

A D-vitamin-anyagcsere molekuláris genetikája, a D-vitamin-hiány klinikai vonatkozásai

Doktori tézisek

Dr. Bakos Bence

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Takács István D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kupai Krisztina Ph.D., tudományos főmunkatárs
Dr. Nagy Géza Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Hosszúfalusi Nóra Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Sallai Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kovács Gábor László Ph.D., főorvos

Budapest
2022

Bevezetés

Bár történelmi okokból vitaminként tartjuk számon, a D-vitamin valójában egy prohormon, melyet a valódi vitaminokkal szemben az emberi szervezet is szintetizál. A molekula UV-B sugárzás hatására többlépcsős fotokémiai reakció során 7-dehidrokoleszterinből keletkezik a bőrben. Az aktív hormonális forma, a kalcitriol, további két hidroxilációs lépésben alakul ki. A 25-hidroxiláció elsősorban a májban, az 1-alfa-hidroxiláció pedig a vesében történik.

A D-vitamin kulcsfontosságú szerepe a csontanyagcserében több mint 100 éve ismert. A kalcitriol nélkülözhetetlen a kalcium- és foszfátforgalom szabályozásához, elsősorban a bélben történő abszorpcióhoz. D-vitamin-hiányos állapotban, illetve a D-vitamin-anyagcsere zavaraiiban hypocalcaemia, hypophosphataemia, rachitis illetve ostemalacia klinikai képe alakul ki.

Mindezen klasszikus hatások mellett az elmúlt évtizedek kutatásaiban egyre nagyobb érdeklődés övezi a D-vitamin extraszkeletális, autokrin-parakrin hatásait is. A D-vitamin anyagcsere enzimeit, illetve a D-vitamin receptor szintet valamennyi szövetben megtalálhatóak. A hormonálisan aktív kalcitriol nukleáris receptorán keresztül az emberi gének közel 3%-ának átíródását szabályozza. Ismertek emellett plazmamembrán-receptoron keresztül érvényesülő rövidtávú hatásai is. Mindezek fényében nem meglepő, hogy a D-vitamin és a D-vitamin-hiány szerepe számos csontanyagcserétől független kórállapotban is igazolódott.

D-vitamin-hiányban csökken az izomerő és gyakoribbak az elesések. A D-vitamin-pótlás ennek megfelelően javítja az egyensúlyt és csökkenti az esések számát, különösen idősekben. A csontra gyakorolt közvetlen hatások mellett feltehetően az izomerő és az egyensúly javulása áll a D-vitamin-szubsztitúció töréskockázat csökkentő hatása mögött.

D-vitamin-hiányban több malignus megbetegedés rizikója nő. Az irodalmi adatok a vastagbélrák vonatkozásában igazán meggyőzőek. Bár a humán intervenció vizsgálatok száma csekély, in vitro adatok megerősítik a molekula közvetlen tumorelles hatásait. Ennek következtében napjainkban a D-vitamin-pótlás egyre inkább a kiegészítő onkológiai kezelés részévé válik.

A D-vitaminnak jelentős szerepe van az immunrendszer működésében. Az immunsejtekben zajló D-vitamin-aktiváció és inaktiváció szabályozása egyedi módon elsősorban citokineken keresztül történik. A kalcitriol a veleszületett immunitást fokozza. Ennek megfelelően, kedvező hatása mind a megelőzés, mind a gyógyulás szempontjából, többféle fertőzésben kimutatható. Autoimmun betegségek pl. sclerosis multiplex, psoriasis, 1-es típusú diabetes és gyulladáscsökkentő bélbetegségek esetén is ismert a D-vitamin-státusz jelentősége. Ennek oka feltehetően az, hogy a D-vitamin a szerzett immunrendszert elsősorban tolerogén irányba mozdítja.

Úgy tűnik, hogy szerepe lehet a cardiovascularis, illetve metabolikus egészség fenntartásában is. Jelentősnek látszik a kapcsolat a túlsúly, a metabolikus szindróma és a D-vitamin-hiány között. Ennek háttérében az elmúlt évek kutatásai egy a zsírszövet és a D-vitamin-anyagcsere között fennálló, kétirányú hormonális kapcsolat lehetőségét vetik fel.

A fentieknek megfelelően több, nagy esetszámú, prospektív vizsgálat igazolja a D-vitamin-hiányos állapot és az emelkedett össz-mortalitás közti kapcsolatot, valamint a D-vitamin-pótlás mortalitást csökkentő hatását is.

Annak ellenére, hogy egyre nyilvánvalóbb, hogy az optimális D-vitamin státusz fenntartása egészségügyi szempontból kiemelkedő jelentőségű lehet, a megfelelő ellátottság definíciója továbbra is viták tárgyát képezi. A D-vitamin státusz megítéléséhez elsősorban a hosszú felezési idejű 25-hidroxi-D-vitamin (25(OH)-D) szérumszintjét értékeljük. Mivel a szekunder hyperparathyreosis laboratóriumi és hisztomorfometriai jelei számos vizsgálatban a 75 nmol/l-es értékek alatt jelentek meg, a csontanyagcsere szempontjából az e feletti szérumszintű 25(OH)-D értékek tekinthetők ideálisnak. Ennek megfelelően számos nemzetközi szervezet és a hazai D-vitamin konszenzus is ezt a határértéket fogadja el a normál tartomány alsó határának. Az extraszkeletális hatások szempontjából kívánatos D-vitamin-szintek azonban korántsem egyértelműek.

A legtöbb D-vitamin-anyagcserevel összefüggésbe hozott fentebb említett kimenetelt feltehetően a hosszú távú D-vitamin-ellátottság, illetve hiány befolyásolja. Ennek követését azonban a legtöbb vizsgálat időtartama nem teszi lehetővé. Az obszervációs és intervenciós kutatások ezzel kapcsolatos problémáira részben megoldást nyújtanak a

genetikai- és mendeli randomizációs vizsgálatok. A D-vitamin-anyagcsere polimorfizmusok és az egyes biológiai változók összefüggéseinek vizsgálata betekintést nyújthat a D-vitamin szerteágazó hatásaiba, egyúttal csökkentheti a keresztmetszeti D-vitamin-szintek jelentőségét az eredmények értelmezésekor.

Célkitűzések

Vizsgálatunkban egy, a magyar lakosságra reprezentatív felnőtt mintán háromféle biológiai paraméterrel összefüggésben vizsgáltuk a D-vitamin-anyagcsere genetikai polimorfizmusainak hatását. A vizsgálat tervezésekor elsőrendű szempont volt a D-vitamin-szintekre ható környezeti tényezők lehetőség szerinti kiiktatása, melytől az esetleges genetikai hatásokból adódó különbségek maximalizálódását vártuk. A múltbeli genetikai kutatásokban a környezeti hatásokat sok esetben figyelmen kívül hagyták. Ez azzal a következménnyel járhat, hogy a külső tényezők által okozott eltérő D-vitamin-ellátottság elfedi a genetikai különbségek okozta, vélhetően enyhébb hatásokat.

Első célkitűzésünk a D-vitamin-szinteket befolyásoló új SNP-k azonosítása volt, melyek a jövőben mendeli randomizációs vizsgálatok alapjául szolgálhatnak. A 25(OH)-D-szintek kifejezett poligénes hatás alatt állnak. Az ezzel összefüggésben azonosított polimorfizmusok száma meghaladja a kétszázat. Ezek jelentős része azonban a kanonikus D-vitamin-anyagcsere útvonalakon kívül esik, így élettani szerepük és hatásmechanizmusuk kevésbé tisztázott.

Második lépésben olyan polimorfizmusokat kerestünk, melyek a kalciumanyagcsere paramétereit a D-vitamin-szintektől függetlenül befolyásolják. Bár több vizsgálat felvetette, hogy a D-vitamin a klasszikus hormonális hatások mellett parakrin mechanizmusokon keresztül is befolyásolja a kalciumanyagcserét, a téma irodalma viszonylag szegényes, a genetikai vizsgálatok száma csekély. A korábbi adatok elsősorban patológiás állapotok, pl. szekunder hyperparathyreosis kapcsán születtek.

Harmadik célkitűzésünk a D-vitamin-anyagcsere polimorfizmusai és a BMI közti összefüggések vizsgálata volt. A D-vitamin metabolikus hatásait számos obszervációs

és intervenció adat támogatja, a genetikai vizsgálatok eredményei között azonban sok az ellentmondás. A két legnagyobb vizsgálat csak minimális összefüggést talált a D-vitamin-anyagcsere polimorfizmusai és az elhízás között, számos kisebb vizsgálat viszont szignifikáns összefüggésről számolt be. Az ellentmondások magyarázataként felmerül, hogy a korábbi vizsgálatokban a D-vitamin-szinteket befolyásoló környezeti tényezőket kevésbé, vagy egyáltalán nem vették figyelembe.

Módszerek

Vizsgálati alanyok

Keresztmetszeti vizsgálatunkat a tél legvégére, ez első két egybefüggő napsütéses napot megelőzően időzítettük. A D-vitamin-szintekre ható környezeti tényezők, például a napsütés, minimalizálásától az esetleges genetikai hatás kimutathatóságának javulását vártuk.

A vizsgálatban résztvevőket házi orvosok bevonásával, a KSH adatai alapján meghatározott célszámok alapján, de azon túl randomizálva toboroztuk úgy, hogy a felnőtt lakosságot életkor, nem, és lakhely szerint 1:10 000 arányban a lehető legpontosabban lefedjük.

A tájékozott beleegyezését követően rögzítettük a 831 résztvevő anamnéziséét, különös tekintettel a D-vitamin-szinteket befolyásoló életmódbeli tényezőkre. Mértük az alapvető antropometriai paramétereket (testsúly, testmagasság), valamint vért vettünk a laboratóriumi és genetikai vizsgálatokhoz. A tájékozott beleegyezés képtelenségén kívül más kizáró kritérium nem volt.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az össz-25(OH)D-vitamin és a PTH szintek meghatározásához automatizált immunoassay-t használtunk (LIAISON analyzer DiaSorin, USA). A D-vitamin-kötő fehérje (DBP) szintjét immunoturbidimetriával (Modular, Roche, Mannheim, Németország) mértük. A szabad és biológiailag aktív D-vitamin szinteket a fentiekből, illetve az albuminszintekből becsültük a Daniel Bikle illetve a Camille Powe által validált képletekkel.

A rutin laborkémiai vizsgálatokhoz (Ca, P, Mg, albumin, kreatinin) Beckman Coulter AU 5800 automatát használtunk (Beckman Coulter, Brea, USA). A GFR értéket a

kreatinin, az életkor, a testsúly és a nem ismeretében a Cockcroft-Gault féle képlettel becsültük

Genetikai elemzés

A genetikai elemzéshez a D-vitamin-anyagcserében résztvevő 6 major gént választottunk ki. Ezek a glutamin-dependens NAD(+) szintetáz (NADSYN1)/7-dehidrokoleszterin reduktáz (DHCR7), a D-vitamin kötő fehérje (GC), a 25-hidroxiláz (CYP2R1), a 24-hidroxiláz (CYP24A1), illetve a D-vitamin receptor (VDR) voltak.

A vizsgált SNP-k közül hatot korábbi irodalmi adatok alapján választottunk ki. Ezek a GC és a CYP24A1 génből kerültek ki és hatásukat a D-vitamin-szintekre korábbi publikációkban már felvetették. Az SNP-k nagyobbik részét preconcepcióktól mentesen a minor allél gyakorisága alapján ($MAF > 0,20$), a kapcsoltág lehetőség szerinti elkerülésével ($r^2 < 0,8$) választottuk úgy, hogy a vizsgált gének minél nagyobb részét le tudjuk fedni. Vizsgálatunkba így az alábbi 29 SNP került: rs1993116, rs10500804, rs11023374 a CYP2R1-ben; rs4588, rs7041, rs17467825, rs222054 a GC génben; rs7935125 a NADSYN1/DHCR7 régióban; rs4809959, rs927650, rs2209314, rs2762939, rs4809960, rs6022999, rs2181874, rs2585428, rs3787555, rs2244719, rs2762941 a CYP24A1 génben, valamint rs1544410, rs3890733, rs7302235, rs2853564, rs2107301, rs2228570, rs2239179, rs2239182, rs4760648, rs7299460 a VDR génben.

A DNS mintákat High Pure PCR extrakciós kit (Roche, Meylan, Franciaország) segítségével EDTA-val antikoagulált vérmintákból nyertük. A genotipizálást az Innsbrucki Orvosi Egyetem Genetikai Laboratóriumában végezték MALDI-TOF tömegspektrométerrel (MASSarray Analyzer 4, Sequenom Inc., San Diego, California, USA).

Statisztikai módszerek

A genetikai eredmények feldolgozása során az esetleges nem várt kapcsoltág kizárására haplotípus blokk elemzést, a Hardy-Weinberg-egyensúly ellenőrzésére Khi-négyzet próbát használtuk.

Az SNP-eket több lépésben, többváltozós lineáris statisztikai modellben választottuk ki. Az első lépésben lépcsőzetes beléptetéssel szűrtük a potenciálisan szignifikáns hatást mutató polimorfizmusokat. Ezeket a második lépésben egyszerre, egymással és az ismert egyéb kovariánsokkal együtt is megvizsgáltuk. Végül az ilyen módon is

szignifikanciát mutató variánsok kapcsán vizsgáltuk az esetleges magasabb rendű interakciókat. Ahol volt teoretikus alap, ott moderáció- illetve mediációelemzést végeztünk. A szignifikancia határát mindenhol $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Az elemzéshez a Haploview szoftvert, az IBM SPSS Statistics for Windows 27-es verzióját (SPSS Inc., Chicago, IL, USA.), illetve a Process Macro 4.0 verzióját használtuk.

A szignifikáns polimorfizmusok hatásmechanizmusának megállapításához *in silico* ellenőriztük a kapcsolt egyéb SNP-kről elérhető irodalmi adatokat (1000 Genomes Project CEU referencia adatbázis), illetve az esetleges szöveti génexpressziós hatásukat (GTEx adatbázis).

Eredmények

Az irányszámok alapján bevont 831 résztvevőből 167 esetben hiányos adatokat kaptunk. Az így kialakult 669 fős vizsgálati mintából kizártuk azokat, akiket az anamnézis alapján a megelőző hónapokban szignifikáns D-vitamin-szinteket befolyásoló környezeti hatás ért (külföldi út, szoláriumhasználat, gyógyszeres pótlás). Az így kapott 470 fős minta képezte a genetikai elemzés alapját. A környezeti tényezők miatti kizárással az eredeti vizsgálati populációhoz képest egyedül a nő-férfi arány változott meg szignifikánsan (1,38 az eredeti vizsgálati mintában, 1,04 a genetikai elemzésbe került mintában). Ennek oka, hogy a gyógyszeres D-vitamin-pótlás szignifikánsan gyakoribb volt a nők körében.

A várakozásoknak megfelelően a résztvevők erősen D-vitamin-hiányosak voltak. Az átlag D-vitamin-szint $37 \pm 17,44$ nmol/l volt. Adekvát (>75 nmol/l) D-vitamin-szintje csak a résztvevők 2,3%-ának volt, 75%-uknál pedig közepes-súlyos hiányt mértünk. Az általános, súlyos D-vitamin hiány mellett, a PTH, a kalcium és a foszfát értékek a résztvevők döntő többségénél a normál tartományban maradtak, mely elsősorban az átmeneti tél végi D-vitamin-hiányhoz való sikeres adaptációt jelzi.

A D-vitamin-szinteket ismertén befolyásoló biológiai paramétereket vizsgálva egyedül a nemek közti különbség volt szignifikáns ($p=0,009$). Az átlagos D-vitamin szint férfiakban kb. 10%-kal magasabb volt, ami az irodalomból ismert jelenség. Nem jelent meg ugyanakkor a magasabb életkor ($p=0,719$) és a magasabb BMI

($p=0,098$) D-vitamin-szintet csökkentő hatása. Valószínű, hogy ezek a faktorok nagyobb részben a napfénynek való kitettségén keresztül hatnak, illetve, hogy az egységes D-vitamin hiány mellett az általuk okozott különbségek nehezen mutathatók ki. Szignifikáns összefüggés volt a BMI és a DBP ($p<0,001$) valamint a DBP és a D-vitamin szintek ($p=0,008$) között. A mediációelemzés ugyanakkor nem erősítette meg, hogy a BMI és a D-vitamin-szintek közti ismert összefüggésre ez az útvonal adna magyarázatot (indirekt hatás kb. 34%).

A D-vitamin-hiány és a PTH szint összefüggését több modellel is demonstráltuk. Legpontosabbnak a reciprok modell bizonyult ($p<0,001$, $r=0,22$). Ha a D-vitamin-hiányt, mint kategórikus változót tekintettük, akkor az enyhe hiány ($50 \text{ nmol/l} < t-25(\text{OH})\text{-D} < 75 \text{ nmol/l}$) és a megfelelő ellátottság ($25(\text{OH})\text{-D} > 75 \text{ nmol/l}$) között a PTH szintekben már nem volt kimutatható különbség. Ez némiképp ellentmondásban van az irodalmi adatokkal, melynek oka az lehet, hogy a megfelelő D-vitamin ellátottságú csoportba nagyon kevés résztvevő került.

A D-vitamin- és kalciumszintek között nem volt statisztikailag szignifikáns összefüggés. A várakozásoknak megfelelően a korrigált kalciumszintekre szignifikáns hatást gyakorolt a foszfát, a Mg, a GFR, a BMI, és a PTH. Az ezek között a paraméterek között ismert élettani interakciók statisztikailag is jól karakterizálhatóak voltak. Kiemelkedőnek bizonyult a magnéziumszint szerepe, mely szinte valamennyi interakcióban meghatározó volt. Az egyes változók önálló hatását logisztikus regressziós modellben vizsgálva szintén a magnéziumszint bizonyult a legerősebb prediktornak a kalciumhiány vonatkozásában ($p<0,001$).

A vizsgált 29 polimorfizmusból 4 volt, ami a nemre, korra, BMI-re és egymásra korrigálva is szignifikáns hatást gyakorolt a D-vitamin szintre.

Ezek az rs7935125, az rs2762941, az rs7041 és az rs222054 voltak. Az rs7935125 szignifikáns interakciót mutatott a nemmel, illetve az rs2762941-gyel is. Előbbi interakció azt mutatja, hogy férfiakban kettő, nőkben pedig egy variáns allél szükséges a hatás kifejeződéséhez. Utóbbi esetben pedig a két polimorfizmus hatása nem tűnik additívnek, mert plató hatást mutat. Logisztikus regressziós modellben a négy közül két

polimorfizmus (rs7935125, rs222054) szignifikánsan befolyásolta a súlyos D-vitamin-hiány kialakulásának kockázatát.

Az rs11023374 és az rs2181874 a D-vitamin-szintekkel, az életkorral és egymással korrigálva is szignifikáns hatást gyakoroltak a parathormon koncentrációra. Az rs2181874 szignifikáns interakcióban volt az életkorral, ami azt jelenti, hogy a variáns allél PTH-t növelő hatása elsősorban magasabb életkorban jelentkezett. A genetikai hatás 6,8%-nak bizonyult, mely összemérhető a D-vitamin szintek és az életkor együttes; 7%-os hatásával. A VDR gén rs2853564 polimorfizmusa a GFR-től, kalciumtól, BMI-től és életkortól függetlenül hatással volt a foszfátszintekre. A kalciumszinteket közvetlenül befolyásoló SNP-t nem sikerült azonosítanunk.

Az rs11023374 és az rs2853564 a nemtől, életkortól és D-vitamin-szintektől függetlenül összefüggést mutatott a BMI-vel. Logisztikus modellben vizsgálva mindkét SNP szignifikáns hatást gyakorolt a túlsúly ($25 < \text{BMI} < 30$) kockázatára, a második polimorfizmus esetében a hatás az elhízást ($\text{BMI} > 30$) vizsgálva is szignifikáns volt. Mivel mindkét SNP-nek kimutatható hatása volt a kalciumanyagcsere egyéb paramétereire is, mediációs elemzésben vizsgáltuk ezeknek és a BMI-re gyakorolt hatásoknak az összefüggését. Az analízis az rs11023374 esetén nem mutatott a BMI-re gyakorolt, PTH-tól független szignifikáns hatást ($p=0,119$), míg az rs2853564 foszfátszinttől független, direkt hatása a teljes BMI-re gyakorolt hatás 68%-a volt. Az indirekt útvonal szignifikáns hatása mindkét esetben változatlanul jelen volt.

Következtetések

1. Eredményeink alapján súlyos D-vitamin-hiányban a megfelelő magnéziumellátottságnak kiemelkedő szerepe lehet a hypocalcaemia kivédésében.
2. Az elsők között vizsgáltuk a D-vitamin-anyagcsere génjeinek hatásait a D-vitamin-szintekre ható környezeti tényezők minimalizálása mellett.
3. Első alkalommal igazoltuk az rs7935125 (DHCR7/NADSYN1), az rs2762941 (CYP24A1), és az rs222054 (GC) polimorfizmusokról, hogy hatással vannak a t-25(OH)-D szintekre.
4. Az rs7935125, és az rs222054 variánsokról kimutattuk, hogy szignifikánsan befolyásolják a tél végi D-vitamin-hiány kockázatát.
5. Megerősítettük az rs7041 (GC) korábban leírt hatását a t-25(OH)-D szintekre.
6. Az rs11023374 (CYP2R1), és az rs2181874 (CYP24A1) polimorfizmusokról igazoltuk, hogy a D-vitamin-szinteken túl is szignifikáns hatást gyakorolnak a PTH szintekre. A két SNP a variancia 6,8%-át magyarázta, ami összemérhető a D-vitamin-szint hatásával. Ez az eredmény megerősíti a D-vitamin parakrin hatását a PTH szekréció szabályozásában.
7. Az rs2853564 (VDR) polimorfizmusról igazoltuk, hogy a Ca, a GFR, a BMI, az életkor és a D-vitamin értékétől függetlenül befolyásolja a szérum foszfát szinteket. Az SNP hatása a variancia kb. 1%-át magyarázta.
8. Az rs11023374 (CYP2R1) és az rs2853564 (VDR) polimorfizmusokról kimutattuk, hogy a nemtől, az életkortól és a t-25(OH)-D szintektől független hatást gyakorolnak a BMI-re. Az SNP-k hatása a PTH illetve foszfátszintekre gyakorolt hatásukkal együtt alakult. Az összefüggés iránya megfelelt az irodalomban a BMI és a PTH illetve a BMI és a foszfátszintek közt korábban leírt kapcsolatnak. Bár az oksági sor nem egyértelmű, eredményeink megerősítik, hogy a D-vitamin részt vesz a testsúly szabályozásában.

Saját publikációk jegyzéke

A PhD értekezés alapját képező publikációk (IF: 11,539):

Bakos B, Szili B, Szabo B, Horvath P, Kirschner Gy, Kosa JP, Toldy E, Lakatos P, Tabak AG, Takacs I. (2020) Genetic variants of VDR and CYP2R1 affect BMI independently of serum vitamin D concentrations. BMC Med Genet, 21(1):129. **IF:2,103**

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**

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:2,472**

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. **IF:3,179**

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

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):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):171-171.

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): 63-64.

Egyéb publikációk (IF: 10,359):

Bakos B, Kiss A, Árvai K, Szili B, Deák-Kocsis B, Tobiás B, Putz Z, Ármós R, Balla B, Kósa J, Dank M, Valkusz Z, Takács I, Tabák Á, Lakatos P. Co-occurrence of thyroid and breast cancer is associated with an increased oncogenic SNP burden. (2021) BMC Cancer, 15;21(1):706. **IF: 4,430**

Bakos B, Takacs I, Stern PH, Lakatos P. Skeletal Effects of Thyroid Hormones. (2018) Clinic Rev Bone Miner Metab, 16:57–66.

Bakos B, Lukáts Á, Lakatos P, Gyóri G, Tremmel A, Takács I. Report on a case of fibrogenesis imperfecta ossium and a possible new treatment option. (2014) Osteoporos Int, 25(5):1643-6. **IF: 4,169**

Bakos B, Takács I, Nagy Z, Kósa JP, Balla B, Tóbiás B, Halászlaki C, Szili B, Lakatos P. Long term efficacy of radioiodine treatment in hyperthyroidism. (2013) Exp Clin Endocrinol Diabetes, 121(8):494-7. **IF: 1,760**