 50 nmol/l alatti értéket. Az alkalmazott kezelés hatékonyságát csak egy alkalommal, egy év után a résztvevők 6 %-nál mérték meg. (179) A VITAL vizsgálat választ adott arra, hogy az Amerikai Egyesült Államokban a széleskörű D₃-vitamin-pótlástól nem várható a kardiovaszkuláris események számának csökkenése, de nem válaszolt arra, a kérdésre, hogy D-vitamin-hiányos populációban alkalmazva a D-vitamin-pótlást, változik-e a kardiovaszkuláris kockázat.

Összefoglalva a legújabb randomizált vizsgálatok, metaanalízisek és mendeli randomizációs vizsgálatok eredménye alapján a D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-pótlás kimutatható előnyös hatással van a kardiovaszkuláris rendszerre, de a már alkalmazott kardiológiai kezelésekek mellett már nem képes kimutathatóan tovább javítani a betegek túlélését.



3. ábra a D-vitamin-hiány közvetett és közvetlen kardiovaszkuláris hatásai

I.3.4.5. D-vitamin-hiány hatása a malignus tumorok kialakulására és a tumoros betegségek klinikai lefolyására

VDR hiányos egerekben nagy kalcium tartalmú diéta mellett karcinogén ingerekre nagyobb volt az emlő-, bőrrák (basal- és laphám sejtes) és a limfóma előfordulása. Legjelentősebb különbség a bőrrákok előfordulásában volt. Az egészséges állatokban jelentkező 2 %-os gyakorisághoz képest a VDR hiányos csoportban 88%-ban fordult elő bőrrák. Primer máj-, tüdő-, petefészek tumorok és a tüdő-, máj áttétek számában nem volt szignifikáns különbség az egészséges egerekhez képest. (180) D-vitamin-hiányos egereknél vastagbél tumor sejtekkel történő injektálás után 60 %-al nagyobb tumor növekedést találtak, mint a jó D-vitamin ellátottságú egyedeknél. (181)

Grant és mtsai. tizenhárom rosszindulatú tumoros megbetegedés okozta halálozás és az UV-B sugárzás mennyisége között talált fordított arányosságot az USA-ban. (182) Azóta több mint száz országban igazoltak fordított arányosságot az UVB sugárzás mennyisége és tizenöt féle malignus tumoros megbetegedés gyakorisága között. (183)

Az egyik legerősebb összefüggés a D-vitamin-hiány és a vastagbélrák kockázat között áll fenn. Korábbi adatok metaanalízise szerint a colorectalis tumor előfordulása 50%-al csökkent 82,5 nmol/l (33 ng/ml) D-vitamin-szint felett. (184) A colorectális adenomák kialakulása és a tumor recidívák megjelenése és az alacsonyabb D-vitamin értékek között is relatív kockázatot mutattak ki. (185)

A vastagbélrákban szenvedők D-vitamin-szintje alacsonyabb az egészséges populációhoz viszonyítva és köztük a D-vitamin-hiány gyakorisága nő a betegség előrehaladtával. (186) Ez az összefüggés megerősítették emlő-, tüdő-, vese-, epehólyag-, agyi glioma-, méhnyak-, nyelőcső laphámsejtes-, gyomor adenocarcinoma, gége-, máj-, szájüregi, petefészek és hasnyálmirigy tumor esetében is. (187)

Metaanalízis vizsgálta a tumor felfedezése idején mért D-vitamin-szint és tumorprogresszió valamint halálozás közötti összefüggést is. Magasabb D-vitamin szérumszint kisebb progresszióval járt emlő-, vérképzőszervi és bőrrák esetén, a tumorról összefüggő mortalitás pedig kisebb volt emlő-, vastagbél, gyomor, vese, máj, tüdő, petefészek tumorokban és vérképzőszervi daganatokban. (188)

A tinédzserkorban több napfény expozíció csökkent felnőttkorban manifesztálódó limfóma kockázattal járt együtt egy svéd vizsgálatban, és 60%-al csökkent emlőrák kockázattal Ontarióban. (189) (190)

Minél nagyobb a hiány, annál erősebb az összefüggés a tumor rizikónövekedés és a szérumszint között. Közel 1200 postmenopauzás nő randomizált vizsgálatában a 4 évig napi 1500 mg kalcium és 1100 E D₃-vitamint kombinálva kapó csoportban a malignus betegségek kockázata 60%-al csökkent a kalciumot önmagában kapó kontroll csoporthoz képest. Ha az első évben megjelenő tumorokat nem vették figyelembe, az összefüggés továbbra is fennállt, 77%-os kockázatcsökkenést számoltak. A kiindulási szérumszint a vizsgálati alanyok kétharmadában 80 nmol/l alatt volt. (191) Ugyanennek a szerzőnek egy későbbi vizsgálatában, szintén posztmenopauzás de normálérték feletti átlagos D-vitamin kiindulási szérumszinttel rendelkező csoportban, az 1500 NE/nap D-vitamin terápia nem hozott rizikócsökkenést egyik tumor típusban sem a négy éves követés alatt. (192) Klinikai vizsgálatban Woo és mtsai. napi 2000 NE D-vitamint adtak 21 hónapon keresztül metastatikus prostatatumorban. A kezelés hatására a PSA (prostata specifikus antigén) növekedés mértéke lassult. (193)

Az, hogy a tumor megelőzés szempontjából mi az ideális D-vitamin-szint még nem ismert. Kis adag, 400 NE D-vitamin napi alkalmazása mellett a hét éves WHI (Woman's Health Initiative) vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget a tumor előfordulásban. (194) Mások, nagyobb adag, 1100 NE D-vitamin napi adása mellett azonban már egy év után 77%-al kisebb tumor kockázatot igazoltak döntően az emlő és a colon tumor csökkenése miatt. (191) 50 nmol/l-es (20 ng/ml) D-vitamin-szint növelés végbél tumor esetében 59%-os míg vastagbél tumor esetén 22%-os rizikócsökkenést eredményezett. (195)

A kemoterápiában részesülő betegek különösen hajlamosak D-vitamin-hiányra, hisz általában fotoszenzitizáló gyógyszerek miatt kerülnek a napot és a gyomor-bélrendszeri irritáció miatt a felszívódás is zavart lehet, holott a rendezett D-vitamin status növelheti a terápia hatásosságát, csökkentheti a kemoterápia mellékhatásait. Emlőrákban alkalmazott letrozole indukálta arthralgiát csökkentette a D-vitamin-adagolás. (196) A D-vitaminnak ösztrogén pozitív emlőrák esetén további előnyös hatása van, gátolja az ösztrogén szintézist és annak biológiai hatását. Emellett a gyakran áttétképző ösztrogén negatív tumor esetén is csökkenti az áttétképzést. (197) Úgy tűnik, hogy a D-vitamin-pótlás hatékonyságát nem csak az alkalmazott adag, de genetikai tényezők is befolyásolják. A VDR gén genotípusa hatással van a vastagbél adenomák kialakulására. (198)

A korábban már részleteiben elemzett VITAL vizsgálatban nem csak a kardiovaszkuláris, de a tumorok gyakorolt hatást is vizsgálták. Ebben az öt éves, randomizált, placebo kontrolllos, több mint huszonezer, átlagban nem D-vitamin-hiányos, vizsgálati alanyt bevonó vizsgálatban, napi 2000 NE D₃-vitamin adása nem befolyásolta az új tumoros megbetegedések kockázatát. A VITAL vizsgálat választ adott arra, hogy az Amerikai Egyesült Államokban a széleskörű D₃-vitamin-pótlástól nem várható a tumoros megbetegedések számának csökkenése. Ugyanakkor igazolta, hogy a D-vitamin-kezelés mellett szignifikánsan, 21 %-al (CI 0,63-0,99) csökkent a rosszindulatú tumor okozta halálozás! (179)

A VITAL vizsgálat hasonló eredményt adott, mint az Új-Zélandi több mint ötezer személy bevonásával végzett, randomizált, placebo kontrolllos VIDA vizsgálat. A VIDA vizsgálatban szintén viszonylag magas kiindulási D-vitamin értékkel (66,25 nmol/l) rendelkező populációnak adtak 3,3 éven keresztül havi 100 000 NE D₃-vitamint. A

résztevők csupán 8%-ánál történt 25OHD meghatározás a vizsgálat ideje alatt. Az új tumorok kialakulásának kockázatát a D-vitamin adása ebben a vizsgálatban sem csökkentette. (199)

Mendeli randomizációs vizsgálatban nem találtak összefüggést egy hat genetikai variánsból számított genetikai pontszám alapján besorolva a betegeket, a colorectális tumor kockázat és a D-vitamin-szint között. (200) A Mendeli randomizációs vizsgálat alkalmasságát az összefüggés bizonyítására megkérdőjelezi az az elsőként általunk leírt összefüggés, mely szerint a genetikai hatás alig kimutatható a biológiai hatást kifejtő szabad 25OHD esetében. A genetikai hatás alapvetően a D-vitamin-kötő fehérje mennyiségén keresztül befolyásolja a teljes 25OHD szintet. (201)

A jelenlegi ismert adatok alapján D-vitamin-hiányban nagyobb bizonyos tumorok kialakulásának a kockázata. Legerősebb bizonyítékok a vastagbél és az emlő tumorrall kapcsolatban állnak rendelkezésünkre. A legújabb, évek óta várt randomizációs vizsgálatok eredményének birtokában sem eldöntött kérdés, hogy vajon valódi D-vitamin-hiányban alkalmazott D-vitamin-pótlás képes-e hatékonyan csökkenteni a tumor kialakulásának kockázatát. A legújabb adatok is alátámasztják, hogy a megfelelő D-vitamin ellátottság csökkenti a tumoros halálozást.

I.3.4.6. D-vitamin-hiány idegrendszeri hatásai

A D-vitamin-hiány akadályozza az idegrendszer fejlődését, kedvezőtlenül hat neuroimmunológiai folyamatokra és a kognitív funkciókra. (202)

Az idegrendszer fejlődésében játszott szerepére utal, hogy a prenatális anyai D-vitamin-hiány emeli a schizofrenia kockázatát. A január-május között születettek kockázata is magasabb a betegségre a június-november között születettekkel összehasonlítva. A várandós anyák D-vitamin-pótlása csökkenti a születendő fiúk schizofrenia kockázatát. (203)

Egy randomizált pilot vizsgálatban az Alzheimer kórra jellemző alacsony plazma amyloid β szintet heti 50 000 NE D-vitamin terápia emelni tudta a placebo kontrollhoz képest D-vitamin-hiányos Alzheimer kóros betegeknél. (204) A háttérben az amyloid β ürülési sebességének növekedése állhat, melyet a D-vitamin a low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) expressziójának növelése révén fokoz. (205)

A Tromso keresztmetszeti vizsgálatban a 65 év feletti populációban pozitív összefüggést találtak a D-vitamin-szint és a kognitív funkciók között. (206)

Egy 2018-as metaanalízis szerint a különböző mentális betegségekben alkalmazott antidepresszáns terápia hatását fokozza a D-vitamin-pótlás a placebohoz képest. (207)

A D-vitamin-hiány oki tényező a sclerosis multiplexben (SM) kialakulásában, befolyásolja annak aktivitását és a progresszióját is. Az SM előfordulási valószínűsége az egyenlítőtől észak felé fokozatosan emelkedik. 25 nmol/l (10 ng/ml) D-vitamin-szint emelkedés a vérszintben 1/3-ával csökkentette a relapszusok számát a gyerekkorban kezdődő és a felnőttkori SM esetében is. (208) (209) A D-vitamin-hiány hosszútávú hatását elemezték egy közel ötszáz SM beteget bevonó prospektív vizsgálatban. Az 50 nmol/l feletti - a vizsgálat alatt négy alkalommal ellenőrzött (kezdeti, 6, 12, 24 hó) - D-vitamin szérumszinttel rendelkező csoport MRI-vel igazolt agyi eltéréseinek mérete öt év után négyszer kisebb volt a D-vitamin-hiányos csoporthoz képest. (210)

Randomizált klinikai vizsgálatban fél éven keresztül alkalmazott nagy adagú D-vitamin terápia (10 400 NE/nap) csökkentette az SM-ben kóroki szerepet betöltő specifikus T sejtek számát összehasonlítva a kis adagú (800 NE/nap) pótláshoz képest. (211) Nagy adagú D-vitamin terápia hatásosságát több folyamatban levő, hosszabb követésű idejű, randomizált multicentrikus tanulmány (pl: VIDAMS) vizsgálja. Ezek hamarosan lezáródnak és eredményeik remélhetőleg segítenek eldönteni, vajon a nagy adagú D-vitamin-kezelés hatékony-e az SM kezelésében.

I.3.4.7. D-vitamin-hiány hatása a halálozási kockázatra

A D-vitamin-hiánnyal, a D-vitamin-hiány kezelésével kapcsolatban az egyik legfontosabb kérdés, hogy vajon a szerteágazó hatások befolyásolják-e a halálozási kockázatot.

Az obszervációs vizsgálatok egyértelmű összefüggést találtak a D-vitamin-szint és a halálozás között. Az összefüggést részben a D-vitamin-hiány előnytelen kardiovaszkuláris, immunológiai hatásaival, részben a malignus tumorok kialakulásának kockázatára gyakorolt hatással indokolták, de a teljes halálozást csökkentő hatást ezek a résztényezők nem minden esetben tudták magyarázni. (212) (213) (214) (215)

Néhány vizsgálat „U” vagy „J” alakú görbével írta le a halandóság és D-vitamin-szint közötti összefüggést. Ezekben a vizsgálatokban 75 nmol/l (30 ng/ml) szintig csökkent, majd 100-125 nmol/l (50 ng/ml) felett enyhén emelkedni kezdett a halandóság. (212) Az U alakú görbét magyarázhatja, hogy a kifejezetten nagy 25OHD értékek olyan egyéneknél alakultak ki, akiket korábbi D-vitamin-hiány miatt D-vitamin-pótlásban részesítettek, ami befolyásolhatja a halálozást. Ezt támasztja alá az a USA-ban 3,8 millió vérmintával végzett vizsgálat, amelyben a 125 nmol/l (50 ng/ml) feletti értékeket azoknál az egyéneknél mérték, akik az előzetes D-vitamin-hiányára javasolt, különböző adagban, D₂-vitamin pótlást szedtek. (216) Más vizsgálatok az emelkedő 25OHD érték mellett sem találtak halálozási kockázat fokozódást. (217) (218)

Az utóbbi évben megjelent obszervációs vizsgálatok is szoros összefüggést találtak a D-vitamin-szint és a halálozási kockázat között.

Az NHANES III. vizsgálat 11 333 résztvevőjének 19 éves követése során szoros összefüggést ($p=0,0001$) igazoltak az 50 nmol/l-nál kisebb 25OHD érték és a kardiometabolikus halálozás között a vizsgált személyek BMI értékétől függetlenül. Ebben a vizsgálatban a teljes és kardiometabolikus halálozási kockázat 50 nmol/l alatt nőtt, az ennél nagyobb értékek nem befolyásolták azt, vagyis nem igazolták az „U” alakú görbét. (219) Norvégiában 4114, nagy valószínűséggel stabil angina pectorisban szenvedő beteget követtek 12 éven keresztül. Azoknál a betegeknél, akik szérumban 25OHD értéke 42,5 nmol/l (17 ng/ml) alatt volt, a teljes halálozás 46 %-os és a kardiovaszkuláris halálozás 43 %-os növekedését írták le. Ebben a vizsgálatban a 100 nmol/l-nél nagyobb értékek mellett is a halálozás növekedését találták. (220)

Malignus tumorban szenvedő betegeknél is hasonlóan erős összefüggést írtak le. Németországban 2910 vastagbél tumorban szenvedő beteg 25OHD értékét mérték meg a diagnózis felállításakor. A betegek 59 %-ának 25OHD értéke 30 nmol/l (12ng/ml) alatti volt. A 11,8 nmol/l (4,7ng/ml) alatti és a 45,2 nmol/l (18ng/ml) feletti 25OHD értékkel bíró csoport halálozási kockázatában 48 %-os eltérést találtak (HR 1,48 (95%CI 1,18-1,85)). A tumoros betegek túlélése szignifikánsan kisebb volt, ha a kezdeti 25OHD érték 30 nmol/l alatti volt. (221)

Az emlő tumor esetében a korábbi vizsgálatok metaanalízise egyértelmű lineáris összefüggést talált a szérumban 25OHD érték és a halálozás között. A vizsgált 5984 beteg

esetében 23 nmol/l (9,2 ng/ml) érték felett a 25OHD 10 - 20 és 25 nmol/l-rel történő emelkedése 6 -12 és 14%-al csökkentette a halálozást. (218)

Ugyancsak szignifikáns összefüggést találtak a szepszis miatti intenzív osztályon kezelt betegek halálozási kockázata és a 30 nmol/l (12 ng/ml) alatti 25OHD érték között. (222)

A D-vitamin adásának halálozási kockázatra gyakorolt hatásának bizonyításában a randomizált, placebo kontrollált vizsgálatok jóval erősebb bizonyítékot jelentenek az obszervációs vizsgálatoknál. Az eddigi legátfogóbb, a D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-pótlás nem vázrendszeri hatását vizsgáló elemzésben, amelyben a 2016 decemberéig megjelent 210 randomizált, klinikai vizsgálat eredményét elemezték, vizsgálták a halálozásra gyakorolt hatást is. (223) Az elemzés talán legmegdöbbentőbb megállapítása volt, hogy a 210 randomizált vizsgálat csupán harmadában volt beválasztási feltétel a kimutatott D-vitamin-hiány. Vagyis a vizsgálatok kétharmada nem feltétlenül D-vitamin-hiányos betegeken próbálta kimutatni a D-vitamin-pótlás hatását! Nem volt olyan randomizált vizsgálat, amelynek az elsődleges végpontja a halálozás lett volna, de 59 vizsgálatban szerepelt másodlagos végpontként. Az 59 vizsgálat adatait 12 metanalízisben elemezték. Ezek közül 8 mutatott ki pozitív hatást és 4-ben nem találtak összefüggést a D-vitamin-pótlás és a halálozás között. Az 59 vizsgálatból csupán 5-ben volt beválasztási feltétel az alacsony D-vitamin-szint! Minden olyan vizsgálatban, ahol az 50 nmol/l-nél kisebb 25OHD szintű egyéneknél vizsgálták az összefüggést pozitív hatást találtak! (224-226) Érdekes megfigyelés, hogy míg a D₃-vitamin adása az esetek döntő többségében előnyös volt a halálozási kockázat csökkentésében, addig a D₂-vitaminnal kapcsolatban nem tudtak kimutatni ilyen összefüggést. Az 59 randomizált vizsgálatból csupán 2-ben írták le a D-vitamin kezelés előnytelen hatását a halálozási kockázatra. Az egyikben egyszeri 300 000 NE D₃-vitamin, 243 igen idős (átlag 80 éves) vizsgálati alanynak történő adása után, írták le a hat hónapon belüli halálozások fokozódását. (227) A másikban havi 100 000 NE D₂-vitamint adtak 3 havonta, 3717 gondozó otthonban ápolt személynek és a 10 hónapon belüli halálozás fokozódását figyelték meg. (228) Bár egyik esetben sem a halálozás volt a végpont.

Az átfogó elemzés megjelenése óta óriási vizsgálat igazolta az alacsony D-vitamin-szint és a fokozott tumoros halálozási kockázat összefüggését. A VITAL vizsgálatban több mint 25 000 résztvevő vett részt. Ebben a több mint 5 éven át tartó, placebo kontrollált

vizsgálatban, ahol a kezelt egyének napi 2000 NE D₃-vitamint kaptak, igazolták a tumoros halálozás kockázatának csökkenését (HR 0,75 (95% CI 0,59-0,96))! (179)

Összefoglalva mind a randomizált, mind a placebo kontrollos vizsgálatok alátámasztják a D-vitamin-hiány és a nagyobb halálozási kockázat közötti összefüggést.

I.3.5. D-vitamin-hiány kezelése

Mivel sok külső és belső tényező befolyásolja adott dóziszra adott szérumszint emelkedés mértékét, felmerül a kérdés, hogyan lehetne egyénre szabottan meghatározni a szükséges adagot, hogy a jelenleg 75 nmol/l (30 ng/ml)-ben meghatározott céltartományt elérjük. Még nem egységes az irodalom, abban, hogy ezen érték felé érdemes e célozni, de egyes betegségek (SM, colorectalis tumor) megelőzésében előnyös lehet.

Egységnyi D-vitamin 25OHD emelő hatása annál nagyobb, minél nagyobb adagban, minél hosszabban és minél súlyosabb hiányban adjuk. Függ ezen kívül eddig kevésbé meghatározott örökléstan tényezőktől, például a VDR polimorfizmusától.

A különböző nemzetközi ajánlásokban különböző a napi pótlás adagja. A Magyarországi D-vitamin Konszenzus ajánlása volt az első, ami a széleskörű pótlást a téli hónapokra javasolta, akkor viszont mindenki számára, míg az áprilistól novemberig terjedő időszakban azoknak, akiknek D-vitamin-hiányra hajlamosító betegségük vagy életmódjuk van. (2.táblázat)

Mivel a 25OHD szérum felezési ideje 3 hét, a heti és havi adagolás is lehetségesnek tűnik. A D-vitamin terápia tartománya széles ezért biztonságos mozgástér van a normálérték minimum és maximum értéke között.

2. táblázat A Magyarországi D-vitamin Konszenzus által javasolt D-vitamin dózisok az egyes korcsoportokban

A téli három hónap alatt minden Magyarországon élő személy számára, azoknak, akiknek D-vitamin-hiányra hajlamosító betegségük vagy életmódjuk van, egész évben javasolt dózisok. Gyerekkorban kisebb mértékben vonhatóak össze az egy napra számított adagok, míg felnőttkorban akár heti, havi adagolás is lehetséges. Ezt fejezi ki az egyszeri biztonságos maximális dózis. Tartós alkalmazás esetén a biztonságos napi dózis felső határa szintén változik az egyes korcsoportokban.

korcsoport	javasolt napi dózis (NE)	biztonságos napi dózis felső határa (NE)	egyszeri biztonságos maximális dózis (NE)
csecsemő	400 - 1000	1000	1000
gyermek (1-6 év)	600 - 1000	2000	2000
gyermek (6 év felett)	600 - 1000	2000	14 000
serdülő	800 - 1000	4000	14 000
felnőtt	1500 - 2000	4000	50 000
várandós nők	1500 - 2000	4000	4000

I.4. D-vitamin intoxikáció

A D-vitamin intoxikáció rendkívül ritka. A hypercalcemia, a D-hypervitaminózis tünetcsoport elsősorban a calcitriollal, az aktív D-vitaminnal történő kezeléseknél fordul elő. A hormon előanyagként 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, ezzel párhuzamosan hatástalan metabolitok képződnek. A bőr fokozódó pigment tartalma is gátolja a D₃-vitamin képzést. (10) Bár a bőr D-vitamin-képző kapacitása óriási, kizárólag napozással D₃-vitamin túlképzés nem alakulhat ki. A vesében található 1,25(OH)₂D-vitamin-t bontó CYP24A1 működése negatív feedback mechanizmussal fokozódik az aktív hormon mennyiségi növekedésével. A 25-hidroxilált forma specifikus aktivitása a D-vitamin receptoron csak százada az 1,25(OH)₂D aktivitásának, viszont a belőle aktív D-hormont

képző CYP27B1 működését a D-hormon mennyiségétől függő szabályozó mechanizmusok szigorú kontroll alatt tartják. Ezért a D-hormon csak az aktuális szükségleteknek megfelelő mértékben képződik a bevitt D- vitaminból. (22)

Az 1950-es évek óta, azokban az országokban, ahol az élelmiszereket D-vitaminnal dúsítják, több ipari balesetben fordult elő súlyos D-vitamin túladagolás. Ezek alapján felnőttekben a D-vitamin toxikus adagját tartósan bevitt, napi 40 000 NE-ben határozták meg. (229) A normálérték felső határa 162,5 nmol/l (65 ng/ml), míg toxikus tünetek jelentkezésének valószínűsége 225 nmol/l (90 ng/ml) D-vitamin érték felett nő meg, melyre a csökkent vesefunkció hajlamosító tényező. (230) A biztosan toxikus koncentráció 900 nmol/l (360 ng/ml). (230) A szérum kalciumot tartósan alkalmazott napi 10 000 NE D-vitamin megemelheti. (231)

II. Célkitűzések

II.1. A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának felmérése Magyarországon

A D-vitamin-hiány mértéke egy mérsékelt égővi populációban folyamatosan változik az év során, követve az UV-B sugárzás erősségének változását. Azonban nincs rá adat, hogy az UV-B sugárzás mentes időszak, a tél legvégén milyen gyakori a D-vitamin-hiány a teljes populációban.

Célkitűzésem volt a magyarországi népességre, korra, nemre és lakhelyre reprezentatív mintán, a tél legvégén meghatározni a D-vitamin szinteket, ideértve a teljes és a biológiailag aktív formákat is.

II.2. A tél végi D-vitamin-hiányra ható tényezők vizsgálata

Vizsgálni kívántam, hogy azok a környezeti tényezők, melyek ismertén befolyásolják a D-vitamin értékeket, hatással vannak-e a tél végi 25OHD értékekre. Ezért vizsgáltuk a kor, a nem, a lakhely, a foglalkozás, a vitaminszedési szokások hatását a tél végi 25OHD értékekre. Emellett vizsgálni kívántam azoknak a belső tényezőknek a hatását is melyek hatással lehetnek a 25OHD értékekre. Ezért meghatároztuk a D-vitamin-kötő fehérje mennyiségét és vizsgáltuk a D-vitamin szintre ható genetikai tényezőket is.

(A genetikai vizsgálatok ismertetése nem képezi a PhD dolgozatom témáját. Azzal részleteiben a munkacsoportunk másik tagjának disszertációja foglalkozik)

II.3. A D-vitamin-hiány hatása a különböző betegségek gyakoriságára és a laboratóriumi paraméterekre

Vizsgálni kívántam, hogy a tél végén mért 25OHD érték mutat-e összefüggést a D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozható betegségek gyakoriságával és van-e olyan laboratóriumi paraméter, amiből következtetni lehet a D-vitamin-hiány fennállására.

II.4. Napi 1000 NE D₃-vitaminnak megfelelő D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásának 25OHD szintre gyakorolt hatásának vizsgálata

Vizsgálni kívántam, hogy napi 1000 NE dózisekvivalens D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásban egyformán hatásos és biztonságos-e, illetve három hónapos kezelést

követően képes-e ez az adag normalizálni a D-vitamin értéket D-vitamin-hiányos betegekben.

II.5. Nagy adagú D-vitamin terápia hatásossága és biztonságossága

Vizsgálni kívántam, hogy heti egy alkalommal alkalmazott 30 000 NE D₃-vitamin, három hónapon át tartó adása elegendő-e a D-vitamin-hiány megszüntetéséhez és biztonságosnak tekinthető-e.

III. Módszerek

III.1. A vizsgálat felépítése, a vizsgált populáció

III.1.1. A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat felépítése, az abban vizsgált populáció.

A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának, a D-vitamin-szintre ható környezeti tényezőknek és a D-vitamin-hiány különböző betegségek gyakoriságára, illetve a laboratóriumi paraméterekre gyakorolt hatásának felmérésére terveztünk egy keresztmetszeti, a magyar felnőtt lakosságra kor, nem és lakhely szerint is reprezentatív vizsgálatot.

A vizsgálatba 831 személyt kívántunk bevonni, akik 1:10 000-hez reprezentálták a felnőtt magyar lakosságot a 2011-es népszámlálás adatai alapján. A 8,31 millió felnőtt népesség 18%-a 18-29 éves korosztályba, 54%-a 30-59 éves korosztályba, míg 28%-a 60 év feletti korosztályba tartozott. A 18-29 és 30-59 éves korosztályokban a nemek egyenlően oszlottak el, míg a 60 év feletti korcsoportban több volt a nő (17%), mint a férfi (11 %). A népszámlálás adatai alapján a magyar felnőtt népesség 17,47 % lakott a fővárosban, 52,21% a városokban, míg 30,32 % a falvakban. Mivel a vizsgált személyek korra, nemre és lakhelyre is reprezentatív mintát kellett, hogy adjanak és a mintagyűjtés helyét kijelöltük (főváros-város-falu), a mintavételi centrumoktól előre meghatározott számok alapján kértük a személyek bevonását. (3.táblázat)

3. táblázat: A tervezett populáció irányzamai

A minta irányszámait úgy állítottuk be, hogy az reprezentatív legyen korra, nemre és lakhelyre. A bevinni kívánt 831 személy a felnőtt lakosság 1:10 000-red része.

lakcím	kor (év)	férfi	nő	összesen
Budapest 4 körzetből	18-29	13	13	26
	30-59	39	39	78
	>60	16	25	41
városok 10 körzetből	18-29	39	39	78
	30-59	117	117	234
	>60	48	74	122
falvak 6 körzetből	18-29	23	23	46
	30-59	68	68	136
	>60	27	43	70
Összesen		390	441	831

A mintavétel háziiorvosi rendelőkben történt. A bevinni kívánt személyek száma alapján négy fővárosi (2 budai, 2 pesti), tíz városi és hat falusi háziiorvost kértünk fel a vizsgálatba való részvételre, különböző magyarországi régiókból. Négyet Közép-Magyarországról, nyolcat a Dunántúlról, hármat a Duna-Tisza közéről, ötöt a Tiszántúlról, ily módon a földrajzi eloszlás alapján is próbáltuk a reprezentativitást fenntartani. A háziiorvosokat az Országos Tisztifőorvosi Hivatal (ÁNTSZ) 2012-ben megjelent 6415 háziiorvost tartalmazó listájáról választottunk ki random módon úgy, hogy az tükrözze a magyar lakosság lakhely szerinti eloszlását.

A háziiorvosokat arra kértük, hogy ne a rendelőben betegség miatt jelentkező betegeket vonják be a vizsgálatba, hanem az általunk kért feltételeknek megfelelő személyeket hívják be az általuk gondozottak közül. Csak betegeken végezve a felmérést torz eredményt kaptunk volna, hiszen ismert, hogy bizonyos betegségek befolyásolják a D-vitamin szintet. Azért, hogy elkerüljük az esetleges rokonságból származó genetikai torzítást, az azonos családnevek halmozódását, azt kértük, hogy ne az ABC elejéről, hanem a háziiorvos nevének kezdőbetűjétől kezdve, ABC sorrendben hívják be a kért paramétereknek megfelelően a személyeket, míg az általunk megadott számot el nem érik.

Beválasztási kritérium volt, hogy a résztvevő 18 évnél idősebb cselekvőképes magyar állampolgár legyen. Kizárási kritérium nem volt. Magyarországon minden felnőttnek van háziorvosa, ezért ezzel a módszerrel valóban a magyarországi népességre reprezentatív mintát tudunk nyerni.

Tekintettel arra, hogy az UVB sugárzás Magyarországon novembertől márciusig gyakorlatilag nulla, ezért vizsgálatunkat úgy időzítettük, hogy az az első tavaszi napsütéses periódus előtt megtörténjen meg. A vizsgálat kezdetének tervezett időpontja az a nap volt, mikor március 1.-et követően, az Országos Meteorológiai Intézet egyhetes időjárás előrejelzése két egymást követő napon napsütést jelzett. Ezt a vizsgálat évében az évszakhoz képest szokatlanul későre, április első hetére jelezték, így március végén telefonáltunk a felkért háziorvosoknak, hogy egy héten belül hívják be a kiválasztott személyeket a rendelőkbe.

Írásbeli és szóbeli tájékoztatás után minden résztvevő általunk szerkesztett egységes beleegyezési nyilatkozatot írt alá. Az írásbeli tájékoztatás során röviden összefoglaltuk a vizsgálat hátterét és célját, leírtuk, hogy ki vezeti a vizsgálatot, hova fordulhat kérdés esetén, mi a vizsgálati személy teendője, milyen mellékhatás fordulhat elő a vérvétel során, tájékoztattuk, arról is, hogy a D-vitamin szint mérés eredményéről érdeklődni tud a háziorvosánál, aki, ha szükséges D-vitamin-hiány megszüntetését célzó javaslattal látja el. A vizsgálati személy személyazonosságát, személyes adatait a jogi előírásoknak megfelelően szigorúan bizalmasan kezeltük. Felhívtuk a résztvevők figyelmét, hogy a vizsgálat eredményeit a szakirodalomban ismertethetjük, de a személyek nem lesznek azonosíthatóak a közlés során. Beleegyezésük önkéntes és bármikor visszavonható. A vizsgálatban való részvétel nem járt anyagi juttatással. Feltüntettük a vizsgálat kódját, a vizsgálohely számát és a bevonási kódszámot is a beleegyezési nyilatkozaton. A beteg-tájékoztató és beleegyezési nyilatkozat teljes terjedelmében az appendixben megtalálható.

Ezután a rendelőben orvosi anamnézist vettek fel, megmérték és lejegyezték vérnyomásukat, pulzusszámukat, testmagasságukat és testsúlyukat, majd vérmintát vettek tőlük. Ezután a vizsgálati személyek kérdőíveket töltöttek ki a háziorvos segítségével, amelyben rákérdeztünk a D-vitamin-szinttel összefüggésbe hozott életviteli szokásokra, így a szabadlevegőn töltött időre télen és nyáron, napozás gyakoriságára,

fényvédő krém alkalmazására, szolárium használatra, a téli hónapok alatti külföldi üdülésre. Rákérdeztünk olyan a D-vitaminnal összefüggésbe hozott betegségekre, mint a csontritkulás, autoimmun betegségek, pikkelysömör, megfázás, influenza, TBC, tumoros megbetegedés, magas vérnyomás, cukorbetegség, gutaütés, szív vagy érrendszeri betegség, illetve olyan állapotokra, mint a tavaszi fáradtság, csonttörés vagy esések gyakorisága. Fel kellett jegyezni az esetleges D-vitamin-pótlást is, megnevezve az alkalmazott készítményt, annak adagját és a szedés gyakoriságát. Az általunk használt kérdőív az appendixben található.

Az éhomi vérmintát szokásos standard protokoll szerint gyűjtötték, egy piros kupakos csőbe, amit centrifugáltak, majd a mintát kettéválasztották. Az egyedi kódszámmal ellátott vérvételi mintát, a bejegyző nyilatkozatot és a kitöltött kérdőívet eljuttatták a Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikájára. Itt a minta egy részéből elvégeztük a rutin laboratóriumi vizsgálatokat, a plazma másik részéből a DBP és a D-vitamin meghatározás megtörtént. Az alakos elemekből DNS-t izoláltunk a későbbi genetikai vizsgálatokhoz.

A Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) által jóváhagyott vizsgálat protokollszáma: 25OHD3-Mo, ügyiratszama: 11998/2013/EKU 163/2013. A vizsgálatl kapcsolatos minden tevékenység megfelelt a Helsink Deklarációnak.

III.1.2. A D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére tervezett vizsgálat felépítése, a vizsgált populáció

Kontrollált, randomizált, négykarú összehasonlító, nyílt, több centrumos, III.fázisú klinikai vizsgálatot terveztünk a napi 1000 NE, heti 7000 NE, heti és havi 30 000 NE D₃-vitamin készítmények hatásosságának összehasonlítására és biztonságosságának meghatározására a D-vitamin-hiányos egyéneknél. Előzetes számítások alapján, a megfelelő statisztikai erő biztosításához csoportonként legalább 20 beválasztott beteget terveztünk, mind a négy csoportban. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem I. sz. Belklinikáján és a Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ Ambulanciáján végeztük 2013.02.10. és 2013.10.30. között.

A vizsgálatba felnőtt személyeket választottunk be a 4. táblázatban összefoglalt beválasztási és kizárási kritériumok alapján.

4. táblázat: A vizsgálat beválasztási és kizárási kritériumai

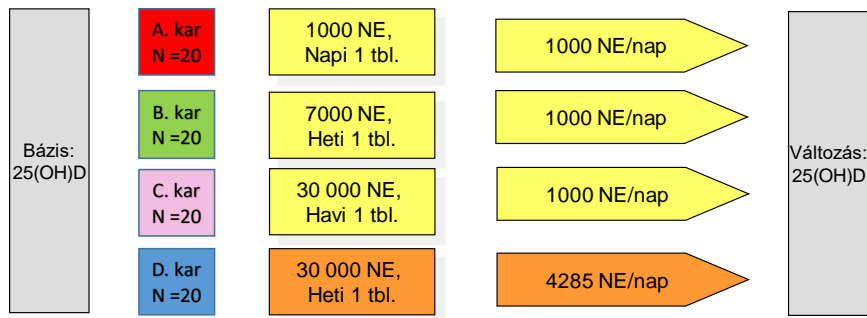
Beválasztási kritériumok	
18 évnél idősebb	
A szérumban 25OHD szint < 50 nmol/l (20 ng/ml)	
A fogamzóképes korú nőbeteg hatékony fogamzásgátlásban részesüljön	
A vizsgált személy bele tudjon egyezni a vizsgálatba	
Kizárási kritériumok	
A szérumban kalcium szint kívül esik a 2,2-2,60 mmol/l normáltartományon	
Egy éven belül emelkedett kalcium szintre utaló tünet vagy laboreredmény	
Két éven belül dokumentált hypercalciuria	
Vesekövesség szerepelt az anamnézisben	
3. stádiumú vagy súlyosabb veseelégtelenség	
Malabszorpcióval járó betegség	
Az osteoporosison kívül más csontanyagcsere betegség, beleértve a szekunder hyperparathyreosist is	
Extrém túlsúly (BMI>35 kg/m ²)	
Krónikus szívelégtelensége vagy angina pectoris	
Alkohol vagy drog abúzus áll fenn	
Három hónapon belül sebészi ellátást igénylő trauma érte	
D-vitamin-terápia alatt áll, vagy két hónapon belül 1000 NE/nap adagnál nagyobb mennyiséget tartalmazó táplálék kiegészítőt fogyasztott	
Öt napnál hosszabb utazást tervez magas UVB-vel jellemezhető területre	
Rendszeresen jár szoláriumba (>2x havonta)	
Ha rendszeresen szed:	magnézium tablettát gyomorsav megkötés céljából
	colestyramint vagy más epesavmegkötő gyantát, orlistatot vagy más a zsírok felszívódását és így a D-vitamin felszívódását befolyásoló gyógyszereket
	thiazide típusú húgyhajtót
	hashajtót (pl: paraffin)
	glycozidokat
	mikroszomális enzim induktorokat (pl: szedatívumok, altatószerek, görcsoldó szerek, phenobarbitál, hidantoin vagy barbiturát ill. pirimidon)
	kortikoszteroidokat (kivéve ha egy hétnél nem hosszabb ideig külsőleg alkalmazható formában alkalmazták)
	foszfatot tartalmazó gyógyszereket
	calcitonint, etidronatot, gallium nitrátot, pamidronatot vagy plikamycint

A vizsgálat alatt 50-es faktorú fényvédőkrémet biztosítottunk, amit a résztvevőknek minden alkalommal használniuk kellett, ha napfény érte őket.

A Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság és az OGYEI által jóváhagyott vizsgálatban a résztvevők írásbeli és szóbeli tájékoztatás után, beleegyezési nyilatkozatot írtak alá. Az írásbeli betegtájékoztató részletezte a vizsgálattal kapcsolatos célokat, a módszertant, a lehetséges mellékhatásokat és előnyöket. Az aláírt nyilatkozat másolatát a betegnek adtuk, az eredeti példányt megőriztük.

A vizsgálatot a ClinicalTrials.gov oldalon NCT02069990, az EU Clinical Trials Registerben 2012-005232-29 számon regisztráltuk. A vizsgálattal kapcsolatos minden tevékenység megfelelt a Helsinki Deklarációnak. A vizsgálatot a Good Clinical Practice (GSP) szabályai szerint végeztük.

A résztvevőket random módon soroltuk négy csoportba. A négy csoport három különböző dózisú, küllemére egyforma D-vitamin-készítményt kapott. Az „A” csoport 1000 NE D₃-vitamint naponta, a „B” csoport 7000 NE D₃-vitamint hetente, a „C” csoport 30 000 NE D₃-vitamint havonta, a „D” csoport 30 000 NE D₃-vitamint hetente kapta. (4.ábra) Így a 12 hét alatt az „A”; „B” és a „C” csoportba került betegeknek 84 000 NE, míg a „D” csoportban maximum 360 000 NE D₃-vitamint adtunk a vizsgálat ideje alatt. Amennyiben a „D” csoportból valaki t-25OHD értéke elérte, vagy meghaladta a 80 nmol/l (32 ng/ml)-t, azaz átlépte a normálérték alsó határát, a továbbiakban 1000 NE/nap D-vitamin-adaggal folytatta a vizsgálatot. Kalcium beviteli kérdőív alapján elégtelen napi kalcium bevitel esetén (bevitel<1200 mg Ca/nap) kalciumpótlást alkalmaztunk. (A kalcium beviteli kérdőív az értekezés appendixében található)



Vizsgálat	Szűrés betegvizit	V0 betegvizit	V1 betegvizit	VS betegvizit	V2 betegvizit
Időszak (napokban)	Toborzás alatt	(szűrés)+ 0-15	(V0)+ 30 ±8	(V0)+ 60 ±15	(V0)+90 ±8

→ toborzás → 30 nap → 30 nap → 30 nap

4. ábra A vizsgálat négy karja a tervezett betegszámokkal

A vizitek 30 napos időközökkel követik egymást. Az ábrán látható a megengedett időablak is.

A betegeket megkértük, hogy a nap azonos szakában vegyék be a vizsgálati szert. Egyéb specifikus gyógyszerbevételi feltétel nem volt. Továbbá kértük, hogy minden vizit alkalmával hozzák be a vizsgálati szer dobozát, a fel nem használt tablettákkal és az üres levelekkel együtt. A fel nem használt vizsgálati szer mennyiségét minden alkalommal dokumentáltuk. A vizsgálati szert a vizsgáló orvos adta ki a betegnek.

A vizsgálat 90 napja alatt öt alkalommal volt vizit. Az első, szűrő viziten részletes anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat után éhomi vérmintát vettünk, amiből 25OHD, PTH, Ca (kalcium), albumin, alkalikus foszfatáz (ALP), kálium (K), nátrium (Na), laktát dehidrogenáz (LDH), kreatinin, glükóz, koleszterin, triglicerid (TG), GOT, GPT (glutamát-piruvát-transzamináz), GGT mérés történt. Vizeletmintát gyűjtöttünk Ca, P (foszfát) és kreatinin meghatározás céljából. Ezeket a vizsgálatokat a záró viziten is mind megismételtük. A második vizit (V0) a szűrés után két héten belül zajlott le, a kritériumoknak megfelelő betegek randomizációja számítógépes program segítségével

ekkor történt meg. A V0, V1 és VS viziten kerültek kiosztásra a következő havi gyógyszerek. Vérvétel és vizeletminta gyűjtés a szűrő vizit után a V1, VS és V2 viziteken is történt. Minden vizit alkalmával rákérdeztünk az esetleges mellékhatásokra és az életviteli szokásokban beállt változásokra.

A vizitek beosztását és az elvégzett vizsgálatokat az 5.táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A viziteken alkalmazott vizsgálati eljárások

Vizsgálati eljárások	Szűrés betegvizit	V0 betegvizit	V1 betegvizit	VS betegvizit	V2 betegvizit
Időszak (napok)	Toborzás alatt	(szűrés)+0-15	(V0)+ 30±8	(V0)+ 60±15	(V0)+90±8
Kórtörténet, anamnézis Fizikális vizsgálat	X				X
Vitális paraméterek	X		X		X
Beválasztási-kizárási kritériumok	X				
Együtt szedett gyógyszerek	X	X	X		X
Csoportba rendezés (randomizáció)		X			
Laboratórium Szérum:25OHD, Ca, PTH Vizeletvizsgálat: viz. Ca	X		X	X	X
Laboratórium, vérkép, rutin kémia vizsgálat	X				X
Vizsgálati szer kiadása		X	X	X	
Nemkívánatos események (AE, SAE)			X		X
Életviteli és táplálkozási szokások	X	X	X		X

A vizsgálatban alkalmazott gyógyszerek a következők voltak:

Kereskedelmi forgalomban kapható sárga filmtabletta tartalmazta a D₃-vitamint. Vitamin D₃ néven a Pharma Patent termékeként található meg a gyógyszerertári forgalomban, 1000, 7000 és 30 000 NE adagban. (Pharma Patent-OGYI-T-22365) Az OGYI (Országos Gyógyszerészeti Intézet) engedélyével a vizsgálat számára 10-es egységekbe csomagolták, feltüntetve, hogy klinikai vizsgálatban vesz részt. A 7000 NE-et és a 30 000

NE-et tartalmazó tabletták 10-es egységét külön-külön dobozolták, így egy papírdoboz 10 db tablettát tartalmazott, míg az 1000 NE-et tartalmazó tablettákból 4 db 10-es egységet tettek egy papírdobozba, így az 40 darabot tartalmazott. A kalcium pótlás Citrokalcium 200 mg tableta néven gyógyszerforgalomban regisztrált termékkel történt. (OGYI-T-7260, Pharma Patent)

III.2. Labormérési módszerek

Az országos felmérés során az összegyűjtött vérmintákból a rutin laboratóriumi mérések 24 órán belül történtek meg, a vérvétel helyén történt centrifugálás után, 4 °C-on történő szállítást követően a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában. A total 25OHD-vitamint és a PTH-t, automatizált immunoassay-vel (LIAISON analyzer DiaSorin, USA) mértük, 24 órán belül -20 °C-ra fagyasztott savókból, egy napon. A t-25OHD-vitamin meghatározásnál az intra- és inter-assay koefficiens varianciája 4.1-7.7% és 7.7-10.9% között volt csökkenő koncentrációknál. A funkcionális érzékenység alsó határa 5,4 mmol/l (2,16 ng/ml) volt, a megengedett relatív error 2% alatt maradt. A DBP-t immunoturbidimetriával, poliklonális nyúl antihumán globulin antitest (A0021, Dako) felhasználásával automatizált platformon (Modular, Roche, Mannheim, Germany) fagyasztva tárolt mintákból, egy napon mértük. A mérési határ 30-990 mg/l között, az érzékenység alsó határa 7,6 mg/l volt. A szérum Ca, P, albumin, ALP, K, Na, LDH, kreatinin, glükóz, koleszterin, TG, GOT, GPT, GGT és a vizelet kalcium, foszfát, kreatinin mérés a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában Beckman Coulter AU 5800 automatával (Beckman Coulter, Brea, USA) történt.

A szabad (f)- 25OHD minden fehérjekötéstől mentesen található a vérkeringésben. A biológiailag elérhető b-25OHD a szabad és az albuminhoz kötött frakciót jelenti. Vizsgálatunk évében még ezek direkt mérési lehetősége nem volt elérhető számunkra, vizsgálatunk idején kereskedelmi forgalomban még nem volt kapható mérési assay, ezért a biológiailag elérhető (b) és a szabad (f) 25OHD értékeket a korábban Powe által leírt képlet és a Vermeulen formula szerint számítottuk. (232) (5.ábra), (6.táblázat)

$$\text{Free 25(OH)D} = \frac{\text{total 25(OH)D}}{1 + (6 \times 10^3 \times \text{albumin}) + (7 \times 10^8 \times \text{DBP})}$$

5.ábra: Powe képlet

Az állandókat és a szabad, albuminhoz és szállítófehérjéhez kötött frakciók közötti összefüggések leírását Vermeulen és mtsai. dolgozták ki eredetileg tesztoszteronra. (233)

6. táblázat: A szabad és a biológiailag elérhető D-vitamin számítása

	képlet
1.	$K_{\text{alb}}=6 \cdot 10^5 \text{M}^{-1}$
2.	$K_{\text{DBP}}=7 \cdot 10^8 \text{M}^{-1}$
3.	a) $K_{\text{DBP}} \cdot K_{\text{alb}} \cdot [\text{Alb}] + K_{\text{DBP}}$ b) $K_{\text{DBP}} \cdot [\text{DBP}] - K_{\text{DBP}} \cdot [\text{D}_{\text{totál}}] + K_{\text{alb}} \cdot [\text{Alb}] + 1$ c) $- [\text{D}_{\text{totál}}]$
4.	$[\text{D}_{\text{alb}}] = K_{\text{alb}} \cdot [\text{Alb}] \cdot [\text{D}_{\text{free}}]$
5.	$[\text{D}_{\text{free}}] = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$
6.	$[\text{D}_{\text{bioavailable}}] = [\text{D}_{\text{free}}] + [\text{D}_{\text{alb}}]$

K_{alb} = konstans a D-vitamin és albumin összefüggésében

K_{DBP} = konstans a D-vitamin és DBP összefüggésében

$[\text{D}_{\text{alb}}]$ = az albuminhoz kötődő D-vitamin koncentráció

$[\text{D}_{\text{free}}]$ = szabad D-vitamin koncentráció

$[\text{D}_{\text{bioavailable}}]$ = biológiailag elérhető D-vitamin koncentráció

$[\text{Alb}]$ = albumin koncentráció

$[\text{DBP}]$ = DBP koncentráció

$[\text{D}_{\text{totál}}]$ = össz D-vitamin koncentráció

A laborautomaták gyártói által meghatározott referenciatartományokat vettük figyelembe. Ez a PTH esetén (10-65 ng/l), a DBP-nél (272-442 mg/l), az albuminnál (35-50 g/l), a Ca esetén (2,20-2,65 mmol/l), míg a P esetén (0,85-1,45 mmol/l) volt.

III.3. Statisztikai módszerek

III.3.1. A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat statisztikai módszerei

A reprezentativitás megtartása érdekében, a hiányzó minták figyelembevételével, adatainkat súlyoztuk.

A leíró adatokat átlaggal és SD-vel (standard deviáció), a folyamatos változókat a gyakoriság százalékos megadásával adtuk meg. Minden állandó változóra elvégeztük a normalitás tesztelését, és a D-vitamin és DBP értékek eloszlását vizuálisan ábrázoltuk hisztogramokon. A különböző D-vitamin értékek és DBP szintek közötti összefüggést lineáris regressziós analízis segítségével vizsgáltuk, a t-25OHD értéket használva független változóként. A non-linearitás vizsgálatának modelljében a t-25OHD-vitamin értékek négyzetét használtuk. Lineáris regressziós modellben egyenként vizsgáltuk meg a D-vitamin-szint lehetséges befolyásoló faktorait, a D-vitamint és a DBP-t mint független változókat alkalmazva. Azokat a paramétereket, amelyek univariáns asszociációt mutattak ($p < 0,1$) a D-vitamin értékekkel és/vagy a DBP szintekkel, egy többszörös lineáris modellbe helyeztük, hogy meghatározzuk a befolyásoló tényezők független hatását. Végül logisztikai regressziós modellel vizsgáltuk a potenciális összefüggést a feltételezeten D-vitamin-függő betegségek (állapotok) és a D-vitamin értékek között. Ebben a modellben a D-vitamin értékek voltak a független változók és a betegségállapotok voltak a következményes változók. Minden analízist IBM SPSS 20. statisztikai verziójával végeztünk. A szignifikancia határát $p < 0,05$ -nél húztuk meg.

III.3.2. A D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére tervezett vizsgálat statisztikai módszerei

A kezelési csoportok közötti különbség kimutatásának statisztikai erejét egyirányú ANCOVA modell és a Dunnett post hoc teszt segítségével számítottuk ki. Párokat hasonlítottunk össze ("A" csoport vs. "B" csoport, "A" csoport vs. "C" csoport és "A" csoport vs. "D" csoport). 20 minta/ kezelési csoport vizsgálati alanszámot feltételezve

és a becslés erejét szimulációval illetve 5000 adat sorozatának analizálásával végeztük. A becslés ereje magasabb volt 80%-nál az "A" csoport vs. "B" csoport, "A" csoport vs. "C" csoport esetében, és magasabb 95%-nál az "A" csoport vs. "D" csoport összehasonlításakor. Mivel az átlagos I-típusú hiba a Dunett-tesztnél kevesebb volt 5%-nál, minden egyes tesztnél a hipotézis valid szignifikanciát és függetlenséget adott. A leíró demográfiai adatokat, a biztonsági paramétereket (plazma és vizelet Ca és PTH) és a mellékhatások eloszlását Kolmogorov-Szmirnov és Levene statisztikai tesztekkel értékeltük ki. A D₃-vitamin-pótlás hatékonyságát kovariancia analízissel (ANCOVA) hasonlítottuk össze a vizsgálat különböző csoportjaiban. Az adatbázist a klinikai adatbázis Mythos software (Adware Research Kft., Hungary) segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai analízist SSPS 19 (IBM Corporation, New York USA) és a SAS 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, USA) programokkal végeztük el.

IV. Eredmények

IV.1 A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat eredményei.

A 20 felkért háziiorvosi körzetből végül 15 szolgáltatott adatokat felmérésünkhöz. A beválasztott 831 személyből 664-nek (háziorvosonként 29-61 fő) volt értékelhető adata a feldolgozáshoz. 167 esettel a visszautasítás, hiányos kérdőív vagy tönkrement vérminta miatt nem tudtunk számolni, ezért a tervezett eloszlás kismértékben, de módosult, amit a minta súlyozásával kompenzáltunk. (7. táblázat) A vizsgált populáció életkora átlagosan $49,62 \pm 16,65$ év volt, ami megfelelt a magyar felnőtt lakosság átlagéletkorának. A BMI-t átlagosan $25,84 \pm 4,59$ kg/m²-nek mértük. A vizsgált populáció jellemzőit a 8. táblázatban foglaltam össze.

7. táblázat: Tél végi reprezentatív D-vitamin-szint felmérésben résztvevő személyek tervezett és megvalósult eloszlása

A tervezett eloszlás lakhelyre, korra, nemre a magyar felnőtt lakosság összetételét tükrözte. A kiértékelt mintát, a hiányzó adatok és a nem válaszoló házi orvosok miatt kialakult mintavételi hibák kompenzálására súlyoztuk.

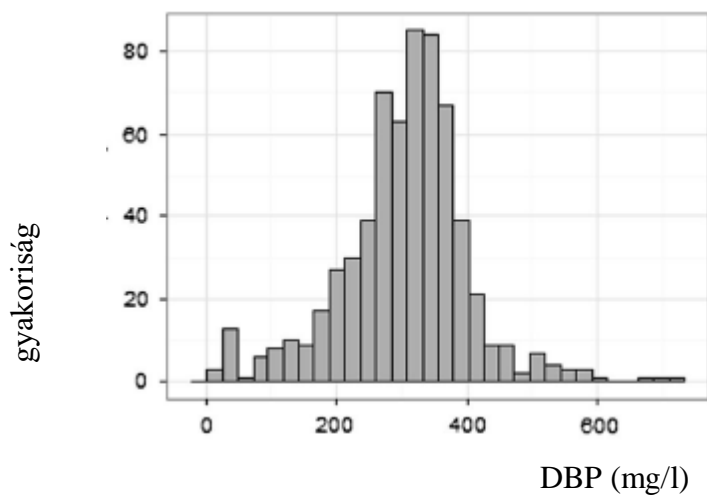
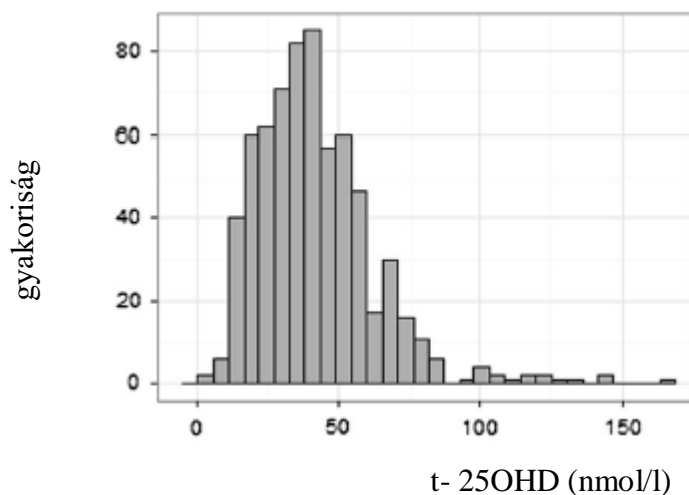
A populáció eloszlása						
Tervezett populáció			Megvalósult populáció			
lakcím	korcsoportok	Személy	lakcím	korcsoportok	Személy	Súlyszám
Budapest	18-29 év nő	13	Budapest	18-29 év nő	16	0,654
	18-29 év férfi	13		18-29 év férfi	11	0,951
	30-59 év nő	39		30-59 év nő	41	0,766
	30-59 év férfi	39		30-59 év férfi	34	0,923
	60 év feletti nő	25		60 év feletti nő	35	0,575
	60 év feletti férfi	16		60 év feletti férfi	17	0,758
Város	18-29 év nő	39	Város	18-29 év nő	26	1,208
	18-29 év férfi	39		18-29 év férfi	23	1,365
	30-59 év nő	117		30-59 év nő	90	1,047
	30-59 év férfi	117		30-59 év férfi	80	1,177
	60 év feletti nő	74		60 év feletti nő	56	1,064
	60 év feletti férfi	48		60 év feletti férfi	35	1,104
Falu	18-29 év nő	23	Falu	18-29 év nő	41	0,452
	18-29 év férfi	23		18-29 év férfi	35	0,529
	30-59 év nő	68		30-59 év nő	53	1,033
	30-59 év férfi	68		30-59 év férfi	30	1,825
	60 év feletti nő	43		60 év feletti nő	25	1,385
	60 év feletti férfi	27		60 év feletti férfi	16	1,359
Összes		831			664	

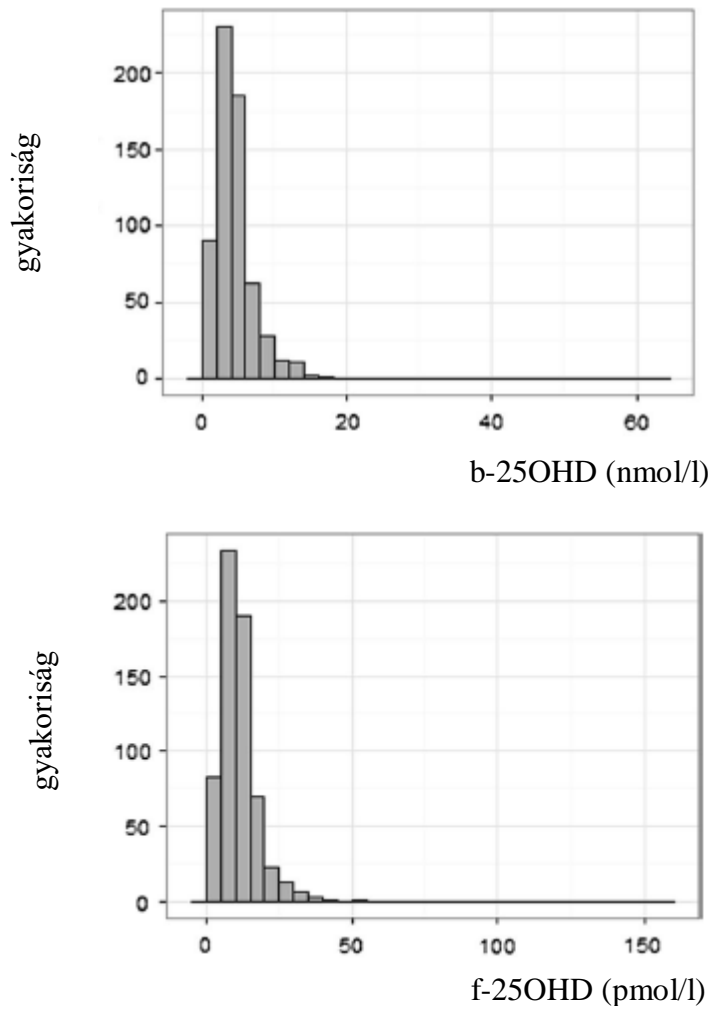
A 664 személyből 99-en (17,2%) szedtek valamilyen D-vitamin készítményt. Négyen aktivált D-vitamint alkalmaztak, ami a kis felezési idő és a kis adag miatt a D-vitamin-pótlásra nem alkalmas, Ezért őket nem számítottuk a D-vitamint kapók csoportjába. Tizenhárman multivitamin formájában jutottak D-vitaminhoz, melynek adagja jellemzően kevés (200-600 NE/tbl). Kétszer annyi nő szedett D-vitamint, mint férfi (67 v. 32 fő). A lakhely nem befolyásolta a D-vitamin szedési szokásokat, vagyis a városban és a falun élők is egyforma gyakorisággal szedtek D-vitamint.

8. táblázat A vizsgált populáció jellemzői

	átlag	SD	%
Kor (év)	49,62	16,65	
magasság (m)	1,69	0,09	
testsúly (kg)	74,89	16	
BMI (kg/m ²)	25,84	4,59	
D-vitamin szedés	99 fő		17,2
Foglalkozás			
fizikai munka	412 fő		62
szellemi munka	252 fő		38
külföldi utazás	25 fő		5,2
szoláriumhasználat	39 fő		6,6
osteoporosis	48 fő		7,9
korábbi csonttörés	164 fő		29
autoimmun betegségek	21 fő		3,6
psoriasis	7 fő		1
tuberculosis az anamnézisben	7 fő		1
malignus betegség az anamnézisben	30 fő		4,8
ismert diabetes mellitus	74 fő		11,9
ismert kardiovaszkuláris megbetegedés	144 fő		23,8

Az átlag t-25OHD $41,3 \pm 20,6$ nmol/l ($16,4 \pm 8,24$ ng/ml) volt a teljes populációban. (9. táblázat) Ha azokat, akik szedtek D-vitamin készítményt ($n=99$) nem számítottuk bele a vizsgált populációba, akkor a t-25OHD $38,4 \pm 17,2$ nmol/l ($15,36 \pm 6,88$ ng/ml)-re csökkent. A DBP közel normál eloszlást mutatott, addig a t-25OHD, f- és b-25OHD esetében az alacsonyabb értékek nagyobb számban reprezentálták magukat, nem követték a Gauss eloszlást. (6. ábra)





6. ábra A D-vitamin értékek és a DBP eloszlása a teljes vizsgált populációban
Míg a DBP közel normál eloszlást mutatott, addig a t-25OHD, f és b-25OHD nem.

9. táblázat A D-vitamin és DBP értékek leíró statisztikája reprezentatív magyar népességben a tél végén

	teljes vizsgálati populáció			
	átlag±SD	medián	25. percentilis	75.percentilis
t-25OHD (nmol/l)	41,3±20,6	38,70	26,80	51,50
f-25OHD (pmol/l)	10,8±6,2	9,90	6,80	13,35
b-25OHD (nmol/l)	4,4±2,5	3,99	2,82	5,46
DBP (mg/l)	308,9±92,1	317,00	261,00	357,00
	ha t-25OHD			
	<30 nmol/l	30-50 nmol/l	50-75 nmol/l	>75 nmol/l
	átlag±SD	átlag±SD	átlag±SD	átlag±SD
t-25OHD (nmol/l)	21,1±5,5	39,2±5,3	59,3±7,1	95,4±23,2
f-25OHD (pmol/l)	6,3±4,3	10,6±4,6	14,8±4,8	21,5±6,3
b-25OHD (nmol/l)	2,6±1,9	4,3±1,7	6,0±2,0	8,7±2,6
DBP (mg/l)	293,6±102,3	303,7±84,0	325,3±84,9	355,2±91,4

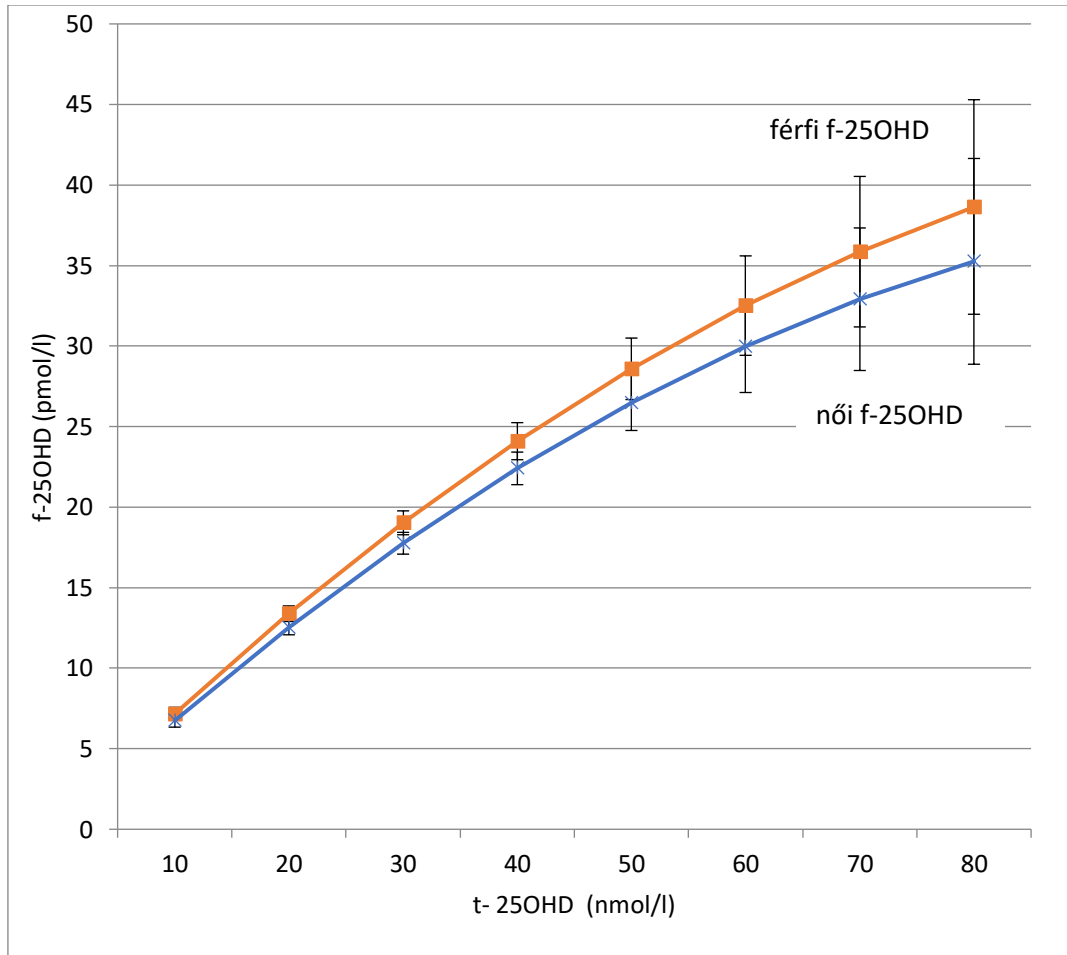
A normál tartomány alsó értékének elfogadott 75 nmol/l alatt volt a populáció 94%, 50 nmol/l alatt a 71% és 30 nmol/l alatt a 30%-a. Ha csak a D-vitamint nem szedőket néztük, ez az arány 97, 77 és 34%-ra nőtt. Az átlagos DBP szint 308,9±92,1 mg/l, és normálhoz tartó eloszlást mutatott. Bár a DBP és a t-25OHD értékek szoros pozitív korrelációt mutattak ($r=0.188$; $p<0.0001$), a D-vitamin-szint változás mindössze 3 %-a függött a DBP szinttől. (10. táblázat)

10. táblázat Lineáris regressziós modell a t-25OHD, a DBP, az f-25OHD és a b-25OHD értékek közötti összefüggés leírására.

	DBP		f-25-OHD		b-25OHD	
	B	SE	B	SE	B	SE
Intercept	274.77	8.07	0.77	0.66	0.27	0.27
t-25-OHD	0.72	0.17	0.27	0.02	0.11	0.01
(t-25-OHD)²	n.s.		-0.001	0.0004	-0.0004	0.0004
R² a modellhez	0.028		0.51		0.51	

B: változó, SE: standard error

Az átlagos b-25OHD $4,4 \pm 2,5$ nmol/l, a f-25OHD $10,8 \pm 6,2$ pmol/l (9.táblázat). Ez a két görbe szorosan korrelált a t-25OHD görbéjével, bár ez az összefüggés nem volt teljesen lineáris, mert a magasabb t-25OHD értékek felé a várthoz képest egyre kisebb értéket ért el, ami a nők esetén kifejezettebben érvényesült, mint a férfiaknál. (7. ábra)

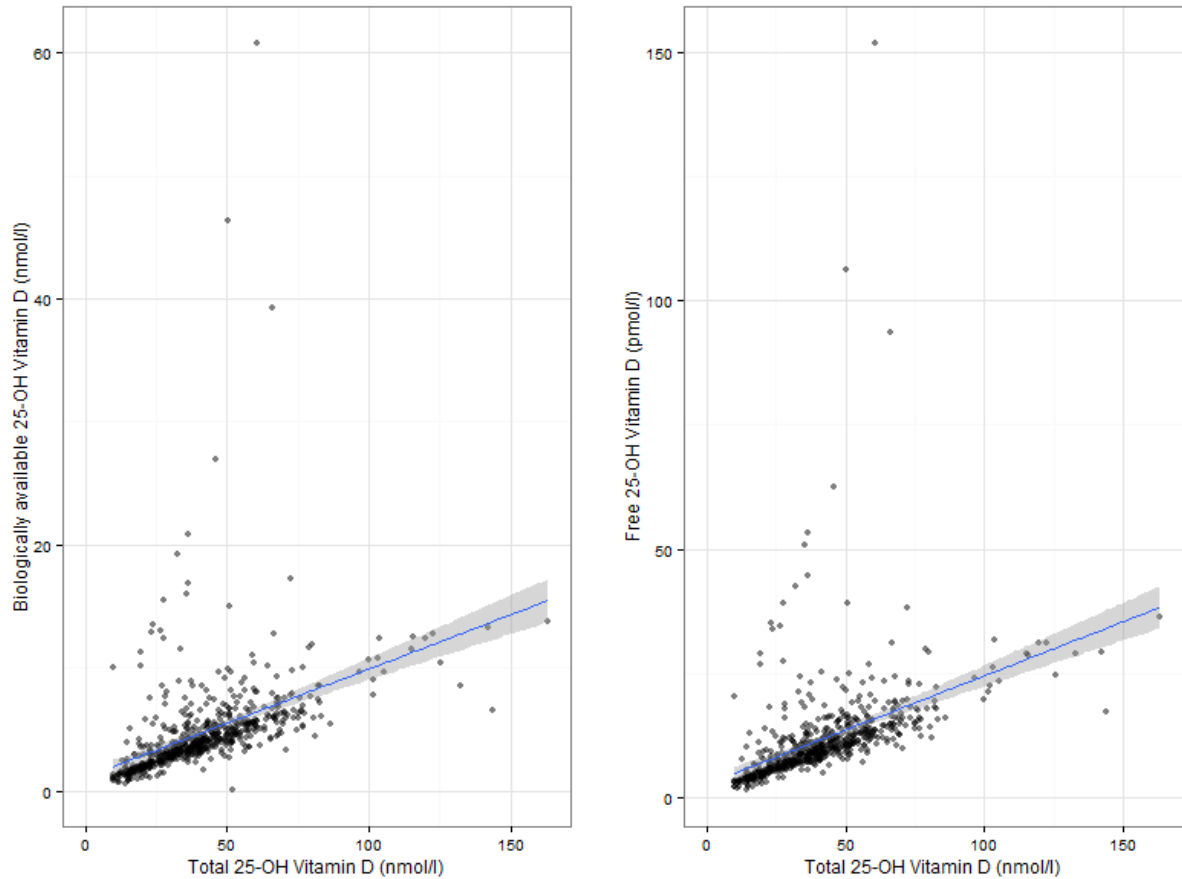


A hibasávok a 95%-os konfidencia intervallumokat jelzik.

7. ábra Többszörös lineáris regresszióval megbecsült f-25OHD értékek a t-25OHD és a nem függvényében.

A t-25OHD növekedésével a szabad hormonszintet jelző görbe egyre kisebb értékeket ért el a várt lineális összefüggéshez képest. Ez a tendencia nőknél kifejezettebben érvényesült, mint a férfiaknál.

Az f-25OHD variációját 64%-ban a t-25OHD szint határozta meg. Az f-25OHD és a b-25OHD görbéje nagyon szorosan korrelált ($r=0,98$, $p<0,0001$), ezért a továbbiakban a f-25OHD eredményeit prezentálom, mivel az mindkét értékre vonatkoztatható. (8. ábra)



8. ábra A b-25OHD és f-25OHD a t-25OHD függvényében

A b-25OHD és az f-25OHD eloszlása nem különbözik szignifikáns mértékben egymástól.

A korrrelációval sem a t-25OHD sem a f-25OHD értékek nem mutattak összefüggést, habár a DBP szint csökkent az életkor előrehaladásával ($r=0,165$; $p<0,0001$). A DBP és a f-25OHD értékek nemi különbséget mutattak. A DBP szignifikánsan magasabb ($p<0,0001$), míg a f-25OHD alacsonyabb volt nőkben. (11.táblázat)

11. táblázat A D-vitamin értékek és a DBP szinteket befolyásoló lehetséges tényezők egyváltozós lineáris regressziós modellszámítás alapján.

kova- riáns	t-25OHD			DBP			f-25OHD			b-25OHD		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
kor	-0,05	0,05	0,29	-0,95	0,22	0,00*	0,13	0,16	0,41	-0,002	-0,01	0,77
női	1,02	1,60	0,52	39,01	7,25	0,00*	-1,33	0,50	0,008*	-0,60	0,20	0,003*
lakhely												
Bp.	-0,17	2,27	0,94	-38,86	10,45	0,00*	0,98	0,74	0,18	0,44	0,29	0,14
város	9,00	1,92	0,64	4,92	8,42	0,59	-0,36	0,60	0,55	-0,84	0,24	0,73
falu	ref						ref			ref		
foglal- kozás	-1,67	1,97	0,40	0,50	9,24	0,96	-0,59	0,60	0,33	-0,22	0,24	0,35
BMI	-0,20	0,07	0,004*	-5,96	0,82	0,00*	0,11	0,06	0,06	0,04	0,02	0,09
szolári- um	18,80	3,17	0,000*	26,57	15,47	0,09	3,67	1,00	0,000*	1,56	0,40	0,000*
utazás	12,40	3,92	0,002*	-19,50	19,80	0,32	4,45	1,31	0,001*	2,04	0,52	0,000*
D-vit. pótlás	20,50	2,05	0,000*	5,57	10,61	0,60	5,09	0,70	0,000*	2,02	0,28	0,000*

* szignifikáns az eredmény $p < 0,05$

Sem a lakhely, sem a télen szabadban töltött órák száma, sem a munka típusa (fizikai vagy szellemi) nem mutatott összefüggést egyik D-vitamin értékkel sem. A BMI a DBP-vel ($r=0.283$; $p < 0.0001$) és a t-25OHD-val ($r=0.115$; $p=0.004$) összefüggést mutatott, míg az f-25OHD-vel nem volt kapcsolata. Vagyis a túlsúly a DBP-n keresztül befolyásolta a t-25OHD-t, de a f-25OHD-re nem hatott (11. táblázat). A populáció csak kis hányada járt szoláriumba (6,6%), vagy utazott melegebb éghajlatra vagy magashegységbe (5,2%). Mindkét környezeti faktor szignifikánsan növelte a t-25OH szintet ($p < 0.0001$ a szoláriumhasználat és $p=0.002$ az utazás esetében). A várt módon a D₃-vitamin-pótlás hatással volt mind a t-25OHD, mind az f-25OHD értékekre ($p < 0.0001$).

Az általunk megkérdezett betegségek (osteoporosis, tuberkulózis, diabetes mellitus, rosszindulatú tumorok, autoimmun- és kardiovaszkuláris betegségek) hasonló gyakorisággal fordultak elő, mint az a magyar lakosságban korábban ismert volt. Csak a kardiovaszkuláris betegségek ($p=0.012$) és az osteoporózis előfordulása ($p=0.02$) mutatott összefüggést az alacsonyabb D-vitamin értékekkel. Az osteoporosis 7,9%-ban

fordult elő és D-vitamin-szintjeik magasabbak voltak, mint a populációs átlag. Az ő körükben viszont a D-vitamin szupplementáció 48 %-ban fordult elő a teljes populáció 17,2 %-ával szemben. Magyarországon az osteoporosis kezelés kötelező része a D-vitamin-pótlás. Az osteoporosis szövődményei, a csonttörések száma és a D-vitamin szintek között nem találtunk összefüggést. (12. táblázat)

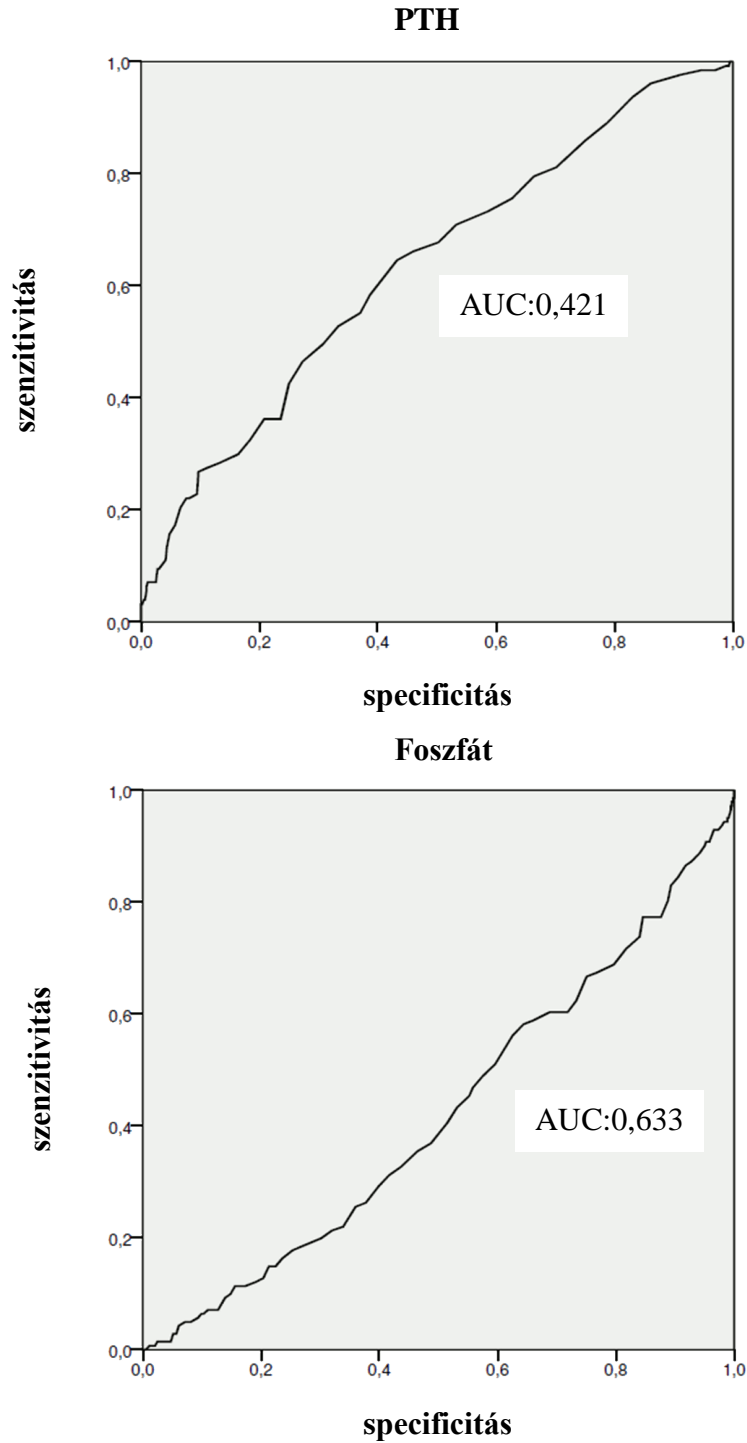
12. táblázat A felmérésben vizsgált betegségek és t-25OHD közötti összefüggés

Betegség	OR	95%CI	p
Osteoporosis	1.09	1.01-1.18	0.02*
Csonttörés	1.01	0.96-1.07	0.61
Autoimmun betegségek	1.06	0.94-1.18	0.34
TBC az anamnézisben	1.03	0.84-1.26	0.77
Malignitás az anamnézisben	0.98	0.87-1.10	0.70
Magas vérnyomás	0.97	0.93-1.03	0.30
Diabetes mellitus	0.92	0.85-1.01	0.056
Szív- és érrendszeri betegségek	0.92	0.86-0.98	0.012*

*szignifikáns az eredmény $p < 0,05$

A mért t-25OHD érték szignifikáns összefüggést mutatott a szérumban a PTH és P ($p=0,015$) értékekkel, de nem függött össze a szérumban a Ca szinttel úgy, mint ahogy a szérumban a kreatinin, albumin, ALP, K, Na, LDH, glükóz, koleszterin, TG, GOT, GPT, GGT vagy a vizelet kalcium, foszfát, kreatinin szinttel sem.

PTH esetében ez az összefüggés nem volt lineáris ($p_{\text{squared term}}=0.004$), nagyobb t-25OHD értékeknél kisebb volt a PTH csökkenés. (9.ábra) Ennek ellenére sem a PTH, sem a szérumban a P érték nem volt alkalmas az egyes egyénnél a D-vitamin-hiány kimutatására. A ROC analízisben a görbe alatti terület (AUC) értéke 0,421 illetve 0,633 volt. A D-vitamin-hiány kimutatására vizsgálatunkban a szérumban a PTH és P mérése nem volt sem specifikus, sem szenzitív. (9.ábra)

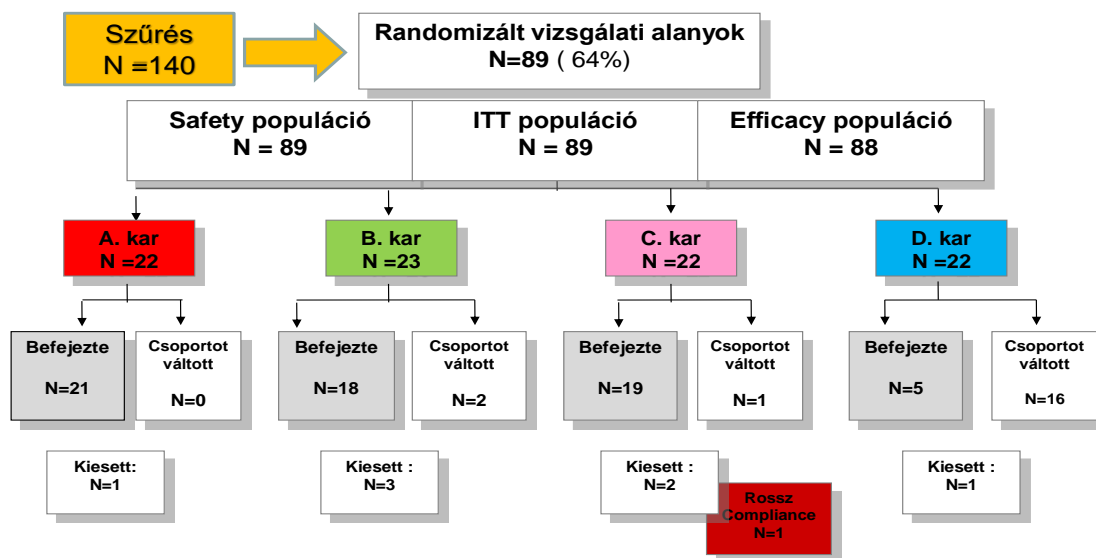


9. ábra ROC analízis D-vitamin-hiányban

A PTH és szérum foszfát érték szenzitivitása és specificitása nem elegendő a D-vitamin-hiány mértékének megítéléséhez D-vitamin-hiányos populáción.

IV.2. A vizsgálati csoportok jellemzői a dózis és az adagolás-gyakoriság függvényében változó D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérése során

A szűrést 140 személynél végeztük a beválasztási és a kizárási kritériumok szerint, közülük 89-et tudtunk beválasztani a vizsgálatba. Mind a 89-et randomizáltuk a négy vizsgálati karba. Ők alkotják az ITT (intention to treat) populációt. A napi 1000 NE D₃ vitamint kapó „A” csoportba 22, a heti 7000 NE D₃ vitamint kapó „B” csoportba 23, a havi 30 000 NE D₃ vitamint kapó „C” csoportba 22, és a heti 30000 NE D₃ vitamint kapó „D” csoportba 22 személy került. Mind a 89 beválasztott személyen megtörténtek a biztonságossági és alapmérések valamint megkapták az első vizsgálati szer adagot, így a 89 személy egyben a safety populációt is jelenti. 88 vizsgálati alany adatával tudtunk számolni a statisztikai számítások során, mivel egy személyt rossz compliance miatt ki kellett zárni. A hatás elemzésekor az efficacy populációt alkotó 88 személy adatait vettük alapul. A tényleges betegszámokat a 10.ábra mutatja be.



10. ábra Tényleges betegszámok a négy vizsgálati karon

ITT (intention to treat) populáció: 89 az összes randomizált vizsgálati alany

Safety populáció: azok a randomizált vizsgálati alanyok, akik elkezdték a vizsgálatot és legalább egy adagot megkaptak a tervezetből. Az összes randomizált alanyon megtörténtek a biztonságossági és alapmérések.

Efficacy populáció: 88 személy adatait használtuk fel a vizsgálati szer hatásának elemzésekor. Egy személyt rossz compliance miatt kellett a vizsgálatból kizárni. A különböző okokból vizsgálat közben kiesett 7 személy is része.

A négy karba beválasztott személyek antropometriai adatai és kiindulási D-vitamin értékei nem különböznek szignifikánsan egymástól. (13. táblázat)

13. táblázat A vizsgálati alanyok jellemzői a vizsgálat kezdetekor

A négy csoport átlag -életkor, -magasság, -testsúly tekintetében hasonló volt, D-vitamin szintjük szignifikánsan nem különbözött egymástól. Mind a négy karban női túlsúly tapasztalható. Az átlagok az efficacy populáció (N=88) adataiból lettek számolva (89-1 rossz compliance miatt kizárt beteg)

csoportok	fő	kor(év)	nem		magasság (cm)	testsúly (kg)	t-25(OH) értékek (nmol/l)		
		átlag±SD	ffi	nő	átlag±SD	átlag±SD	átlag±SD	alsó határ	felső határ
A	22	51.1±15.7	3	19	164.2±7.2	77.1±14.9	33.7±9.69	29,4	38
B	21	51.9±16.1	5	16	166.1±9.2	71.6±14.5	32.0±8.6	28,1	35,9
B->B->A	2	56.5±0.7	0	2	158.0±2.8	59.0±8.5	25.1±1.6	10,8	39,4
C	21	55.7±17.5	4	17	161.0±10.3	71.3±13.8	34.1±10.7	29,2	39
D	6	57.5±16.5	0	6	158.2±6.0	69.7±15.0	26.6±4.5	21,9	31,3
D->A->A	8	47.4±22.3	0	8	159.2±5.5	61.0±11.5	36.8±9.5	28,9	44,7
D->D->A	8	63.9±8.6	1	7	157.6±8.4	67.2±13.5	37.4±8.5	30,3	44,5

A protokollnak megfelelően a beválasztott személyek 92%-a fejezte be a vizsgálatot. Hét alanynál szakítottuk meg a vizsgálatot, ebből hárman beleegyezésük visszavonása miatt, négyen a viziteken történő hiányos megjelenés miatt. Egy személyt rossz compliance

miatt zártunk ki. (egy az „A”, három a „B”, kettő a „C”, egy a „D” csoportból). A maradék 81 személy együttműködése jó vagy kiváló volt.

A vizsgálat közben 19-en váltottak 1000 NE/nap D-vitamin adagolásra, 63-an a vizsgálat végéig azonos terápián maradtak. (14. táblázat)

14. Táblázat Betegszámok eloszlása a vizsgálat alatt

vizsgálati személyek (/fő)	"A" csoport	"B" csoport	"C" csoport	"D" csoport	összesen
beválasztott	22	23	22	22	89
legalább egy dózist bevett a vizsgálati szerből	22	23	22	22	89
efficacy populáció	22	23	20	22	88
normál protokoll szerint fejezte be a vizsgálatot	21	20	19	21	81
a vizsgálat végéig az eredeti csoportban maradt	21	18	19	5	63
terápiája változott	0	2	1	16	19
a vizsgálatból kiesett	1	3	2	1	7

A vizsgálati szer dobozát >95 %-ban visszaszolgáltatták a következő viziten. A visszahozott tablettákat összegyűjtöttük és megszámláltuk. Vissza nem hozott doboz esetében a betegek saját bevallására hagyatkoztunk, miszerint az előírányzott tablettákat bevették. Mindhárom kezelési csoportban mértük a valójában bevitt D₃-vitamin mennyiségét. Az "A" csoportban 949±20 NE, a "B" csoportban 1157±55 NE és a "C" csoportban 1175±62 NE volt az egy napra eső D₃-vitamin bevitel. (15. táblázat)

Adherencia a napi, heti és havi adagolás esetén:

A résztvevők gyógyszereszedési hajlandósága kitűnő volt, de a ténylegesen bevett dózisok különböztek az eltérő gyakoriságú adagolás mellett. A napi dózisérték mellett volt a legalacsonyabb, 949 NE/nap. A heti alkalmazás esetén, jobb 1133 NE/nap, míg a legmagasabb napi dózist a havi adagolási mód mellett érték el, 1175 NE/nap.

15. táblázat Kezelési csoportok és alcsoportok, a tényleges napi adagok feltüntetésével. Csoportváltás akkor történt, ha a szérum D-vitamin szint elérte a 80 nmol/l (32 ng/ml)-t. Ha a V1 vizit után váltott 1000 NE/nap terápiára akkor D>A>A jelölést alkalmaztunk. Váltás a V1 viziten csak a D csoport esetében fordult elő. Ha a VS viziten változott 1000 NE/nap D-vitamin terápiára, akkor a B csoport esetén B>B>A jelölést, a D csoport esetén a D>D>A jelölést alkalmaztuk. Összesen 81 fő fejezte be a vizsgálatot a normál protokoll szerint.

csoportok	fő	teljes kezelés időtartama	dózis váltózt V1-től(fő)	dózis váltózt VS-től(fő)	napi dózis (NE/nap)	
					előírva	bevette
A- összes	21	89 nap			1000	949
B + (B>B>A)	20	87 nap			1000	1133
B	18	87 nap			1000	1157
B>B>A	2	88 nap		2	1000	921
C- összes	19	88 nap			1000	1175
D+(D>A>A)+(D>D	21	88 nap			4285	3192
D	5	88 nap			4285	4163
D>A>A	8	88 nap	8			2757
D>D>A	8	88 nap		8		3022
összesen	81		8	10		

A kezelés időtartama 84-90 nap volt, ± 8 nap vizitablakot engedélyezve. A négy kezelési csoport kiindulási adatai szempontjából Kolmogorov-Szmirnov és Levene statisztikai tesztekkel mérve homogén volt és normál eloszlást mutatott. A csoportok között az alap 25OHD értékben sem volt szignifikáns különbség. Az átlag 33 nmol/l (\pm) azaz 13,2 ng/ml ($\pm 3,74$) volt.

Kizárási kritérium volt az 1000 NE/nap vagy az azt meghaladó adagban alkalmazott D-vitamin terápia a vizsgálatot megelőző két hónapban. 85 vizsgálati személy (95,5%) semmilyen multivitamin készítményt vagy D-vitamint nem szedett. 4-en (4,5%) fogyasztottak 1000 NE/nap adagot el nem érő mennyiségben D-vitamint, valamilyen multivitamin tableta részeként. Egy személy 2005 és 2008 között, egy 2007 és 2008 között, egy pedig 2011-ig szedett 1000 NE/nap adagot meghaladó D-vitamin készítményt.

A szűrőviziten felmértük a napi kalcium fogyasztást. (16, 17. táblázat) Ha a napi bevétel nem érte el az ajánlott napi kalciumfogyasztást, kalcium citrat (200 mg) tableta fogyasztását kértük. 12 (13,6%) esetben 2x1 azaz napi 400 mg, míg 76 (86,4%) esetben 2x2 azaz napi 800 mg kalcium kiegészítést alkalmaztunk.

16. táblázat A szűrőviziten felmért tej és tejtermék fogyasztási szokások

gyakoriság	tejfogyasztás		tejtermék fogyasztás	
	fő	%	fő	%
sosem	28	31,5	6	6,8
alkalmanként	20	22,5	43	48,9
rendszeresen	41	46,1	39	44,3
Összes	89	100	88	100

17. táblázat A kalciumbevétel jellemzői a vizsgálat időtartama alatt

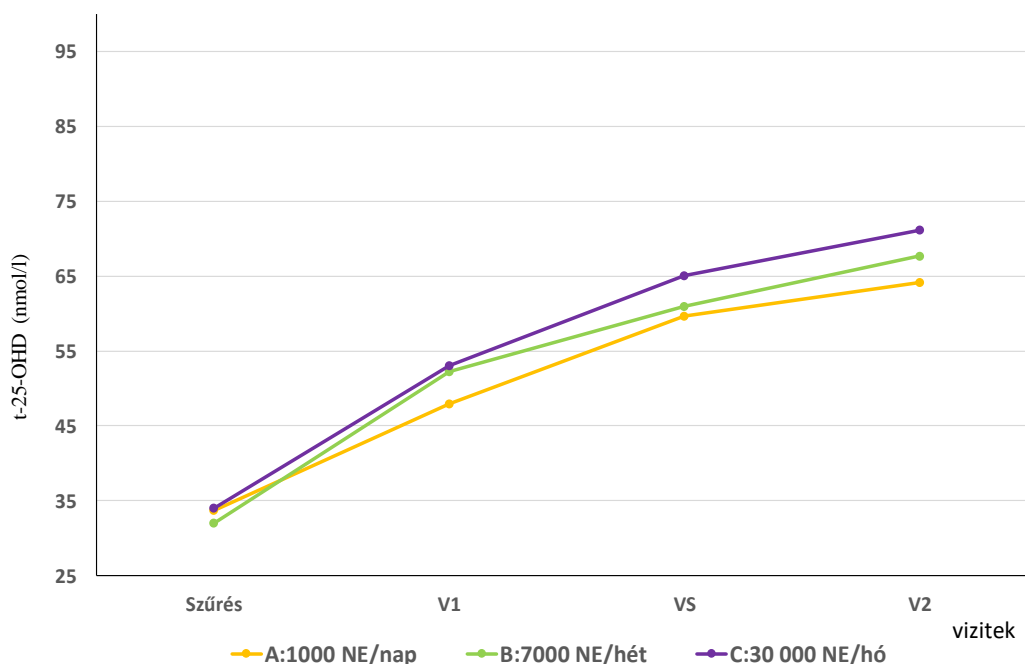
	Szűrés		V1		V2	
	min	max	min	max	min	max
tej 100 ml/nap	1,00	3,08	1,50	3,63	1,00	4,14
egyéb tejtermék 100 gr/nap	5,00	15,71	5,00	15,71	5,00	17,50
kalciumbevétel más forrásból mg/nap	200,00	300,00	n	n	n	n

n: nem ismert

IV.3. Napi 1000 NE D₃-vitaminnak megfelelő D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásának 25OHD szintre gyakorolt hatásának vizsgálata

A terápia hatékonyságát a V1 (30 napos), VS (60 napos) és V2 (90 napos) viziteken mért szérumszint 25OHD értékkel mértük fel, melyet a kiindulási értékhez viszonyítottunk.

A napi 1000 NE-el equivalens D₃-vitamin („A” csoport napi 1000 NE; „B” csoport heti 7000 NE; „C” csoport havi 30 000 NE) különböző adagolási módjai egyformán emelték a t-25OHD értéket. Az „A” csoportban 30.6 ± 3.5 nmol/l (12.2 ± 1.4 ng/ml), a „B” csoportban 35.3 ± 3.3 nmol/l (14.1 ± 1.3 ng/ml) és a „C” csoportban 37.2 ± 2.7 nmol/l (14.9 ± 1.1 ng/ml) volt az emelkedés mértéke. Ha a ténylegesen bevitt D₃-vitamin adagokkal számoltunk, gyakorlatilag azonos értékeket kaptunk. Az „A” csoportban 32.6 ± 3.7 nmol/l; „B” csoportban 31.6 ± 2.8 nmol/l és a „C” csoportban 32.3 ± 2.3 nmol/l t-25OHD növekedést mértünk. (11. ábra)



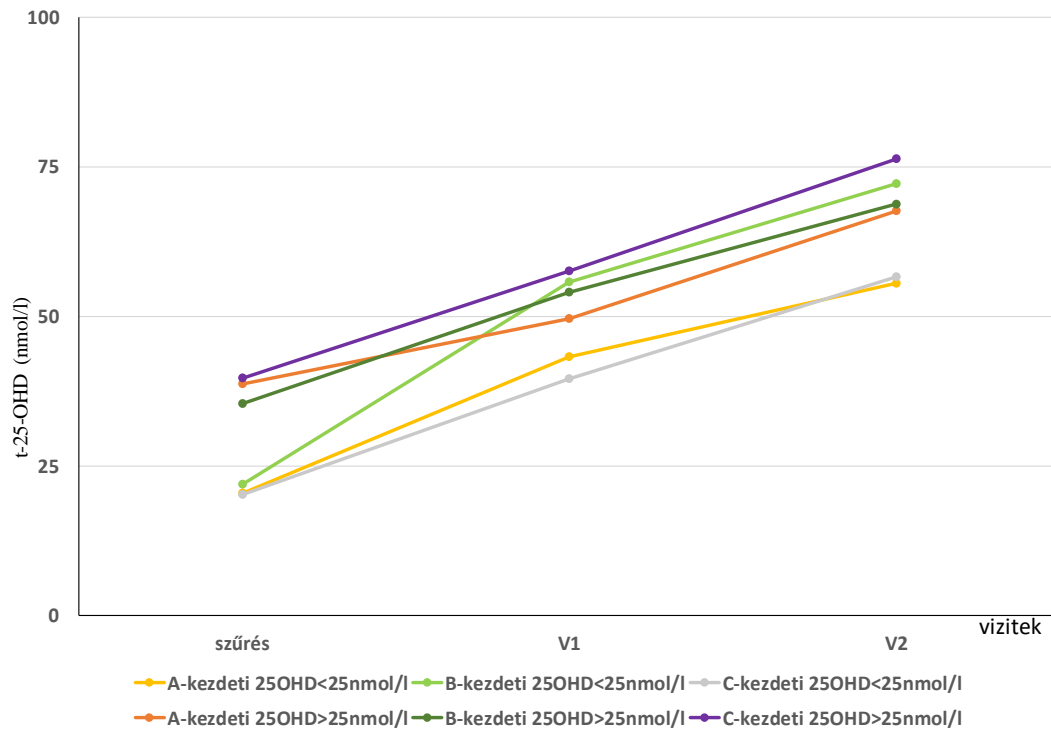
11. ábra A napi 1000 NE D₃-vitaminnak megfelelő D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásának a szérumszint t-25OHD szintre gyakorolt hatása

A vizsgált D-vitamin-hiányos populáción három hónapos időintervallum alatt, a három, napi 1000 NE dózis equivalens kezelési séma egyformán hatásosan emelte a D-vitamin szérumszintet, 50 nmol/l (20 ng/ml) felé vitte a t-25OHD értéket, de a Magyarországon normálérték alsó határának elfogadott 75 nmol/l (30 ng/ml) értéket egyik csoport átlaga sem érte el. A napi 1000 NE dózis equivalens D-vitamint kapó három csoport (A,B,C) görbéje együtt fut, közöttük szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A célértéket- 75 nmol/l (30 ng/ml)- nem érik el, a 90. nap (V2) körül az emelkedés üteme platószerűen ellapult.

A terápiás válasz nagysága (t-25OHD változás) függ a kiindulási D-vitamin-szinttől, az alkalmazott dózis nagyságától, a gyógyszerformától és emellett egyéni különbségek is lehetnek, amit a szervezet pillanatnyi állapota és genetikai háttere határoz meg.

Ha a kezdeti D-vitamin szint szerint szétválasztottuk a csoportokat súlyosan D-vitamin hiányos (25OHD<25 nmol/l) és kisebbfokú D-vitamin hiánnyal (25 nmol/l<25OHD>50 nmol/l) rendelkezőkre, az alacsonyabb kiindulási D-vitamin szérumszintű alanyok szignifikánsan nagyobb fokú emelkedést értek el.

A 25OHD<25 nmol/l csoport a bevont személyek 22,3 %-át, míg a 25 nmol/l<25OHD>50 nmol/l közé eső csoport a 77,7%-át képezte. Az emelkedés a súlyosabb D-vitamin-hiánnyal (25OHD<25 nmol/l) rendelkezőknél „A”csoport- 28,85±15,6 nmol/l (14,05±7,0 ng/ml); „B”csoport- 52,25±17,2 nmol/l (20,9±6,9 ng/ml); „C” csoport- 37,25± 7,9 nmol/l (14,9±3,15 ng/ml) volt a három hónap végére. A kisebbfokú D-vitamin-hiánnyal rendelkezők (25nmol/l<25OHD>50 nmol/l) esetében a változás az „A”csoportban- 35,13±17,6 nmol/l (11,54±6,2 ng/ml); a „B”csoportban- 31,98±11,1nmol/l (12,79±4,4 ng/ml); a „C” csoportban- 37,2±13,5 nmol/l (14,89±5,4 ng/ml) volt a három hónap végére. Az összes V2 vizitet protokoll szerint befejező résztvevő átlagát tekintve a súlyosabb D-vitamin- hiánnyal rendelkezők 25OHD változása 44,08±16,5 nmol/l volt, szemben a kisebb fokban D-vitamin-hiányosokkal, akiknél ez az érték 37,93±17,5 nmol/l-nek bizonyult. (12. ábra), (18.táblázat)



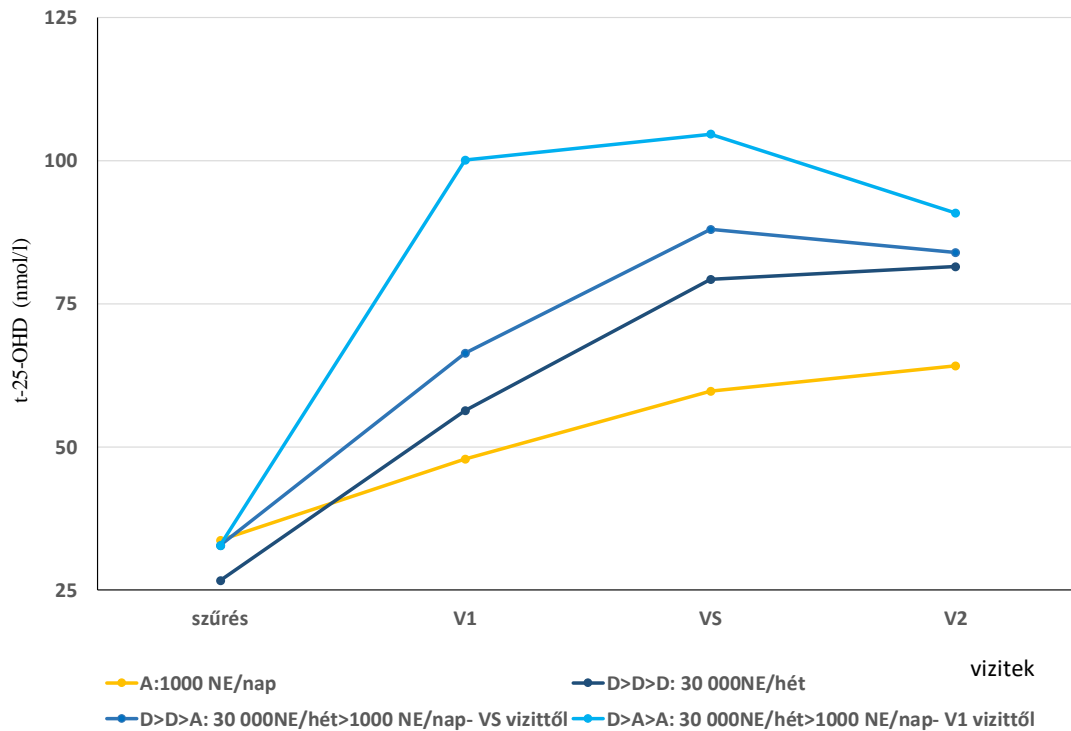
12. ábra Különböző kiindulási D-vitamin szintek hatása a napi 1000 NE equivalens D-vitamin terápiára különböző gyakoriságú adagolás mellett

IV.6. Nagy adagú D-vitamin terápia hatásossága és biztonságossága

A heti 30 000 NE D-vitamin hatásosabbnak bizonyult, a „D” csoportban már az első hónap végére 8-an (36,4%), az első két hónap végére összesen 16-an (72,3%) elérték a célértéket. 6 esetben (27,7%) a D-vitamin-szint emelkedése lassabb ütemű volt, de a V2 vizitre minden esetben meghaladták a 75 nmol/l célértéket. „D” csoport szignifikánsan magasabb 25OHD értéket ért el V2-re, mint az „A” ($p<0,05$) csoport. (13. ábra)

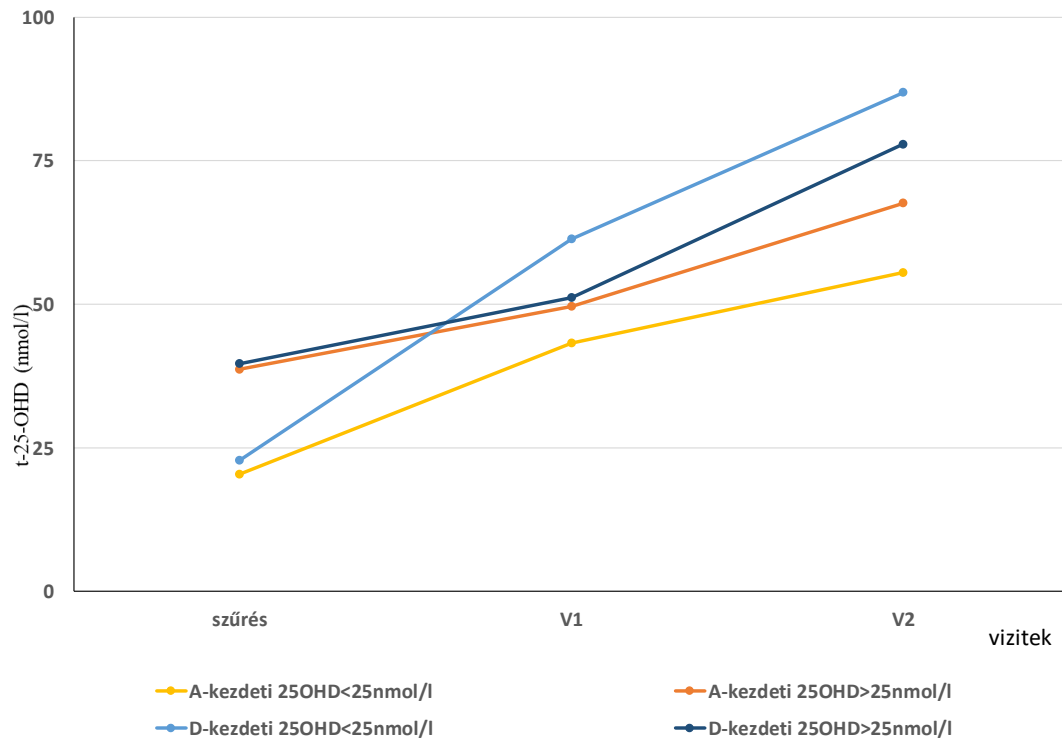
A D>A>A csoportból három személy 25OHD szintje a V2 vizitre ismét 75 nmol/l alá csökkent, a kapott 1000 NE/nap D-vitamin adag nem tudta a célérték felett tartani a 25OHD szérumszintet.

A magasabb D-vitamin adagot kapó „D” csoportban az alacsonyabb és a magasabb kiindulási D-vitamin-szinttel rendelkezők görbéje is elérte a célértéket már a 60.nap (VS) után, D-vitamin-szintjükben levő különbség pedig a vizsgálat folyamán csökken. (14. ábra), (18. táblázat)



13. ábra A heti 30 000 NE D vitamin és a napi 1000 NE D-vitamin terápia hatásának összehasonlítása.

Az „A” csoport (napi 1000 NE dózis) a 90 nap végére sem érte el a 75 nmol/l határt. A D csoportban azok akik a V1 vagy VS vizitre a 75 nmol/l-es határt meghaladták, napi 1000 NE dózisban folytatták a terápiát. (D>A>A: a V1 vizitre érték el a 75nmol/l-t -8 fő-, D>D>A: a VS vizitre érték el a 75nmol/l –t -8 fő- D: V2-ig az eredeti D csoportban maradtak-5 fő-.)



14. ábra Különböző kiindulási D-vitamin szintek hatása a terápiás válaszra a heti 30 000NE D-vitamin hatására összehasonlítva a napi 1000 NE D-vitamin terápiával
A kezdetben alacsonyabb D-vitamin szinttel rendelkezők görbéje meredekebben emelkedik összehasonlítva a kezdetben magasabb D-vitamin szintűekkel a heti 30 000NE D-vitamin hatására. A „D” csoport mindkét része eléri a 75nmol/l célértéket a V2 vizitre.

18. táblázat a különböző kezdeti D-vitamin szint hatása a terápiás válaszra

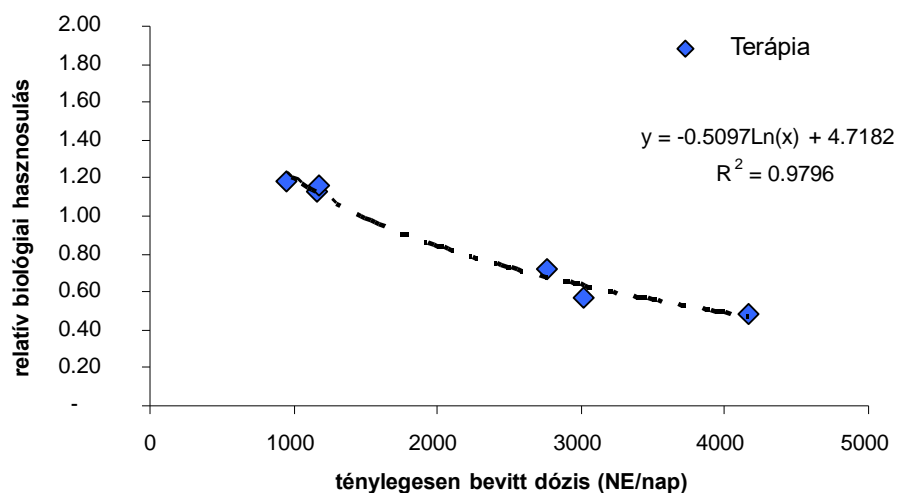
A V2 viziten mért D-vitamin-szint változás mértéke nagyobb volt az alacsonyabb kiindulási D-vitaminnal rendelkező csoport esetében.

kezdeti D-vitamin szint	csoport	fő	átlag±SD	min	max
25OHD < 25 nmol/l	A	6	35,13±17,6	5	55
	B	3	52,25±17,2	32,5	63,5
	B>B>A	1	57,5	57,5	57,5
	C	5	37,25±7,9	30,25	47
	D	2	64,75±14,8	54,25	75,25
	D>A>A	1	52,5	52,5	52,5
	D>D>A	x	x	x	x
	össz	18	44,08±16,5	5	75,3
25 nmol/l < 25OHD > 50 nmol/l	A	15	28,85±15,6	2	65,5
	B	15	31,98±11,1	14,75	52,75
	B>B>A	1	59,75	59,75	59,75
	C	14	37,2±13,5	20,75	61,25
	D	3	47,5±16,5	29,25	61,25
	D>A>A	7	54,35±25,9	18,25	91,25
	D>D>A	8	46,55±16,1	33,75	80
	össz	63	37,93±17,5	2	91,25

Ismert, hogy a különböző terápiás dózisok eltérő mértékben hasznosulnak a szervezetben. Nem a beadott D₃-vitamin megjelenését, hanem a biológiai hatás kialakításához közelebb álló, a szervezet által már első lépésben átalakított 25OHD formának szérumszint változását mértük a biológiai hasznosulás mérés számításánál és megnéztük, hogy a bevitt dózis növekedésével feltételezeten lineárisan növekvő 25OHD szint összefüggéshez képest a tényleges mért változás mennyiben tért el. A ténylegesen bevitt dózist figyelembe véve azt tapasztaltuk, hogy a magasabb dózis (4163 NE/nap) közel feleannyira hasznosult, mint az alacsonyabb dózis (949-1175 NE/nap). Minél magasabb volt a ténylegesen bevitt napi dózis, annál kisebb hányadából lett végül 25OHD forma. (15.ábra) (19.táblázat) Az alábbi képlet alapján számoltunk:

$$\text{Biológiai hasznosulás} = (\Delta 25\text{OHD}_{(V2\text{-Szűrés})} / \text{EM}) * \text{Df} * \text{Tf}$$

Ahol a $\Delta 25\text{OHD}_{(V2\text{-Szűrés})}$ a 25OHD szérumszint változása a szűrő és a V2 vizit között, az EM a várt medián emelkedés, a Tf az korrekciós faktor és a Df a dosing factor (applied dose vs. Standard dose) Számításaink alapját képezte a 2003-ban megjelent tanulmány a különböző dózisu D-vitamin készítmény szérum 25OHD emelő hatásáról. (234)

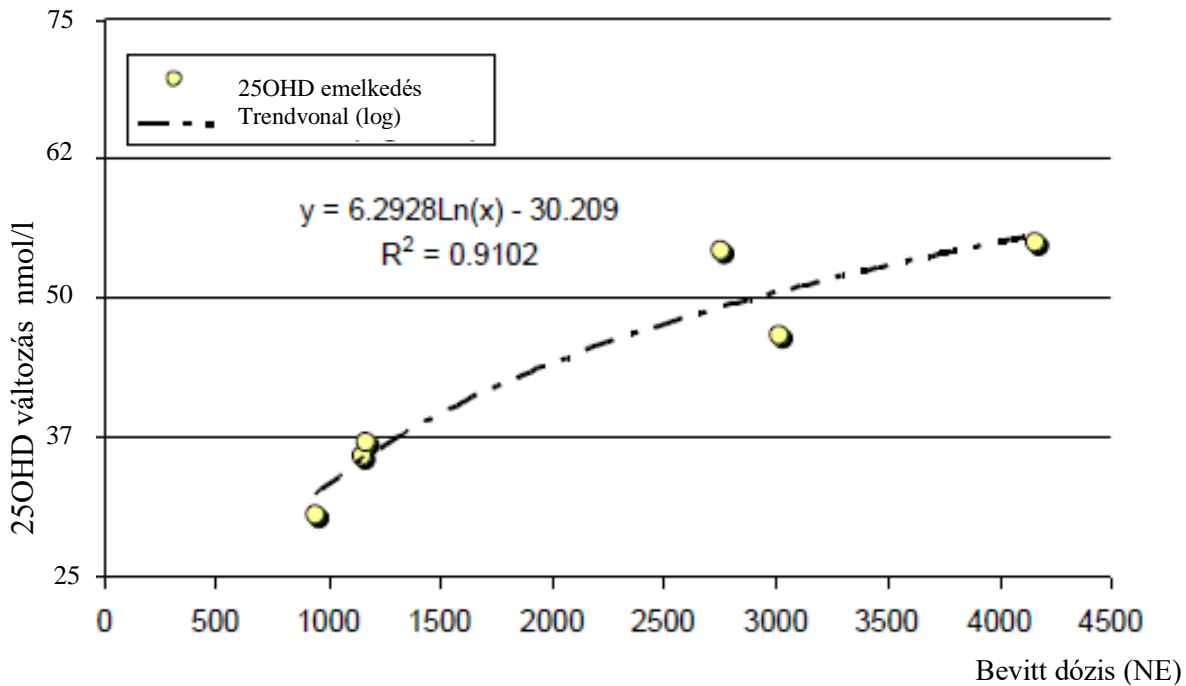


15.ábra A bevitt adag biológiai hasznosulása az elvárt lineális összefüggéshez képest. Minél nagyobb a D-vitamin napi adagja, annál kisebb hányada jelenik meg 25OHD formában a vérkeringésben.

19.táblázat A bevitt adag biológiai hasznosulása az elvárt lineális összefüggéshez képest

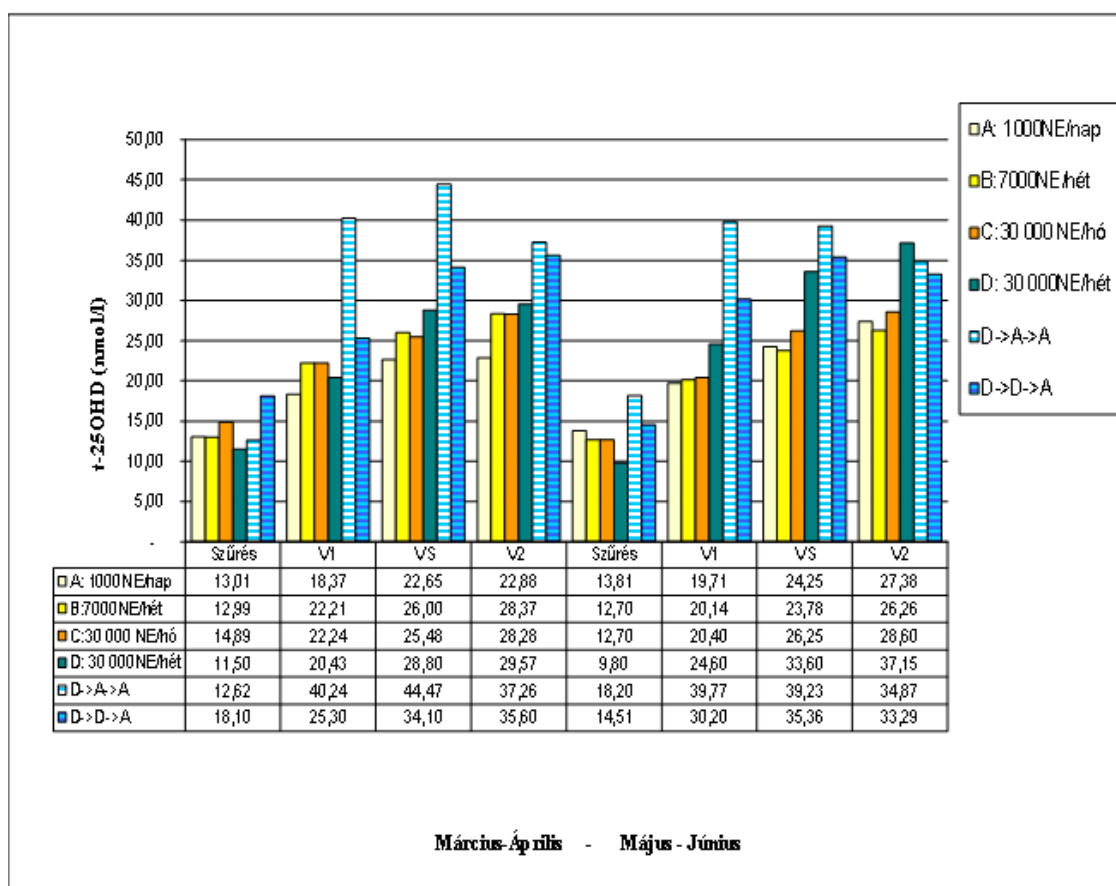
tervezett adag	csoport	bevitt adag NE/nap	emelkedés Δ -25OHD	elvárt emelkedés	biológiai hasznosulás
1000 NE/nap	A	949	12,18	10,32	1,18
7000 NE/hét	B	1157	14,27	12,59	1,13
30000 NE/hó	C	1175	14,81	12,78	1,16
30000 NE/hét	D	4163	21,95	45,29	0,48
30000 NE/hét	D>A>A	2757	21,65	29,99	0,72
30000 NE/hét	D>D>A	3022	18,62	32,88	0,57

A 25OHD szint növekedése a bevitt dózisok függvényében a 16. ábrán látható.



16.ábra Dózis hatás görbe: a szérum 25OHD szint növekedésének mértéke a ténylegesen bevitt D-vitamin mennyiségének függvényében

“Mivel az év különböző hónapjaiban történt a betegek bevonása, ez elméletileg jelentős torzító tényező lehetett volna, ha a betegek nem használják a számukra biztosított fényvédő krémet. Annak ellenőrzésére, hogy a vizsgálat eredményeit mennyire befolyásolhatta a betegek különböző időpontokban történő bevonása, a vizsgálatban résztvevőket két részre osztottuk a vizsgálatba történő bevonás ideje alapján. A március-április csoportba (I. csoport) 25-en, míg a május-június (II. csoport) csoportba 36-an kerültek. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a kiindulási t-25OHD értékekben (I-33,63±9nmol/l (13,45±3,6ng/ml) II-33,25±9,5 nmol/l (13,3±3,8 ng/ml), és az észlelt terápiás válaszban (a különbség <1,0 nmol/l). Így a napfény hatását kizárva a két csoportot nem különböztettük meg a többi vizsgálati eredmény értékelésénél. (17.ábra)



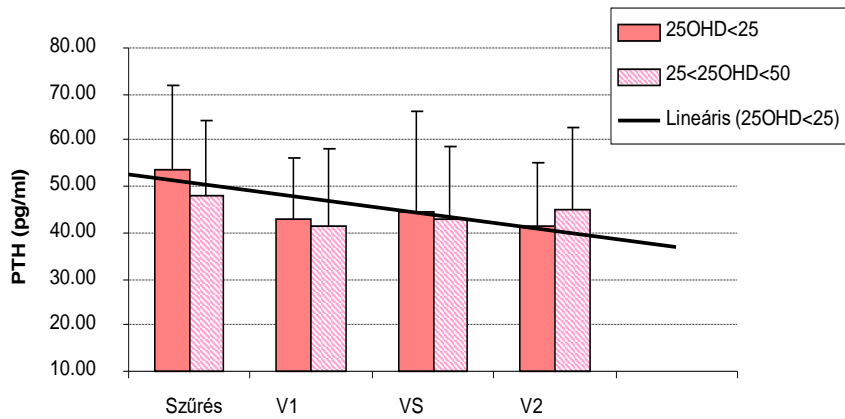
17. ábra A t-25OHD szint változása a beválasztás időpontjának függvényében.

A D-vitamin-szint változása nem függött attól, hogy a betegek beválasztása alacsonyabb vagy magasabb UV-B sugárzással jellemzett hónapban történt-e meg.

IV.4. Napi 1000 NE D₃-vitaminnak megfelelő D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásának és a nagy adagú D vitamin terápiaának biztonságossága

Beválasztási kritérium volt a normál tartományban levő PTH és Ca szint. A D-vitamin terápia biztonságosságának megállapításához a szérumban PTH, a szérumban Ca és a vizelet Ca változását figyeltük.

A D-vitamin terápia eredményeként a szűrő viziten mért átlagos szérumban PTH szint $49,4 \pm 16,4$ pg/ml volt, ami a vizsgálat végére $44,7 \pm 17,3$ pg/ml-re csökkent. A változás nem volt szignifikáns mértékű, valószínűleg azért, mert a normál tartományban lévő kiindulási PTH miatt hyperparathyreózissal nem kerülhettek vizsgálati alanyok a vizsgálatba. Néhány esetben a csökkenés helyett enyhe emelkedést tapasztaltunk. A kiindulási D-vitamin szint szerint összehasonlítva a súlyosabb hiánnyal rendelkezők esetében a csökkenés nagyobb mértékű volt, de ott is csak trendről beszélhetünk, nem szignifikáns különbségről. A 25-50 nmol/l (10-20 ng/ml) D-vitamin szinttel rendelkezők esetében $47,95 \pm 16,08$ pg/ml-ről $45 \pm 17,82$ pg/ml-re, a 25 nmol/l (10 ng/ml)-nél kisebb D-vitamin-szinttel rendelkezők csoportjában, $53,72 \pm 18,06$ pg/ml-ről $41,44 \pm 13,55$ pg/ml-re. (18., 19. ábra)

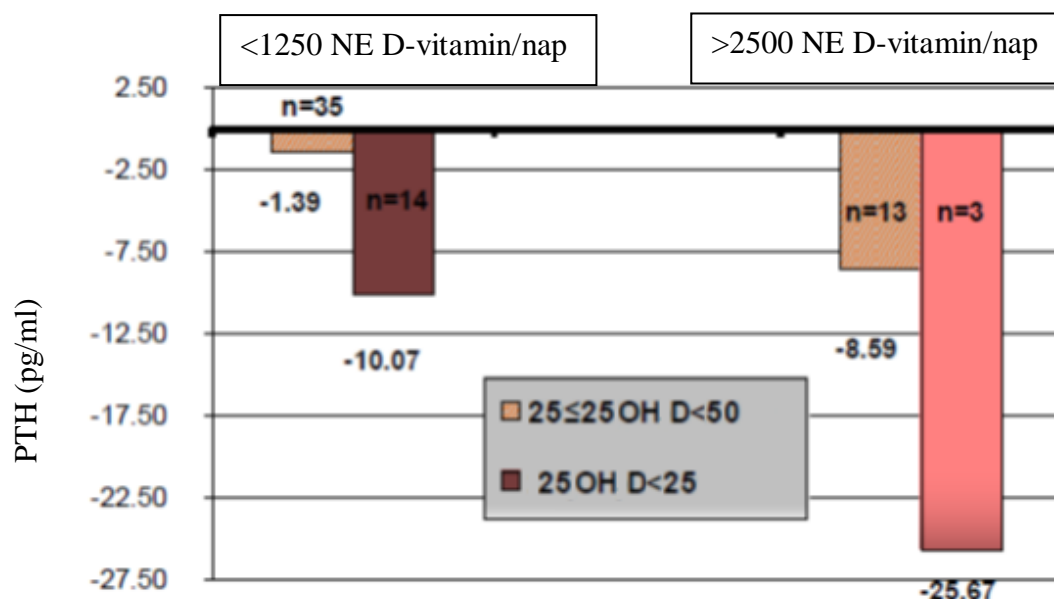


csoportok/ vizitek	25(OH)D<25 nmol/l	SD	25<25OHD<50 nmol/l	SD
Szűrés	53.72	18.06	47.95	16.08
V1(30 nap)	42.72	13.62	41.45	16.50
VS(60 nap)	44.56	21.79	43.19	74
V2(90 nap)	41.44	13.55	45.00	17.82

referenciatartomány: 10,0 - 65,0 pg/ml

18. ábra a PTH változása a kezelés 90 napja alatt a beválasztáskori 25OHD szint szerinti csoportokban

A vizsgálat alatt PTH szint csökkenés volt tapasztalható, de ez szignifikáns mértékű változást nem jelentett



19. ábra A kiindulási PTH szintek változása a V2 vizitre a napi bevett D-vitamin és a kezdeti D-vitamin szint függvényében.

A kezdetben alacsonyabb D-vitamin szinttel (<25 nmol/l) rendelkezők PTH szintje jobban csökkent a vizsgálat végére, mint a kisebb mértékben D-vitamin hiányosoknak (25nmol/l ≤ 25OHD < 50 nmol/l). A csökkenés mértéke nem szignifikáns.

A PTH mellett a szérum és vizelet Ca mérés szolgált biztonságossági paraméterként. Az „A”; „B” és a „C” csoport között a szérum és vizelet Ca szint változásában szignifikáns különbséget nem találtunk. A szérum Ca szint nem emelkedett meg szignifikánsan egy alagnál sem, azaz a normálérték felső határát 10 %-nál nagyobb mértékben egyik sem haladta meg. A vizelet kalcium ürítés változását a 24 órás vizeletgyűjtés során mért kalciumszinttel jól korreláló reggeli második vizeletből mért Ca/kreatinin hányadossal követtük. Minden emelkedett vizelet Ca értéket nem kívánatos eseménynek (AE) vettünk. Súlyos nemkívánatos mellékhatás (SAE) vizsgálatunkban nem történt. A vizsgálatot AE miatt nem kellett megszakítani. A csoportok mellékhatás szempontjából nem különböztek. Két esetben történt szérum kalcium, tíz esetben vizelet kalcium emelkedés, melyből hét átmenetinek bizonyult. Nem laboratóriumi AE jelentés egy esetben feltehetően pókcspés okozta duzzanat miatt, egy esetben arthralgia miatt történt, egyik esetben sem volt valószínűsíthető a terápiával való kapcsolat. (20.táblázat)

20. táblázat AE (adverse event-nem kívánt esemény) összefoglalása a vizsgálati csoportokban

Mellékhatás előfordulása szempontjából nem különböztek a vizsgálati csoportok. Súlyos nemkívánatos mellékhatás (SAE) nem fordult elő és a D-vitamin-szedést egy esetben sem kellett leállítani.

	Össz.	A	B	C	D	DDA	DAA
Dózis (NE/nap)		949	1133	1175	3192	3022	2757
Vizsgálati személy (fő)	89	22	21	21	6	8	8
SAE	0	0	0	0	0	0	0
AE miatt kiesett	0	0	0	0	0		0
AE -nem labor	2	0	0	0	2	0	0
AE labor	12	3	5	1	0	2	1
AE összesen	14	3	5	1	5		

Két esetben előfordult szérum Ca emelkedés, ami nem haladta meg a normálérték felső határának 10%-át. (21. táblázat) Mindketten a 800 mg Ca-citrát kiegészítést kaptak.

21. táblázat A kezelés Ca homeosztázisra gyakorolt hatása

Két esetben történt a normálérték felső határát kevesebb mint 10 %-ban meghaladó Ca emelkedés a vérben. Három esetben a vizelet Ca ért el szignifikáns emelkedést.

szérum Calcium	szűrés		V1		VS		V2	
	fő	%	fő	%	fő	%	fő	%
normál tartományban	81	92,0	78	91,8	60	89,6	73	90,1
nem szignifikáns emelkedés	7	8,0	6	7,1	6	9,0	8	9,9
szignifikáns emelkedés	0	0,0	1	1,2	1	1,5	0	0,0
>110 %UNL	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Összesen	88	100,0	85	100,0	67	100,0	81	100,0
vizelet Ca/creatinin								
normál tartományban	46	52,9	46	54,1	34	50,8	54	66,7
nem szignifikáns emelkedés	41	47,1	36	42,4	33	49,3	27	33,3
szignifikáns emelkedés	0	0,0	3	3,5	0	0,0	0	0
Összesen	87	100	85	100	67	100	81	100

Vizsgálatunkban egy betegnek volt rossz a compliance-e. A V0 viziten kiosztott 10 db 30 000 NE tablettát 10 egymást követő napon vette be, kiegészítő 800 mg/nap Ca pótlást kapott. (dózis: 300 000 NE D-vitamin/10 nap) A V1 viziten, a V0 vizit napjához képest 27 nap múlva hozta vissza az üres gyógyszeres dobozt. Panasza nem volt, közérzete megfelelő volt. A laborértékeiben eltérés nem jelentkezett, nem volt sem hypercalciuriája, sem hypercalcaemiája. A szérum és vizelet kalcium nem emelkedett a kiindulási értékhez képest sem.

V. Megbeszélés

V.1 A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának felmérése Magyarországon

Elsőként vizsgáltuk a D-vitamin-hiány mértékét egy ország lakosságára korra, nemre és lakhelyre reprezentatív mintán egy adott időpillanatban, a tél legvégén, amikor a D-vitamin-szint várhatóan a legalacsonyabb. Vizsgálatunk igazolta, hogy tél végére a D-vitamin-szint jóval alacsonyabb a magyar népességben, mint azt a velünk egy magassági körön élő népeknél korábban mért értékekből feltételeztük. A teljes lakosságra $41,3 \pm 20,6$ nmol/l, a D-vitamin-pótlásban nem részesülőknél $38,4 \pm 17,2$ nmol/l volt ez az érték. A t-25OHD értékek eloszlása nem követte a normál eloszlást. Vizsgálatunk egyik leglényegesebb megállapítása, hogy reprezentatív populáción az alacsony 25OHD átlagértéken túl a népesség jelentős részénél alakul ki súlyos D-vitamin-hiány. Ezt a tényt csupán az átlagérték megadása nem tükrözi megfelelően, ezért fontos a népességre jellemző eloszlás számítása is.

Korábbi, nem reprezentatív felmérésben, Magyarországon Bhattoa és mtsai. 2002-ben postmenopausában levő női populáción, 2010-ben 50 év feletti férfitpopuláción végzett D-vitamin felmérést, D-vitamint nem szedő egészséges felnőtteken. Télen a férfiak 66,7%-ának 75 nmol/l alatt, a nők 56,7%-ának 50 nmol/l alatt volt a D-vitamin értéke. (235, 236) Ezzel szemben, nálunk a teljes felnőtt lakosság 94%-ának volt 75 nmol/l alatti és 71 %-ának 50 nmol/l alatti értéke. A vizsgált populáció 6 %-a érte el a 75 nmol/l határértéket, 29%-uk pedig az 50 nmol/l értéket. A legmeglepőbb eredmény az volt, hogy az átlag populáció 30 %-ának 30 nmol/l alatti volt a D-vitamin szintje. Harminc nmol/l alatti D-vitamin szint mellett – ha tartósabban fennáll - már osteomalácia alakulhat ki. A D-vitamin-pótlás nem befolyásolta lényegesen a vizsgálat eredményét, a D-vitamin készítményt nem szedők D-vitamin szintje 97%-ban 75 nmol/l alatt, 77%-ban 50 nmol/l alatt, míg 34%-ban 30 nmol/l alatt volt.

Magyarországgal körülbelül azonos szélességi fokon lévő USA és európai városokban is magasabb D-vitamin értékeket mértek. (237-239) Eredményeinkhez hasonló vagy alacsonyabb t-25OHD értéket csak Magyarországhoz képest jóval kevesebb UV-B sugárzást kapó országokban, például Finnországban és Észtországban írtak le. (240)

Az általunk mért alacsonyabb D-vitamin értékekre magyarázat lehet egyrészt a speciális mintavételi időzítés – mi a hosszúra nyúlt, 5 hónapos tél legvégén végeztük a vizsgálatot – míg a korábbi vizsgálatokban, más vizsgálók a tél teljes ideje alatt vették le a mintákat.

Figyelembe véve a D-vitamin biológiai felezési idejét, az öt hónapos UV-B sugárzás mentes időszak alatt a 25OHD érték felére, negyedére csökkenhet a tél eleje és vége között. A különbség másik magyarázata lehet, hogy a korábbi vizsgálatokkal szemben mi elsőként a teljes felnőtt népességre reprezentatív populáción végeztük el a felmérést, ezért eredményeink a teljes népesség D-vitamin ellátottságát tükrözik, mintavételi torzításoktól függetlenül. Befolyásolhatta még az eredményünket az is, hogy a magyar étrend kevés D-vitamint tartalmaz és az élelmiszerek D-vitaminnal történő dúsítása sem jellemző. (21) Eredményeink megmutatták, hogy ezen a szélességi körön D-vitamin szupplementáció nélkül, közel a teljes felnőtt lakosság tél legvégére D-vitamin-hiányossá válik, nemritkán súlyos fokban.

Kevés vizsgálatban mérték ez idáig a szabad és a biológiailag elérhető 25OHD értékeket és elemezték ezek kapcsolatát a betegségek gyakoriságával. Mi számoltuk a szabad és biológiailag elérhető frakciót is, hogy pontosabb képet kapjunk arról, hogy mit befolyásol a D-vitamin-hiány, illetve mi befolyásolja a D-vitamin-hiányt. A szabad hormon teória szerint csak a kötőfehérjéiktől felszabadult hormonoknak van biológiai hatása. (241) A D-vitaminnal kapcsolatban nemcsak a szabad hormon frakciót, de az albuminkötésből könnyen felszabaduló 25OHD frakcióval kiegészített biológiailag elérhető b-25OHD-t is megkülönböztetünk. Nem ismert, hogy a D-vitamin befolyásolná a DBP-t, azonban a DBP szignifikáns hatással van a t-25OHD szintre. A DBP hiányos eger t-25OHD szintje csökkent, a D-vitamin-hiány minden klinikai tünete nélkül. (242) Egy napjainkban leírt új, recesszív módon öröklődő mutáció a DBP teljes hiányával jár emberben. Az első leírt esetenél a DBP teljes hiánya mellett mérhetetlenül alacsony 25OHD értékeket találtak a D-vitamin-hiány jelentős klinikai tünete nélkül. Nagy dózisú D₃-vitamin adása mellett a szérum kalcium érték normalizálódott, a PTH érték csökkent, de a 25OHD érték nem emelkedett meg mérhető módon. (243) Ezen adatok alapján a t-25OHD szintet részben a DBP koncentráció szabályozza. A mi általunk vizsgált populációban a DBP szint gyengén korrelált a t-25OHD értékekkel, annak varianciáját csupán 3%-ban határozta meg. Ez alapján a magyar népességben a DBP genetikai variabilitása minimális hatással van a t-25OHD értékekre. Más vizsgálónál a DBP genetikai variabilitásának nagyobb hatását írták le. Powe és munkatársai vizsgálatában a t-25OHD szint változását 10 %-ban magyarázta a DBP mennyiségének változása, a DBP mennyiségét befolyásoló genetikai polimorfizmusok. A két vizsgálat eredményei közötti jelentős különbséget

magyarázhatja, hogy míg az ő vizsgálatukban egy genetikailag nem egységes populáción végezték, - a legnagyobb különbséget a kaukázusi és az afro-amerikai populáció között találták-, addig a mi vizsgálatunk a genetikailag jóval homogénebb magyar népességen történt. (244)

Vizsgáltuk, hogy a f-25OHD és a b-25OHD értéket mi befolyásolja. Magyar reprezentatív populációban az f-25OHD és a b-25OHD változása 64%-ban függött a t-25OHD mennyiségétől.

V.2 A tél végi D-vitamin-hiányra ható tényezők vizsgálata

Kevés adat van arról, hogy milyen környezeti és belső tényezők befolyásolják a hosszabb napfénymentes periódust követő D-vitamin-szintet. Elméletileg a napfénymentes időszak előtti D-vitamin-szint, a D-vitamin-anyagcseréjét meghatározó genetikai tényezők, az egyénre jellemző D-vitamin anyagcsere befolyásolhatja a tél végi D-vitamin értékeket. Vizsgálatunkban mindkét lehetőséget vizsgáltuk.

Tél végén az ismert, a napsugárzással összefüggésbe hozható környezeti faktoroknak – lakhely, foglalkozás, szabadban töltött órák száma (télen) és a nyári napozás – nem volt kimutatható hatásuk a t-25OHD értékekre. Ennek magyarázata az lehet, hogy a t-25OHD felezési ideje a keringésben 2-3 hét és a D-vitamin-biológiai féléletideje a szervezetben 2-3 hónap. A vizsgálat évében 5 hónap hosszú, téli UVB sugárzásmentes időszak alatt kiürülhetnek a D-vitamin raktárak, így a szabadban töltött órák száma, a nyári napozás, a foglalkozás vagy a lakhely a tél végére már nem befolyásolja a D-vitamin-szintet a D-vitamint nem szedők körében. A korábbi vizsgálatok mindegyikét, melyek összefüggést találtak a lakhely, a foglalkozás, a szabadban töltött órák száma és a t-25OHD értékek között, nem UVB sugárzásmentes időszakban végezték. (245) Ezt igazolta az a metaanalízis is, amelyben a kültérben dolgozókhöz képest a beltérben dolgozóknál nagyobb D-vitamin-hiány előfordulást találtak, a legnagyobb kockázatú csoportba az északi műszakot végzők tartoztak. (246) A környezeti tényezők közül a rendszeres szolárium használat szignifikánsan emelte a t-25OHD szintet. Habár ezt a korábbi irodalmi adatok is igazolták (247), eredményünk mégis meglepő, mert szoláriumok 2010-es EU szabályozása 0,3 W/m² a megengedett összes UV sugárzás-t engedélyez, emellett már nem lenne várható a D-vitamin-termelésre gyakorolt hatás. Ennek ellenére

vizsgálatunk mégis igazolt összefüggést a téli szolárium használat és a t-25OHD értékek között.

Az egyénre jellemző változók – nem, kor, BMI - esetében vizsgálatunk jó néhány új esetben új összefüggés lehetőségét vetette fel. A t-25OHD nőkben és férfiakban nem különbözött, ugyanakkor az f-25OHD mutatott nemi különbséget, alacsonyabb értékeket mértünk nőkben a rájuk jellemző nagyobb DBP értékek miatt. Vagyis felmerül annak a lehetősége, hogy nőkben ugyanolyan t-25OHD érték mellett a f-25OHD érték alacsonyabb lehet, ami D-vitamin-hiány súlyosabb klinikai megjelenéséhez vezethet.

A korábbi irodalmi adatokkal ellentétben (14) vizsgálatunkban a kor nem befolyásolta a t-25OHD értékét. Valószínűleg azért, mert a hosszú napfénymentes időszakban a korra jellemző szintetizálási kapacitás csökkenés és a különböző életmódi szokások (pl. ruházkodás, napozás) eredményünkre nem voltak hatással.

Eredményeink megerősítették azokat a korábbi irodalmi adatokat, melyek szerint a nagyobb BMI alacsonyabb t-25OHD értékekkel jár együtt. (248) Ennek háttérében az állhat a jelenleg elfogadott feltételezés szerint, hogy ugyanaz a mennyiségű zsírdékony D-vitamin túlsúlyos egyénekben nagyobb zsírszöveti térben oszlik el. Emellett a túlsúlyos emberek életviteli szokásai is eltérők lehetnek. (kevesebb szabadban töltött óra, nagyobb testfelületet takaró ruházat). Korábban nem volt ismert, vajon az alacsonyabb t-25OHD szintén alacsonyabb f-25OHD-vel jár-e együtt túlsúlyos egyénekben. Vizsgálatunkban a BMI összefüggött a t-25OHD-vel és a DBP-vel de nem függött össze az f-25OHD-vel, eredményünk megkérdőjelezi a kisebb t-25OHD biológiai jelentőségét túlsúlyos egyéneknél. A vizsgálatunk óta megjelent adatok részben megerősítik meg eredményeinket. Egy sokcentrumos keresztmetszeti vizsgálatban 1661 felnőtt f-25OHD, t-25OHD, DBP adatait és ezek összefüggését elemezték különböző kórállapotokkal. Ebben a vizsgálatban is a BMI hatással volt a t-25OHD/f-25OHD arányra, habár ez a hatás rendkívül kicsi volt. (249)

A tél végi D-vitamin-szintet genetikai tényezők is befolyásolhatják. Felmérésünk minden korábbinál jobb modell a genetikai tényezők vizsgálatára. Lehetőséget ad egy küldő tényezőktől a lehető legnagyobb mértékben megtisztított populáción mérni a genetikai tényezők hatását, azoknak a személyeknek a kizárásával, akik a vizsgálat alapján a t-25OHD értéket befolyásoló környezeti tényező hatása alatt álltak (szolárium, külföldi út, D-vitamin-szedés). Ezt a genetikai elemzést is elvégeztük, azonban ez nem képezi ennek

az értekezésnek a tárgyát. Röviden összefoglalva a genetikai tényezők hatása rendkívül kicsi a biológiailag hatásos szabadhormon értékekre. (201) Vagyis a tél végi D-vitamin-hiánytól a genetikai tényezők sem képesek megvédeni az embereket.

V.3 A D-vitamin-hiány hatása a különböző betegségek gyakoriságára és a laboratóriumi paraméterekre

Vizsgálatunkban egyenes összefüggést találtunk a D-vitamin-szintek és az osteoporosis gyakorisága között. Az osteoporosisban szenvedő egyének D-vitamin értéke nagyobb volt, mint az átlagpopulációnak. Az összefüggés magyarázata az, hogy Magyarországon az osteoporosis kezelésének – a terápiás protokoll által előírt – kötelező része a D-vitamin-kezelés (napi 1000 NE). A betegség D-vitamin-kezeléséből adódó torzítás vizsgálatunkban értékelhetetlenné teszi a csonttritkulás és a D-vitamin-értékek kapcsolatának elemzését. A D-vitamin-pótlásban részesülő egyének döntő többsége csonttritkulásban szenvedett! Vizsgálatunk reprezentatív jellegét igazolja az, hogy a vizsgált egyének kb. 9%-a szenvedett osteoporosisban, ami megfelel a betegség gyakoriságának Magyarországon.

Az f- és b-25OHD értékek nem adtak több információt a D-vitamin-szintek és a csonttörések számának elemzésekor. Más vizsgálok is hasonló eredményt kaptak akár a f-25OHD, akár a t-25OHD összefüggését értékelték a csontanyagcserével. Svédországi és Malayziai kevert etnikumú populációt felmérő két kohorsz vizsgálatban a csontdenzitással hasonló összefüggést mutattak az f-25OHD, b-25OHD és a t-25OHD értékek. A szabad hormon számítása vagy mérése nem hozott előnyt a t-25OHD használatához képest. (250)

A D-vitamin-hiány előnytelen csontrendszeri hatásához nem férhet kétség. Ez a hatás annál erősebb, minél nagyobb a hiány. Ennek szélsőséges megnyilvánulása a klinikailag megjelenő gyermekkori rachitis, felnőttkori osteomalacia. A típusos klinikai tünetek megjelenése előtt már súlyosan károsodik a csont szerkezete, ellenállóképessége és ennek megfelelően megnő a csonttörési kockázat. (137) D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-kezelés előnyös voltát számos vizsgálat és metaanalízis igazolta. (223, 251) Azok a vizsgálatokban, metaanalízisekben, melyekben nem tudták kimutatni a D-vitamin adásának előnyös hatását a csontokra, a csonttörékenységre, legtöbbször nem D-vitamin-

hiányos betegeket kezeltek, vagy a D-vitamin-hiány megszüntetéséhez nem elegendő mennyiségű D-vitamint adtak, vagy az aktuális t-25OHD érték egy rövid kezelés eredménye volt egy évtizedek óta D-vitamin-hiányos betegnél. Vizsgálatunk néhány lehetséges torzítófaktorra hívja fel a figyelmet. Ezen lehetséges torzítófaktorokat figyelembe véve kell értékelni az utóbbi évben megjelent metaanalízisek eredményét is amely a csontanyagcsere és a D-vitamin kapcsolatát alapjaiban kérdőjelezi meg. (139)

Az esésszám és a tél végi D-vitamin szintek között nem találtunk összefüggést. Ennek oka lehet, hogy az esési kockázatra más tényezőknek, főleg az idősoknak, is hatása van. Vizsgálatunk reprezentatív volt életkorra is, ezért az idős, 70 év feletti személyek száma kicsi volt. Nem eldöntött tény, hogy a D-vitamin ellátottságnak van-e közvetlen hatása az esési kockázatra. Egy 2011-ben megjelent metaanalízis az esésmegelőzésben hasznosnak találta a D-vitamin-pótlást, különösen, ha az kalciumpótlással is együtt járt. (252) A ViDOS vizsgálatban, ahol 50 nmol/l alatti D-vitamin szinttel rendelkező postmenopauzás nőbetegeknek adtak különböző napi adagban D-vitamint egy éven keresztül, az esések száma U alakú görbe szerint alakult, mely során legkedvezőbbnek a napi 1600-3200 NE D-vitamin-pótlást találták. A napi 800 NE pótlás nem volt elég hatékony, a napi 4000 NE-nél nagyobb adag esetén az esésszám ismét növekedni kezdett. (253) Különösen nagy adagú D-vitamin adása (500 000 NE) évente egy alkalommal négy éven keresztül az esésszám növekedésével járt együtt. (254) Ugyanakkor hiányossága ezeknek a vizsgálatoknak, hogy nem a D-vitamin-szint változásával vizsgálták az esések számának változását, hanem a D-vitamin adagjával. Az pedig jól ismert tény, hogy azonos D-vitamin adagolása mellett a t-25OHD emelkedés jelentősen különbözhet egyes személyek között. (255)

A megfázásos megbetegedések és influenza előfordulása és a D-vitamin szint között nem találtunk összefüggést. Ezzel szemben az irodalomban több vizsgálat is kedvezőnek találta a D-vitamin-pótlást a légúti betegségek prevenciójában. Zhou és mta. a D-vitamin influenzával szembeni preventív hatását vizsgálták 3-12 hónapos csecsemőknél. A napi 400 NE D vitamint kapó csoportban az influenza előfordulása kétszer gyakoribb volt a napi 1200 NE D vitamint szedőkhöz képest. A betegség lefolyása enyhébb és időtartama rövidebb volt a nagyobb adag alkalmazásakor.(143) Alacsonyabb 1,25(OH)₂D szint súlyosabb lefolyással járt együtt 300 közösségben szerzett pneumoniában szenvedő beteget vizsgálva. Az összefüggés fennállt pneumococcus, influenza, legionella etiológia

esetén is. (256) Súlyos, 25 nmol/l alatti D-vitamin-szint szignifikánsan növeli az aktív tbc előfordulásának valószínűségét. Nagyobb D-vitamin-szint fertőződés esetén az aktív tbc kialakulási valószínűségét csökkenti, de nincs hatása a kialakult betegség lefolyására. (142) Ennek magyarázata lehet, hogy 50 nmol/l D-vitaminszint alatt nem indul be a sejtes immunitásban nagy szerepet betöltő cathelicidin szintézis makrofágokban, mely antimikrobás peptid a Mycobaktérium előléésére is képes. (257) Azt, hogy mi nem találtunk összefüggést a D-vitamin-szint és a tbc gyakorisága között magyarázhatja, hogy az általunk vizsgált népességben szinte mindenki D-vitamin-hiányos volt és a korábban tbc-fertőzött személyek száma igen alacsony volt.

Autoimmun betegségek, a psoriasis és a tumoros megbetegedések előfordulása és a D-vitamin-szint között sem találtunk összefüggést. Ennek oka szintén az lehet, hogy ezeknek a kórképeknek az előfordulása a korra és nemre reprezentatív populációban alacsony, ezért ebből a szempontból vizsgálatunk statisztikai ereje kicsi volt.

A fentieknél gyakrabban előforduló diabetes mellitus és a D-vitamin-szint közötti összefüggés jóval szorosabb volt, de nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. Korábbi metaanalízisek összefüggést találtak a diabetes mellitus 1 és 2 típusának gyakorisága és az alacsony D-vitamin-szint között. (258) Obszervációs vizsgálatok eredményeinek elemzése azt mutatta, hogy a kisgyermekkorban adott D-vitamin-pótlás a DM1 kialakulásában 1,5 x-es rizikócsökkenést eredményez. (259) Alacsonyabb D-vitamin-szint norvég anyákban terhességük alatt növelte az utódok DM1 kialakulásának rizikóját az első 15 évben. (260) A legfrissebb metaanalízis megerősítette, hogy a DM1 erős rizikófaktora a D-vitamin-hiány. (261) A DM2 és a D-vitamin-hiány kapcsolata jóval kevésbé egyértelmű, mint a DM1 esetén. Számos vizsgálat igazolta és zárta ki a kapcsolat lehetőségét, a kérdés nem tekinthető lezártnak. (262) A legutóbbi metaanalízis eredménye azt mutatta, hogy D-vitamin-hiányban a hyperglycaemia súlyosabb a diabeteses betegek között. (258)

Kardiovaszkuláris betegségek előfordulása és a D-vitamin-szint között szignifikáns összefüggést találtunk. Eredményünkhöz hasonlóan, számos keresztmetszeti és követéses vizsgálat mutatta ki, hogy kardiovaszkuláris betegségeknek, a szívelégtelenségnek és a koronáriszklerózisnak rizikófaktora lehet a D-vitamin-hiány. (161) Nagy reprezentatív felmérések, mint a Tromso, a Framingham Heart Study, a Mini-Finland Health Survey, InChianti és a Hoorn Study is mind ezt állapították meg. (263) Követéses vizsgálatok

alapján D-vitamin-hiány esetén mind a szívizom infarktus (164) mind a stroke (165) kockázata megnő.

Ugyanakkor a legutóbb megjelent 6 éves, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban nem tudták a napi 2000 D₃-vitamin adásának előnyös hatását kimutatni a nagy kardiovaszkuláris események megelőzésében. (264) Meg kell azonban jegyezni, hogy ebben a vizsgálatban a résztvevők D-vitamin-szintje nem volt alacsony és a D-vitamin-szint emelkedést csak a kezelt személyek kevesebb, mint 10 %-ánál mérték meg. A szívelégtelenségre gyakorolt előnyös hatást sem lehetett kimutatni a legutóbb megjelent randomizált, 3 éves, nagy dózisu (4000 NE) D₃-vitamint adó, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban. (283) A megfigyeléses és a D-vitamin-pótló vizsgálatok eredményei közötti különbséget számos tényező magyarázhatja. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a D-vitamin-hiány előnytelen szívérrendszeri hatásai évtizedek alatt alkulnak ki és néhány éves kezeléssel ezek az előnytelen hatások nem ellensúlyozhatóak.

Az f-25OHD, a b-25OHD és a szívérrendszeri kockázat közötti kapcsolatról kevés adat áll rendelkezésre. Powe és mtsai. a BMD-vel való összefüggés vizsgálatában az f- és b-25OHD szoros összefüggését írta le. (232) 2018-ban megjelent 1387 beteg adatait feldolgozó kohorsz vizsgálat az alacsony f-25OHD és b-25OHD szinteket független rizikófaktorként írta le koronarográfiával igazolt koronariabetegek kardiovaszkuláris mortalitásával kapcsolatban. Összefüggést a halálozás és a t-25OHD szintek között nem találtak. A mért f-25OHD és a számolt b-25OHD görbéje szoros egyezést mutatott. (265)

Vizsgálatunk gyengeségei, hogy keresztmetszeti, megfigyeléses jellegéből adódóan nem tudjuk, hogy vajon milyen jövőbeli hatásai lehetnek a különböző betegségek előfordulására a mért alacsony t-25OHD értéknek. Adatai önbevalláson alapultak, bár a házi orvos felügyelte a kérdőív kitöltését. Továbbá a b-25OHD és az f-25OHD értékek képlettel voltak számolva, nem közvetlenül mérve, habár az irodalomban fellelhető adatok alapján a számított és a közvetlenül mért értékek jó egyezést mutatnak. (266) Emellett az autoimmun betegségek, a tuberculosis és a malignus megbetegedések esetén a kis betegszám miatt a D-vitamin-hiánnyal való összefüggés kimutathatósága korlátozott statisztikai erővel bírt.

A felmérés során valamennyi betegnél történt kalcium, foszfát és PTH mérés is a 25OHD meghatározás mellett. Kérdésünk az volt, hogy a kalcium, foszfát és PTH méréseiből

lehet-e vajon következtetni a D-vitamin ellátottságra a népesség szintjén. Meglepő módon a kalcium érték nem mutatott összefüggést a t-25OHD és az f-25OHD értékekkel. Ez ellentmondani látszik annak a jól ismert élettani ténynek, hogy a D-vitamin fontos szerepet játszik a kalciumanyagcserében, a szérum kalcium szint fentartásában. Ugyanakkor az is jól ismert, hogy jó kalcium ellátottság mellett a D-vitamin élettani szerepe a szérum kalciumszint fenntartásában kicsi. Jó kalcium ellátottság mellett a kalcium nem aktív felszívódása is elegendő a napi kalcium vesztes pótlásához. Legutóbbi 20-60 éves korosztályban végzett reprezentatív felmérésünk alapján az átlagos kalcium bevitel Magyarországon 2017-ben 859 mg volt, ami jelentős javulást jelent a korábbi évek felméréseihez képest. Ugyanakkor a vizsgált személyek harmadának a kalcium értéke nem érte el a 600 mg-ot! (267) Annak ellenére, hogy a napi kalcium bevitel Magyarországon széles határok között ingadozik, eredményeink alapján az átlag népességben a szérum kalcium érték vagy annak változása nem alkalmas arra, hogy abból a D-vitamin ellátottságra következtetést vonjunk le, vagy a D-vitamin-hiányt diagnosztizáljuk.

A t- és f-25OHD értékek jól korreláltak a szérum P értékkel, de a szérum P érték sem ad az egyes személyek esetében segítséget a D-vitamin ellátottság megítéléséhez. ROC analízissel a dörbe alatti terület 0,633 volt, ami alapján sem a specificitás sem a szenzitivitás nem elegendő a D-vitamin-hiány diagnosztizálásához. Ezt magyarázhatja, hogy a szérum foszfát értéket a D-vitaminon kívül számos más tényező (diéta, vesék állapota) is alapvetően befolyásolja. Eredményünk megegyezik a világon elfogadott gyakorlattal.

A PTH esetében egy nem lineáris összefüggést találtunk a szérum t- és f-25OHD értékekkel. Kisebb 25OHD értékek nagyobb PTH érték növekedést okoztak. Ez az eredményünk megegyezik a korábbi vizsgálatok eredményeivel, ahol a D-vitamin-pótlás PTH csökkentő hatását írták le, csökkenő erősséggel 75 nmol/l-es értékig. (126) Ezért tekintjük ezt az értéket a t-25OHD normál tartomány alsó határának.

Ugyanakkor Magyarország népességére reprezentatív populáción igazolta, hogy a PTH változása – a ROC analízis eredménye alapján - nem használható fel a D-vitamin-hiány diagnosztizálására, még egy súlyosan D-vitamin-hiányos népességben sem. Ennek magyarázata lehet a nem lineáris összefüggés és az az elméleti lehetőség, hogy a D-

vitamin-hiányban kialakuló biokémiai és fiziológiás változások a különböző egyéneknél más-más 25OHD értéknél alakulnak ki, vagyis ugyan olyan D-vitamin-hiányra más-más PTH válasszal reagálnának az egyes személyek.

Vizsgálatunkban felmértük azt is, hogy a magyarországi népesség milyen gyakorisággal szedett D-vitamin készítményt 2013 tavaszán. A teljes népesség 17,2%-a szedett ekkor valamilyen D-vitamin készítményt. A D-vitamint szedők 13 %-a multivitamin készítményben szedte a D-vitamint, ami jellemzően igen kis adag (200-600 NE) D-vitaminhoz jutottak csupán hozzá. Kétszer annyi nő szedett ekkor D-vitamint, mint férfi. A lakhely nem befolyásolta a D-vitamin-szedési szokásokat.

Magyarországon épp úgy, mint Európa többi részén a D-vitamin-hiány, a D-vitamin-pótlás szükségessége az érdeklődés középpontjába került, nemcsak a kutatók, de a közvélemény számára is. Ennek következtében például Finnországban 2002-höz képest 2012-re az átlagos D-vitamin bevitel 120-200 NE/nap-ról 680-720 NE/napra nőtt, mely pozitív irányú változást leginkább a 2002-ben bevezetett tejtermékek D-vitaminnal történő dúsításának tulajdonítják. (268)

A magyarországi változás felmérése érdekében 2017-ben 20-60 éves korcsoportban újra felmértük a D-vitamin-szedési szokásokat, hogy tájékozódjunk hogyan alakult Magyarországon az eltelt négy év alatt a D-vitamin-szedési kedv. (269) A korábbi 2013-as reprezentatív felmérésünkhöz képest más háziiorvosi körzetekben, önbevalláson alapuló kérdőíveket alkalmazva közel 600 személy adatait elemeztük. A 20-30 éves korosztályban 37%, a 30-40 éves korosztályban 41%, a 40-50 éves korosztályban 42 % és az 50-60 éves korosztályban 48% szedett valamilyen D-vitamin készítményt. Háromszor annyian, mint 2013-ban. Szintén pozitív, hogy akik szedtek D-vitamint, azok átlagban a javasolt napi adaghoz közeli dózisban alkalmazták. A nők változatlanul kétszer több D-vitaminhoz jutottak hozzá gyógyszeres kiegészítés formájában, mint a férfiak. Érdekes, hogy az európai adatok vagy nem különböznek lényegesen nemek szerint (pl: Dánia, Franciaország) vagy inkább a férfiak nagyobb beviteléről számolnak be a 18-60 éves korosztályban (pl: Lengyelország, Anglia, Hollandia), bár ezek a tanulmányok a teljes összbevittelt vették figyelembe, amibe a táplálékkal bekerülő D-vitamin is beletartozik. (270) 2017-ben a lakóhely szempontjából jelentős különbség volt a vidék és a főváros között, amit 2013-ban nem tapasztaltunk. A fővárosban és kisebb mértékben a

városokban tapasztalt nagyobb D-vitamin-szedési kedv a falvakkal szemben adódhat eltérő anyagi lehetőségekből, eltérő életvitelből vagy a kommunikációs csatornák különböző hatásfokából. Más fejlett országok felméréseiben nem szerepelt ilyen szempont szerinti felosztás.

V.4 A D-vitamin-pótlás hatékonysága a dózis és a pótlás gyakoriság függvényében

A D-vitamin hosszú felezési ideje lehetővé teszi a napinál ritkább, heti vagy akár a havi adagolást. (39) Idáig nem történt olyan vizsgálat, ami nem idős vagy csonttörött, D-vitamin-hiányos populáción vizsgálta volna, az ugyanazon napi dózisonak megfelelő adagú naponta, hetente és havonta adott D₃-vitamin hatást a szérumban D-vitamin szintekre. Prospektív, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatban elsőként igazoltuk, hogy napi 1000 NE, heti 7000 NE és havi 30 000 NE D₃-vitamin t-25OHD szérumszint emelő hatása és biztonságossága nem különbözik egymástól. A három kezelési mód egyformán 50 nmol/l (20 ng/ml) felé vitte a t-25OHD szérumszintet, azonban a 75 nmol/l értéket D-vitamin-hiányos betegeknél napi 1000 NE dózis equivalens adagokkal nem lehetett elérni, míg heti 30 000 NE adásával három hónap alatt el lehetett érni a kívánt 75 nmol/l-es tartományt.

Giusti vizsgálatában 1000 NE napi adagolással, hat hónap alatt sem érték el a vizsgált személyek a 75 nmol/l (30 ng/ml) célértéket, míg 300 000 NE-et (3333 NE napi dózisequivalens) három havonta alkalmazva, 55%-ban volt elegendő a D-vitamin-hiány megszüntetéséhez, 65 évnél idősebb populációban. (271) Schleck és munkatársai két hónapig havi adagolásban (50 000 NE, 100 000 NE, 200 000 NE D₃-vitamin) 100 000, 200 000, ill. 400 000 NE összdózist alkalmazva azt találták, hogy a normálértéket csak a legnagyobb dózist kapó csoport átlaga érte el, ahol az alanyok 62 %-a lépte át a 75 nmol (30 ng/l) küszöböt két hónap után. (272) A mi vizsgálatunkban 360 000 NE összdózist alkalmazva három hónap alatt az alanyok 95%-a elérte a 75 nmol/l (30 ng/ml) célértéket. Jobb eredményünket a nagyobb kiindulási t-25OHD érték, az alacsonyabb életkor magyarázhatja.

Ugyan a napi 1000 NE adásával nem tudtuk elérni a 75 nmol/l-es értéket D-vitamin-hiányos egyéneknél, de az 1000 NE napi adagnak mégis lehet létjogosultsága, ha a pótlást

időben kezdjük, mielőtt még a téli hónapok alatt D-vitamin-hiányosokká válnánk. Egy új zélandi munkacsoport kora ősszel (a déli féltekén márciusban) kezdett napi 1000 NE D₃-vitamin pótlást, hat hónapon keresztül. Míg a placebo csoportban a t-25OHD a 80 nmol/l (32ng/ml) kiindulási értékről felére esett vissza, addig a D₃-vitamin-pótlást kapó csoport D-vitamin-szintje 80 nmol/l (32ng/ml) környékén konzerválódott a tél végéig (ott Augusztus). (26)

Írországban 64 év feletti egészséges önkénteseknek pótolta D-vitamint októbertől márciusig 22 héten keresztül. Ahhoz, hogy a résztvevők 97,5%-ának 80 nmol/l felett legyen a D-vitamin-szintje a terápia végére, a kezdeti D-vitamin-szinttől függően 316-1712 NE/nap D-vitamin-pótlásra volt szükség. (273)

Ish-Shalom és mtsai. sem találtak különbséget hatásban és biztonságosságban dózisequivalens napi, heti, havi adagolásokat összehasonlítva, idős, csípőprotézis műtéten átesett nőbetegeken, ahol 1500 NE napi equivalens D₃-vitamint 8 héten keresztül, speciális, etanolban oldott formában adtak. (274) A mi vizsgálati alanyaink a magyar felnőtt átlagéletkorhoz közelítettek, fiatalabbak voltak, D-vitamin- hiányosak, de egyébként egészségesek. A kereskedelmi forgalomban kapható, ambuláns betegek számára elérhető dózisban és formában alkalmaztuk a vizsgálati szert, három hónapon keresztül, imitálva a téli UV-B mentes periódus hosszát. A napi 1000 NE az ismert hatásos minimális dózis a D-vitamin-hiány megszüntetésében.

Chel és mtsai. adagolás-frekvenciát összehasonlító vizsgálatában a napi adagolást a leghatásosabbnak, míg a havi adagolást a legkevésbé hatásosnak találták. Időotthonban lakóknak adtak napi 600 NE equivalens dózist naponta, hetente és havonta, négy hónapon keresztül. Az ápoló személyzet megfigyelése szerint a heti és havi adagolásnál nagyobb volt a pontatlan bevétel aránya. A beszedett gyógyszereket csak random ellenőrizték. Előfordulhat, hogy idős betegek compliance-e csökken a napinál ritkább adagolási módoknál. (275) Mi az összes visszahozott gyógyszert megszámláltuk, vizsgálati alanyaink compliance-e kitűnő vagy jó volt, nem tapasztaltunk nagyobb arányú pontatlan bevételt a ritkább adagolási módoknál.

A napi 1000 NE napi adagnak megfelelő D₃-vitamin háromhavi adása egyforma 25OHD emelkedéssel járt mindhárom vizsgálati csoportban. A 32,5 nmol körüli emelkedés kissé nagyobb volt az Amerikai Endokrin Társaság által közölt értékhez képest (126) és hasonló volt az IOM számítási módja alapján feltételezethez. (128)

1000 NE körüli napi dózist alkalmazó tanulmányok főleg oszteoporotikus és idős betegeket vizsgáltak. (234, 276-278) Az 1000 NE D₃-vitaminra adott válasz széles határok között mozog (18-44 nmol/l emelkedés), amit magyarázhat az eltérő kiindulási D-vitamin-szint, a terápiák eltérő időtartama és a gyógyszerforma különbözősége is. (276-278) Vieth és mtsai. 1000 és 4000 NE/nap D-vitamin-pótlást alkalmazva D-vitamin-hiányos, egyébként egészséges 60 év alatti felnőtteken 5 hónapon keresztül. A D-vitamin-szint emelkedés görbéi három hónapnál érik el a csúcst, az 1000 NE D-vitamin adása esetén 68 nmol/l-nél, míg a 4000 NE D-vitamin adása esetén 100 nmol/l-nél. Attól kezdve platuszerűen ellapulnak, a kezdeti D-vitamin szint az öt hónapos eredményt nem befolyásolta. (279) A mi vizsgálatunkban az 1000 NE/nap adag mellett 64, 68 ill. 71 nmol/l-es csúcst értek el a D-vitamin szint emelkedésének görbéi, különböző adagolási frekvenciák mellett. Mivel a heti 30 000 NE (napi 4286 NE) kezelést módosítottuk abban az esetben, ha a 30. vagy 60. napon elérték vagy meghaladták a 75 nmol/l-t, így a magasabb adagot kapó csoport csak egy részénél beszélhetünk három hónapos csúcsról változatlan terápia mellett.

Eddigi megfigyelésekkel egybehangzóan az alacsonyabb kiindulási D-vitamin szérumszinttel rendelkezők szignifikánsan nagyobb emelkedést értek el és a nagyobb adag biohasznosulása kisebb volt a kisebb adagot kapókhöz képest. (255)

Habár tankönyvi adat, hogy D-vitamin-hiányban a PTH érték megnő, másodlagos hyperparathyreosis alakul ki és D-vitamin adásával a PTH érték normalizálható, a mi vizsgálatunk ennek megerősítésére nem volt alkalmas, mert a normál tartományt meghaladó PTH érték – betegbiztonsági okokból - kizáró kritérium volt. Ennek ellenére a normáltartományon belül -nem szignifikáns mértékben-, de csökkent a PTH a D-vitamin-kezelés hatására.

A három hónapon keresztül alkalmazott 1000 NE dózis equivalens napi, heti, havi és a 30 000 NE heti adagolása esetében a melléhatások típusa, gyakorisága és súlyossága nem különbözött. Súlyos nemkívánatos mellékhatás (SAE) nem fordult elő, nemkívánatos mellékhatás (AE) miatt a terápiát egy esetben sem kellett felfüggeszteni. Mind a négy kezelési forma megfelelően biztonságos. Biztonságossági adataink megegyeztek más vizsgálok adataival. (274, 275) Csupán az extrém nagy adag (>200 000 NE D-vitamin) adása, és az évenként egyszeri ekkora vagy nagyobb adaggal megoldott D-vitamin-pótlás lehet káros. (280) Évi egyszer alkalmazott 500 000 NE D₃-vitamin a csonttörésekben és

az elesések számában is növekedést okozott. (280) Egyszeri 100 000 NE D₃-vitamin bolus akutan emelheti a C-terminális telopeptid és I. típusú kollagén szintjét. (281) A heti kétszer adott 50 000 NE D₃ és D₂-vitamint 5 héten keresztül biztonságosnak találták Shieh és mtsai. D-vitamin-hiányos betegeken. (282)

Az általunk alkalmazott egyszeri 30 000 NE messze elmarad a mellékhatásokkal járó nagy dózistól, ezért elesési gyakoriságot vagy a specifikus csont markereket nem vizsgáltuk.

Vizsgálatunk gyengeségei a viszonylag kis száma a résztvevőknek, bár az előre kiszámolt statisztikailag értékelhető betegszámot tartottuk. Kizárási kritériumaink miatt biztonságossági adataink a való életben előforduló D-vitamin-hiányos populációra feltételesen alkalmazható. Nem vizsgáltunk hosszútávú klinikai következményeket, mert az jelentősen meghaladta volna jelen vizsgálat kereteit. Viszonylag rövid a terápiás idő és vizsgálat, bár a három hónapos periódus alkalmazásával a téli három hónapra akartunk reflektálni, amikor is a D-vitamin-pótlás mindenkinek ajánlott Magyarországon. (129)

Vizsgálatunk fő erőssége a prospektív, kontrollált, randomizált, bicentrikus jellege és speciális adagolási rezsím használata.

VI. Következtetések

1, Igazoltuk, hogy a télvégi időszakban a D-vitamin értékek minden korábban mértnél alacsonyabbak. A D-vitamin értékek - sem a 25OHD, sem a szabadhormon értékek - nem követték a normál eloszlást. A népesség 94%-a nem érte el a Magyarországon normál tartomány alsó határának elfogadott 75 nmol/l D-vitamin értéket. 71 %-uk az 50 nmol/l, 30% -uk pedig 30 nmol/l értéket sem.

2, Nem találtunk összefüggést a kor, a nem, a lakhely, a munka típusa, a szabadban töltött idő és a t-25OHD értékek között. Csak a D-vitamin-pótlásnak, a rendszeres szoláriumozásnak és a meleg éghajlatra történő utazásnak volt hatása a tél végi t-25OHD értékekre.

3, Vizsgálati eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy nőkben a hasonló t-25OHD érték mellett mért alacsonyabb f-25OHD szintek miatt a D-vitamin-hiány súlyosabb klinikai következményekkel járhat, mint férfiakban.

4, Vizsgálatunkban a nagyobb BMI érték kisebb DBP-vel társult és nem befolyásolta az f-25OHD értékeket. Ez alapján kérdéses a nagyobb BMI mellett mért kisebb t-25OHD biológiai jelentősége.

5, Keresztmetszeti vizsgálatunkban a tél legvégén mérhető t-25OHD és f-25OHD értékek csak a kardiovaszkuláris kockázattal mutattak összefüggést.

6, Igazoltuk, hogy a rutinszerűen mért kalcium, foszfát és a PTH értékek nem használhatóak a mindennapi gyakorlatban a D-vitamin-hiány kimutatására.

7, Prospektív, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy napi 1000 NE, heti 7000 NE és havi 30 000 NE D₃-vitamin 25OHD szérumszint emelő hatása és biztonságossága nem különbözik.

8, Napi 1000 NE-nek megfelelő adag alkalmazása esetén a vizsgálati alanyok 25OHD értéke minden esetben meghaladta az 50 nmol/l-t a harmadik hónap végére, de a nem érte el a 75 nmol/l-t.

9, Heti 30 000 NE D-vitamin elegendő a 25OHD normál érték eléréséhez. A normál tartományt a résztvevők nagyrésze 8 hét alatt érte el.

VII. Összefoglalás

Korra, nemre és lakhelyre reprezentatív felmérésünk eredményei alapján, az első tavaszi napsugárzás megjelenése előtt a magyar felnőtt népesség D-vitamin szintje kritikusan alacsony. A tél végére majdnem mindenki D-vitamin-hiányossá válik, aki nem szed D-vitamin készítményt. Mindegy, hogy hány éves, nő vagy férfi, hol lakik, mi a foglalkozása vagy hány órát tölt a szabadban. Ezt csak a szoláriumhasználat vagy délebben illetve magasabban fekvő országba történő utazás befolyásolja. A D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozott betegségek közül a tél végi D-vitamin-szint csak a kardiovaszkuláris betegségek rizikójával mutatott összefüggést. A nőknek a férfiakhoz képest alacsonyabb szabad-25OHD hormon szintjük volt a magasabb DBP szint következtében. A BMI a szabad-25OHD hormonszinteket nem befolyásolta, holott a teljes 25OHD szinttel összefüggött. Vizsgálatunk eredménye azt mutatja, hogy a D-vitamin-hiány megállapításához nem biztos, hogy minden esetben a t-25OHD mérése a legmegfelelőbb, bizonyos esetekben az f-25OHD vagy b-25OHD meghatározása a hiányállapot pontosabb klinikai megítélését teheti lehetővé. Az elhízásban túl-, míg a nőknél alul becsülhetjük a hiány biológiai jelentőségét.

A napi 1000 NE-nek megfelelő adagú D₃-vitamin alkalmazása napi, heti vagy havi adagolási módok mellett egyformán hatásos és biztonságos, de D-vitamin-hiány esetén nem elegendő a normálérték eléréséhez a három hónapos kezeléssel. A heti 30 000 NE D₃-vitamin hatásosabb, a D-vitamin-szintet a legtöbb esetben már 8 hét alatt a normál tartományba emeli és biztonságosságban nem tér el a kisebb adagtól.

VIII. Irodalomjegyzék

1. Holick MF. (2003) Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, 88: 296-307.
2. Holick MF, Tian XQ, Allen M. (1995) Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92: 3124-3126.
3. von Hurst PR, Moorhouse RJ, Raubenheimer D. (2016) Preferred natural food of breeding Kakapo is a high value source of calcium and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 164: 177-179.
4. Bachmann H, Lanz M, Kehrlé S, Bittner W, Toggenburger A, Mathis GAR, Rambeck W. (2017) Effects of a sustained release formulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-glycosides for milk fever prevention on serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃, calcium and phosphorus in dairy cows. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173: 301-307.
5. Tian XQ, Chen TC, Lu Z, Shao Q, Holick MF. (1994) Characterization of the translocation process of vitamin D₃ from the skin into the circulation. *Endocrinology*, 135: 655-661.
6. How KL, Hazewinkel HA, Mol JA. (1994) Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *Gen Comp Endocrinol*, 96: 12-18.
7. Peterson ME, Fluegeman K. (2013) Cholecalciferol. *Top Companion Anim Med*, 28: 24-27.
8. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. (2007) Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22 Suppl 2: V28-33.
9. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. (2008) Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105: 668-673.
10. Lugtenburg J, Havinga E. (1969) Studies on vitamin D and related compounds XX. The conformation of tachysterol; N. O. E. and 220 MHz N. M. R. *Tetrahedron letters*, 2391-2394.
11. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. (2010) Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*, 130: 546-553.
12. Ohlund I, Lind T, Hernell O, Silfverdal SA, Karlslund Akesson P. (2017) Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 106: 105-112.
13. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. (1982) Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*, 1: 74-76.
14. Need AG, Morris HA, Horowitz MN, Nordin C. (1993) Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 58: 882-885.
15. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J. (1986) Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing*, 15: 35-40.
16. Webb AR, Kline L, Holick MF. (1988) Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67: 373-378.
17. Holick MF. (2008) Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev*, 66: S182-194.
18. Grigalavicius M, Iani V, Juzeniene A. (2016) Layer Thickness of SPF 30 Sunscreen and Formation of Pre-vitamin D. *Anticancer Res*, 36: 1409-1415.
19. Holick MF. (1994) McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, 60: 619-630.
20. Wacker M, Holick MF. (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5: 51-108.

21. Zajkas G, Biro L, Greiner E, Szorad I, Agoston H, Balazs A, Vitrai J, Hermann D, Boros J, Nemeth R, Keki Z, Martos E. (2007) [Dietary survey in Hungary, 2003-2004. Micronutrients: vitamins]. *Orv Hetil*, 148: 1593-1600.
22. Holick MF. (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357: 266-281.
23. Slawinska A, Fornal E, Radzki W, Skrzypczak K, Zalewska-Korona M, Michalak-Majewska M, Parfieniuk E, Stachniuk A. (2016) Study on vitamin D(2) stability in dried mushrooms during drying and storage. *Food Chem*, 199: 203-209.
24. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. (2008) Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *The American journal of clinical nutrition*, 88: 513S-519S.
25. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. (2011) Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: E447-452.
26. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, Houghton LA. (2013) Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr*, 109: 1082-1088.
27. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, Schlanger LE, Wang W, Someren JT, Tangpricha V. (2008) Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract*, 14: 10-17.
28. Brown I, Sood A, Carter ND. (1980) Vitamin D binding globulin levels and affinity in various clinical conditions. *J Clin Pathol*, 33: 966-970.
29. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison HE. (1994) A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr*, 124: 929-932.
30. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. (2013) CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110: 15650-15655.
31. Ohyama Y, Masumoto O, Usui E, Okuda K. (1991) Multi-functional property of rat liver mitochondrial cytochrome P-450. *J Biochem*, 109: 389-393.
32. Guo YD, Strugnell S, Back DW, Jones G. (1993) Transfected human liver cytochrome P-450 hydroxylates vitamin D analogs at different side-chain positions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90: 8668-8672.
33. Roizen JD, Casella A, Lai MZ, Long CL, Tara Z, Caplan I, O'Lear L, Levine MA. (2018) Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Aging Male Mice Is Associated With Reduced Hepatic Cyp2r1 Abundance. *Endocrinology*, 159: 3083-3089.
34. DeLuca HF. (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80: 1689S-1696S.
35. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. (2005) 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*, 111: 1666-1671.
36. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. (2008) Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*, 33: 90-94.
37. Malmberg P, Karlsson T, Svensson H, Lonn M, Carlsson NG, Sandberg AS, Jennische E, Osancevic A, Holmang A. (2014) A new approach to measuring vitamin D in human adipose tissue using time-of-flight secondary ion mass spectrometry: a pilot study. *J Photochem Photobiol B*, 138: 295-301.
38. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. (1971) Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest*, 50: 679-687.
39. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. (1972) The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci*, 43: 413-431.

40. Brouwer DA, van Beek J, Ferwerda H, Brugman AM, van der Klis FR, van der Heiden HJ, Muskiet FA. (1998) Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr*, 79: 527-532.
41. Streeten EA, Zarbalian K, Damcott CM. (2011) CYP24A1 mutations in idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*, 365: 1741-1742; author reply 1742-1743.
42. Feldman D, Pike JW, Adams JS. Vitamin D. Academic Press, Amsterdam ; Boston, 2011.
43. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. (2004) The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha,25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol*, 18: 2660-2671.
44. Eelen G, Verlinden L, van Camp M, van Hummelen P, Marchal K, de Moor B, Mathieu C, Carmeliet G, Bouillon R, Verstuyf A. (2004) The effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the expression of DNA replication genes. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19: 133-146.
45. Hii CS, Ferrante A. (2016) The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*, 8: 135.
46. Zanello LP, Norman AW. (2004) Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 requires the presence of a functional vitamin D nuclear receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 1589-1594.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 2017-2029.
48. Morelli A, Squecco R, Failli P, Filippi S, Vignozzi L, Chavalmane AK, Fibbi B, Mancina R, Luciani G, Gacci M, Colli E, Francini F, Adorini L, Maggi M. (2008) The vitamin D receptor agonist elocalcitol upregulates L-type calcium channel activity in human and rat bladder. *Am J Physiol Cell Physiol*, 294: C1206-1214.
49. Selles J, Bellido T, Boland R. (1994) Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Mol Cell Cardiol*, 26: 1593-1599.
50. Bettoun DJ, Lu J, Khalifa B, Yee Y, Chin WW, Nagpal S. (2004) Ligand modulates VDR-Ser/Thr protein phosphatase interaction and p70S6 kinase phosphorylation in a cell-context-dependent manner. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90: 195-198.
51. Chen J, Olivares-Navarrete R, Wang Y, Herman TR, Boyan BD, Schwartz Z. (2010) Protein-disulfide isomerase-associated 3 (Pdia3) mediates the membrane response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in osteoblasts. *J Biol Chem*, 285: 37041-37050.
52. Bhatia M, Kirkland JB, Meckling-Gill KA. (1995) Monocytic differentiation of acute promyelocytic leukemia cells in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 is independent of nuclear receptor binding. *J Biol Chem*, 270: 15962-15965.
53. Chen H, Hewison M, Hu B, Adams JS. (2003) Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) binding to hormone response elements: a cause of vitamin D resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100: 6109-6114.
54. Peng JB, Suzuki Y, Gyimesi GHediger MA (2018). TRPV5 and TRPV6 Calcium-Selective Channels. *Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells*. J. A. Kozak and J. W. Putney, Jr. Boca Raton (FL): 241-274.
55. Lambers TT, Mahieu F, Oancea E, Hoofd L, de Lange F, Mensenkamp AR, Voets T, Nilius B, Clapham DE, Hoenderop JG, Bindels RJ. (2006) Calbindin-D28K dynamically controls TRPV5-mediated Ca²⁺ transport. *EMBO J*, 25: 2978-2988.
56. Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, Takahashi N. (2018) Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 177: 70-76.
57. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. (1997) Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*, 16: 391-396.

58. Heaney RP, Dowell MS, Hale CABendich A. (2003) Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*, 22: 142-146.
59. Miedlich SU, Zhu ED, Sabbagh YDemay MB. (2010) The receptor-dependent actions of 1,25-dihydroxyvitamin D are required for normal growth plate maturation in Npt2a knockout mice. *Endocrinology*, 151: 4607-4612.
60. Sammons J, Ahmed N, El-Sheemy M, Hassan HT. (2004) 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*, 13: 273-280.
61. Duque G, Macoritto M, Kremer R. (2004) 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 (PPARgamma2). *Exp Gerontol*, 39: 333-338.
62. Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, Sims NA, Henderson NK, Hollis B, White CP, Sunn KL, Morrison NA, Walsh WR, Eisman JA. (2000) Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J*, 14: 1908-1916.
63. Mathieu CAdorini L. (2002) The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*, 8: 174-179.
64. Chen KS, DeLuca HF. (1995) Cloning of the human 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochim Biophys Acta*, 1263: 1-9.
65. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, Kilby MD, Moss PA, Chakraverty R. (2003) Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*, 170: 5382-5390.
66. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Koderu Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, Kato S. (1999) Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)₂D₃ in intact animals. *Endocrinology*, 140: 2224-2231.
67. Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. (2000) Identification of 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int*, 58: 559-568.
68. Xie Z, Munson SJ, Huang N, Portale AA, Miller WL, Bikle DD. (2002) The mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) autoregulation in keratinocytes. *J Biol Chem*, 277: 36987-36990.
69. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. (2002) Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. *Mol Cell Biol*, 22: 2777-2787.
70. van Etten E, Mathieu C. (2005) Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97: 93-101.
71. Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L. (2000) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol*, 28: 575-583.
72. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. (2000) Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun*, 270: 701-708.
73. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, Corrigan CJ, Hickman E, Brown Z, Hawrylowicz CM. (2009) Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest*, 119: 387-398.
74. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, Adorini L. (2005) 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*, 106: 3490-3497.
75. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A. (2002) 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*, 195: 603-616.

76. Hewison M. (2010) Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39: 365-379, table of contents.

77. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. (1986) 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*, 136: 2734-2740.

78. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. (2007) Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 179: 1634-1647.

79. Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, Probst-Kepper M, Balling R, Lengeling A. (2005) 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*, 106: 4351-4358.

80. van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, Waer M, Bouillon R, Mathieu C. (2000) Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation*, 69: 1932-1942.

81. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. (1999) Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol*, 160: 87-95.

82. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. (2003) Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*, 17: 509-511.

83. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. (2000) Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*, 47: 383-391.

84. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F. (2006) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*, 11: 151-159.

85. Martinesi M, Bruni S, Stio M, Treves C. (2006) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol Int*, 30: 365-375.

86. Raymond MA, Desormeaux A, Labelle A, Soulez M, Soulez G, Langelier Y, Pshezhetsky AV, Hebert MJ. (2005) Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 1374-1382.

87. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. (2008) Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294: F1059-1064.

88. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C. (2009) 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 120: 687-698.

89. Kyaw T, Winship A, Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, Li P, Tipping P, Bobik A, Toh BH. (2013) Cytotoxic and proinflammatory CD8+ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice. *Circulation*, 127: 1028-1039.

90. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN, Agrawal DK. (2015) Vitamin D Protects Against Atherosclerosis via Regulation of Cholesterol Efflux and Macrophage Polarization in Hypercholesterolemic Swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35: 2432-2442.

91. Ning C, Liu L, Lv G, Yang Y, Zhang Y, Yu R, Wang Y, Zhu J. (2015) Lipid metabolism and inflammation modulated by Vitamin D in liver of diabetic rats. *Lipids Health Dis*, 14: 31.

92. Ponda MP, Dowd K, Finkelstein D, Holt PR, Breslow JL. (2012) The short-term effects of vitamin D repletion on cholesterol: a randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32: 2510-2515.

93. McCurdy R, Jiang X, Clarkson TB, Nudy M, Schnatz PF. (2016) Vitamin D and conjugated equine estrogen: the association with coronary artery atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Menopause*, 23: 481-487.
94. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. (1996) 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*, 97: 1577-1588.
95. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. (2007) 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103: 533-537.
96. Lee TW, Kao YH, Lee TI, Chang CJ, Lien GS, Chen YJ. (2014) Calcitriol modulates receptor for advanced glycation end products (RAGE) in diabetic hearts. *Int J Cardiol*, 173: 236-241.
97. Qu H, Lin K, Wang H, Wei H, Ji B, Yang Z, Peng C, Xiao X, Deng H. (2017) 1,25(OH)₂ D₃ improves cardiac dysfunction, hypertrophy, and fibrosis through PARP1/SIRT1/mTOR-related mechanisms in type 1 diabetes. *Mol Nutr Food Res*, 61.
98. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. (2008) Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*, 74: 170-179.
99. Wang QM, Jones JB, Studzinski GP. (1996) Cyclin-dependent kinase inhibitor p27 as a mediator of the G1-S phase block induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in HL60 cells. *Cancer Res*, 56: 264-267.
100. Welsh J. (1994) Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens. *Biochem Cell Biol*, 72: 537-545.
101. Bernardi RJ, Johnson CS, Modzelewski RA, Trump DL. (2002) Antiproliferative effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology*, 143: 2508-2514.
102. Zhao X, Feldman D. (1993) Regulation of vitamin D receptor abundance and responsiveness during differentiation of HT-29 human colon cancer cells. *Endocrinology*, 132: 1808-1814.
103. Chen S, Zhu J, Zuo S, Ma J, Zhang J, Chen G, Wang X, Pan Y, Liu Y, Wang P. (2015) 1,25(OH)₂D₃ attenuates TGF- β 1/ β 2-induced increased migration and invasion via inhibiting epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 468: 130-135.
104. Johnson CS, Muindi JR, Hershberger PA, Trump DL. (2006) The antitumor efficacy of calcitriol: preclinical studies. *Anticancer Res*, 26: 2543-2549.
105. Chen PT, Hsieh CC, Wu CT, Yen TC, Lin PY, Chen WC, Chen MF. (2015) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression by Reducing IL6 Signaling. *Mol Cancer Ther*, 14: 1365-1375.
106. Swami S, Krishnan AV, Feldman D. (2000) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res*, 6: 3371-3379.
107. Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. (2010) Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology*, 151: 32-42.
108. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. (2010) Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121: 343-348.
109. Kovalenko PL, Zhang Z, Cui M, Clinton SK, Fleet JC. (2010) 1,25 dihydroxyvitamin D-mediated orchestration of anticancer, transcript-level effects in the immortalized, non-transformed prostate epithelial cell line, RWPE1. *BMC Genomics*, 11: 26.
110. Horvath HC, Lakatos P, Kosa JP, Bacsi K, Borka K, Bises G, Nittke T, Hershberger PA, Speer G, Kallay E. (2010) The candidate oncogene CYP24A1: A potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *J Histochem Cytochem*, 58: 277-285.

111. Balla B, Kosa JP, Tobias B, Halaszlaki C, Takacs I, Horvath H, Speer G, Nagy Z, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Lakatos P. (2011) Marked increase in CYP24A1 gene expression in human papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 21: 459-460.
112. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. (2001) Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D-3-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocr Metab*, 86: 888-894.
113. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. (2013) Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci*, 34: 1453-1458.
114. Wion D, Macgrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. (1991) 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 Is a Potent Inducer of Nerve Growth-Factor Synthesis. *J Neurosci Res*, 28: 110-114.
115. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. (2003) 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 343: 139-143.
116. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. (1994) 1,25-Dihydroxyvitamin D-3, Regulates Nt-3, Nt-4 but Not Bdnf Messenger-Rna in Astrocytes. *Neuroreport*, 6: 124-126.
117. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. (1996) 1,25-dihydroxyvitamin D-3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport*, 7: 2171-2175.
118. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. (1997) 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Mol Brain Res*, 45: 255-267.
119. Larsson SVoss U. (2018) Neuroprotective effects of vitamin D on high fat diet- and palmitic acid-induced enteric neuronal loss in mice. *Bmc Gastroenterol*, 18.
120. Sahin S, Gurgun SG, Yazar U, Ince I, Kamasak T, Arslan EA, Durgut BD, Dilber B, Cansu A. (2019) Vitamin D protects against hippocampal apoptosis related with seizures induced by kainic acid and pentylene tetrazol in rats. *Epilepsy Res*, 149: 107-116.
121. Garcion E, Thanh XD, Bled F, Teissier E, Dehouck MP, Rigault F, Brachet P, Girault A, Torpier G, Darcy F. (1996) 1,25-dihydroxyvitamin D-3 regulates gamma-glutamyl transpeptidase activity in rat brain. *Neurosci Lett*, 216: 183-186.
122. Furman I, Baudet C, Brachet P. (1996) Differential expression of M-CSF, LIF, and TNF-alpha genes in normal and malignant rat glial cells: Regulation by lipopolysaccharide and vitamin D. *J Neurosci Res*, 46: 360-366.
123. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. (2013) Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr*, 52: 1115-1125.
124. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 351: 805-806.
125. Mayer GP, Hurst JG. (1978) Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology*, 102: 1036-1042.
126. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-1930.
127. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Puschel K, Amling M. (2010) Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25: 305-312.
128. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. (2011) The 2011

report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 53-58.

129. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabo B, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath HC, Bittner N, Varbiro S, Lakatos P. (2012) Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil*, 153 Suppl: 5-26.

130. Moestrup SK, Verroust PJ. (2001) Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu Rev Nutr*, 21: 407-428.

131. Holt PR, Arber N, Halmos B, Forde K, Kissileff H, McGlynn KA, Moss SF, Kurihara N, Fan K, Yang K, Lipkin M. (2002) Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11: 113-119.

132. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 296: 2832-2838.

133. Alharbi OE, I-Sohemy A. (2017) Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *J Nutr*, 147: 1063-1069.

134. Hossein-nezhad A, Holick MF. (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, 88: 720-755.

135. Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. (2004) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. *Bone*, 35: 412-417.

136. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. (2009) Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*, 124: e362-370.

137. Seitz S, Koehne T, Ries C, De Novo Oliveira A, Barvencik F, Busse B, Eulenburg C, Schinke T, Puschel K, Rueger JM, Amling M, Pogoda P. (2013) Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int*, 24: 641-649.

138. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. (2004) Positive association between 25-hydroxy, vitamin D levels and bone mineral density: A population-based study of younger and older adults. *Am J Med*, 116: 634-639.

139. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. (2017) Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama-J Am Med Assoc*, 318: 2466-2482.

140. Larsson SC, Melhus H, Michaelsson K. (2018) Circulating Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Bone Mineral Density: Mendelian Randomization Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 33: 840-844.

141. Chan TY. (2000) Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int*, 66: 476-478.

142. Zeng J, Wu G, Yang W, Gu X, Liang W, Yao Y, Song Y. (2015) A serum vitamin D level <25nmol/l pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS One*, 10: e0126014.

143. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. (2018) Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*.

144. Cantorna MT, Mahon BD. (2004) Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*, 229: 1136-1142.

145. Chandrashekhara S, Patted A. (2017) Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis*, 20: 825-831.

146. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. (2016) Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68: 91-98.
147. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. (2018) Moderate-dose simvastatin therapy potentiates the effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and vitamin D insufficiency. *Pharmacol Rep*, 70: 93-97.
148. Stein EM, Shane E. (2011) Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int*, 22: 2107-2118.
149. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. (2004) Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 47: 451-462.
150. Brekke HK, Ludvigsson J. (2007) Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes*, 8: 11-14.
151. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 358: 1500-1503.
152. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. (2013) Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*, 310: 427-428.
153. Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, Manzato E, Sergi G, Schofield P, Koudrat Y, Veronese N, Stubbs B. (2017) Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 100: 8-15.
154. Santos RKF, Brandao-Lima PN, Tete R, Freire ARS, Pires LV. (2018) Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 34.
155. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. (2014) Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*, 57: 2038-2047.
156. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Harkanen T, Virtala E, Marniemi J, Aromaa A, Heliovaara M, Reunanen A. (2010) The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol*, 25: 115-124.
157. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hassanzadeh J. (2014) The effect of calcitriol on lipid profile and oxidative stress in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *ARYA Atheroscler*, 10: 82-88.
158. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 110: 229-238.
159. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, Kavtaradze N, Uphoff I, Hooper C, Tangpricha V, Alexander RW, Brigham K, Quyyumi AA. (2011) Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*, 58: 186-192.
160. Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, Ardisson LP, Roscani MG, Chiuso-Minicucci F, Barbisan LF, Fernandes AA, Azevedo PS, Minicucci MF, Zornoff L, Ade Paiva SA. (2013) Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail*, 6: 809-816.
161. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. (2012) Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5: 819-829.
162. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. (1997) Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*, 30: 1289-1294.

163. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. (1995) Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens*, 8: 894-901.
164. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. (1990) Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*, 19: 559-563.
165. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. (2006) Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*, 37: 243-245.
166. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. (1990) Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol*, 258: E134-142.
167. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. (2007) Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103: 416-419.
168. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. (2002) Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*, 95: 787-796.
169. Carlton-Conway D, Tulloh R, Wood L, Kanabar D. (2004) Vitamin D deficiency and cardiac failure in infancy. *J R Soc Med*, 97: 238-239.
170. Shedeed SA. (2012) Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol*, 33: 713-719.
171. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A. (2010) Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5: 905-911.
172. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, Greenwood JP, Plein S, Law GR, Pavitt S, Barth JH, Cubbon RM, Kearney MT. (2016) Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*, 67: 2593-2603.
173. Schrotten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, Dokter MM, Sillje HH, Lambers Heerspink HJ, Bakker SJ, Kema IP, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, de Boer RA. (2013) Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J*, 166: 357-364 e352.
174. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF, Dittrich M, Borgermann J. (2017) Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J*, 38: 2279-2286.
175. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Borgermann J, Berthold HK, Pilz S, Gouni-Berthold I, Gummert JF. (2018) Effects of Vitamin D Supplementation on Renin and Aldosterone Concentrations in Patients with Advanced Heart Failure: The EVITA Trial. *Int J Endocrinol*, 2018: 5015417.
176. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Yang XM, Li DL, Zhang HF. (2018) Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 8: e020545.
177. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. (2008) 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*, 168: 1174-1180.
178. Afzal S, Brondum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. (2014) Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ*, 349: g6330.

179. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, Group VR. (2018) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*.
180. Zinser GM, Suckow M, Welsh J. (2005) Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97: 153-164.
181. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF. (2005) Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr*, 135: 2350-2354.
182. Grant WB. (2002) An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*, 94: 1867-1875.
183. Holick MF. (2014) Cancer, sunlight and vitamin D. *J Clin Transl Endocrinol*, 1: 179-186.
184. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. (2005) Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97: 179-194.
185. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. (2008) Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 2958-2969.
186. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. (2007) Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*, 32: 210-216.
187. Grant WB. (2018) A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res*, 38: 1121-1136.
188. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, Zgaga L. (2017) The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 116: 1092-1110.
189. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami HO. (2005) Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1466-1474.
190. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Vieth R. (2007) Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16: 422-429.
191. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Recker RR, Heaney RP. (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 85: 1586-1591.
192. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SL. (2017) Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women A Randomized Clinical Trial. *Jama-J Am Med Assoc*, 317: 1234-1243.
193. Woo TC, Choo R, Jamieson M, Chander S, Vieth R. (2005) Pilot study: potential role of vitamin D in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer*, 51: 32-36.
194. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass ML, Jacobs ET, LaCroix AZ, Lane D, Larson J, Margolis KL, Millen AE, Sarto GE, Vitolins MZ, Wallace RB. (2011) The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. *Nutr Cancer*, 63: 827-841.
195. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. (2010) Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer*, 46: 2196-2205.
196. Arul Vijaya Vani S, Ananthanarayanan PH, Kadambari D, Harichandrakumar KT, Niranjjan R, Nandeesh H. (2016) Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clin Chim Acta*, 459: 53-56.
197. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. (2007) Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103: 708-711.

198. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, Bostick RM, Robertson DJ, Bresalier RS, Baron JA. (2017) Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *Jama Oncol*, 3: 628-635.
199. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, Giovannucci E, Camargo CA. (2018) Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *Jama Oncol*, 4.
200. He YZ, Timofeeva M, Farrington SM, Vaughan-Shaw P, Svinti V, Walker M, Zgaga L, Meng XR, Li X, Spiliopoulou A, Jiang X, Hypponen E, Kraft P, Kiel DP, Hayward C, Campbell A, Porteous D, Vucic K, Kirac I, Filipovic M, Harris SE, Deary IJ, Houlston R, Tomlinson IP, Campbell H, Theodoratou E, Dunlop MG, Consortium S. (2018) Exploring causality in the association between circulating 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk: a large Mendelian randomisation study. *Bmc Med*, 16.
201. Szili B, Szabo B, Horvath P, Bakos B, Kirschner G, Kosa JP, Toldy E, Putz Z, Lakatos P, Tabak A, Takacs I. (2018) Impact of genetic influence on serum total- and free 25-hydroxyvitamin-D in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 183: 62-67.
202. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. (2018) Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci*, 19.
203. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. (2011) Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25: 657-669.
204. Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS. (2016) Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A beta(40) in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*, 52: 843-847.
205. Patel P, Shah J. (2017) Role of Vitamin D in Amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target? *J Chem Neuroanat*, 85: 36-42.
206. Jorde R, Mathiesen EB, Rogne S, Wilsgaard T, Kjaergaard M, Grimnes G, Schirmer H. (2015) Vitamin D and cognitive function: The Tromso Study. *J Neurol Sci*, 355: 155-161.
207. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. (2018) Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN*, 23: 89-102.
208. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, McDonald JC, Oksenberg JR, Bacchetti P, Waubant E. (2010) Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 67: 618-624.
209. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. (2012) Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, 79: 261-266.
210. Ascherio A, Fitzgerald K, Munger K, Kochert K, Arnason B, Cook S, Comi G, Filippi M, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, O'Connor P, Suarez G, Sandbrink R, Kappos L, Pohl CGrp BS. (2014) Vitamin D as a predictor of multiple sclerosis activity and progression in patients with multiple sclerosis on interferon beta-1b. *Mult Scler J*, 20: 47-47.
211. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, Gocke A, Steinman L, Mowry EM, Calabresi PA. (2016) Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 86: 382-390.
212. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. (2008) 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*, 168: 1629-1637.
213. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, van Dam RM, Dekker JM. (2009) Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71: 666-672.
214. Barnard KColon-Emeric C. (2010) Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother*, 8: 4-33.
215. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Marz W, Kleber ME, Tomaschitz A, Grubler M, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Harris TB, Cotch MF, Aspelund T, Gudnason V, Rutters F, Beulens JW, van 't Riet E, Nijpels G, Dekker JM, Grove-Laugesen D, Rejnmark L, Busch MA, Mensink GB, Scheidt-

- Nave C, Thamm M, Swart KM, Brouwer IA, Lips P, van Schoor NM, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Skrabakova Z, Dowling KG, Cashman KD, Kiely M, Pilz S. (2017) Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*, 12: e0170791.
216. Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, Caston-Balderrama A, Zhang K, Clarke N, Xie M, Reitz RE, Suffin SC, Holick MF. (2015) Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One*, 10: e0118108.
217. Zhu K, Knuiman M, Divitini M, Lim EM, St John A, Cooke B, Hung J, Walsh JP. (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D as a predictor of mortality and cardiovascular events: A 20 year study of a community-based cohort. *Clin Endocrinol*, 89: 16-16.
218. Hu KJ, Callen DF, Zheng H. (2018) Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther*, 17: 217-225.
219. Al-Khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, Ardern CI. (2018) Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clin Nutr*.
220. Degerud E, Nygard O, Hoff R, Svingen GFT, Pedersen ER, Nilsen DWT, Nordrehaug JE, Midttun O, Ueland PM, Dierkes J. (2018) Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Mortality in Patients With Suspected Stable Angina Pectoris. *J Clin Endocrinol Metab*, 103: 1161-1170.
221. Maalmi H, Walter V, Jansen L, Owen RW, Ulrich A, Schottker B, Hoffmeister M, Brenner H. (2017) Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany. *Eur J Epidemiol*, 32: 961-971.
222. Trongtrakul K, Feemuchang C. (2017) Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med*, 10: 415-421.
223. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, van Schoor NM, Kiely M, Jorde R. (2017) Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*, 12: e0180512.
224. Zheng YY, Zhu JH, Zhou MR, Cui L, Yao WM, Liu YY. (2013) Meta-Analysis of Long-Term Vitamin D Supplementation on Overall Mortality. *Plos One*, 8.
225. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. (2011) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007470.
226. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. (2014) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007470.
227. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. (2003) A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc*, 51: 291-299.
228. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. (2006) Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing*, 35: 482-486.
229. Vieth R. (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 69: 842-856.
230. Blank S, Scanlon KS, Lett S, Falk H. (1995) An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health*, 85: 656-659.
231. Vieth R. (2004) Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90: 575-579.
232. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, Wenger J, Karumanchi SA, Thadhani R, Bhan I. (2011) Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26: 1609-1616.

233. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. (1999) A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3666-3672.
234. Heaney RP, Davies KM, Holick MF, Barger-Lux MJ. (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 77: 204-210.
235. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. (2004) Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int*, 15: 447-451.
236. Bhattoa HP, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, Antal-Szalmas P. (2013) Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporos Int*, 24: 179-186.
237. Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. (1982) Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 36: 1225-1233.
238. Cashman KD, Muldowney S, McNulty B, Nugent A, FitzGerald AP, Kiely M, Walton J, Gibney MJ, Flynn A. (2013) Vitamin D status of Irish adults: findings from the National Adult Nutrition Survey. *Br J Nutr*, 109: 1248-1256.
239. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. (2011) Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, 1-8.
240. Kull M, Jr., Kallikorm R, Tamm A, Lember M. (2009) Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health*, 9: 22.
241. Mendel CM. (1989) The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev*, 10: 232-274.
242. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, Nexø E. (2005) Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 77: 15-22.
243. Henderson CM, Fink SL, Bassyouni H, Argiropoulos B, Brown L, Laha TJ, Jackson KJ, Lewkonja R, Ferreira P, Hoofnagle AN, Marcadier JL. (2019) Vitamin D-Binding Protein Deficiency and Homozygous Deletion of the GC Gene. *N Engl J Med*, 380: 1150-1157.
244. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. (2013) Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*, 369: 1991-2000.
245. Babu US, Calvo MS. (2010) Modern India and the vitamin D dilemma: evidence for the need of a national food fortification program. *Mol Nutr Food Res*, 54: 1134-1147.
246. Coppeta L, Papa F, Magrini A. (2018) Are Shiftwork and Indoor Work Related to D3 Vitamin Deficiency? A Systematic Review of Current Evidences. *J Environ Public Hea*.
247. Moan J, Lagunova Z, Cicarma E, Aksnes L, Dahlback A, Grant WB, Porojnicu AC. (2009) Sunbeds as vitamin D sources. *Photochem Photobiol*, 85: 1474-1479.
248. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF, Booth SL, Vasan RS, Wolf M, Wang TJ. (2010) Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 59: 242-248.
249. Schwartz JB, Gallagher JC, Jorde R, Berg V, Walsh J, Eastell R, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, Holick M, Orwoll E, Kaufmann M, Jones G, Bouillon R, Lai J, Verotta D, Bikle D. (2018) Determination of Free 25(OH)D Concentrations and Their Relationships to Total 25(OH)D in Multiple Clinical Populations. *J Clin Endocr Metab*, 103: 3278-3288.
250. Thambiah SC, Wong TH, Das Gupta E, Radhakrishnan AK, Gun SC, Chembalingam G, Lai LC, Yeap SS. (2018) Calculation of free and bioavailable vitamin D and its association with bone mineral density in Malaysian women with rheumatoid arthritis. *Malays J Pathol*, 40: 287-294.
251. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, Liu S, Looker AC, Wallace TC, Wang DD. (2016) Calcium plus vitamin D supplementation and risk of

fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 27: 367-376.

252. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM. (2011) Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 2997-3006.

253. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. (2017) Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173: 317-322.

254. Dawson-Hughes B. (2017) Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173: 313-316.

255. McKenna MJ, Murray BF. (2013) Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr Connect*, 2: 87-95.

256. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schutte H, Welte T, Bals R. (2014) Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)₂ D are associated with disease severity. *Respir Res*, 15: 53.

257. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311: 1770-1773.

258. Rafiq S, Jeppesen PB. (2018) Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 10.

259. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. (2013) Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 5: 3551-3562.

260. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. (2012) Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*, 61: 175-178.

261. Berridge MJ. (2017) Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*, 474: 1321-1332.

262. Lu L, Bennett DA, Millwood IY, Parish S, McCarthy MI, Mahajan A, Lin X, Bragg F, Guo Y, Holmes MV, Afzal S, Nordestgaard BG, Bian Z, Hill M, Walters RG, Li L, Chen Z, Clarke R. (2018) Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: A Mendelian randomisation study in European and Chinese adults. *PLoS Med*, 15: e1002566.

263. Marquina C, Mousa A, Scragg R, de Courten B. (2019) Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms. *Obes Rev*, 20: 262-277.

264. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JEGroup VR. (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 380: 33-44.

265. Yu C, Xue HL, Wang LQ, Chen Q, Chen XC, Zhang Y, Hu G, Ling WH. (2018) Serum Bioavailable and Free 25-Hydroxyvitamin D Levels, but Not Its Total Level, Are Associated With the Risk of Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ Res*, 123: 996-1007

266. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. (1986) Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*, 63: 954-959.

267. Szabo B, Szili B, Bakos B, Takacs I. (2018) A kalciumhiány jelentősége Magyarországon. *Orvostovábbképző Szemle*, 25: 49-52.

268. Raulio S, Erlund I, Mannisto S, Sarlio-Lahteenkorva S, Sundvall J, Tapanainen H, Vartiainen E, Virtanen SM. (2017) Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *Eur J Public Health*, 27: 268-273.
269. Szabo B, Takacs I. (2018) D-vitamin-pótlás Magyarországon: hol tartunk ma? *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 23: 692-694.
270. Mensink GBM, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, Szponar L, Tetens I, Verkaik-Kloosterman J, Baka A, Stephen AM. (2013) Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Brit J Nutr*, 110: 755-773.
271. Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Pizzonia M, Palummeri E, Bianchi G. (2010) Heterogeneity in serum 25-hydroxy-vitamin D response to cholecalciferol in elderly women with secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *J Am Geriatr Soc*, 58: 1489-1495.
272. Schleck ML, Souberbielle JC, Jandrain B, Da Silva S, De Niet S, Vanderbist F, Scheen A, Cavalier E. (2015) A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*, 7: 5413-5422.
273. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ, Bonham MP, Taylor N, Duffy EM, Seamans K, Muldowney S, Flynn A, Strain JJ, Kiely M. (2009) Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr*, 89: 1366-1374.
274. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. (2008) Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 3430-3435.
275. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. (2008) Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int*, 19: 663-671.
276. Sorva A, Risteli J, Risteli L, Valimaki M, Tilvis R. (1991) Effects of vitamin D and calcium on markers of bone metabolism in geriatric patients with low serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Calcif Tissue Int*, 49 Suppl: S88-89.
277. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. (2003) Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc*, 51: 1762-1767.
278. Orwoll ES, Weigel RM, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ. (1988) Calcium and cholecalciferol: effects of small supplements in normal men. *Am J Clin Nutr*, 48: 127-130.
279. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. (2004) 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*, 3: 8.
280. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303: 1815-1822.
281. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, Gatti D. (2012) Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int*, 91: 365-369.
282. Shieh A, Chun RF, Ma C, Witzel S, Meyer B, Rafison B, Swinkels L, Huijs T, Pepkowitz S, Holmquist B, Hewison M, Adams JS. (2016) Effects of High-Dose Vitamin D₂ Versus D₃ on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance. *J Clin Endocrinol Metab*, 101: 3070-3078.
283. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Bertold HK, Pilz S, Börfgermann J. (2017) Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3 year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J* 38, 2279–2286

IX. Saját publikációk jegyzéke**a PhD értekezés alapját képező publikáció:****Impakt faktora: 9,339**

Szabó B, Tabák ÁG, Toldy E, Szekeres L, Szili B, Bakos B, Balla B, Kósa JP, Lakatos P, Takács I. (2017) The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey J Bone Miner Metab, 35(1):83-90. IF:2,423

Takács I, Tóth BE, Szekeres L, **Szabo B**, Bakos B, Lakatos P.(2017) Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3 Endocrine, 55(1):60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9. IF:3,131

Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, **Szabo B**, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath HC, Bittner N, Varbiro S, Lakatos P. (2012) Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. Orv Hetil, 153 Suppl: 5-26.

Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, **Szabó B**, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Bittner N, Várbíró Sz, Sziller I, Császár A, Kiss RG, Lakatos P (2014) Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében Magyar Orvos22:(Suppl.) pp. 5-26.

Szili B, **Szabo B**, Horvath P, Bakos B, Kirschner G, Kosa JP, Toldy E, Putz Z, Lakatos P, Tabak A, Takacs I. (2018) Impact of genetic influence on serum total- and free 25-hydroxyvitamin-D in humans. J Steroid Biochem Mol Biol, 183: 62-67. IF:3,785

Szabo B, Szili B, Bakos B, Takacs I. (2018) A kalciumhiány jelentősége Magyarországon. Orvostovábbképző Szemle, 25: 49-52.

Szabo B, Takacs I. (2018) D-vitamin-pótlás Magyarországon: hol tartunk ma? Háziiorvosi Továbbképző Szemle, 23: 692-694.

Szabó B, Horváth V, Takács I. (2015) A D-vitamin-hiány kardiometabolikus hatásai Orvostovábbképző Szemle (Klsz) pp. 19-25.

Szabó B, Merkely B, Takács I. (2009) A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában. Orv Hetil, 1397-1402

Szili B, Bakos B, Horváth P, **Szabó B**, Lakatos P, Takács I. (2014) A kalcium-anyagcsere paramétereinek prediktív értéke súlyos D-vitamin-hiányban Magyar Belorvosi Archivum 67 : 5 pp. 63-64.

Szili B, Bakos B, **Szabó B**, Horváth P, Tabák Á, Toldy E, Lakatos P, Takács I. (2016) A D-vitamin anyagcserében szerepet játszó gének polimorfizmusai befolyásolják a szérumparathormon szintet Magyar Belorvosi Archivum 69 : 2-3 pp. 151-151.

Szili B, Bakos B, **Szabó B**, Horváth P, Tabák Á, Toldy E, Lakatos P, Takács I. (2016) Két eddig nem vizsgált SNP felelős a szérum 25OHD-vitamin genetikai variabilitásának feléért egy, a környezeti hatásoktól függetlenített populációban. Magyar Belorvosi Archivum 69 : 2-3 pp. 171-171.

Takács I, **Szabó B**. (2011) Csontanyagcsere, szív és erek: A kalcium adása nem kezelés, hanem a hiány pótlása Medical Tribune 9 : 10 p. 13

Egyéb publikáció:

Balla B, Tobias B, Kosa JP, Podani J, Horvath P, Nagy Z, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Krenacs L, Arvai K, Dank M, Putz Z, **Szabo B**, Szili B, Valkusz Z, Vasas B, Gyori G, Lakatos P, Takacs I. (2015) Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer J Endocrinol Invest 38:(3) pp. 313-321.

Géresi K, Megyeri A, **Szabó B**, Szabó Z, Aradi J, Németh J, Benkő I. (2015) Myelotoxicity of carboplatin is increased in vivo in db/db mice, the animal model of obesity associated diabetes mellitus Cancer Chemoth Pharmacol (3):609-18.

Geresi K, Benko K, **Szabo B**, Megyeri A, Peitl B, Szilvassy Z, Benko I. (2012) Toxicity of cytotoxic agents to granulocyte-macrophage progenitors is increased in obese Zucker and non-obese but insulinresistant Goto-Kakizaki rats. Eur J Pharmacol 393:(1-3) pp. 172-178.

Benkő I, Rajta I, Csik A, Tóth J, Benkő K, Géresi K, Ungvári É, **Szabó B**, Sarkadi G, Paripás B, Takács I, Tőkési K. (2012) Major and trace elements in mouse bone measured by surface and bulk sensitive methods Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B-beam Interactions with Matherials and Atoms 279: pp. 223-226.

Djazayeri, K, Szilvássy Z, Benkő K, Rózsa B, **Szabó B**, Szentmiklósi AJ, Benkő I. (2006) Effect of rosiglitazone, an insulin sensitizer, on myelotoxicity caused by repeated doses of 5-fluorouracil. *Pharmacol Res* 53, 156-161.

Djazayeri, K, Szilvássy Z, Peitl B, Németh J, Nagy L, Kiss A, **Szabó B**, Benkő I. (2005) Accelerated recovery of 5-fluorouracil-damaged bone marrow after rosiglitazone treatment. *Eur J Pharmacol* 522, 122-129.

X. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom a SE-I.sz Belklinika minden munkatársának, akik doktori tanulmányaim során segítségemre voltak. Köszönettel tartozom Toldy Erzsébet professzor asszonynak a laboratóriumi mérésekhez nyújtott segítségéért, Tabák Ádám tanár úrnak a statisztikai számításokban és a közlemény végleges formájának kialakításában nyújtott segítségéért. Köszönöm a vizsgálatunkban résztvevő házi orvosok és a Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ Ambulanciáján dolgozók önzetlen munkáját.

Külön köszönet illeti témavezetőimet Lakatos Péter András professzor urat és Takács István professzor urat, akik segítségével, iránymutatása nélkül értekezésem nem készülhetett volna el.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, szüleimnek, gyermekeimnek a töretlen támogatást és biztatást, ami a doktoranduszi munkám során végig elkísért.

Appendix

**25-OH-D₃-VITAMIN-HIÁNY MAGYARORSZÁGI GYAKORISÁGÁNAK REPREZENTATÍV
FELMÉRÉSE**

PROTOKOLL SZÁM: 25OHD3 –Mo

Vizsgálati kódszáma: D- -

Neme: nő férfi

Életkora: _____

Munkaköre: _____

Testmagassága (cm): _____

Testsúlya (kg): _____

Ismert megbetegedései: _____

Szedett gyógyszerek: _____

**D-vitamint vagy D-vitamint tartalmazó készítményt szedett-e az utóbbi 3
hónapban?** ha igen

 milyen készítményt : _____

 mennyit napi: _____ NE

 meddig: _____

Járt-e az utóbbi 3 hónapban üdülni külföldön, ha igen hol és mennyi ideig? _____

Jár e szoláriumba: nem/igen

ha igen milyen gyakran és egy alkalommal mennyi ideig _____

A téli hónapokban hány órát tölt szabad levegőn átlagosan hetente? _____

A nyári hónapokban hány órát tölt átlagosan a szabadban hetente? _____

Szokott e nyáron napozni? nem/igen

 ha igen: hetente fél órát, hetente egy órát, hetente 2 órát, többet

Használ e fényvédő krémet? nem/igen

Van e csontritkulása? nem/igen

ha igen T score értéke: gerincen: _____
combnyakon : _____

Volt e valaha csonttörése? nem/igen

ha igen hányszor: _____

hol: alkar, felkar, csukló, csigolya, borda, medence,
combsont, lábszár, boka, más : _____

Elesések száma az utóbbi 3 hónapban: _____

Érez-e tavaszi fáradtságot? nem/igen

ha igen: enyhét közepeset súlyosat

Ismert-e autoimmun betegsége? nem/igen

RA, SLE, Sjögren szindróma, gyulladásos bélbetegség, más: _____

Van e pikkelysömöre? nem/igen

Ha igen: enyhe, kiterjedt, szteroidot igénylő súlyos forma

Az utóbbi három hónapban hányszor volt lázzal járó megfázás/influenza?

nem volt, egyszer, kétszer, háromszor, többször

Volt-e valaha TBC-je? nem/igen ha igen, mikor _____

Volt e tumoros megbetegedése? nem/igen ha igen akkor hol _____

Van- e magas vérnyomása? nem/igen

ha igen mennyi volt a legmagasabb érték _____

Van- e cukorbetegsége? nem/igen

ha igen, milyen típusú _____

mióta ismert _____

Volt e gutaütése? nem/igen ha igen, mikor _____

Van-e alsó végtagi érszűkülete? nem igen ha igen, mióta ismert _____

Van-e szív vagy érrendszeri betegsége nem /igen

ha igen, milyen típusú _____mióta ismert _____

Kalciumbevittelt felmérő kérdőív

Neme: Nő /Férfi **Életkora:**

Testsúly: kg **Testmagasság:** cm

Kalciumot tablettá formájában szed: igen/nem

Ha igen a gyógyszer neve:

adagja: _____mg naponta

1. **Naponta** szokott-e **tejet** fogyasztani? Igen/Nem

Ha igen, hány pohárral? (2 dl) _____

Ha nem fogyaszt naponta, akkor **hetente** hány pohárral? _____

2. Szokott-e fogyasztani **joghurtot, kefir, aludttejet**? Igen /Nem

Ha igen, **hetente** hány 1 dl-es adagot? _____

3. Szokott-e fogyasztani **tejfölt**? Igen /Nem

Ha igen, **hetente** hány 1 dl-es adagot? _____

4. **Naponta** mennyi **kenyérfélét** eszik?

Egész szelet kenyér: db _____

5. **Hetente** mennyi **tésztafélét** eszik?

10 dkg-s adag: db _____

6. **Hetente** mennyi **húsféleséget** fogyaszt?

a.Csirkehúsból hány 10 dkg-s adagot?: _____

b.Sertéshúsból hány 10 dkg-s adagot?: _____

c.Párizsi,szafaládé hány 10 dkg-s adagot? _____

7. Fogyaszt-e **olajshalat**(konzerv)? Igen /Nem

Ha igen, **hetente** hány dobozzal? _____

8. **Hetente** mennyi **főzelékfélét** fogyaszt? 30 dkg-s adag (tányér)

a. paraj,sóska _____ adag

b. zöldborsó, kelkáposzta,zöldbab _____ adag

9. Szokott-e fogyasztani rendszeresen **sajtot**?

Ha igen, **hetente** hány 2 dkg-s adagot (szelet sajt)?: _____

10. **Hetente** mennyi **krumplit** eszik?

10 dkg-s adag: _____ db

11. **Hetente hány tojást eszik?:** _____ db

12. **Hetente** hány közepes **almát** eszik?: _____ db

13. **Naponta** hány pohár (2 dl) **ásványvizet** iszik? _____

a fogyasztott ásványvíz típusa (max. 3): _____

14. **Az utóbbi három napban** hány liter folyadékot fogyasztott naponta?

a folyadék bevitel módja: víz _____ % üdítő _____ %

alkohol _____ % étel (leves főzelék) _____ %

BELEEGYZŐ NYILATKOZAT

**25-OH-D₃-VITAMIN-HIÁNY MAGYARORSZÁGI GYAKORISÁGÁNAK
REPREZENTATÍV FELMÉRÉSE**

PROTOKOLL SZÁM: 25OHD3 -Mo

Eloolvastam és megértettem az orvosi kutatási vizsgálatot leíró, a jelen beleegyezési nyilatkozatban szereplő információkat. A vizsgálóorvos vagy a vizsgálóhelyi személyzet elmagyarázta ezeket és minden kérdésemet kielégítő módon megválaszolták. Tudomásul veszem, hogy a vizsgálat vezetője dr. Takács István. A genetikai a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán végzik, ahol 10 évig tárolják kódolt genetikai mintákat és kódolt klinikai adataimat és felhasználják a D-vitamin hiánnyal kapcsolatos kutatásokhoz. Önkéntesen beleegyezem a vizsgálatban való részvételbe a vizsgálat feltételeinek megfelelően.

Megkaptam ennek a beleegyezési nyilatkozatnak egy másolatát megőrzésre. Megértettem, hogy ezt a nyilatkozatot orvosi nyilvántartásom részeként őrzik.

A tájékoztatást adó személy neve, beosztása, munkaköre: _____

A vizsgálati hely neve és címe: _____

A beteg neve: _____

A beteg születési helye: _____

A beteg születési ideje (év, hó, nap): _____

Beleegyezem, hogy részt vegyek a vizsgálatban.

Beteg aláírása

Dátum

Beteg neve: _____

szül idő/hely: _____ Anyja neve:

Lakcíme: _____ TAJ-szám: _____ - _____ -

Legjobb tudásom szerint a beteg/ a beteg törvényes képviselője
_____, megértette a beleegyező nyilatkozat tartalmát és
megértette a klinikai vizsgálatot és annak kockázatait.

A beteg/ a beteg törvényes képviselője kérdéseire kielégítő és pontos válaszokat kapott.

-

A vizsgálóorvos neve

—

A vizsgálóorvos aláírása

Dátum

.....

Vizsgálatvezető aláírása

Betegtájékoztató

A vizsgálat kódja: 25OHD₃-Mo

Vizsgálóhely száma:

Bevonási kódszám:

25-OH-D₃-VITAMIN-HIÁNY MAGYARORSZÁGI GYAKORISÁGÁNAK REPREZENTATÍV FELMÉRÉSE

PROTOKOLL SZÁM: 25OHD₃ -MO

Szeretnénk felkérni, hogy vegyen részt egy Országos felmérésben. Mielőtt eldöntené, hogy részt vesz-e a vizsgálatban fontos, hogy megértse, miért kerül sor a vizsgálatra, hogyan használják majd fel az Önnel kapcsolatos adatokat, mit tartalmaz a vizsgálat és milyen lehetséges előnyökre, kockázatokra és kellemetlenségekre számíthat. Kérjük, szánjon elegendő időt arra, hogy alaposan elolvassa az alábbi tájékoztatót.

A vizsgálat háttere és célja

A rendelkezésre álló adatok alapján a D-vitamin-hiány számos csont, immun, szív-érrendszeri, tumoros megbetegedés kockázatát növeli. A D-vitamin-hiány elleni küzdelem fontos népegészségügyi probléma. Ennek ellenére mind a mai napig nem áll rendelkezésünkre reprezentatív adat a D-vitamin-hiány magyarországi gyakoriságáról. Ennek a felmérésnek elsődleges célja, hogy lakóhely, kor és nem szerinti eloszlásban vizsgálja meg a D-vitamin-hiány valódi gyakoriságát. Emellett, amennyiben ebbe belegyeznek abból a mintából, amiből a D-vitamin szintet meghatározzuk, genetikai vizsgálatokat végzünk annak felderítésére, milyen örökletes tényezők befolyásolhatják a D-vitamin-képzés hatásosságát.

A vizsgálat vezetője

A vizsgálat vezetője dr. Takács István endokrinológus, klinikai farmakológus, a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikájának egyetemi docense.

Vizsgálatban való részvétel

Ön dönti el, hogy részt vesz-e a vizsgálatban vagy sem. Amennyiben elutasítaná a részvételt, Önt akkor sem érheti semmilyen hátrány. Háziorvosa beutalhatja olyan szakrendelésre, ahol vizsgálóorvosa jogosult - indokolt esetben – D-vitamin meghatározást kérni.

A vizsgálat menete

A vizsgálat egy személyes vizitet foglal magába, melynek során 1 cső vér levételére kerül sor és megkérjük egy kérdőív kitöltésére, ami kb. 15 percet vesz igénybe.

Mit kell tennem?

A vizsgálat során egy alkalommal kell befáradnia házi orvosához, aki 1 cső vért vesz le Öntől és egy kérdőív kitöltésére kéri meg Önt.

A vizsgálatok rövid leírása

Vérvétel: Egy kis szárnyastű segítségével történik. Igen csekély a kockázata annak, hogy a véna begyullad, vagy a karjának az érzése megváltozna a vérvétel után.

A részvétellel járó esetleges mellékhatások, kockázatok és kellemetlenségek

A vizsgálatban való részvétel kockázata megegyezik egy rutin vérvétel kockázatával

A részvétel lehetséges előnyei

A vizsgálat során levett vérmintából meghatározott D-vitamin értékről értesítjük az Ön házi orvosát, aki az esetleg szükséges D-vitamin-pótlásról Ö fog dönteni és ellátni Önt a szükséges D-vitamin recepttel.

A genetikai vizsgálat eredménye az Ön számára nem jelent semmiféle előnyt, tudományos célokot szolgál csupán.

A részvétel költségei

A részvételéért Önt nem fizetik, juttatást nem kap.

Személyes adatok kezelése

Az „Írásos Beleegyező Nyilatkozat” című dokumentum aláírásával Ön hozzájárul ahhoz, hogy kezelőorvosa és a vizsgálat munkatársai az alább felsorolt személyes adatait a vizsgálat során összegyűjtse és felhasználja:

születési dátuma, neme, testi és lelki egészségére, illetve betegségére vonatkozó adatai, bármely más, olyan személyes adata, melyet a vizsgálatban való részvételkor nyertek.

Kezelőorvosa személyes adatait a vizsgálat adminisztrációjához, lebonyolításához, tudományos és statisztikai elemzéshez fogja felhasználni. A kezelőorvos elérhetősége a „Betegtájékoztató” című dokumentum elején megtalálható. Az Ön vizsgálati adatainak használatára vonatkozó beleegyezése nem veszti hatályát, de bármikor visszavonhatja azt. Felhívjuk figyelmét arra is,

hogy a vizsgálat eredményeit a szakirodalomban ismertethetik, de a betegek személye nem lesz azonosítható.

Az Ön személyazonossága, személyes adatai és a vizsgálatok eredményei a nemzetközi jogi előírásokat tekintetbe véve és azoknak megfelelően szigorúan bizalmasan kezelendők. Az Ön adatai és a vizsgálatok során nyert eredmények szigorúan bizalmas kezelése szerint bizonyos adatok a vizsgálatot végzők, a szakmai etikai bizottság, illetve a hivatalos kormányzati felügyelők számára kiadható, amennyiben az nem jogellenes.

A minták kezelése

Az Ön vérmintájával végzett mérések célja a D-vitamin szint meghatározása. Ennek során a szokásos laboratóriumi eljárásokat folytatjuk le.

Genetikai vizsgálat során a D-vitamin anyagcserét befolyásoló genetikai tényezők hatását vizsgáljuk a D-vitamin-hiány kialakulására. A genetikai vizsgálatokhoz a D-vitamin meghatározás után megmaradó vérmintát használjuk fel.

Vizsgálati adatai és a mintái kezelése, ha visszavonja a beleegyezését

Az Ön részvétele ebben a programban teljesen önkéntes, részvételi szándéka bármikor visszavonható. Amennyiben úgy dönt, hogy részvételét a vizsgálatban megszakítja, kérjük szándékát jelezze szóban vagy írásban a betegtájékoztatón található elérhetőségek valamelyikén. Ekkor a bekódolt genetikai mintát a vizsgálatvezető visszakódolja (tehát az Ön mintáját kiemeljük a minták közül) és a mintát illetve a mintájával kapcsolatos eddigi eredményeket, csakúgy, mint a vizsgálatban rögzített klinikai adatait, ezek papír, elektronikus formáját megsemmisítjük az adatkezelési törvénynek és a biológiai hulladékkezelési szabályoknak megfelelően. A minta és az adatok megsemmisítése az Ön jelzését követő 8 napon belül megtörténik és erről Ön 15 munkanapon belül írásos értesítést kap, amennyiben erről az írásos értesítésről írásban nem mond le.

Ha Ön visszavonja a vizsgálati adatainak használatára vonatkozó beleegyezését, akkor a vizsgálatban sem vehet tovább részt.

A vizsgálat, a betegtájékoztató anyag és a betegbeleegyező nyilatkozat mind formailag, mind tartalmilag megfelel a 2002-es VI. törvény, a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet és a 2008. évi XXI. – a humángenetikai kutatásokról szóló – törvényben rögzítetteknek és a vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte.

A beleegyező nyilatkozat aláírásával az Ön jogai nem sérülnek.

Kihez fordulhatok, ha tájékoztatásra vagy segítségre van szükségem?

A vizsgálattal összefüggő kérdéseivel forduljon:

Orvos: Dr _____
(Név)

Nővér: _____
(Név)

Telefon: _____.

Telefon: _____

Cím: _____

Ha kérdése arra vonatkozik, hogy milyen jogok illetik meg, mint a vizsgálatban résztvevő személyt, akkor forduljon:

(név)

Telefon: _____