

Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében

Takács István dr.¹ ■ Dank Magdolna dr.¹ ■ Majnik Judit dr.²
 Nagy György dr.^{1,2} ■ Szabó András dr.³ ■ Szabó Boglárka dr.¹
 Szekanez Zoltán dr.⁴ ■ Sziller István dr.⁵ ■ Toldy Erzsébet dr.⁶
 Tislér András dr.¹ ■ Valkusz Zsuzsanna dr.⁷ ■ Várbíró Szabolcs dr.⁸
 Wikonkál Norbert dr.⁹ ■ Lakatos Péter dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Debreceni Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék és Klinika, Debrecen

⁵Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

⁶Synlab Hungary Kft., Diagnosztikai Központ, Klinikai Kémiai és Immunológiai Laboratórium, Budapest

⁷Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Nyugati Telephely, Szeged

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

⁹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

Kilenc magyarországi orvostársaság közös ajánlást alakított ki a D-vitamin javasolt normáltartományával, a D-vitamin-pótlás adagjával és az adagolás módjával kapcsolatban. Összefoglalták azokat a klinikai állapotokat, betegségeket, amelyek kialakulása összefüggésben lehet a D-vitamin-hiánnyal. Magyarországon a D-vitamin-hiány – főleg a tél végére – rendkívül gyakori. A javasolt normáltartomány alsó határa 75 nmol/l, annak ellenére, hogy a hiány klinikai jelentősége főleg 50 nmol/l alatti értékeknél nyilvánvaló, ám mivel a D-vitamin pótlása a javasolt dózisban biztonságos, mindenkinél érdemes csökkenteni a D-vitamin-hiánnyal kapcsolatos egészségügyi kockázatot. A D-vitamin-pótlás célja a hiány megszüntetése. A javasolt normáltartomány 75–125 nmol/l, az ezt meghaladó tartományban a D-vitamin adásának nincs további egyértelmű előnye. A normáltartomány fenntartásához felnőttekben napi 2000 NE bevitele javasolt az UV-B sugárzástól mentes időszakban. Gyermekeknek is javasolt a D-vitamin pótlása azokban az időszakokban és állapotokban, mint a felnőtteknek, de az adag korfüggő módon változik. D-vitamin-pótlásra D₃-vitamin adása javasolt. Felnőttekben a D₃-vitamin-pótlás napi, heti és havi gyakoriságú adagolással is egyformán hatásos és biztonságos. Súlyos hiányban javasolt telítő adagot alkalmazni, majd ezt követően fenntartó adagolással kell folytatni a pótlást. A D-vitamin-hiány jól ismert csontrendszeri, immunológiai és onkológiai hatásai mellett egyre több adat támasztja alá előnytelen nőgyógyászati és szülészeti hatásait is. A legerősebb érv a D-vitamin-hiány megszüntetése és a szükséges pótlás alkalmazása mellett a halálozási kockázat D-vitamin-hiányban észlelt növekedése. A konszenzus elkészítésének folyamata megfelelt a Delfi-irányelveknek. *Orv Hetil.* 2022; 163(15): 575–584.

Kulcsszavak: D-vitamin, D-vitamin-hiány, konszenzuskonferencia-ajánlás

Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment

Nine Hungarian medical societies have developed a consensus recommendation on the preferred normal range of vitamin D, the dose of vitamin D supplementation and the method of administration. They summarized the clinical conditions and diseases the development of which may be associated with vitamin D deficiency (VDD). VDD is extremely common in Hungary, especially in late winter. The lower limit of the recommended normal range is 75 nmol/l, although the clinical significance of deficiency is evident mainly at values below 50 nmol/l, but since vitamin D supplementation at the recommended dose is safe, it is worthwhile for everyone to reduce the health risk associ-

ated with VDD. The aim of vitamin D supplementation is to prevent deficiency. The recommended normal range is 75–125 nmol/l, above which there is no clear benefit of vitamin D supplementation. To maintain the normal range, a daily intake of 2000 IU in adults is recommended during the UV-B radiation-free period. Vitamin D supplementation is also recommended for children during the same periods and conditions as for adults, but the dose varies with age. In adults, vitamin D₃ supplementation at daily, weekly and monthly intervals is equally effective and safe. In severe deficiency, a loading dose is recommended, followed by maintenance supplementation. In addition to the well-known skeletal, immunological and oncological effects of VDD, more and more data support unfavorable gynecological and obstetric effects. The process of building the consensus has met the requirements of the latest Delphi criteria.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, consensus conference guideline

Takács I, Dank M, Majnik J, Nagy Gy, Szabó A, Szabó B, Szekanez Z, Sziller I, Toldy E, Tislér A, Valkusz Zs, Várbiro Sz, Wikonkál N, Lakatos P. [Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment]. *Orv Hetil.* 2022; 163(15): 575–584.

(Beérkezett: 2021. december 21.; elfogadva: 2022. január 28.)

Rövidítések

1,25(OH)₂D = 1,25-dihidroxi-D-vitamin; 25OHD = 25-hidroxi-D-vitamin; AMH = anti-Müller-hormon; ASD = autizmus spektrum-zavar; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; DBP = (vitamin D-binding protein) D-vitamin-kötő fehérje; DEFBA4 = humán β-defenzin-4; FGF23 = (fibroblast growth factor 23) fibroblastnövekedési faktor-23; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; IL = interleukin; iPTH = intakt PTH; IVF = *in vitro* fertilizáció; KVB = krónikus vesebetegség; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; NE = nemzetközi egység; PD1 = (programmed death 1) programozott halál-1; PCOS = polycystás ovarium szindróma; PHPT = primer hyperparathyreosis; PTH = parathormon; SLE = szisztémás lupus erythematosus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; UV = (ultraviolet) ultraibolya; VDR = (vitamin D receptor) D-vitamin-receptor

A konszenzus kialakításának metodikája

A konszenzus kialakítása két lépcsőben zajlott, megfelelt a Delfi-kritériumok követelményeinek [1]. 2021 februárjában a kilenc orvostársaság által delegált szakértő egy napos konszenzusmegbeszélést tartott, rövid előadásokban foglalták össze a D-vitaminnal, D-vitamin-hiánnyal kapcsolatos legújabb tudományos eredményeket. Az egész napos konszenzusmegbeszéléshöz online, ingyen csatlakozhattak az orvoskollégák, minden résztvevő kifejthette a véleményét, és kérdezhetett. A szakértők mellett közel 300 fő vett részt az eseményen. 2021 augusztusáig minden szakértő elküldte a konszenzus készítőjének az általa képviselt téma írásos összefoglalóját. 2021. december 1-jéig elkészült az írásos anyag, melynek ajánlásairól a társaságok által delegált szakértők szavaztak. Azok az ajánlások kerültek be a konszenzus írásos anyagába, amelyekkel a szavazók >70%-a egyetért-

tett. Az egyetértés akkor érvényesült, ha az a 9-es skálán 6–9 erősségű volt. Amennyiben valaki nem értett egyet az adott ajánlással, és egyet nem értése 1–3 erősségű volt, de a szavazók >70%-a elfogadta azt, akkor azt különvéleményként megjelentettük a szövegben.

Az orvostársaságok képviselői:

Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Lakatos Péter, Dr. Valkusz Zsuzsa)

Magyar Gyermekorvosok Társasága (képviselésében: Prof. Dr. Szabó András)

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Toldy Erzsébet)

Magyar Menopausa Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Várbiro Szabolcs)

Magyar Nephrológiai Társaság (képviselésében: Dr. Tislér András)

Magyar Nőorvos Társaság (képviselésében Prof. Dr. Sziller István)

Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Várbiro Szabolcs)

Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Dank Magdolna)

Magyar Osteológiai Osteoarthrológiai Társaság (képviselésében: Prof. Dr. Takács István)

Magyar Reumatológusok Egyesülete (képviselésében: Prof. Dr. Nagy György, Prof. Dr. Szekanez Zoltán)

A D-vitamin anyagcsereje, farmakológiája, toxikológiája, normálértékek

A klasszikus értelmezés szerint a D-vitamin nem tartozik a vitaminok csoportjába, mert a szervezet külső bevitel nélkül is képes elegendő mennyiséget termelni belőle, ha elég UV-B sugárzás éri a bőrt. Valójában a D₃-vitamin (kolekalciferol) a legősibb szteroidhormon előanyaga,

amely UV-B sugárzás hatására keletkezik a bőrben. A D₂-vitamint (ergokalciferol) is D-vitaminnak nevezik, ez azonban gombákban vagy növényekben keletkezik. Emberben kevésbé alkalmas D-vitamin-pótlásra a kisebb hatékonysága és több mellékhatása miatt. A bőrben 7-dehidrokoleszterinből a napfény UV-B sugárzásának hatására D₃-previtamin, majd D₃-vitamin alakul ki. Habár a bőr D-vitamin-képző kapacitása hatalmas, pusztán napsugárzással D₃-vitamin-túlkínálat nem alakulhat ki. Ennek oka, hogy túl sok UV-B sugárzás hatására a previtaminból inaktív anyagok képződnek, és a bőr fokozódó pigmenttartalma gátolja a D₃-vitamin-képzést [2]. Magyarországon az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartásához elegendő márciustól októberig a végtagokat, a vállat és az arcot érő, napi 15–30 perces (az UV-B sugárzás erősségétől függően), 10 és 16 óra közötti direkt napsugárzás. Ám számos civilizációs és földrajzi tényező gátolhatja a megfelelő mennyiségű D-vitamin képzését. A napvédő krémek gátolják a D-vitamin-termelést. A D-vitamin-képzés az életkorral jelentősen csökken, ami részben magyarázza az idősekben mért gyakori hiányt [3]. A 35. szélességi foktól északra a téli napsugárzás hatásossága jóval kisebb. A téli-tavaszi D-vitamin-hiány legfontosabb oka, hogy Magyarországon október közepétől márciusig – az alacsonyan beeső fény miatt – a napsugárzás D-vitamin-képzésre alig (nem) hasznosítható, a nyáron-ősszel termelt és raktározott D-vitamin pedig a 3–4 hetes felezési ideje miatt nem tart ki a tél végéig [4]. A rendszeres szoláriumhasználat a modern gépek kis UV-B sugárzási energiája miatt nem alkalmas D-vitamin-képzésre, és nem javasolt a D-vitamin-hiány megelőzésére. Pusztán az étkezéssel sem lehet megelőzni a téli D-vitamin-hiányt: a szokásos magyarországi étrend alig tartalmaz D-vitamint, csupán napi 80 NE az átlagos napi bevétel [5].

A D-vitamin a D-vitamin-kötő fehérjéhez (DBP) kapcsolódva jut a keringésbe, és a D-vitamin származékai is döntően a DBP-hez kapcsolódva vannak jelen. Biológiai hatékonyságuk a nem fehérjéhez kötött formáknak van, ezért a DBP mennyiségét is figyelembe kell venni a biológiai hatékonyság megítélésakor, ha nem közvetlenül mérjük a szabad formákat.

A D₃-vitamin – éppúgy, mint a növényi eredetű D₂-vitamin – aktiválódása első lépcsőjeként a májban hidroxilálódik a 25. szénatomon. Ez a lépés többszörösen túl van biztosítva, ezért csak súlyos májbetegségben alakulhat ki a zavara. A 25-hidroxi-D-vitamin (25OHD) felezési ideje jóval hosszabb, mint a D-vitaminé, ezért ezt határozzuk meg a D-vitamin-ellátottság megítélésére. Az aktív formává, D-hormonná [1,25(OH)₂D – kolekalciferol] alakuláshoz szükséges, 1. szénatomon történő hidroxiláció részben a vesében zajlik. Ennek működése szoros hormonális kontroll alatt áll, amely védi a szervezetet a túl sok aktivált D-vitamin kialakulásától. Az 1 α -hidroxiláció sok más szövetben, például a bőrben, az emlőben, az immunsejtekben, a placentában, a szívizom, az erek és a vastagbél simaizomsejtjeiben is

zajlik. Ezt az enzimatikus lépést azonban már más szövetspecifikus faktorok, például gyulladáscitokinek szabályozzák. A vesén kívül keletkező aktív D-vitamin döntően autokrin-parakrin hatást fejt ki, és a sejtosztódásra, illetve -differenciálódásra van hatással, számos más szervspecifikus hatás mellett. A D-hormon hatása részben genomikus – amely a gének ~5%-ának átíródását bizonyítottan befolyásolja –, másrészt nem genomikus, gyors hatás: ez a sejtmembránon és a citoszolban elhelyezkedő D-vitamin-receptoron (VDR-en) keresztül érvényesül [6].

Élettani adatok alapján azonban már évtizedek óta ismert, hogy 75 nmol/l (30 ng/ml) alatt a D-vitamin-hiány parathormon (PTH)-emelkedéssel és csontvesztéssel társul. Ez alatt az érték alatt már a csontminőség is súlyosan károsodik, szöveti szinten osteomalacia alakulhat ki [7]. Nem csak a csonthatásra, de a tumor elleni hatékonyságra és a halálózásra gyakorolt hatásra is igaz, hogy a D-vitamin-pótlás előnyös hatása 75 nmol/l-es értékig mutatható ki. Ugyanakkor a D-vitamin-hiány klinikai tünetei 50 nmol/l érték alatt válnak egyértelművé, és 25 nmol/l alatti értékeknél gyakoriak. Figyelembe véve, hogy a D-vitamin-pótlás kockázata a normáltartomány közelében kicsi, Magyarországon a 75 nmol/l-es 25OHD-értéket javasoljuk a normáltartomány alsó határának, a D-vitamin-pótlással elérendő értéknek, mert ennél az értéknél már nem mutatható ki káros hatás, ugyanakkor az érték elérése a konszenzusban javasolt adagú pótlással nem kockázatos. A 75–125 nmol/l-es normáltartomány felett a D-vitamin-pótlásnak már nincs kimutatható előnye sem a csontokra, sem a tumorkockázatra, sem a cardiovascularis kockázatra, sem a szénhidrátanyagcserére [8, 9].

A D₃-vitamin féléletideje a keringésben 2 nap, a 25OHD féléletideje a keringésben 2–3 hét, a szervezetben 2–3 hónap. Az aktív 1,25(OH)₂D, a D-hormon anyagcseréje gyors, féléletideje a keringésben néhány óra, a szervezetben 12 óra. A D-vitamin-ellátottságot a leghosszabb féléletidejű 25OHD tükrözi a legjobban. Mivel a D-vitamin – a súlyos májbetegség kivételével – gát nélkül átalakul 25OHD-vé, és annak felezési ideje a keringésben is kb. 3 hét, a D-vitamin-pótlás heti és havi gyakoriságú adagolással is megoldható. Klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy a napi, a heti és a havi adagolás azonos összdózisú D₃-vitaminnal hasonlóan hatékony és biztonságos [10]. Az aktív forma adása viszont napi adagolást igényel.

A szájon át bevitt D-vitamin a vékonybélből szívódik fel. Felszívódásához epesavakat igényel, ezért az epe- és májbetegségek károsíthatják a felszívódását. A mérhető szérumszinteket nemcsak a bőrben képződött és a kívülről bevitt D-vitamin mennyisége, de az eloszlási terek is befolyásolják. Biológiai hatásuk döntően a fehérjéhez nem kötött D-vitamin-származékoknak van, ezért a DBP mennyisége és genetikai variációi befolyásolják a D-vitamin-hiány klinikai tüneteit.

A D-vitamin-intoxikáció rendkívül ritka, a legtöbbször ipari balesetben fordult elő. A hormonelőanyagként viselkedő D-vitamin bevitelkor működnek azok a mechanizmusok, amelyek a túl sok D-hormon hatásának kivédésére alakultak ki a szervezetben. A bőrben a képződés csak eleinte arányos az elnyelt UV-B sugárzás mennyiségével, majd a képződés sebessége lassul, a görbe ellapul. A vesében található 24-hidroxiáz működése a D-vitamin-túlkínálattal arányosan fokozódik, hatástalan vegyületet hozva létre. A D-hormont képző 1α -hidroxiláz működését a D-hormon mennyiségétől függő szabályozómechanizmusok tartják szigorú kontroll alatt. Ezért D-hormon csak az aktuális szükségleteknek megfelelő mértékben képződik a bevitt D-vitaminból.

Az 1950-es évek óta több ipari balesetben fordult elő súlyos D-vitamin-túladagolás. Ezek alapján felnőttekben a D-vitamin toxikus dózist tartósnan bevitt, napi 40 000 NE-ben határozták meg [11]. A biztonságossági dózis számos vizsgálat alapján napi 4000 NE: ez az adag hónapokon át adva még nem jár sem hypercalcaemiával, sem hypercalciuriával [12], de éveken át adva a hypercalcaemia kockázatát 6% körüli értékre növeli [13]. A szérumkalciumot minden esetben megemelődő adag tartósnan adott napi 10 000 NE körül van [14]. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a toxikus dózishoz közeli nagy adagoknak még a hypercalcaemia és a hypercalciuria megjelenése előtt előnytelen hatásuk jelenhet meg a halálozásban és más extraskeletalis hatásokban.

A konszenzus megállapításai

- 1) A rutin („binding”) módszerekkel mért összes 25OHD-szint normáltartományának alsó értéke 75 nmol/l, ennek elérése a D-vitamin-pótlás célja. Az ezt jelentősen meghaladó szérumértékeknél további klinikai előny nem várható.
- 2) Magyarországon a D-vitamin-hiány a téli hónapokban szinte az egész populációt érinti.
- 3) Magyarországon az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartásához – márciustól októberig – a végtagokat, a vállat és az arcot érő, napi 15–30 perces (az UV-B sugárzás erősségétől függően), 10 és 16 óra közötti direkt napsugárzás elegendő.
- 4) A D_3 -vitamin-pótlás napi, heti és havi adagolással egyformán hatásos és biztonságos.
- 5) Novembertől márciusig napi 2000 NE D_3 -vitamin bevitele javasolt a megfelelő D-vitamin-ellátottság fenntartásához felnőtteknek.
- 6) Súlyos D-vitamin-hiányban telítő dózis alkalmazható, a D-vitamin-szint minél gyorsabb normalizálása érdekében.

A D-vitamin skeletalis hatásai

A legrégebben ismertek és a leginkább bizonyítottak a D-vitamin skeletalis hatásai. D-vitamin-hiányban osteomalacia (gyermekkorban rachitis) alakul ki. A magyaror-

szághoz hasonló D-vitamin-ellátottságú területen a szövettanilag igazolt osteomalacia gyakorisága 25–30%! [7] Habár az osteomalacia klasszikus tünetei (meggörbült végtagok, diffúz csontfájdalom) nem alakulnak ki az esetek döntő többségében, a csontok minőségének változása a csont törékenységének drámai növekedésével jár, amit nem feltétlenül kísér a csont mennyiségének megfigyeltetése. A csípőtáji törést szenvedő betegek több mint 90%-ánál jelentős D-vitamin-hiány mutatható ki. A D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-pótlás javítja a csontok minőségét, és csökkenti a törékenységet [15]. A D-vitamin önmagában nem gyógyszer az időskori osteoporosisnak. Előnyös csonthatását döntően a gyakori D-vitamin-hiány és az arra gyakorolt pozitív hatása magyarázza. Egyre több adat igazolja, hogy az előnyös csonthatás megjelenéséhez ideális kalciumellátottság is szükséges. Az extrém adag, egyszerre 500 000 NE D_3 -vitamin előnytelen csonthatásokat okoz, fokozza a csontbontást, ezért átmenetileg növeli a csontok törékenységét [16]. Mindezek alapján érthető, hogy a nagy klinikai vizsgálatokban nem mindig jelenik meg a korábban egyértelműnek látszó, csonttömeget fokozó és törési kockázatot csökkentő hatás [17]. Metaanalízisben, randomizált és obszervációs klinikai vizsgálatok is igazolták az utóbbi 5 évben a kalciummal kombinált D-vitamin szignifikáns kockázatcsökkentő hatását mind az összes, mind a csípőtáji törések esetében. A D-vitamin önmagában történő adagolásakor azonban ez az előnyös hatás nem volt minden esetben igazolható [18].

Az osteoporosis elleni kezelések a klinikai vizsgálatokban bizonyított hatékonyságukat csak megfelelő D-vitamin-pótlás (napi 1000 NE) mellett érik el. D-vitamin-pótlás nélkül az osteoporosis elleni terápiák törési kockázatot csökkentő hatása akár 30%-kal mérséklődhet [19].

A D-vitamin-hiány gyakori primer hyperparathyreosisban (PHPT). Ezért a betegeknél műtét előtt a D-vitamin-szint ellenőrzése javasolt. Napi 2000 NE D_3 -vitamin adása biztonságosan javítja és rendezi a D-vitamin-hiányt, és csökkenti a PTH-t anélkül, hogy növelné a plazma vagy a vizelet kalciumszintjét, és segít a kuratív műtét után időnként előforduló „éhescsontszindróma” megelőzésében. A D-vitamin-kiegészítés szélesebb körű alkalmazása javasolt PHPT-betegeknél, amennyiben nem áll fenn extrém hypercalcaemia [20].

A konszenzus megállapításai

- 1) D-vitamin-hiányban a csont minősége súlyosan károsodik, ez még a csontmennyiség változása előtt drámaian fokozza a csontok törékenységét.
- 2) Az időskori osteoporosisban előnyös hatás D-vitamin-pótlástól csak megfelelő kalciumellátottság mellett várható.
- 3) Minden, osteoporosis elleni kezelés szükséges kiegészítője a D-vitamin adása.
- 4) Extrém adag (500 000 NE egyszeri mennyiség) D_3 -vitamin adása előnytelen csonthatásokhoz vezet.

A D-vitamin extraskelétalis hatásai

Immunológiai hatások

A D-vitamin immunrendszerre kifejtett hatása nemcsak a fertőzések elleni védekezésben, hanem az immunrendszer túlzott aktiválódásának regulációjában is bizonyított, a megfelelő D-vitamin-ellátottság az immunrendszer kiegyensúlyozott működésének fontos szabályozója. A D-vitaminnak az immunrendszerben endokrin, parakrin és autokrin hatása is érvényesül. Számos immunsejt képes D-vitamint aktiválni, de az 1α -hidroxilációt ebben az esetben más faktorok szabályozzák, mint a vesében [21]. A VDR expressziója az immunsejtben a sejtek aktivációjától függően változik [22].

A D-vitamin szabályozza a monocyta/macrophag sejtek és dendritikus sejtek fertőzésre adott reakcióját, többek között az intracelluláris patogének (mint például a *Mycobacterium tuberculosis*) elleni védekezésben fontos szerepet játszó katelicidin, humán β -defenzin-4 (DEFB4) termelődése, valamint az autophagia és a phagosomaérés szabályozása révén [23]. A D-vitamin az autophagia és egyéb mechanizmusok által számos vírusfertőzésben segíti a védekezést (például HIV1, influenza A, rotavírus, hepatitis C). A D-vitamin-hiányt összefüggésbe hozták többek között szepszissel, pneumoniával, MRSA-fertőzéssel és számos vírusfertőzéssel, köztük a COVID-19-fertőzéssel is [21].

A D-vitamin antiinflammatorikus hatásának nagyon sok eleme ismert. Ezek közé tartozik a dendritikus sejtek érésének, a dendritikus sejteken az MHCII és a kostimulációs molekulák (CD40, CD80, CD86) expressziójának és proinflammatorikus citokinek (például IL12, IL23) termelődésének a gátlása. Emellett fokozza az antiinflammatorikus citokinek (például IL10) termelődését és a T-sejt-inhibitor-molekula (PD1) expresszióját, elősegítve ezzel a proinflammatorikus helyett a tolerogen irányú T-sejt-polarizációt [24]. A B-sejtek stimulálása D-hormonnal apoptózishoz, a plazmasejt-irányú differenciálódás gátlásához, csökkent antitesttermeléshez és a memória-B-sejt-képződés gátlásához vezet [24]. A T-sejtek tolerogen irányú polarizáltságával magyarázható részben a D-vitamin valószínűsített jótékony hatása szisztémás autoimmun betegségekben, illetve a COVID-19-infekcióhoz társuló súlyos citokinvihar kivédésében [21].

A D-vitamin hatással van a normál-baktériumflóra összetételére, és megfordítva: a mikrobiom is befolyásolhatja a D-vitamin szöveti hatását. Állatkísérletekben a D-vitamin-hiány összefüggését mutatták ki a tüdő- és a bélmikrobiom megváltozásával, ami a lokális immuntolerancia megváltozásában és többek között asthma, colitis kialakulásában, súlyosságában is szerepet játszhat [25].

Az autoimmun betegségek kialakulásában is szerepet játszik a D-vitamin-hiány. Az I-es típusú diabetes kialakulásának magasabb rizikóját figyelték meg D-vitamin-hiány, illetve bizonyos VDR-polimorfizmusok esetén [26]. A szérumszintű 25OHD-vitamin-szint és a napfény-

expozíció egymástól függetlenül összefüggést mutattak a központi idegrendszeri demyelinisatio megjelenésével sclerosis multiplexben. Rheumatoid arthritisben, SLE-ben, szisztémás sclerosisban is igazolták a D-vitamin-hiány patogenetikai szerepét [27, 28]. SLE-ben a D-vitamin-hiánnyal való összefüggés kétirányú: egyrészt a betegség kialakulásában, súlyosságában játszhat szerepet [27], másrészt az SLE is vezethet alacsony D-vitamin-szinthez az életmód, a fokozott fényvédelem, a veseelégtelenség, a gyógyszerelés által [29]. Az SLE-s és más autoimmun betegekben gyakran alkalmazott glükokortikoidkezelés csontrendszerre, izomrendszerre kifejtett mellékhatásainak kivédésében elengedhetetlen a D-vitamin-pótlás.

A konszenzus megállapításai

- 1) A megfelelő D-vitamin-ellátottság elengedhetetlen az immunrendszer kiegyensúlyozott működéséhez.
- 2) D-vitamin-hiányban a fertőzések elleni védekezés képessége csökken, és az autoimmun betegségek megjelenésének kockázata nő.

Onkológiai hatások

Laboratóriumi és állatkísérletek alapján a D-vitamin gátolni tudja a carcinogenesis, lassítva a daganat progresszióját; hatással van a sejtek differenciálódására, és gátolja az áttétképződést. Kedvező hatása van a gyulladással járó folyamatokra, immunmodulánsként működik, proapoptotikus és angiogenetikus hatással is rendelkezik [8]. Genetikailag VDR-hiányossá tett egerekben az indukált rosszindulatú tumorok gyakoriságának fokozódását figyelték meg [30]. Obszervációs vizsgálatok és randomizált klinikai vizsgálatok alapján azonban nem egyértelmű az összefüggés a D-vitamin-bevitel és a tumorkockázat, valamint a tumoros halálozás változása között.

Randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízisében – annak ellenére, hogy az alkalmazott dózis és a követési idő is széles határok között mozgott – fordított összefüggést találtak a colontumor kialakulásának kockázata és a 25OHD szérumszintje között [31]. Emlőtumor esetében ellentmondásos eredményeket mutatnak a klinikai vizsgálatok. A kezdeti pozitív eredmények után a legutóbbi metaanalízis nem tudott a D-vitamin-pótlás hatására 30%-nál nagyobb emlőtumorizáció-csökkenést kimutatni [32]. A legtöbb vizsgálat megegyezik abban, hogy a D-vitamin-pótlásnak a tumorkialakulásra korlátozott és csak néhány tumortípusban valószínűsíthető a hatása, de a tumorban szenvedő betegek túlélésére jelentős hatással bír [33].

A D-vitamin-pótlásnak a tumormegelőzésben játszott szerepét kívánta tisztázni a VITAL-vizsgálat, amelybe közel 26 000 olyan, 50 év feletti férfit és 55 év feletti nőt vontak be, akiknek az anamnézisében nem szerepelt tumoros megbetegedés. Nem találtak összefüggést a D-vitamin-pótlás (2000 NE/nap) és a tumor kialakulásának

kockázata között, de a vizsgálat erejét csökkenti, hogy a vizsgálatba bevont személyek többségének a D-vitamin-szintje a normáltartományban volt, ezért a vizsgálat nem tudott válaszolni arra a kérdésre, hogy D-vitamin-hiányban milyen hatása lehet a D-vitamin-pótlásnak a tumor-kockázatra [8].

Az emlőrák esetében több megfigyeléses vizsgálatban találtak fordított összefüggést a D-vitamin-szint és az emlőrák rizikója, valamint mortalitása között; ezt támasztja alá a randomizált vizsgálatokat összesítő metaanalízis is [34]. Ugyanakkor nem sikerült egyértelműen kimutatni a D-vitamin-pótlás előnyös hatását az emlőrákkockázatra [35]. A legmeggyőzőbb adatok a colorectalis daganatokkal kapcsolatban születtek: mind a D-vitamin-bevitel, mind a vér nagyobb 25OHD-koncentrációja egyértelműen csökkenti a colontumor kockázatát [31, 36]. Emellett a betegséggel összefüggő halálozás is szignifikánsan csökken nagyobb 25OHD-szint mellett [37].

A prosztatarákkal kapcsolatban korábban összefüggést feltételeztek a D-vitamin-ellátottság és a tumor kialakulásának kockázata között, később ezt a metaanalízisek nem erősítették meg [38]. A legutóbbi vizsgálatok nem találtak összefüggést a D-vitamin-ellátottság és a prosztata tumor kialakulásának kockázata között, de a tumoros halálozást alacsonyabbnak találták nagyobb 25OHD-értékek mellett [39].

A konszenzus megállapításai

- 1) Tumoros betegekben az ideális D-vitamin-szint fenntartása, a D-vitamin-hiány megszüntetése előnyösen befolyásolhatja a halálozási kockázatot.
- 2) A colorectalis tumorok kockázatát csökkenti a jó D-vitamin-ellátottság.

Szülészeti és nőgyógyászati hatások

A nő életének minden szakaszában fontos szerepet játszik a D-vitamin, az infertilitástól kezdve a terhességen át a menopausáig. Számos kórképben – mint például bakteriális vaginosisban vagy polycystás ovarium szindrómában (PCOS) – kimutatható a túl alacsony D-vitamin-szint káros hatása.

A meddőségben szenvedő nők esetén sokkal gyakoribb a D-vitamin-hiány, mint az átlagpopulációban. Az anti-Müller-hormon (AMH), amely jól jelzi a petefészkek működését, a D-vitamin-szinttel korrelál, és szezonális változást mutat [40], hasonlóan a teherbe esési arányok és a spontán vetélések szezonális változásával [41]. Nemcsak a spontán teherbe esés, hanem az *in vitro* fertilizáció (IVF) sikerében is szerepet játszik a D-vitamin: az IVF kimenetelére a D-vitamin-szint a kortól, BMI-től, etnikumtól, az embriótranszferek számától független faktor [42].

A D-vitamin-hiány a terhes nőkben extrém gyakori: a terhesek 70%-a D-vitamin-hiányban, 21%-a -elégletességben szenved, és mindössze 7,3%-uk mutat megfelelő ellátottságot [43]. A nem megfelelő D-vitamin-ellátott-

ság fokozza a kockázatát a habituális vetelésnek, a praeclampsiának, a gestációs diabetes mellitusnak, a kis születési súlynak vagy az idő előtti burokpedésnek és terhesség után a 2-es típusú diabetes kialakulásának [44, 45]. Továbbá fokozza a bakteriális vaginosis kockázatát, mely spontán veteléshez vagy koraszüléshez vezethet [46]. D-vitamin hiányában extrém esetben az anyában csontvesztés, a magzatban craniotabes, súlyos hypocalcaemia alakulhat ki [47]. Az *in utero* elszenvedett D-vitamin-hiány növeli a gyermekkori asthma, skizofrénia, sclerosis multiplex, 1-es és 2-es típusú diabetes, inzulinrezisztencia kialakulásának kockázatát, valamint növeli az autizmus spektrum-zavar (ASD) valószínűségét [48].

Az ovuláció valószínűsége PCOS-ben a D-vitamin-szinttel korrelál: 68% 50 nmol/l alatt, 77% 50–75 nmol/l között és 78% 75 nmol/l felett [49]. PCOS-ben a nagyobb vetelési arányokért az inzulinrezisztencia is felelős lehet. A D-vitamin-pótlás PCOS-betegekben csökkenti a habituális vetélések számát, és javítja az endometrium receptivitását [50].

A menopausa során jelentkező fokozott vazomotoros aktivitás (hőhullámok, éjszakai izzadás), menstruációs változások (oligomenorrhoea, amenorrhoea), vaginalis szárazság, fájdalmas közösülés, vizeletincontinentia, hangulati váltakozások, valamint testi panaszok jelentősen befolyásolják az életminőséget. A D-vitamin javítja a periklimakteriális tüneteket [51]. Menopausa után is kiemelt fontosságú a nők számára a megfelelő D-vitamin-ellátottság a menopausában létrejövő ösztrogénhiány hatására kialakuló PTH-emelkedés ellensúlyozása és a fokozott emlőtumor-kockázat miatt.

A konszenzus megállapításai

- 1) A női egészség fontos része minden életszakaszban a megfelelő D-vitamin-ellátottság.
- 2) A D-vitamin-szintet érdemes mérni prekonceptcionális gondozásban, kiemelten meddőség, illetve visszatérő vetelés esetén.
- 3) Terhességben a kívánatos D-vitamin-szint eléréséhez nem javasolt telítő dózis vagy heti-havi adagolás alkalmazása. A naponta maximálisan bevihető D₃-vitamin mennyisége 4000 NE.
- 4) Terhességben a D-vitamin-hiány kockázata nagy.
- 5) PCOS-ben a D-vitamin-szint normalizálása feltétlenül javasolt.

Endokrin-anyagcsere hatások

A D-vitamin hormonháztartásra gyakorolt hatása szerteágazó. A szénhidrát-anyagcserével és az immuneredetű endokrin betegségekkel kapcsolatban áll rendelkezésre a legtöbb adat.

In vivo és *in vitro* vizsgálatok igazolták a D-vitamin potenciális szerepét a glükóz metabolizmusában. Az immunmechanizmusokon túl stimulálja az inzulin szekrécióját, és az izmokban a perifériás inzulinrezisztenciát is

csökkenti. Az 1-es típusú cukorbetegség autoimmun betegség, amelyet a hasnyálmirigy β -sejtjeinek immunmediált pusztulása jellemez; ebben az immunfolyamatban van szerepe a D-vitamin-hiánynak. D-vitamin-hiányos egerekben a gyors β -sejt-pusztulás D-vitamin adásával kivédhető [52]. Számos tanulmány bizonyította, hogy a terhesség és a kora gyermekkor idején adott megfelelő D-vitamin-pótlás jelentősen csökkenti az 1-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát [53]. 2-es típusú diabetesben (T2DM) már nem ennyire egyértelmű a kép. Az utóbbi évek legnagyobb vizsgálatában a praediabetesben adott D-vitamin-pótlás nem bizonyult hatásosnak a T2DM kialakulásának megelőzésében, bár ebbe a vizsgálatba nem D-vitamin-hiányos vizsgálati alanyokat vontak be elsősorban [9]. Ugyanakkor metaanalízisek igazolták a fordított arányosságot a D-vitamin-ellátottság és a T2DM kockázata között, és bizonyították a D-vitamin-pótlás előnyös hatását a vércukorértékekre és a hemoglobin-A1c-re [54, 55].

Az immuneredetű endokrin kórképek közül az autoimmun pajzsmirigybetegségek és a D-vitamin-anyagcsere kapcsolatáról vannak meggyőző tudományos adatok. Az alacsony D-vitamin-szintet összefüggésbe hozták autoimmun pajzsmirigybetegségekkel [56]. A D-vitamin jelátvitelének károsodása szerepet játszhat a pajzsmirigy tumorgenesisében is. Az adatok többsége arra utal, hogy D-vitamin-elégtelenségben vagy -hiányban fokozódik az autoimmun pajzsmirigybetegségek kockázata, és az alacsony szérumszintű 25OHD-koncentráció összefüggést mutat a pajzsmirigyrákok agresszivitásával is. A Graves-Basedow-kór kialakulásának kockázata kétszer nagyobb D-vitamin-hiányban, és D-vitamin-pótlás mellett a kór-kép kiújulása később következik be a D-vitaminnal nem kezeltékhez képest [57].

A konszenzus megállapításai

- 1) Az 1-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát növeli a kisgyermekkorú D-vitamin-hiány.
- 2) A D-vitamin-hiány, illetve a D-vitamin-pótlás hatása a 2-es típusú diabetes kialakulására és súlyosságára nem egyértelmű, de a betegeknek javasolt az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartása.
- 3) Az autoimmun eredetű pajzsmirigybetegségekben kevesebb kell a D-vitamin-hiány kialakulását, mert előnytelenül befolyásolhatja a betegségek lefolyását.

Nephrologiai hatások

Az elégtelen D-vitamin-ellátottság és csökkent D-vitamin-hatás kiemelkedően gyakori krónikus vesebetegségben (KVB). Ennek oka az, hogy a KVB a D-vitamin-metabolizmus valamennyi lépését kedvezőtlenül befolyásolja: a bevitelt és a képződést, az aktivációt, illetve a lebomlást [58]. A KVB-ben szenvedők szabadban töltött aktivitása csökken, a fehérje- és foszfát-diéta a D-vitamin-bevitel csökkenésével jár, az esetleg társuló

nephrosisszindróma esetén fokozódik a 25OHD-kötő fehérjekomplex vizeletben történő vesztese. A 25OHD 1α -hidroxilációjához szükséges hormonkötő fehérjekomplex filtrációja és a proximális tubulusban a megalin-receptoron keresztüli reabszorpciója a sejtekbe KVB-ben lecsökken. A proximális tubulus sejtjeinek 1α -hidroxilációját csökkenti KVB-ben a veseszövet vesztese mellett az enzim aktivitását gátló anyagok – mint a foszfát, a fibroblastnövekedési faktor-23 (FGF23) és az N-terminális PTH-fragmentumok – felszaporodása is. Mindezek felül a csökkent D-vitamin-hatáshoz KVB-ben hozzájárulhat a D-vitamin inaktiválását végző 24-hidroxiláz enzim – részben a növekvő FGF23-szinttel összefüggő – fokozott aktivitása is.

Mindezek alapján érthető, és számos adat támogatja, hogy KVB-ben a megfelelő D-vitamin-ellátottságot tükröző 25OHD-szint a jelenleg elfogadottnál magasabb lehet, ugyanis a 25OHD 75 nmol/l fölé történő emelésével a PTH-értékek (amelyek az ellenreguláció mértékét jelzik) tovább csökkenthetők a 112,5–125 nmol/l tartományig [59]. A D-vitamin-ellátottság megítélését KVB-ben tovább bonyolítja a vesék központi szerepe a D-vitamin-metabolizmusában. Így várható, hogy az ellátottság megítéléséhez összetettebb, a csont- és ásványi anyagcsere egyéb paramétereit tartalmazó mérési „panelekre” lesz szükség (FGF23, iPTH, továbbá a degradáció mértékét is figyelembe vevő 25OHD-24,25(OH)₂D arány) [60]. A D-vitamin-szint mérésének gyakorisága KVB-ben egyéni megítélést kíván.

A D-vitamin-elégtelenség (50–75 nmol/l) és különösen a -deficiencia (<50 nmol/l – hiány) számos klinikailag releváns végponttal áll összefüggésben, ami nemcsak a D-vitamin klasszikus endokrin hatásaira (hyperparathyreosis, csökkent mineralizáció), hanem a parakrin/autokrin mechanizmusokra is igaz (hypertonia, endothelműködés, ér-fali kalcifikáció, a vesebetegség progressziója, inzulinrezisztencia, mortalitás). KVB-ben D-vitamin-pótlással a 25OHD-szint növelhető, és számos kohorsz- és keresztmetszeti vizsgálat igazolta a D-vitamin-pótlás előnyös hatásait a fenti végpontokra [61]. Randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok ugyanakkor ezeket az eredményeket egyelőre nem tudták széles körben megerősíteni [62].

A pótláshoz alkalmazandó, illetve a fenntartó dózisok KVB-ben nem ismertek. A legtöbb vizsgálatban ez heti 10 000–25 000 NE volt, elsősorban kolekalciferol formájában [63]. A legtöbb ajánlás az átlagpopulációhoz hasonlóan napi 1000–2000 NE fenntartó adag adását javasolja, de akár napi 4000 NE-nek megfelelő dózis is biztonságosan alkalmazható [64]. Jelentős hiány esetén néhány hétig, hónapig ennél nagyobb adagok is adhatók.

A konszenzus megállapításai

- 1) A KVB 3–5. (dializált, illetve transzplantált) stádiumában és nephrosisszindrómában a 25OHD-szint mérése javasolható, és a hiány az átlagpopulációhoz hasonló stratégiával kezelhető.

2) A KVB 3–5. (nem dializált) stádiumaiban szekunder hyperparathyreosis esetén indokolt a 25OHD-szint mérése és a hiány kezelése.

A D-vitamin-pótlás javasolt módjai és adagjai

Felnőttekben

A D-vitamin-pótlás célja a D-vitamin-hiány megszüntetése és megelőzése. A D-vitamin-hiány megszüntetése megoldható telítő adag adásával vagy folyamatos pótlással. D-vitamin-hiányban folyamatosan adott, napi 2000 NE D₃-vitamin elegendő a normáltartomány eléréséhez és fenntartásához, de nem okozhat D-vitamin-intoxikációt, így ezen adag mellett D-vitamin-szint-ellenőrzés nem szükséges. Felnőttekben telítő dózisként heti 2 × 30 000 NE D₃-vitamin javasolható 5 héten át. A telítő dózis után – a téli hónapokban mindenkinek és egész évben azoknak, akik nem jutnak megfelelő mértékű napsugárzásához – fenntartó dózissal kell folytatni a pótlást. Októbertől márciusig Magyarországon az UV-B sugárzás olyan kicsi, hogy a bőrben nem képződhet D-vitamin, ezért ezekben a hónapokban preventív céllal folyamatos D-vitamin-pótlás javasolt, melynek adagja naponta 2000 NE. Ez az adag heti és havi adagolással (heti 14 000 NE vagy havi 2 × 30 000 NE) is bevihető. Telítő dózis és heti vagy havi adagolás nem alkalmazható várandós nőknél.

A napsugárzásához tartósan nem jutó személyek esetében az egész éven át történő pótlás javasolt. A D-vitamin-hiány szempontjából fokozott kockázattal bíró állapotok, betegségek esetén (1. táblázat) a 25OHD-érték mérése javasolt, és a pótlás adagját ennek ismeretében

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

Osteomaláciában
Osteoporosisban
Szekunder hyperparathyreosisban
Újszülötteknél (ha ALP>500 U/l, illetve 9 éves korig >1000 U/l)
Malabszorpciós szindrómákban
Krónikus májbetegségekben
Krónikus vesebetegségekben
Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén (például: antiretrovírus-, anti-AIDS-, antifungicid [ketokonazol], glükokortikoid-, kolesztiramin-, antikonvulzív hatású készítmények)
Várandósoknál és szoptató anyáknál
Polycystás ovarium szindrómában
Időseknél többszörös elesés esetén
Túlsúlyos egyéneknél
Életmódjuk vagy betegségük miatt napsugárzást tartósan nem kapó egyéneknél

AIDS = szerzett immunhiányos tünetegyüttes; ALP = alkalikus foszfatáz

kell meghatározni. Az osteoporosis miatt kezelést kapó betegeknek – jó 25OHD-érték mellett is – napi 1000 NE D₃-vitamin-pótlás javasolt, az osteoporosiskezelés hatékonyságának fenntartásához.

Gyermekekben

A gyermekeknél a felnőtt lakosság körében mértnél kisebb a D-vitamin-hiány, de így is jelentős. A D-vitamin dózisével kapcsolatban a nemzetközi társaságok új ajánlásokat jelentettek meg, melyekben növelték a korábban javasolt D-vitamin-adagokat úgy, hogy most az ajánlásban alsó és felső határokat is megadták. Továbbra is jelentős különbség figyelhető meg az európai és a tengerentúli társaságok ajánlásainak adagja között. Az egyéni különbségekre figyelemmel levő, a pótlás hatékonyságát ellenőrző empirikus adagolás célszerűbb a protokollok sémáinak merev betartásával szemben.

A 2. táblázat a korábbi hazai ajánlás módosítását tartalmazza, ahol feltüntetésre kerültek az adható D-vitamin-adagok felső határai. 1,5 év alatt az emelt dózis alkalmazását csak a kalciumháztartás ellenőrzése mellett javasoljuk, tekintettel a D-vitamin-metabolizmus ritkán előforduló genetikai hibáira, melyek D-vitamin-adás mellett a korai csecsemőkorban hypercalciuriával és hypercalcaemiával járnak. A nagyobb adagot azokban a rizikócsoportokban célszerű alkalmazni, amelyek ismeretlen D-vitamin-hiánnyal járnak, mint például a fokozottan pigmentált bőr, obesitas, krónikus betegségek, gyakori infekciók, izomgyengeség, egyes gyógyszerek (például antiepileptikumok) szedése.

Igazolt D-vitamin-hiányban a terápiásan adható D-vitamin adagja 1 hónapos kor alatt 1000 NE naponta, egy hónaptól 12 hónapos korig pedig 1000–5000 NE a

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

Korcsoport	Javasolt napi dózis	A biztonságosan bevihető mennyiség egy napra eső felső határa
1,5 év alatt	400–500 NE	1000 NE*
1,5–6 év	400–500 NE	1000 NE
1,5–6 év rizikócsoport**	1000 NE	2000 NE
Gyermekek (6 év felett)	1000 NE	2000 NE
Felnőttek	2000 NE	4000 NE

NE = nemzetközi egység

*1,5 év alatt ennél nagyobb emelt dózis alkalmazását csak a kalciumháztartás ellenőrzése mellett javasoljuk, tekintettel a D-vitamin-metabolizmus ritkán előforduló genetikai hibáira, melyek D-vitamin adása mellett a korai csecsemőkorban hypercalciuriával és hypercalcaemiával járnak

**Rizikócsoport: állapotok, melyek ismeretlen D-vitamin-hiánnyal járnak, mint például a fokozottan pigmentált bőr, obesitas, krónikus betegségek, gyakori infekciók, izomgyengeség, egyes gyógyszerek szedése (például antiepileptikumok)

napi adag. A kezelést 2–4 hétig kell az emelt adaggal folytatni, ezt követően a fenntartó adagot lehet alkalmazni. Az optimális D-vitamin-célérték 75 nmol/l.

Következtetés

A D-vitamin a legősibb szteránvázis hormon előanyaga, amely döntően a szervezetben termelődik, hatása szinte minden szervrendszerben kimutatható. A D-vitaminhiány – főleg a téli hónapokban – rendkívül gyakori Magyarországon. D-vitamin-hiányban nemcsak a csontanyagcsere, de az immunrendszer működése is károsodik, megnőhet bizonyos tumorok kialakulásának kockázata, emellett a női egészségre is előnytelen hatása van. Ezért fontos a Magyarországon javasolt D-vitamin-pótlás módjának és adagjának meghatározása. A kilenc magyarországi orvostársaság képviselői által kidolgozott ajánlás a téli hónapokban, novembertől márciusig, amikor az UV-B sugárzás szintje rendkívül alacsony, napi 2000 NE D₃-vitamin bevitelét javasolja felnőtteknek a megfelelő D-vitamin-ellátottság fenntartásához, a 25OHD-normáltartomány alsó értékének, a 75 nmol/l-os szérumszintnek az eléréséhez. Túlsúlyos egyéneknél és gyermekeknél ettől eltérő adagú pótlás javasolt. A D₃-vitamin-pótlás napi, heti és havi adagolással egyformán hatásos és biztonságos. Súlyos D-vitamin-hiányban telítő adag alkalmazható a D-vitamin-szint minél gyorsabb normalizálása érdekében.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény elkészítésével kapcsolatban nem részesültek anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: Az irányelv megalkotásában mindegyik szerző egyformán részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67: 401–409.
- [2] Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(Suppl 2): V28–V33.
- [3] Need AG, Morris HA, Horowitz M, et al. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58: 882–885.
- [4] Szabó B, Tabák ÁG, Toldy E, et al. 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.* 2017; 35: 83–90.
- [5] Zajkás G, Bíró L, Greiner E, et al. Dietary survey in Hungary, 2003–2004. Micronutrients: vitamins. [Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003–2004. Mikrotápanyagok: vitaminok.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 1593–1600. [Hungarian]
- [6] Eelen G, Verlinden L, van Camp M, et al. The effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the expression of DNA replication genes. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 133–146.
- [7] Priemel M, von Domarus C, Klatter TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 305–312.
- [8] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 33–44.
- [9] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381: 520–530.
- [10] Takács I, Tóth BE, Szekeres L, et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D₃. *Endocrine* 2017; 55: 60–65.
- [11] Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, et al. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health* 1995; 85: 656–659.
- [12] Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. Randomized comparison of the effects of the vitamin D₃ adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J.* 2004; 3: 8.
- [13] Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. 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.* 2017; 38: 2279–2286.
- [14] Amir E, Simmons CE, Freedman OC, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D₃ in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer* 2010; 116: 284–291.
- [15] Seitz S, Koehne T, Ries C, et al. Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporosis Int.* 2013; 24: 641–649.
- [16] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815–1822.
- [17] Reid IR, Bolland MJ. Controversies in medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults. *Med J Aust.* 2019; 211: 468–473.
- [18] Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1917789.
- [19] Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1565–1570.
- [20] Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1072–1080.
- [21] Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183: R133–R147.
- [22] Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003; 170: 5382–5390.
- [23] Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al. Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages *via* cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231–243.
- [24] Jiménez-Sousa MÁ, Martínez I, Medrano LM, et al. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 458.
- [25] Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, et al. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 118.
- [26] Pozzilli P, Manfredini S, Crinò A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005; 37: 680–683.
- [27] Cutolo M, Otsa K, Paolino S, et al. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 446–447.

- [28] Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol*. 2011; 38: 53–59.
- [29] Hassanaliou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, et al. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights* 2017; 9: 1.
- [30] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008; 29: 726–776.
- [31] Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3775–3782.
- [32] Zhou L, Chen B, Sheng L, et al. The effect of vitamin D supplementation on the risk of breast cancer: a trial sequential meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 182: 1–8.
- [33] Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2019; 30: 733–743.
- [34] Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, et al. Vitamin D and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 30: 170–184.
- [35] Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, et al. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8: 9039.
- [36] Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 113–125.
- [37] Huang D, Lei S, Wu Y, et al. Additively protective effects of vitamin D and calcium against colorectal adenoma incidence, malignant transformation and progression: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020; 39: 2525–2538.
- [38] Shahvazi S, Soltani S, Ahmadi SM, et al. The effect of vitamin D supplementation on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res*. 2019; 51: 11–21.
- [39] Stroomberg HV, Vojdeman FJ, Madsen CM, et al. Vitamin D levels and the risk of prostate cancer and prostate cancer mortality. *Acta Oncol*. 2021; 60: 316–322.
- [40] Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, et al. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2450–2455.
- [41] Hughes MM, Katz J, Mullany LC, et al. Seasonality of birth outcomes in rural Sarlahi District, Nepal: a population-based prospective cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 310.
- [42] Iliuta F, Pijoan JL, Lainz L, et al. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). *Hum Fertil (Camb)*. 2020; Aug 14. 1–19. Doi: 10.1080/14647273.2020.1807618. [Epub ahead of print]
- [43] Lee CL, Ng BK, Wu LL, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017; 31(3). Doi: 10.1515/hmbci-2017-0005.
- [44] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3517–3522.
- [45] Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 940–945.
- [46] Jefferson KK, Parikh HI, Garcia EM, et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol*. 2019; 39: 824–836.
- [47] Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005; 135: 279–282.
- [48] Uçar N, Grant WB, Peraita-Costa I, et al. How 25(OH)D levels during pregnancy affect prevalence of autism in children: systematic review. *Nutrients* 2020; 12: 2311.
- [49] Pal L, Zhang HP, Williams J, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocr Metab*. 2016; 101: 3027–3035.
- [50] Menichini D, Forte G, Orrù B, et al. The role of vitamin D in metabolic and reproductive disturbances of polycystic ovary syndrome: a narrative mini-review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020 Dec 7. 1–8. Doi: 10.1024/0300-9831/a000691. [Epub ahead of print]
- [51] Riazi H, Ghazanfarpour M, Taebi M, et al. Effect of vitamin D on the vaginal health of menopausal women: a systematic review. *J Menopausal Med*. 2019; 25: 109–116.
- [52] Giuliatti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 451–462.
- [53] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503.
- [54] Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020; 43: 1650–1658.
- [55] Li X, Liu Y, Zheng Y, et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10: 375.
- [56] Bellan M, Andreoli L, Mele C, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases. *Nutrients* 2020; 12: 789.
- [57] Xu MY, Cao B, Yin J, et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients* 2015; 7: 3813–3827.
- [58] Cardoso MP, Pereira LA. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl ed.)* 2019; 39: 18–28.
- [59] Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, et al. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019; 49: 284–293.
- [60] Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, et al. The role of vitamin D in CKD stages 3 to 4: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72: 834–845.
- [61] Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 50–62.
- [62] Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2016; 31: 706–713. [Erratum: *Nephrol Dial Transpl*. 2021; 36: 566–567.]
- [63] Tangpricha V, Wasse H. Vitamin D therapy in kidney disease: more vitamin D is necessary. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 667–669.
- [64] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76(3 Suppl 1): S1–S107. [Erratum: *Am J Kidney Dis*. 2021; 77: 308.]

(Takács István dr.,
Budapest, Korányi Sándor utca 2/a, 1083
e-mail: takacs.istvan@med.semmelweis-univ.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)