

Tanulmány

A D-VITAMIN ÚJONNAN FELISMERT FUNKCIÓI

Barna Mária Bíró György

az orvostudomány kandidátusa
barna.mariat@gmail.com

az orvostudomány doktora

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Alkalmazott Egészségtudományi Intézet
Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék

A D-vitamin zsírban oldódó, hővel szemben ellenálló, a szteroid hormonok családjába tartozó vitamin és aktív hormon.

Háromféle úton kerül a szervezetbe:

- UV sugarak hatására 7-dehidrokoleszterinből a bőrben képződik: D₃-vitamin, kolekalciferol
- táplálékokból: a növényekben D₂, (ergokalciferol), halakban, tejben D₃-vitamin
- D-vitamint tartalmazó készítmények útján.

A növények kizárólag ergoszterint, az állati zsiradékok ergoszterint és 7-dehidrokoleszterint egyaránt tartalmaznak. Mindkettő provitamin, mely 290–315 nm frekvenciájú UV-sugárzás hatására alakul át D₃-vitaminná (továbbiakban D-vitamin).

D-vitamin-képződés a bőrben

A D-vitamin-szükséglet 90–100%-ban fedezhető a bőrben lezajló fotoszintézis útján. Az optimális D-vitamin-szérumszint kialakulásához elegendő, ha direkt napfény naponta

(de legalább hetente kétszer) tíz-tizenöt percig az arcot, a végtagokat vagy a hátat éri. Sötét bőrszínűeknél ötször-tízszer hosszabb expozíciós időre van szükség. Idős korban csökken a bőrben a D-vitamin-szintézis; hetvenéves korban csak negyedannyi képződik, mint azonos bőrszínű húszéves egyénben. Fényvédő krémek vagy árnyékolás 97–99%-kal csökkenti a bőrben a D-vitamin képződését. A kor és a bőrpigmentáció mellett befolyásolja ezt a folyamatot a földrajzi szélességi fok, az évszak és a napszak, a felhőzet, a légköri szennyeződés, a szabadban töltött idő, a ruházat stb. A 35. szélességi fok fölött november-február között nem képződik D-vitamin a bőrben. Ebben az időszakban Magyarországon sem lehet erre számítani. Arra is fény derült, hogy – az elégtelen napozás és a táplálékkal történő hiányos bevitel következtében – a világon közel egymilliárd embernek, köztük a hazai lakosság egy részének is elégtelen a D-vitamin-ellátottsága. A kutatók D-vitamin-hiány epidémiáról beszélnek.

D-vitamin-felvétel a táplálékokból

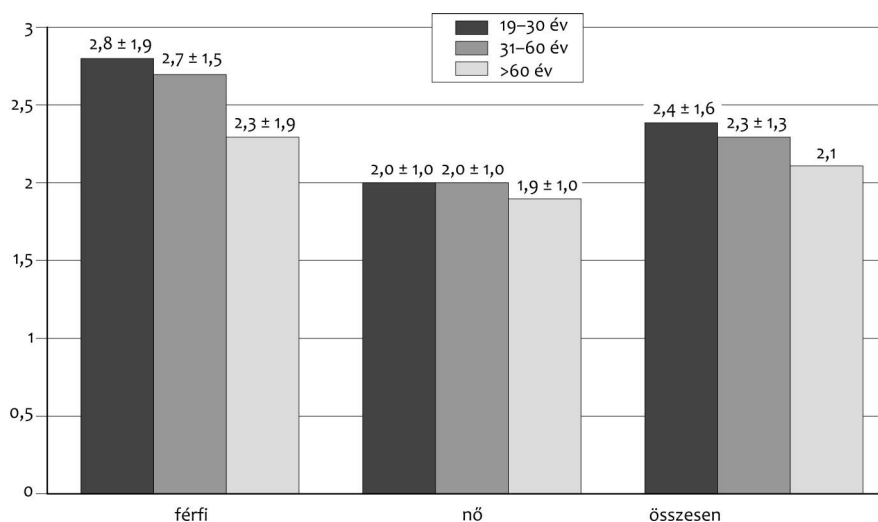
Természetes összetevőként csak elenyészően kevés táplálék tartalmaz D-vitamint. D-vitaminban gazdagok a zsíros halak, a lazac, a tonhal és a tőkehal mája. Amerikai mérések szerint a tenyésztett lazac D-vitamin-tartalma csak 10–25%-a a vadon élőnek; Norvégiában nem találtak ilyen különbséget. A hazai D-vitamin-beviteli ajánlás 5, illetve 10 µg/nap (10 µg=400 NE [nemzetközi egység]).

Étrendi forrásból szinte lehetetlen a D-vitamin-szükségletet fedezni, hacsak nem fogyasztanak heti három-öt alkalommal nagy D-vitamin-tartalmú halat. Hazánkban a 11–14 éves gyermekek közül a lányok 99,2%-ának, a fiúk 100%-ának a D-vitamin-bevitel nem érte el a beviteli ajánlás 70%-át. Négy hazai országos reprezentatív vizsgálat azt mutatta, hogy a D-vitamin-bevitel átlaga a referenciaérték mintegy felét vagy annyit sem ér el. Az 1. ábra a felnőttek D-vitamin-bevitelét mutatja 2009-ben, 4992 személyre kiterje-

dő vizsgálatban. Ennek oka az alacsony hal-fogyasztás (kb 2,7 kg/év) mellett az, hogy nincsenek D-vitaminnal dúsított tejtermékek, margarinok, cereáliák, a D-vitamin-szupplementáció pedig a csecsemőkoron túl esetleges.

D-vitamin-pótlás

Magyarországon az 1970-es évek végétől kezdődően a csecsemők naponta 400 NE (10 µg) D-vitamint kapnak szájon át, a három év alatti gyermekek pedig csak a téli hónapokban részesülnek ugyanilyen adagban D-vitamin-profilaxisban. D-vitamin-ellátottság szempontjából rizikócsoporthoz tartoznak a koraszülöttek, az idősek, a vese- és a májbetegségben szenvedők, az antiepileptikus és szteroid terápiaiban részesülő egyének. Külön figyelemben részesülnek a várandós anyák, mivel elégtelen D-vitamin-ellátottságuk esetén az újszülött csontmineralizációja sem megfelelő. Felmerül a pubertás korú gyermekek D-vitamin- (és kalcium-) ellátottságának javítását célzó szupplementáció szükségessége



1. ábra • Átlagos napi D-vitamin-bevitel felnőttekben (forrás: Bíró et al., 2011, 301–312.)

is az optimális csúcs-csonttömeg kialakítása, a csontritkulás megelőzése céljából.

A D-vitamin-ellátottság megítélése

A táplálékkal felvett D-vitamin a vékonybél alsó szakaszán epesavak jelenlétében szívódik fel. A felvett vagy a bőrben képződött D-vitamint specifikus D-vitamin-kötő fehérje szállítja a májba, ahol hidroxiláz enzim hatására kalcidiollá alakul. A kalcidiol a D-vitaminnak a keringésben található formája, és ennek a mennyiségét mérik a D-vitamin status megítélésekor. Mennyiségét nmol/l (2,5-szer ng/ml)-ben adják meg. A kalcidiolszintet a D-vitamin-bevitel, a bőrben képződő D-vitamin és a test zsírtartalma is befolyásolja (a testzsír százaléka fordítottan arányos a szérumban D-vitamin-szinttel). A D-vitamin a zsírsejtekben raktározódik (régebben feltételezték, hogy emberben is a májban raktározódik, épp úgy, mint például a tőkehalban), illetve innen szabadul fel, és jut vissza a keringésbe. A vesében, és az utóbbi időben bebizonyosodott, hogy más szervekben is, kalcitriollá alakul; ez a D-vitamin biológiailag legaktívabb, hormonhatásúnak tekintett formája.

A szervezet D-vitamin-ellátottságának megítélése a szérumban D-vitamin- (kalcidiol) szint alapján:

D-vitamin-hiány (*deficiency*): <25 nmol/l;
elégtelen ellátottság (*insufficiency*): 25–40 nmol/l; megfelelő (*sufficiency*): 40–120 nmol/l;
túlzott (*excess*): >120 nmol/l

A kutatók nagy része úgy gondolja, hogy át kell értékelnünk, hogy mit értünk D-vitamin-hiánynak, illetve optimális D-vitamin-ellátottságnak. Az optimális szérumszint 75–100 nmol/l között van, és a 12,5 nmol/l alatti értéket súlyos D-vitamin-hiánynak minősítik (Mosekilde, 2008; Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Miért került a D-vitamin ismét az érdeklődés középpontjába?

Az utóbbi évtizedekben kiderült, hogy a D-vitamin biológiai hatása szerteágazó, nemcsak a csontanyagcserében érvényesül, de az egyik legfontosabb génregulátor. A kalcitriol (amely a D-vitamin szervezetben belül, főként a vesében kialakuló aktív, hormonhatást kifejtő formája) a D-vitamin-receptorhoz kötődve bejut a sejtmagba, és itt különböző génekhez kapcsolódva regulálja a megfelelő hírvívó ribonukleinsav- (mRNS) szintézist, szabályozza a sejtek növekedését és differenciálódását, befolyásolja az immunfunkciókat, az endokrin működést, az inzulin és a renin (a vérnyomás szabályozásában közreműködő enzim) produkciót. Hiánya esetén megnövekszik számos krónikus megbetegedés kialakulásának a kockázata (Holick, 2008). Ilyen kórképek: a szívizom vérellátási zavarával járó (isémias) szívbetegség, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, az elhízás, a rosszindulatú daganatok, a fehérvérsejtek egyik típusa, a T-sejtek közvetítette autoimmun és allergiás megbetegedések, reumatoid artritisz, szklerózis multiplex, tuberkulózis stb. (Tuohimaa, 2008). Több duplavak, placebokontrollált vizsgálatban mutatták ki a D-vitamin optimális szérumszintjének preventív szerepét. A D-vitamin szérumszintjének 54 nmol/l-ről 110 nmol/l-re való emelésével 20%-kal lehetne csökkenteni a D-vitamin „szenzitív” krónikus megbetegedések okozta halálozást, és a várható élettartam (life expectancy) két évvel növekedne (Grant, 2011). Bár kétségtelenül megállapítható, hogy a D-vitamin-szint szoros korrelációt mutat számos krónikus megbetegedés fokozott előfordulási gyakoriságával, jelenleg nem áll rendelkezésünkre A-típusú evidencia, a D-vitamin-ke-

zelés hatékonyságának megerősítésére további multicentrikus, kettősvak tanulmányok szükségesek.

A világon egymilliárd embernek elégtelen a D-vitamin-ellátottsága

A D-vitamin megítélése a 20. század elején kedvező volt, hiszen az angolkór (rachitis) problémájának megoldását jelentette. Reputációja az 50-es évektől érdemtelenül romlott, mert kiderült, hogy nagy dózisban toxikus: magas vérkalciumszint, aortameszesedés, vesemeszesedés kialakulásáért tették felelőssé. A túlzott napozás, ismételt léégés megnöveli a melanóma, a hámszövetes és a bazális szövetes karcinóma kialakulásának kockázatát. A napozás elleni, harminc éve tartó kampány ellenére nem csökkent a melanóma előfordulása, viszont a napozástól való félelem D-vitaminhiány kialakulásához vezetett. A napfényes órákban gazdag Spanyolországban is a lakosság egyharmadának D-vitaminhiánya van. Populációs nagyságrendben Magyarországon eddig nem végeztek D-vitamin-szérumszintméréseket. Ennek ellenére erősen valószínűsíthető, hogy a lakosság jelentős része, főleg télen-tavasszal D-vitamin szempontjából insufficientis vagy deficiens.

Napozástól D-vitamin-intoxikáció nem következik be. Egy kutatócsoport fiatal gyereket minimális bőrpír eléréséig (fürdőruhában) napoztatott, majd a 12 és 24 óra múlva mért szérumszintet összehasonlították a D-vitamin egyszeri, szájon át bevett (orális) 10 000 és 25 000 nemzetközi egység (NE) bevitelével. Az UV-behatás után mért szint a két orális dózis után mért szint közé esett. Megválaszolendő kérdések: mely napszakban, milyen időtartamú UVB sugárzástól várható maximális kedvező hatás, minimális kockázat mellett (Holick, 2008).

A D-vitamin felfedezésének története

Ókori emberi csontleletek arról tanúskodnak, hogy már idősámításunk előtt az első, illetve második században ismerték a D-vitaminhiány tüneteit. A kórkép szerte a világon előfordult. A betegség pontos leírása azonban csak a 17. században született meg, amikor egyre gyakrabban észlelték, és Anglia délnyugati megyéiben endémiássá vált (angolkór). A 20. században bővültek a diagnosztikus lehetőségek, lehetővé vált az angolkór kórszöveti és radiológiai vizsgálata, és ekkor már egyértelművé vált, hogy az ipari városokban, elsősorban a hátrányos helyzetű gyermekek között alakul ki. 1918-ben May Mellanby öt-nyolchetes kiskutyákat ún. „rachitogén” étrenden tartott. Ekkor már ismerték az A-, a B-, és a C-vitamin hatását. Sem az élesztő (B-vitamin-csoport), sem a narancsdzúsíz (C-vitamin) nem akadályozta meg a csontdeformitások létrejöttét, az A-vitaminban gazdag tőkehalolaj, tej, vaj viszont igen. Elmer Verner McCollum és munkatársai mutatták ki, hogy a tőkehalolajban két különböző szubsztanciáról van szó: az oxidáció tönkretette a tőkehalolaj anti-xerophthalmiás hatását, de az antirachitises hatás megmaradt. Ezt a hőálló, zsírolékony faktort D-vitaminnak nevezték el. Adolf Windausnak sikerült izolálnia az ergoszterint, ami ilyen formában hatástalan volt az angolkórban, de UV-besugárzást követően terápiásan megfelelővé vált. Az ergoszterin tehát provitamin, aminek UV-besugárzás hatására több származéka keletkezik: ergoszterin → lumiszterin → tachiszterin → szupraszterin I., II. és toxiszterin. Más anyagok vizsgálata során jutottak el a 7-dehidrokoleszterinhez, amelynek besugárzása után értek el a D₃-vitaminhoz. A tőkehalolajat a manchesteri Darbey

doktor már korábban alkalmazta reuma kezelésében. 1861-ben Armand Trousseau mondta ki, hogy az angolkórt a napfény hiánya és a helytelen táplálkozás idézi elő, és a tökealmájolaj meg tudja gyógyítani. A betegség földrajzi megoszlását Theobald A. Palm tanulmányozta elsőként, és kialakulásának okát napfény hiányával magyarázta. 1919-ben Kurt Huldchinsky – miután értesült arról, hogy Niels Ryberg Finsen TBC-s betegeket napfényrel és mesterséges ultrabolya sugárral (UV) gyógyított – kipróbálta angolkóros gyermekekénél is ezt a terápiát. Az eredmény minden várakozást felülmúlt. Henriette Chick és munkatársai bizonyították, hogy az UV-fény és a tökealmájolaj egyaránt hatékony. Megfigyelték a tünetek szezonális előfordulását, és téli hónapokban történő kiújulását. 1930-ra a tej D-vitaminnal történő dúsításával elérték az angolkór eradikációját az USA-ban.

A D-vitamin és a krónikus megbetegedések

A krónikus nem fertőző megbetegedések előidézésében számos kóros tényezővel kell számolni. Az utóbbi tíz-tizenöt évben megnőtt azoknak a közleményeknek a száma, melyek a D-vitamin lehetséges preventív és terápiás hatását tárgyalják.

Tíz ország huszonegy centrumában történő vizsgálatok (EPIC-study) azt mutatják, hogy nagyok az eltérések a D-vitamin- (retinol, β -carotin, valamint az E-vitamin) bevitel és vele párhuzamosan a krónikus megbetegedések előfordulásában. Tisztázni kell a potenciális etiológiai összefüggést a tápanyagok bevitel és a krónikus megbetegedések között. Az 1. táblázat mutatja a D-vitaminhiánnyal kapcsolatba hozott megbetegedéseket (Tuohimaa, 2008; Grant, 2011).

A D-vitamin klasszikus, kalcium-anyagcserét szabályozó hatása

Jól ismert és általánosan elfogadott a kalciumnak és a foszfornak a homeosztázis fenntartásában játszott szerepe. A D-vitamin növeli a kalcium és a foszfát felszívódását és a csontokba való beépülését. A szérumban kalciumszint csökkenése fokozza a mellékpajzsmirigyben termelődő parathormon (PTH) elválasztását, a PTH kalciumot mobilizál a csontokból, a vesetubulusokban pedig fokozza a kalcium visszaszívódását, serkenti a kalcium felszívódását bélből.

A D-vitamin-hiány és a kardiovaszkuláris megbetegedések

A D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozható kardiovaszkuláris megbetegedések a következők: magas vérnyomás, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, isémiás szívbetegség, szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke.

Elégtelen D-vitamin-ellátottság következtében nő a szív és érrendszeri megbetegedések gyakorisága és halálozása. A D-vitamin-hiányos területen élőknél gyakoribb a koszorúér-betegség és magas vérnyomás. D-vitaminhiányban a szívizominfarktus kockázata kétszer akkora, mint megfelelő D-vitamin-ellátottság mellett. 2,5 nmol/l D-vitamin-szérumszintváltozással 2,1% szívinfarktus-előfordulási gyakoriság változás érhető el. A hatásmechanizmus feltehetően a simaizomsejtek proliferációja, gyulladás, érfal-kalcifikáció, a renin-angiotenzin rendszer és a vérnyomás közvetítésével valósul meg. Az Egyesült Államokban a Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) tanulmány során több mint 15 ezer egyénben fordított összefüggést mutattak ki a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és a szérumban D-vita-

csont	rachitis, csonttritkulás, csontlágylás, csonttörés
izomzat	izomelfajulás
hasnyálmirigy	1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus
rosszindulatú daganatok	prostatata, emlő, vastagbél, gyomor, nyelőcső, vese, méh, petefészkek, tüdő, máj, epehólyag
leukémia	myeloid leukémia
autoimmun megbetegedések	reumatikus arthritis, sclerosis multiplex gyulladásos bélbetegségek
szív- és érrendszeri megbetegedések	magas vérnyomás, érelmeszesedés, coronaria betegség, stroke
fertőzések	tuberkulózis, légúti fertőzések
központi idegrendszer	szorongás, szezonális hangulatzavar, skizofrénia, Parkinson-szindróma, Alzheimer-kór
érzékszervek	progresszív hallásvesztés

I. táblázat • D-vitamin-hiánnyal kapcsolatba hozott megbetegedések
(Tuohimaa, 2008; Grant, 2011)

min-szint között. D-vitamin-pótlás jelentős mértékben csökkenti a kockázatot. Az 57 ezer emberre kiterjedő, tizennyolc randomizált kontrollált tanulmány metaanalízise során azt találták, hogy napi 500 NE-t meghaladó D-vitamin-bevitel csökkentette a halálozást, ami elsősorban a kardiovaszkuláris halálozás csökkenésével magyarázható (Martins et al., 2007). Hazánkban a kardiovaszkuláris megbetegedések vezető haláloki tényezőként szerepelnek, ezért ha felmerül a D-vitamin-hiány lehetősége, a megbetegedés kockázatának csökkentése céljából növelni kell a D-vitamin-bevitelt. Csaknem százezer főre kiterjedő (99 745 résztvevő) huszonnyolc vizsgálat alapján készült 6130 közlemény metaanalízise azt mutatta, hogy optimális szérumszintű D-vitamin-szintnél 33–85%-kal kisebb volt a kardiovaszkuláris megbetegedések, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus kockázata mind férfiakban, mind nőkben (Parker et al., 2009). A D-vitamin-

hiányban kialakuló magasabb PTH-szérumszint ugyancsak kockázatonövelő tényező. A D-vitamin-hiány fokozhatja a lipidcsökkentő kezelés mellékhatásaként fellépő izompanaszokat. A D-vitamin-pótlás javítja a kardiovaszkuláris betegségek kimenetelét, de a terápiás hatást még további multicentrikus kettősvak vizsgálatokkal kell alátámasztani.

D-vitamin és diabetes mellitus

Az utóbbi évtizedekben a cukorbetegség arányú növekedése észlelhető világszerte. 2004–2030-ig 171 millióról 355 millióra való növekedésével számolnak.

Sokan felvetették, hogy a D-vitamin-hiálynak is szerepe lehet a cukorbetegség kialakulásában. A NHANES III. tanulmányban fordított összefüggést mutattak ki a D-vitamin-hiány és a cukorbetegség között. Megfigyelték, hogy D-vitamin-hiányos területeken a cukorbetegség gyakrabban fordul elő, és téli hónapokban, amikor a D-vitamin-

hiány gyakoribb, romlik a 2-es típusú cukorbetegség állapota. A D-vitamin preventív hatására finnországi vizsgálatok hívták fel a figyelmet. 1960-tól 10 600 gyermeknek adtak naponta 2000 NE (50 µg) D-vitamint és harmincegy évig követték őket. Nem volt kalcium-intoxikáció, viszont 78%-kal csökkent az 1-es típusú diabetes mellitus előfordulása (Hyppönen et al., 2001). Nyolc obszervációs vizsgálat metaanalízise megerősítette, hogy a hatás dóziszfüggő, >500 NE D-vitamin bevitele 13%-kal nagyobb mértékben csökkentette a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát, mint <200 NE. Magasabb, >25 ng/ml (52,5 nmol/l) D-vitamin-szérumszintnél 43%-kal kisebb volt a 2-es típusú cukorbetegség kockázata, mint <14 ng/ml (35 nmol/l) szérumszintnél. Tizenegy randomizált kontrollált tanulmány metaanalízise azonban nem bizonyította egyértelműen, hogy a D-vitamin adása javítja az inzulinrezisztenciát. A D-vitamin szerepe kétségtelen, és elegendő adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy ki lehessen mondani: a cukorbetegség D-vitamin-szérumszintjét egész éven át 30 ng/ml (75 nmol/l) szinten kell tartani. A terápiás hatás megítéléséhez még további bizonyítékokra van szükség.

A D-vitamin és az elhízás

A D-vitamin-hiány és az elhízás kapcsolata több mint 30 éve ismert, de az oki összefüggés csak az utóbbi években tisztázódott. A D-vitamin- (és a kalcium-) bevétel befolyásolja az energia- és tápanyagbevételt, az energia felhasználást, és szerepet játszik a testtömeg szabályozásában. A D-vitamin befolyásolja a zsírsejtek képződését és érését, hiánya megnöveli az elhízás kockázatát. Az elhízás megelőzésében a D-vitamin gyulladásgátló hatása is érvényesülhet. Az utóbbi években a zsírszövet, különösen a hasi zsírszövet megnövekedésé-

ben enyhe fokú szisztémás gyulladást mutatnak ki, és úgy tartják, hogy az elhízást alacsony fokú szisztémás gyulladás jellemzi. A D-vitamin pedig befolyásolja számos, a gyulladással kapcsolatos folyamatokban szerepet játszó, bioaktív metabolit termelését. A gyulladással kapcsolatos folyamatok szabályozása – a lokális és szisztémás immunválasz regulációja – csökkentheti az elhízás kockázatát.

Kaliforniában (napfényben gazdag területen) kilencven, tizenhat-huszonkét éves nőben alacsony D-vitamin-szérumszint esetén nagyobb testzsírmennyiséget találtak, mind a bőr alatti, mind a hasi zsírmennyiség megnövekedését észlelték; a testzsír százaléka fordítottan arányos a szérumszinttel. Az NHANES III vizsgálatban: <48,4 nmol/l szérumszintnél szignifikánsan, csaknem kétszer nagyobb volt a metabolikus szindróma kockázata, mint >96,4 nmol/l szintnél (Ford et al., 2004). Nemcsak kórosan elhízottakban, hanem egészséges gyermekekben, serdülőkben és felnőttekben egyaránt, ugyancsak fordított összefüggést találtak szérumszint és a TTI (testtömeg-index) között.

Elhízottakban nagyobb D-vitamin-bevétellel lehet csak optimális D-vitamin-szintet elérni, mert a D-vitamin a zsírszövetben raktározódik, és mind az itt raktározott, mind a bőrben képződött D-vitamin nehezebben jut a keringésbe. Oki összefüggést feltételeznek a D-vitamin-hiány, az emelkedett PTH-szint, az inzulinrezisztencia és a metabolikus szindróma között. A terápiás hatás igazolása azonban még várat magára, mert tizenöt randomizált kontrollált tanulmány metaanalízise nem bizonyította egyértelműen, hogy a D-vitamin nagyobb súlycsökkenést eredményez a fogyókúrában, ha energiamegszorításon kívül D-vitamint is adnak.

A D-vitamin befolyásolja az immunrendszer működését

Az 1800-as évektől a tőkehal-májolajat, majd a napfényterápiát eredményesen alkalmazták a tuberkulózis kezelésében. Azt is feltételezik, hogy a téli hónapokban jelentkező influenza és más légúti fertőzések kialakulása részben a D-vitamin-hiánnyal is összefüggésbe hozható. Napi 2000 NE D-vitamint szedő afro-amerikai nők körében 93%-kal kisebb volt az alsó légúti fertőzések előfordulása (Aloia – Li-Ng, 2007). Mind a veleszületett, mind a szerzett immunitás megfelelő működésének feltétele az optimális D-vitamin-ellátottság (Schwalfenberg, 2011), ami mind a vírusok, mind a baktériumok és a gombák okozta fertőzések megelőzésében, illetve társterápiájában eredményes. A D-vitamin immunregulációs hatásának magyarázata az, hogy a D-vitamin-receptor megtalálható a különböző szövetekben, így immunrendszer sejtjeiben is, és a hidroxiláz enzim jelenléte lehetővé teszi, hogy ezekben a sejtekben aktív D-vitamin képződjön. Hatására megnő az immunválaszt erősítő katelicidinelválasztás, és befolyásolja a T- és B-limfocitákon keresztül a citokinek és az immunglobulinok termelődését. A katelicidin olyan antibakteriális tulajdonságú fehérje, amely erősíti a makrofágoknak a kórokozókkal szembeni destruktív hatását (Holick, 2008).

Az autoimmun kórképek kialakulásában genetikai és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. A D-vitamin-hiány az egyik lehetséges környezeti kockázati tényező. Összefüggést mutattak ki autoimmun betegségek, pl. a sclerosis multiplex (SM), a reumatooid arthritisz (RA), a gyulladásozós bélbetegségek előfordulása és a földrajzi szélesség, a napfényexpozíció és a D-vitamin-szérumszin-

tek között. Az egyenlítőnél az SM előfordulása $1-2/10^5$ lakos, az 50. szélességi fokon több mint $200/10^5$ lakos. Az SM kialakulásának kockázata (több mint 95 ezer nő vizsgálata szerint) 40%-kal volt kisebb azoknál, akik 400 NE D-vitamin-kezelést kaptak, mint azoknál, akik nem kaptak D-vitamin-pótlást. RA-ban szenvedő betegek 60%-ában a D-vitamin szérumszintje <50 nmol/l alatt volt. D-vitamin immunregulációban játszott szerepe miatt autoimmun betegségekben is szóba jön mint lehetséges terápiás tényező. D-vitamin-hiányos Crohn-betegek életminősége – egyéb rizikótényezőktől függetlenül – rosszabb, mint a megfelelő D-vitamin-státusúaké. Ha megfelelő a terhes anya D-vitamin-szérumszintje, az utódoknál kisebb a légúti allergia kialakulásának kockázata. Úgy tűnik, hogy a D-vitamin méhen belül beprogramozza a T-sejt mediált autoimmun megbetegedésekkel szembeni védelmének kialakulását. Az eredmények azt mutatják, hogy a D-vitamin optimális szérumszintje szükséges a normális immunfunkciók és az immuntolerancia kialakulásában és fenntartásában.

D-vitamin-hiány és daganatos megbetegedések

Hazánkban csaknem minden negyedik embert malignus daganatos megbetegedés miatt veszítjük el. Számos vizsgálatban kimutatták, hogy a D-vitamin gátolja mind a normál, mind a rákos sejtek (mell-, prosztatata-, vastagbél-, nyelöcső-, bőr-, agy-tumorsejtek stb.) proliferációját. Szabályozza a sejtek növekedését, osztódását, differenciálódását, az immunvédelmet (*immune defense system*) és a sejtek érési folyamatát. Epidemiológiai vizsgálatok fordított összefüggést mutattak ki kb. húsz tumorfélése (ráksejt-típus) kockázata és a D-vitamin-ellátottság között.

Helsinki-ben (Helsinki Heart Study) 19 ezer egyénre kiterjedő vizsgálatban azt találták, hogy <math><40\text{ nmol/l}</math> szérumban D-vitamin-szintnél 1,7-szer, fiataloknál 3,5-ször nagyobb volt a prosztaták kialakulásának kockázata, mint >math>40\text{ nmol/l}</math> szérumszintnél. 622 prosztatatos és 1451 kontrollszemély vizsgálata alapján megállapították, hogy mind a D-vitamin-hiány, mind a magas D-vitamin-szérumszint megnöveli a rák kialakulásának kockázatát (Tuohimaa, 2008). A D-vitamin-hiány jelentősen megnöveli a vastagbélrák (a kolorektális karcinóma) kockázatát. A Women's Health Initiative nyolc évig tartó vizsgálata szerint a <math><30\text{ nmol/l}</math> szérumszintnél 253%-kal nagyobb volt a kockázat, mint megfelelő ellátottság esetén (Lenz, 2009). Az 1950-es évektől napjainkig tartó kutatások regisztráltak (*Atlas of Cancer Mortality in the United States*), hogy Amerika délkeleti, napfényes vidékein kevesebb a vastagbél-, az emlő-, a petefészek- és a prosztaták, amit azzal magyaráznak, hogy a napfény hatására képződő D-vitamin csökkenti a rák kialakulásának kockázatát (Grant, 2011).

A kutatók álláspontja egységes abban, hogy további randomizált, kontrollált vizsgálatokkal kell a D-vitamin preventív szerepét bizonyítani, de az eddigi eredmények alapján indokolt D-vitamin-pótlást alkalmazni, mert adásának minimális a kockázata az elérhető kedvező hatásához képest. A túlzott napozás, ismételt leégés megnöveli a melanóma, a hámszövetes és a bazális szövetes karcinóma kialakulásának kockázatát. Az évtizedek óta tartó napozás elleni kampány ellenére – ahogyan már említettük – nem csökkent a melanóma előfordulása, viszont a napozástól való félelem D-vitamin-hiány kialakulásához vezetett. Igaz, hogy délen több a melanóma, de jobb indulatú, ráadásul a gyermekek, fiatalok és sza-

badban dolgozók között – a nagyobb expozíció ellenére – kevesebb (Holick, 2008).

D-vitamin-beviteli ajánlások

Az utóbbi kb. tíz-tizenöt év tapasztalatai meggyőzően bizonyítják, hogy a D-vitamin-hiány megnöveli számos krónikus megbetegedés kialakulásának kockázatát. Huszonkét centrumban történt, 99 745 egyénre kiterjedő vizsgálat (férfi-nő, különböző etnikumok) metaanalízise azt mutatta, hogy optimális D-vitamin-szérumszint mellett 33%-kal kisebb a kardiovaszkuláris megbetegedések, 55%-kal a 2-es típusú diabetes mellitus, 51%-kal a metabolikus szindróma kockázata, mint hiány esetén (Parker et al., 2010).

Van-e elegendő, evidencián alapuló információ?

A kutatók véleménye ebben a kérdésben nem egységes, végleges eldöntéséhez további multicentrikus, duplavak placebo-kontrollált vizsgálatok végzését tartják szükségesnek. Abban azonban nincs véleménykülönbség, hogy a D-vitamin szupplementáció valószínűleg nem jelentene akkora veszélyt, mint amekkora haszna lenne.

A D-vitamin-ellátottsággal kapcsolatban több kérdés vetődik fel:

- milyen az optimális D-vitamin-szérumszint?
- milyen a megfelelő bevitel (dózis), hogy optimális legyen a szérumban D-vitamin-szint? (Jelenleg 10 µg/nap illetve 5 µg/nap a magyar ajánlás.)
- milyen a biztonságos D-vitamin-bevitel? <math><20\text{ nmol/l}</math> D-vitamin-szérumszintnél gyakori volt a rachitis. Ennek kivédésére napi 200–400 NE elegendőnek bizonyult, ezért feltételezték, hogy ez adekvát. A krónikus betegségek megelőzése céljából azonban nagyobb bevi-

telre van szükség. 400 NE/nap még a csontanyagcsere-hatás szempontjából is kevés, ugyanis bebizonyosodott, hogy 75–80 nmol/l D-vitamin-szérumszintnél felére csökken a csonttörések száma, és javul az izomerő. Ilyen szint elérésére 800–1000 NE (20–25 µg) /nap bevitelére van szükség.

Az optimális szérumszint, melyet megelőzőnek tartanak a krónikus megbetegedések megelőzésére: 75–100 nmol/l. Ennek elérésére a minimális bevitel 17,5–25 µg/nap; a kétféle forrás nehezíti a meghatározást (Holick, 2008; Mosekilde, 2008).

Az amerikai Institute of Medicine of the National Academies (IOM) tizenöt főből álló szakértő testülete több mint ezer közlemény alapján (két különvélemény mellett) arra a következtetésre jutott, hogy csak a csontanyagcsere-hatás alapszik teljes értékű, azaz „A” szintű bizonyítékokon. Az egyéb szervek és életani folyamatokra való hatás további bizonyításra szorul. Ennek ellenére növelték a beviteli ajánlást. Az ajánlott napi D-vitamin beviteli értéket a korábbi 10 µg-ról (400 NE), 15 µg-ra (600 NE) emelték, hetvenegy év felett 20 µg-ra (800 NE). A biztonságos bevitet 25 µg-ban (1000 NE) állapították meg. A tolerálható érték felső határát 25–100 µg-ban

(1000–4000 NE) maximálták, egy-három éves korban 62,5 µg (2500 NE), négy-nyolc év között 75 µg (3000 NE), kilencéves kor fölött egységesen 100 µg-ban (4000 NE). (Ross et al., 2011) Számos szerző kritizálja az IOM álláspontját (Grant, 2011) amely élesen eltér a huszonöt főből álló nemzetközi D-vitamin-szakértői testület 2009-ben, illetve egy évvel később megfogalmazott álláspontjától, mely szerint 75–100 nmol/l D-vitamin-szérumszint elérése a cél (Souberbielle et al., 2010).

Epidemiológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy az adekvát D-vitamin-ellátottság védelmet jelent a mellrák, a prosztatatarák, a vastagbélrák, a kardiovaszkuláris megbetegedések és a metabolikus szindróma kifejlődésével szemben, jobb fizikai erőnlétet biztosít. Egészséges életmóddal és egészséges (D-vitamint bőségesen tartalmazó) táplálkozással, a délelőtti vagy a délutáni órákban történő ésszerű napozással, a téli hónapokban D-vitamin-szupplementációval kivédhetők a D-vitaminhiány hosszú távú káros következményei.

Kulcsszavak: *napfény, táplálkozás, D-vitamin-szenzitiv krónikus betegségek, D-vitamin-szükséglet, D-vitamin-hiány*

IRODALOM

(Az összes hivatkozással kiegészített cikk és a teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerzőknél [barna.mariar@gmail.com] és a folyóirat honlapján)

Aloia, John F. – Li-Ng, Melissa (2007): Re: Epidemic Influenza and Vitamin D. *Epidemiology and Infection*. 12, 1–4. (*Epub ahead of print*) • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870688/?tool=pubmed>

Bíró Lajos – Szeitz-Szabó M. – Bíró Gy. et al. (2011): Dietary Survey in Hungary. *Acta Alimentaria*. 40, 301–312.

Bischoff-Ferrari, Heike A. – Giovannuci, E. – Willett, W. C. et al. (2006): Estimation of Optimal Serum

Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Multiple Health Outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 84, 18–28. • <http://www.ajcn.org/content/84/1/18.full>

Ford, Earl S. – Giles, W. H. – Mokdad, A. H. (2004): Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 27, 2444–2449. • <http://care.diabetesjournals.org/content/27/10/2444.long>

Grant, William B. (2011): An Estimate of the Global Reduction in Mortality Rates through Doubling Vitamin D Level. *European Journal of Clinical Nutrition*. 65, 1016–1026. DOI:10.1038/ejcn.2011.68

- Holick, Michael F. (2008): Vitamin D: Lightful Health Perspective. *Nutr. Rev.* 66, S1 82–194. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x
- Hyppönen, Elina – Läärä, E. – Reunanen, A. et al. (2001): Intake Vitamin D and Risk of Type 1 Diabetes: Birth-Cohort Study. *The Lancet.* 358, 9292, 1500–1503. • <http://intraspec.ca/VitDType1Diabetes.pdf>
- Lenz, Thomas L. (2009): Vitamin D Supplementation and Cancer Prevention. *American Journal of Lifestyle Medicine.* 3, 365–368. • <http://www.medscape.com/viewarticle/712529>
- Martins, David – Wolf, M. – Pan, D. et al. (2007): Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutritional Survey. *Acta Intern Med.* 167, 1159–1165. • <http://archinte.ama-assn.org/cgi/repint/167/11/1159>
- Mosekilde, Leif (2008): Vitamin D Requirement and Setting Recommendation Levels: Long-Term Perspectives. *Nutrition Reviews.* 66, S2, S170–177. • <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1753-4887.2008.00103.x/full>
- Parker, Johanna – Hashimi, O. – Dutton, D. et al. (2010): Levels of Vitamin D and Cardiometabolic Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas.* 65, 225–236. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.12.013
- Ross, A. Catharine – Manson, J. E. – Abrams, S. A. et al. (2011): The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 96, 53–58. DOI:10.1210/jc.2010-2704 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046611/?tool=pubmed>
- Souberbielle, Jean-Claude – Body, J. J. – Lappe, J. M. et al. (2010): Vitamin D and Musculoskeletal Health, Cardiovascular Disease, Autoimmunity and Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Autoimmun Reviews.* 9, 709–715. DOI:10.1016/j.autrev.2010.06.009,
- Schwalfenberg, Gerry K. (2011): A Review of the Critical Role of Vitamin D in the Functioning of the Immune System and Clinical Implications Vitamin D Deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research.* 55, 96–108. DOI:10.1002/mnfr.201000174 • <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201000174/full>
- Szeitz-Szabó Mária – Bíró L. – Bíró Gy. et al. (2011): Dietary Survey in Hungary, 2009. Part I. Macronutrients, Alcohol, Caffeine, Fibre. *Acta Alimentaria.* 40, 1, 142–152.
- Tuohimaa, Pentti (2008): Vitamin D, Aging, and Cancer. *Nutrition Reviews.* 66, S147-S152. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00095.x • <http://www.encognitive.com/files/Vitamin%20D,%20aging,%20and%20cancer.pdf>

