

ILYÉS ISTVÁN DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Debrecen

A D-VITAMIN-ELLÁTOTTSÁG JELENTŐSÉGE KARDIOMETABOLIKUS BETEGSÉGEKBEN – A GYAKORLÓ ORVOS NÉZŐPONTJÁBÓL

A D-VITAMIN KLASSZIKUS SZEREPE A CSONTSZÖVET ZAVARTALAN MINERALIZÁCIÓJÁNAK ÉS INTEGRITÁSÁNAK BIZTOSÍTÁSA. AZ 1- α -HIDROXILÁZ ENZIM ÉS A D-VITAMIN SPECIFIKUS RECEPTORÁNAK (VDR) KIMUTATÁSA A KÜLÖNBÖZŐ SZÖVETEKBE SZÁMOS TOVÁBBI BIOLÓGIAI FUNKCIÓ FELISMERÉSÉHEZ Vezetett. A D-VITAMIN A KÜLÖNBÖZŐ SEJTTÍPUSOKBAN JELENLÉVŐ RECEPTORÁNAK AKTIVÁCIÓJA RÉVÉN SZÁMOS KARDIOVASZKULÁRIS/-METABOLIKUS HATÁS KÖVETKEZIK BE. EZ A CIKK A D-VITAMIN KARDIOMETABOLIKUS BETEGSÉGEKKEL ÖSSZEFÜGGŐ NEM KLASSZIKUS HATÁSAIVAL KAPCSOLATOS LEGUTÓBBI ISMERETEKET FOGLALJA ÖSSZE. BEMUTATJA A D-VITAMIN-HIÁNY KÖVETKEZMÉNYEIT A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGBEN ÉS A SZÍVELÉGTÉLENSÉGBEN, A HIPERTÓNIABAN, TOVÁBBÁ AZ ELHÍZÁSBAN, A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN, A DYSLIPIDAEMIÁKBAN ÉS A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGBEN. ÚGY VÉLI, HOGY A MEGFELELŐ D-VITAMIN-ELLÁTOTTSÁG BIZTOSÍTÁSÁRA A PREVENCIÓ POPULÁCIÓS SZEMLELÉTEŰ ALKALMAZÁSÁRA VAN SZÜKSÉG.

KULCSSZAVAK: D-VITAMIN-ELLÁTOTTSÁG, KRÓNIKUS SZÍVBETEGSÉG, SZÍVELÉGTÉLENSÉG, HIPERTÓNIA, ELHÍZÁS, DIABETES MELLITUS, DYSLIPIDAEMIA, KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG

IMPORTANCE OF VITAMIN D SUPPLY IN CARDIOMETABOLIC DISEASES. THE CLASSICAL FUNCTION OF VITAMIN D INVOLVES MINERAL BALANCE AND SKELETAL MAINTENANCE. WITH THE DISCOVERY OF THE 1- α -HYDROXYLASE ENZYME AND VITAMIN D RECEPTORS (VDR) IN VARIOUS TISSUES, SEVERAL OTHER BIOLOGICAL FUNCTIONS OF VITAMIN D ARE INCREASINGLY RECOGNIZED. VITAMIN D HAS VARIOUS CARDIOVASCULAR/-METABOLIC EFFECTS BY ACTIVATING ITS NUCLEAR RECEPTORS IN DIFFERENT CELL TYPES. IN THIS ARTICLE THE LATEST FINDINGS ON THE NON-CLASSICAL FUNCTIONS OF VITAMIN D RELATED TO VARIOUS CARDIOMETABOLIC DISEASES ARE SUMMARIZED. THE CONSEQUENCES OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CARDIOVASCULAR DISEASE AND HEART FAILURE, HYPERTENSION, AS WELL AS OBESITY, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DYSLIPIDEMIAS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ARE SHORTLY REVIEWED. IT STATES THAT A POPULATION-BASED APPLICATION OF PREVENTION IS NEEDED TO ENSURE ADEQUATE VITAMIN D SUPPLY.

KEYWORDS: VITAMIN-D SUPPLY, CARDIOVASCULAR DISEASE, HEART FAILURE, HYPERTENSION, OBESITY, DIABETES MELLITUS, DYSLIPIDEMIA, CHRONIC KIDNEY DISEASE

BEVEZETÉS

Az utóbbi időszakban a D-vitamin népegészségügyi jelentőségének megítélésében fontos változás következett be annak nyomán, hogy megbizonyosodott: a D-vitamin-hiány nemcsak a csontrendszeri betegségek, hanem számos ún. civilizációs betegség kialakulásában is fontos szerepet játszik. A változás alapját a D-vitamin

életteni hatásainak jobb megismerése jelentette.

A D-VITAMIN KÉPZŐDÉSE ÉS HATÁSAI

Az élettanilag aktív D-vitamin képződésének első lépéseként a 7-dehidrokoleszterinből a bőrben az ultravioleta sugárak (UV-B) hatására keletkezik a D-vitamin (kolekalciferol), amelyből

a májban, majd a vesében bekövetkező hidroxilációt követően jön létre az 1,25(OH)₂D₃ kolekalciferol.

A D-vitamin fő szerepét korábban abban láttuk, hogy a Ca-háztartás és a csontanyagcsere szabályozásában szteroidhormonként vesz részt. Fokozza a bélből a Ca felszívódását, és ezáltal biztosítja a csontállomány megfelelő mineralizációját, és emellett a közvetlen csonthatása révén

Ca-ot mobilizál a csontból és juttat a vérbe. A vesében a D-vitamin fokozza a Ca és a P visszaszívását. A csontrendszeri hatásait a mellékpajzsmirigyek által termelt parathormonnal (PTH) és a pajzsmirigy C-sejtjei által elválasztott kalcitoninnal együtt fejti ki. A PTH az 1,25(OH)₂D képződését fokozó hatása miatt a D-vitamin trop-hormonjának tekinthető (1, 2).

Az utóbbi két évtized kutatásai alapján azonban ismertté vált az is, hogy a D-vitamin specifikus receptora (VDR) nemcsak a bélben, a vesében és a csontban van jelen, hanem a szervezet csaknem minden szervében. Hasonlóan az 1- α -hidroxiláz enzim, amely a májban keletkezett 25(OH) D-t 1,25(OH)₂D-vé alakítja, nemcsak a vesében, hanem számos további sejtfeleségben is kimutatható.

Ez képezi az alapját a D-vitamin autokrin/parakrin működésének, amely révén számos gén működésére befolyásoló hatással bír. Ez a sejt-funkciókat befolyásoló ún. pleiotróp hatás játszik szerepet a D-vitamin csontrendszeren kívüli hatásainak kialakulásában. A D-vitamin az intracelluláris funkciókra oly módon van befolyással, hogy a VDR-hez történt kötődését követően ez a komplex a gének ún. promoterrégiójának D-vitamin-reszponzív elemeihez kapcsolódik, ami aztán géntranszkripcióhoz és fehérjék termeléséhez vezet. A D-vitamin a sejtmembránon és a sejtmagban egyaránt rendelkezik receptorral. A sejtmembránreceptorok gyors hatásúak, és nem a DNS-átíródással vannak kapcsolatban, míg a sejtmag D-vitamin-receptorai lassú hatásúak, és szerepük a génműködés szabályozásában meghatározó.

A D-vitamin a fentiekből adódóan sejtműködést szabályozó hormonnak működik. Ha a D-vitamin-ellátottság nem kielégítő, a pleiotróp hatás elmaradása következtében a D-vitamin-hiány számos betegség kialakulásához járul hozzá (1, 2, 6).

A D-vitamin-hiány csontrendszeri tünetei tehát az 1,25(OH)₂D-nek mint a csontanyagcsere regulációjában részt vevő szteroidhormonnak a nem kielégítő termelődése vagy hatása következtében alakulnak ki, a D-vitamin sejtműködést szabályozó funkciójának zavara pedig krónikus, ún. civilizációs betegségek (tumorok,

1. TÁBLÁZAT: A D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG ÉRTÉKELÉSE A 25(OH)D SZÉRUMSZINTJE ALAPJÁN

A SZÉRUM 25(OH)D ₂ -SZINTJE		D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG
NG/ML	NMOL/ML	
≤20	≤50	D-VITAMIN-HIÁNY
20-30	50-75	ELÉGTELEN ELLÁTOTSÁG
>30	>75	OPTIMÁLIS ELLÁTOTSÁG

infekciók, autoimmun betegségek, kardiometabolikus betegségek) kialakulásához vezet (2, 6). A kardiometabolikus hatások szempontjából a legfontosabb 1,25(OH)D-képzési forrás a perifériás szövetekben folyó 1- α -hidroxiláció.

Jelen munka az utóbbiak közül a krónikus szívbetegség és a szívelégtelenség, a hipertónia, továbbá az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus, a dyslipidaemia és a krónikus vesebetegség vonatkozásában foglalja össze a D-vitamin-ellátottság szerepét.

A D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG MEGÍTÉLÉSE

A D-vitamin-hiány fennállását a gyakorlatban a májban képződő 25(OH) D (kalcidiol) szérumkoncentrációjának mérésével állapítjuk meg, noha a legnagyobb biológiai aktivitással rendelkező D-vitamin-származék a vesében keletkező 1,25(OH)D (kalcitriol). Ennek egyik oka a kalcidiolmolekula stabilitása: a kalcidiol féléletideje a szérumban 15 nap, míg a kalcitriolé csupán 15 óra. A másik ok pedig az, hogy a kalcidiol a humán szérumban a legnagyobb koncentrációban fellelhető D-vitamin-származék. Fontos tényező még az is, hogy D-vitamin-hiányban a kalcitriol szérumszintje nem stabil. Ilyenkor ugyanis csökken a szérum Ca-szintje, ami a PTH-elválasztás fokozódásához vezet. A PTH pedig fokozza az 1- α -hidroxiláció mértékét, ami a kalcitriol emelkedését vonja maga után. Fontos még megemlíteni, hogy a kalcidiol is képes aktiválni a D-vitamin-receptort, de ez csak igen nagy koncentráció esetén következik be. Ennek hátterében az áll, hogy a kalcidiol a D-vitamin-kötő fehérjéhez (DBP-hez) a kalcitriolnál jóval erősebben kötődik (3, 4, 6).

A 25(OH)D mérésének legpontosabb módszere a folyadékromatográfiával kiegészített tandem tömegspektrometria (LC-MS/MS), e drága módszer eredményeivel azonban jól korrelálnak

az immunoassay-k és a protein-binding assay-k eredményei; a gyakorlatban ezért az utóbbiak alkalmazása terjedt el. D-vitamin-hiányállapotról 20 ng/ml, elégtelen ellátottságról pedig 30 ng/ml szérumkalcidiol-szint alatt beszélünk (1. táblázat).

Ha a 25(OH)D szérumszintje a 30 ng/ml koncentrációt nem éri el, az emelkedett PTH-szint hatására a kalcium vizelettel történő ürítése csökken. Az 1,25(OH)D szérumszintjének vizsgálatára csak ritkán van szükség, és – amint láttuk is – a D-vitamin-státusz megítélésére nem is alkalmas eljárás (4).

A 25(OH)D-meghatározás szűrővizsgálat végzésére nem ajánlott. A D-vitamin- (kalcidiol-) szint laboratóriumi vizsgálatát a háziorvos közvetlenül nem kérheti, alkalmazására a szakellátással történő együttműködés keretében van lehetőség (3, 4).

A szervezet D-vitamin-szintjét számos tényező befolyásolja, így a D-vitaminnak a táplálékkal felvett és a bőrben képződő mennyisége, az életkor, a bőr pigmentáltsága, az elhízás fennállása vagy hiánya, továbbá a gyógyszeres kezelés és a genetikai faktorok is.

Az alábbiakban a D-vitamin-hiánnak a fentebb említett betegségekkel való összefüggését foglaljuk össze.

KRÓNIKUS SZÍVBETEGSÉG

A kardiovaszkuláris betegségben szenvedők körében gyakran előforduló D-vitamin-hiány számos kardiovaszkuláris rizikófaktorra és betegségre befolyással bír (8). Szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában (9), és következményesen a hipertónia, a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM), a dyslipidaemia és a koszorúér-betegség kifejlődésében is (10, 11).

A D-vitamin-hiány hozzájárulása a krónikus szívbetegség – mai megnevezéssel a krónikus koronáriszindróma (CCS) – kialakulásához komplex hatások eredője. Igazolták, hogy a

D-vitamin ellátottság-befolyásolja a szívizom kontraktilitását és a Ca beáramlását a szívizomsejtekbe. A D-vitamin aktiválja szívizomsejtek nukleáris receptorait, így a D-vitamin-ellátottság szerepet játszik a sejtciklus szabályozásában, és emellett az extracelluláris mátrix integritásának alakulásában is. A D-vitamin-hiány fennállása elősegíti a balkamra-hipertrófia kialakulását, a szívelégtelenség kifejlődését, amelyet a szívizomsejtekben az atriális natriuretikus peptid (ANP) termelésének a fokozódása jelez (3). A szívelégtelenségben szenvedő betegek prognózisa D-vitamin-hiány fennállása esetén kedvezőlenebb (6). A D-vitamin-hiány az erek endothelsejtjeinek diszfunkcióját okozza, a simaizomsejtek differenciálódását is befolyásolja, és hatással vannak a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) termelődésére is. A D-vitamin-ellátottság összefügg az érlelmeszesedés folyamatával. D-vitamin-hiányos betegek esetében a koszorúér-betegség és a szívinfarktus rizikója egyaránt nagyobbak bizonyult. Ezt egyrészt az érendothelen ható citokinek profiljának, másrészt pedig az endothelialis sejtheadziós molekula-1 képződésnek a megváltozásával magyarázzák (6, 8). Klinikai tanulmányok viszont igazolják, hogy a D-vitamin-szupplementáció alkalmazásával megakadályozható a bal kamra remodellingje, és javulás következik be a szívelégtelenségben szenvedő betegek kardiális státusában (7, 8).

HIPERTÓNIA

A D-vitamin-hiány nemcsak a szívizomsejtek és az endothelsejtek működésére van káros hatással, hanem a vérnyomás alakulására is (6–8). A vérnyomás fő regulátora a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), amelynek kóros aktivációja a hipertónia és a CCS kialakulásának jelentős rizikófaktora (12, 14). A D-vitamin szintje epidemiológiai vizsgálatokban fordítottan arányosnak bizonyult az emelkedett vérnyomás rizikójával (13). Igazolták, hogy a nem kielégítő D-vitamin-ellátottsággal rendelkező hipertóniás páciensek esetében a D-vitamin-hiány rendezése a RAAS-aktivitás és a vérnyomás csökkentését

és az endothelfunkció javulását eredményezi (14, 17).

A D-vitamin-hiány esetén további hipertóniát okozó mechanizmus az arteriális stiffness változása (18). Alacsony 25(OH)D-vel rendelkező egészséges személyekben emelkedett arteriális stiffness-t és vaszkuláris diszfunkciót mutattak ki (19), egy metaanalízis eredménye szerint viszont a D-vitamin-terápia nem eredményez szignifikáns hatást az arteriális stiffnessben és az endothelialis funkcióban (20).

A hipertóniás páciensek D-vitamin-pótlásával foglalkozó randomizált kontrollált tanulmányokban és metaanalízisekben változatos eredmények születtek (15, 16). Számos kísérletes és epidemiológiai vizsgálat eredményei a D-vitamin lehetséges szerepe mellett szóltak a vérnyomás kontrollálásában (9, 21–23). A különbségek a páciensek alapjellemzőinek heterogenitásából, a vizsgálatok esetszámainak különbözőségéből, a követési periódusok eltérő időtartamából és az alkalmazott D-vitamin-készítmények eltérő dózisaiból adódhattak (9, 15). Az eddigi randomizált, kontrollált tanulmányok és a metaanalízisek eredményei nem támogatják a D-vitaminnak és analógjainak alkalmazását sem az egyes páciensek hipertóniájának kezelésében, sem pedig a hipertónia populációs szintű csökkentésére irányuló intervenciókban (9). Mindezek miatt további randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségesek a D-vitamin vérnyomást csökkentő hatásának megerősítésére, és az alkalmazása optimális jellemzőinek meghatározására.

ELHÍZÁS

A zsírszövet mennyisége és a szervezet D-vitamin-ellátottsága között is összefüggés észlelhető. Az elhízottak esetében gyakran a 25(OH)D-szint csökkenése mutatható ki (24–26). Ennek hátterében azonban nem csupán a nem kielégítő D-vitamin-ellátottság állhat. Igazolták, hogy a zsírtömeg fokozódása esetén a zsírban oldódó D-vitamin a zsírszövetben felhalmozódik, mintegy szekvesztrálódik (27), ami miatt csökken a biológiailag hozzáférhető D-vitamin mennyisége (3, 10). A szekvesztráció mellett az elhízottak

csökkent D-vitamin-szintjének hátterében az elhízással összefüggő volumennövekedés, a következményes dilúció és a hepatikus 25-hidroxiáció csökkenése is szerepet játszhat, utóbbi különösen a nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) kialakulása esetén (26). Minthogy a D-vitamin-hiány döntően a centrális elhízás következménye, a 25(OH)D-szint az elhízással összefüggő anyagcsere-állapot biomarkerének is tekinthető. E metabolikus státusznak az összetevői pedig a kardiovaszkuláris betegség, a hipertónia, a dyslipidaemia és a 2TDM (26). Elhízásban a kialakuló D-vitamin-hiány következtében a zsírsejtek funkciói is károsodnak, a zsírsejtek hipertrófiája következik be, és változik az adipokinek termelésének profilja is. A makrofágok ehhez társuló átalakulása és migrációja következtében zsírszövetgyulladás alakul ki, ami citokinek termelődéséhez és az inzulinrezisztencia kifejlődéséhez vezet (25).

Ha viszont elhízott személyek megfelelő D-vitamin-pótlásban részesülnek, a D-vitamin mennyiségének növelése a zsírszövet csökkenését eredményezi (28), és emellett a zsírszöveti gyulladás és következményeinek javulása is bekövetkezik (29). Fontos továbbá, hogy a D-vitamin-pótlás az inzulinérzékenység csökkenését okozza (30). A fentiekből adódóan az elhízott egyének nagyobb D-vitamin-szükséglete elfogadottnak tekinthető, és szakmai konszenzus van abban, hogy az elhízottak D-vitamin-hiányát kezelni szükséges. A kezelésre vonatkozó ajánlások azonban még nem egyértelműek. Az Amerikai Orvosi Intézet (IOM) és az Endokrin Társaság egybehangzóan a túlsúlyos és elhízott személyeknek napi 3000-5000 NE D-vitamin hosszú távú adását javasolja az adekvát D-vitamin-szükséglet biztosítására (25). Hazai szakmai irányelv a felnőtt korú elhízottak számára a normális testtömegű páciensek esetében ajánlott dózist kétszeresét javasolja (3). Mindezek alapján az elhízott és az érlelmeszesedés kockázatának kitétt személyek esetében, szívbetegekben, szívelégtelenségben és az elhízással összefüggő hipertóniában a megfelelő D-vitamin-ellátottság biztosítása feltétlenül indokolt.

A SZÉNHYDRÁT- ANYAGCSERE ZAVARA

Már a hazai első D-vitamin-konferencia megállapította, hogy D-vitamin-hiány felnőttekben növeli a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) kialakulásának kockázatát (3). Elfogadott, hogy a 2TDM kifejlődésében az inzulinrezisztencia játszik meghatározó szerepet. Az elhízással összefüggő inzulinrezisztenciát kezdetben az inzulinelválasztás növekedése kompenzálja, majd a kompenzáció elégtelenné válásával az inzulinelválasztás is csökken, és kialakul a diabetes. D-vitamin-ellátottság és az inzulinrezisztencia összefüggése súlyos egyénekben kifejezettebb, mint normál súlyúakban, és ez amellett szól, hogy az elhízás az inzulinrezisztenciának erősebb meghatározója, mint a D-vitamin-hiány (6, 8).

Obszervációs tanulmányok eredményei szerint az alacsony 25(OH) D-szint növeli a hyperglykaemia rizikóját diabeteses és nem diabeteses egyénekben, minthogy a D-vitaminhiány fokozza az inzulinrezisztenciát (31, 32).

Több klinikai tanulmány és metaanalízis eredményei szerint diabetesben a 25(OH)D szignifikánsan javítja a glikémiás kontrollt és az anyagcsere-paramétereket (33, 34). Emellett a D-vitamin-pótlás diabetesben javította az alacsony fokozatú krónikus gyulladást is, csökkentve a CRP- és a TNF- α -szintet (35).

További randomizált vizsgálatok adatainak áttekintése és metaanalízise azonban nem tudta igazolni a D-vitamin kedvező hatását a β -sejt-funkcióra, az inzulinérzékenységre és a glikémiás paraméterek alakulására prediabetesben és diétával kezelt diabetesben (36–38). Kiemelendő 35 randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise, amely 43 407 páciens adatait dolgozta fel. Nem találtak bizonyítékot arra, hogy a D-vitamin-pótlás megelőzi a diabetes kialakulását, vagy prediabetes, illetve diabetes fennállásakor csökkenti az inzulinrezisztenciát vagy a hyperglykaemiát. A D-vitamin dózisa az esetek több mint kétharmadában meghaladta 2000 NE-et, a kezelési időtartam 12 hónap, illetve ritkán kevesebb volt, ennek ellenére a 25(OH)D-szint

számos esetben meghaladta a 30 ng/ml értéket (39).

A Women's Health Initiative- (WHI) tanulmányban közel 33 600 posztmenopauzális nőt két csoportra osztottak, az egyik Ca-ot és D-vitamint kapott, a másik placebót. A Ca- és D-vitamin-terápia (1 g, illetve 400 NE/nap) primer prevenció előnyét a diabetes kialakulására vonatkozóan a placebo-csoporthoz viszonyítva a 7 éves követés során nem sikerült kimutatni (40). Mindazonáltal a D-vitamin-pótlásban részesültek emelkedett éhomi vércukorral (IFG) rendelkező alcsoportjában az inzulinrezisztencia progressziója mérsékeltebb volt, mint a normális glükóztoleranciával rendelkezők alcsoportjában.

Legutóbb a D-vitamin-szint és a prediabetes kialakulását, illetve diabetes alakulását tanulmányozták. Huszonkét tanulmány eredményeinek metaanalízise során a D-vitamin és a prediabetes közötti összefüggést vizsgálták. A metaanalízis megerősítette, hogy az alacsony D-vitamin-szint növeli a prediabetes rizikóját. A D-vitamin-kiegészítés pedig javította a csökkent glükóztoleranciát, de nem eredményezte a HOMA-IR kalkulálásával az inzulinérzékenység fokozódását prediabetesben (41).

Egy multicentrikus vizsgálatban a D-vitamin hatását vizsgálták a prediabetes-diabetes átalakulásra. Összesen 2423 személyt vontak be; esetükben prediabetes fennállása volt megállapítható az éhomi vagy az orális glükóztolerancia-teszt 2 órás vércukor-koncentrációja vagy pedig a HbA_{1c} értéke alapján. A kezelt csoportba soroltak napi 4000 NE D-vitamint adtak, a 25(OH) D-szintjükétől függetlenül. A kontrollcsoportba tartozó 212 személy pedig placebót kapott. A két csoportban a diabetes megjelenését és a 25(OH) D-szint alakulását vizsgálták. A kiindulási átlagos 25(OH)D-koncentráció 24 hónap alatt a kezelt csoportban közel a duplájára emelkedett, a placebo-csoportban viszont lényegében változatlanul maradt. A 2,5 éves követési medián után a kezelt csoportban a diabeteses betegek száma 293, a placebo-csoportban pedig 323 volt. A D-vitamin-kiegészítés az új diabetesesetek számát szignifikánsan nem csökkentette (42). Ezzel egybehangzó

az Amerikai Endokrin Társaság egy korábbi állásfoglalása, amely szerint nincs meggyőző bizonyíték a diabeteses páciensek D-vitamin-kezelésének indokoltságára (43).

Bár az obszervációs, intervenció és a prospektív tanulmányok eredményei nem egyértelműen egybehangzóak, a D-vitamin-ellátottság és az inzulinrezisztencia, valamint a következményes prediabetes és a diabetes összefüggése általánosan elfogadott. Minthogy a 2TDM a nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó állapotok körébe tartozik, a kardiometabolikus prevenció szempontjából nagy fontosságú az a törekvés, hogy a 2TDM-ben szenvedő betegek D-vitamin-ellátottsága megfelelő legyen (5).

DYSLIPIDAEMIA

A D-vitamin-hiány a kardiovaszkuláris betegség egy további rizikófaktorjének, a dyslipidaemiának a kialakulásához is hozzájárul, amit az emelkedett Tg-, T-C- és LDL-C-szint, valamint a HDL-C csökkent koncentrációja, továbbá az ún. small dense LDL partikulák jelenléte jellemez. Az aterogén dyslipidaemia ezen jellemzői mellett a nem megfelelő D-vitamin-ellátottság esetén a non-HDL-C paraméter, valamint a plazma ún. aterogén indexének (AIP) – amely a Tg- és HDL-szintek viszonyát jelzi – magas értékei is kimutathatók (44–46). Ezek az eltérések az elhízott és normális testsúlyú gyermekek és felnőttek körében egyaránt észlelhetők.

A lipideltérések kialakulásának mechanizmusa komplex, és az alábbiakban foglalható össze.

A D-vitamin-hiány esetében kialakuló magas PTH-szint növeli a lipogenezist, a lipolízis viszont csökken, ami a Tg-szint emelkedéséhez vezet. Fokozódik a csontturnover is, a csontokból Ca szabadul fel, és a megnövekedett Ca-koncentráció pedig emeli a koleszterin szintjét.

A D-vitamin-hatás viszont csökkenti a májban a Tg-szintézist és a szekréciót, és növeli a nagyon alacsony denzitású lipoprotein (VLDL-C) receptorának az expresszióját. A magas D-vitamin-szint a Tg- és a VLDL-C-koncentráció csökkenését és a HDL-C-szint növekedését indukálja.

A D-vitamin növeli a bélből a Ca felszívódását, a Ca-koncentráció

emelkedése a koleszterin epesavakká történő átalakulását okozza a májban, ami hozzájárul a koleszterinszint csökkenéséhez.

A fenti tanulmányok feltárták a D-vitamin-szint összefüggését a lipid-eltérésekkel, bemutatták a megfelelő D-vitamin-ellátottság kedvező hatását a szérumlipidprofil alakulására, továbbá bizonyították, hogy a D-vitamin-hiány fennállása esetén észlelt lipid-eltérések az aterogén dyslipidaemia jellemzőinek felelnek meg (44–46). Ez a típusú dyslipidaemia pedig az ateroszklerózis kialakulása komoly rizikófaktornak tekinthető (47). További keresztmetszeti vizsgálatokban nem sikerült a D-vitamin-szupplementáció kedvező hatását bizonyítani (48, 49). A már hivatkozott Women's Health Initiative-vizsgálatban viszont napi 400 NE D-vitamin és 1000 mg kalcium adása mellett a placebóval összevetve az LDL-C-koncentráció szignifikáns csökkenése következett be. A magasabb 25(OH)D-szint az emelkedett HDL-C-koncentrációval és a csökkent Tg-koncentrációkkal is szignifikáns korrelációt mutatott (40). Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban viszont 151 D-vitamin-hiányos páciens D-vitamin-kezelése nem volt hatással a lipoprotein-profilra (50), egy metaanalízis pedig nem tudta kimutatni a lipoprotein-értékek kedvező változását a D-vitamin-kezelés hatására (51).

A fentiekből megállapítható, hogy a részben ellentmondó vizsgálati eredmények ellenére a megfelelő D-vitamin-ellátottság biztosítása hozzájárulhat a dyslipidaemia okozta kardiometabolikus rizikó csökkentéséhez.

KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG

A krónikus vesebetegség (KVB) a felnőtt lakosság jelentős hányadát, 10-14%-át érintő progresszív betegség. Napjainkban a KVB leggyakoribb oka a diabétesz és a hipertónia okozta, ateroszklerotikus eredetű vesekárosodás. A KVB azután az ateroszklerózis folyamatának felgyorsítása révén fokozza a kardiometabolikus kockázatot; emiatt a középsúlyos KVB már maga is nagy kardiometabolikus kockázati állapotot jelent (52). A szérum kreatininszintjének meghatározásakor a GFR-érték kalkulálása, továbbá az

albuminuria és a proteinuria vizsgálathatóságának jobb hozzáférhetősége növelték az alapelátás szerepét a KVB felismerésében és a nem primer formáinak gondozásában.

A KVB kialakulása a glomerulusok működésének károsodása miatt az 1,25(OH)₂D képződésének károsodásához vezet. Ennek következtében a PTH-koncentráció és a P-szint emelkedése következik be. A veseállomány károsodása mellett az 1,25(OH)₂D-képződés csökkenésében a fibroblast növekedési faktor-23 (FGF23) fokozott aktivitása is szerepet játszik. Az emelkedett FGF23 hatás fokozza a balkamra-hipertrófiát, növeli a RAAS-aktivitást és a gyulladást. A nem megfelelő D-vitamin-ellátottság a KVB-ben szenvedők esetében az anyagcserezavart tovább súlyosbítja, és ezáltal fokozza a kardiometabolikus kockázatot is (2, 3). A D-vitamin-hiányos KVB-ben szenvedő betegek esetében a vesefunkció kifejezett romlása és az emelkedett PTH-szint miatt a kalcitriolkezelés logikus gyógyszerválasztást jelent. Megfigyelték azonban, hogy az 1,25(OH)₂D-készítménnyel kezelt állapotának rosszabbodása is bekövetkezhet. Ennek a jelenségnek a hátterében a fokozott FGF23-aktivitás állhat, továbbá hogy a kalcitriolkezelés alatt az 1,25(OH)₂D-szint emelkedése a feed-back reguláció révén csökkenti a 25(OH)D-szintet. Ez az észlelés mellett szól, hogy az 1,25(OH)₂D-terápia mellett szükséges a 25(OH)D-készítménnyel történő kezelés folytatása is (1, 2, 6).

Annak ismeretében, hogy a KVB esetében a D-vitamin-hiány fokozott kockázattal számolhatunk, a betegség igazolódásakor, még a kezelés megkezdése előtt a 25(OH)D-szint mérését feltétlenül szükséges elvégezni. A D-vitamin pótlását pedig körültekintően kell megszervezni úgy, hogy a vesefunkció romlása miatt kalcitriolkezelést végzünk, emellett azonban a 25(OH)D-készítménnyel történő kezelést is folytatjuk a kívánatos szint eléréséig (1, 2, 6).

A D-VITAMIN-HIÁNY TOVÁBBI KÖVETKEZMÉNYEI

A D-vitamin-hiány további következményei, beleértve a csontrendszeri

következményeket is, nem képezik a jelen munka tárgyát, ezért itt csupán felsoroljuk a nem kielégítő D-vitamin-ellátottság további következményeit.

A D-vitamin pleiotróp hatásainak csökkenése szerepet játszik a veleszületett és a szerzett immunitás zavarainak és az autoimmun betegségeknek (pl. az 1-es típusú diabetes mellitusnak és az autoimmun neurológiai betegségeknek) a kifejlődésében, továbbá a daganatos betegségek (emlőrák, prosztatarák, kolorektális rák) kialakulásában (4, 6).

A D-VITAMIN-HIÁNY MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSE FELNŐTTKORBAN

A nem kielégítő D-vitamin-ellátottság gyakori állapot (1, 2), és összefüggése az ún. civilizációs betegségek kialakulásával elfogadottnak tekinthető. A széles körű kísérleti, keresztmetszeti és randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei szólnak amellett, hogy a D-vitamin-hiány szerepet játszik/játszhat a kardiometabolikus rizikóállapotoknak és magának a kardiometabolikus betegségnek a kialakulásában, noha e kapcsolat okozati összefüggései még nem teljesen feltártak (7, 8). A D-vitamin-ellátottság javítása ebből adódóan a preventív medicina fontos feladata.

Egészséges személyek esetében a D-vitamin-hiány megelőzése az alkalmankénti napozás, a D-vitaminban gazdag táplálkozás és/vagy a D-vitamin-pótlás kombinációjával is elérhető.

Az eddigi klinikai bizonyítékok alapján a lakosság rutinszerűe a D-vitamin-szint vizsgálatával nem indokolt. A 25(OH)D mérése akkor szükséges, ha a D-vitamin csökkent képződésére, felvételére vagy aktivációjára utaló rizikótényezők észlelhetők, függetlenül a kardiometabolikus rizikótényezők jelenlététől. Ilyenkor a 25(OH)D mérése a diagnózis megállapítását szolgálja (ritkább esetekben szükség lehet az 1,25(OH)₂D meghatározására is), továbbá segítséget nyújt a terápia követésében és a betegségek lefolyásának megítélésében (7).

Bizonyítottan tekinthető, hogy a nem kielégítő D-vitamin-ellátottságnak kockázatonövelő szerepe van a különböző betegségek kialakulásában (2),

és a fentiekben ismertetett eredmények pedig arra utalnak, hogy ez a megállapítás a kardiometabolikus állapotok kialakulására is vonatkozatható. A nem kielégítő D-vitamin-ellátottság a D-vitamin pleiotróp hatásának csökkenését eredményezi, és ezek széles köre pedig az ellátottság normalizálását indokolja. Ezért a felnőtt lakosság körében populációs szemléletű D-vitamin-profilaxis alkalmazása indokolt (2).

A D-vitamin-hiány megelőzésére a D-vitamin szerepéről rendezett harmadik hazai konszenzuskonferencia a kellő UV-B sugárzásban nem részesülők számára egész évben, a felnőttek további hányadának pedig október végétől márciusig ajánlja a D-vitamin-készítmények szedését. Az egy napra javasolt dózis felnőttek számára (beleértve a várandós nőket is) 1500-2000 NE; a biztonságosan bevihető mennyiség egy napra

eső felső határa pedig 4000 NE. A D₃-vitamin-készítménnyel folytatott populációs profilaxis során a 25(OH)D mérés nem indokolt (4), szemben a D-vitamin-anyagcsere zavarát okozó betegségekkel (lásd előbb is). Végezetül hangsúlyozni szükséges, hogy a felnőtt populáció D-vitamin-ellátottságának javításában az alapelátásban és a szakellátásban dolgozó gyakorló orvosoknak kiemelt szerepük van.

IRODALOM

- Szabó A. A D-vitamin-hiány jelentősége, gyakorisága és kezelése. *Hypertonia és Nephrologia* 2011; 15(1): 21–28.
- Szabó A. A D-vitamin-hiány csontrendszeri és csontrendszeren kívüli következményei. *Orvosi Hetilap* 2011; 152(33): 1312–1319.
- Takács I, Benkő I, Toldy E et al. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orvosi Hetilap* 2012; 153 (szuppl.): 5–26.
- Takács I, Bittner N, Bakos B et al. Harmadik magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orvostovábbképző Szemle* 2016; 13 (osteológiai különszám): 13–16.
- Tanczer T, Tabák Gy Á, Takács I. D-vitamin és diabétesz. *Metabolizmus* 2013; 11(3): 199–203.
- Umar M, Sastry KS, Chouchave AI. Role of Vitamin D, Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 2018; 1618. doi: 10.3390/ijms19051618.
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: –100. doi: <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4>
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M et al. Vitamin D-deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clinical Hypertension* 2018; 24: 9 (1–9).
- Rammos G, Tseke P, Ziacka S et al. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40: 419–26.
- Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 963–8.
- Weyland PG, Grant WB, Howie-Esquivel J. Does sufficient evidence exist to support a causal association between vitamin D status and cardiovascular disease risk? An assessment using Hill's criteria for causality. *Nutrients.* 2014; 6: 3403–30.
- Jeong HY, Park KM, Lee MJ. Vitamin D and Hypertension. 2017; 15: 1–11.
- Legartha TC, Grimm D, Wehland M et al. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 455. doi:10.3390/ijms19020455
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 229–238.
- Scragg R, Sowers F, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey *AJH* 2007; 20: 713–719.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.
- Carrara D, Bruno RM, Bacca ER et al. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D. *J. Hypertens* 2016; 34: 2199–2205.
- Kuloğlu O, Gür M, Şeker T et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with arterial stiffness, left ventricle hypertrophy, and inflammation in newly diagnosed hypertension. *J Invest Med.* 2013; 61: 989–94.
- Patel RS, Al Mheid I, Morris AA et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 2011; 218: 90–5.
- Rodríguez AJ, Scott D, Srikanth V et al. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 645–57.
- Pilz S, Gaksch M, Kienreich K et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65: 1195–1201.
- Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: The DAYLIGHT trial. *Circulation* 2015; 131: 254–2.
- Beveridge LA, Struthers AD, Khan F et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 745–754.
- Lukaszuk JM, Luebbbers PM. 25(OH)D status in obese women. *Obesity Science & Practice* published by John Wiley & Sons Ltd, World Obesity and The Obesity Society. 2016 doi: 10.1002/osp4.85
- Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 103. doi: 10.3389/fendo.2019.00103
- Vranic L, Mikolašević I, Milic S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* 2019; 55: 541. doi:10.3390/medicina55090541
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 690–693.
- Leblanc ES, Rizzo JH, Pedula KL et al. Associations Between 25-Hydroxyvitamin D and Weight Gain in Elderly Women. *J. Women's Health* 2012; 21: 1066–1073.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 754–759.
- von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomised, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 549–555.
- Szymczak-Pajor I, Slivinska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients* 2019; 11794. doi: 10.3390/nu11040794.
- Rafiq Z, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2018; 10: 59.
- Wu C, Qiu S, Zhu X et al. Vitamin D supplementation and glycaemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017; 73: 67–76.
- Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M et al. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 3097–3110.
- Mousa A, Naderpoor N, Teede H et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 2018; 76: 380–394.
- Wagner H, Alvarsson M, Mannheimer B et al. No Effect of High-Dose Vitamin D Treatment on β -Cell Function, Insulin Sensitivity, or Glucose Homeostasis in Subjects with Abnormal Glucose Tolerance: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 345–352.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.