

# A D-vitamin és kalcium hatásai idős korban



Balogh Ádám dr.<sup>1</sup>, Bhattoa Harjit Pal dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen (igazgató: Póka Róbert dr.), <sup>2</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen (igazgató: Kappelmayer János dr.)

**Célkitűzés:** Munkánkban a D-vitamin és kalcium szerepét elemezzük idős nők és férfiak csont-izomrendszeri egészségének fenntartásában.

**Anyag és módszer:** A D-vitamin és a kalcium-anyagcsere és a csonttrikulás, osteomalacia, a csonttörések, elesések és a táplálkozás klinikai és népegészségügyi összefüggéseit a Pubmed-Medline adatbázisból egyedi közlemények, rendszeres elemzések és szakmai irányelvek felhasználásával vizsgáltuk. Kerestük a D-vitamin normál (elérni kívánt) vérszintjeit és a hiány kritériumait. A téma bőséges irodalmából válogattuk a teljesség igénye nélkül.

**Eredmények:** D-vitaminból 50 nmol/l 25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-vérszint, mint célérték esetén 50 évnél idősebb, közösségben élő nőknek és férfiaknak – osteoporosis megléte és hiánya esetén is napi 800-1000 NE bevitele ajánlott, főleg pótlás (szupplementum) formájában, hangsúlyval a tél-tavaszi évszakban. Magasabb – 75 nmol/l koncentráció, mint célérték esetén több, 1500-2000 NE napi adag kell. Súlyos D-hypovitaminosis, osteomalacia esetén jóval magasabb adagok szükségesek szakellátás ellenőrzése alatt. Kalciumból 800-1000 mg/nap bevitelét javasoljuk, lehetőleg táplálékkal (pl. tejtermékek). Ha pótlás szükséges, úgy a kalcium-citrát ajánlható.

**Következtetések:** A skeletális kedvező hatások csak a D-vitamin és kalcium együttes adásától várható. E mellett a változatos, zöldségfélét és gyümölcsöt, elegendő kalóriát és 1 g/tskg fehérjét biztosító étrendet kell biztosítani. A csont egészsége érdekében fizikai aktivitás és mértékletes napozás is szükséges.

*Kulcsszavak: D-vitamin és kalciumhiány-állapotok, pótlás, osteoporosis kezelése, kistraumas csonttörések kockázata*

## Effects of vitamin D and calcium in old age

**Aims:** In this review an overview is presented on the role of vitamin D and calcium in the maintenance of musculoskeletal health of the aging population.

**Patients and methods:** We summarize the findings in literature on the role of vitamin D and calcium metabolism in osteoporosis, osteomalacia, non-traumatic fractures and falls. Effort was made to delineate the criteria for sufficient and insufficient vitamin D levels.

**Results:** In order to achieve target 25 hydroxyvitamin D of 50 nmol/l in community dwelling men and women – with or without prevalent osteoporosis – a daily supplementation of 800–1000 IU vitamin D is needed, particularly in winter and spring. A daily intake of 1500–2000 IU is recommended to achieve target levels of 75 nmol/l. In severe hypovitaminosis D and osteomalacia a higher dose may be necessary under medical supervision. For calcium, a daily dietary intake of 800-1000 mg/day is recommended e.g., in the form of dairy products. If supplementation is necessary, calcium citrate is the preferred form.

**Conclusions:** Beneficial skeletal effects can be achieved only with tandem supplementation of vitamin D and calcium. Furthermore, a diet balanced with ample fruits and vegetables, sufficient calorie intake and 1 g/kg body weight protein intake on a regular basis is most desired. To maintain skeletal health, physical exercise and appropriate solar exposition is necessary.

*Keywords: vitamin D and calcium deficiency, replacement methods, osteoporosis treatment, risk of low-trauma fractures*

## Rövidítések

BMD: Bone Mineral Density (csontsűrűség); 95% CI: 95%-os konfidencia-intervallum; CPB: Competitive Protein Binding assay; DBP: D Binding Protein (D-vitamin kötőfehérje); HPLC: High Pressure Liquid Chromatography; IOF: International Osteoporosis Foundation; IOM: Institute of Medicine; MS: Mass Spectrograph; NICE: National Institute of Health and Care Excellence (UK); PTH: Parathyroid Hormone; RCT: Randomized Controlled Trial; RDA: Recommended Daily Allowance; RIA: Radioimmunoassay; VDR: Vitamin D Receptor

## Levelezési cím:

Dr. Balogh Ádám, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: balogha@med.unideb.hu

## Bevezető

A D-vitamin és kalcium szerepének vizsgálata az emberi szervezet élettani és kóros működésében régi, de ma is időszzerű kutatási téma világszerte. A D-vitamin bioszintézisét és felhasználását több részletében feltárták. A szterán vázú, zsírolékony, hőálló D-vitamin két formában található a természetben: a D<sub>2</sub>-vitamin növényi eredetű, a D<sub>3</sub>-vitamin emberben a bőrben képződik. Európában a D<sub>3</sub>-vitamin alkalmazása terjedt el.

A D-vitamin emberi élettani hatásai közül kiemelten vizsgálták a vázrendszert, valamint a kalcium felszívódását és anyagcseréjét befolyásoló hatásait. A vázrendszeri hatások, különösen a csontok folytonos átépülése során a mineralizáció elsegítése a D-vitamin és a kalcium együttes hatására jönnek létre. A törési kockázat csökkentése ilyen együttműködés eredménye. Régóta tudjuk, hogy a kalcium sokirányú biológiai hatást fejt ki az emberi szervezetben. Hiányos, vagy túlzott felvétele a táplálékkal a vázrendszer szerkezeti és működési zavarát okozza és más szervrendszerek működésére is káros hatású. Munkánkban hangsúlyt helyeztünk a posztmenopauzális nőket érintő kérdések tárgyalására. Idősödő férfiak szervezetében is sok hasonló jelenséget figyeltek meg – az öregedésnek vannak mindkét nemben közös eseményei. Munkánkban külön tárgyaljuk a D-vitamin és a kalcium élettani hatásait és hiányuk következményeit, azonban – pl. a vázrendszeri hatások tekintetében – ez a szétválasztás nem mindig valósítható meg. Foglalkozunk még a D-vitamin és a kalcium terápiás, vagy megelőző alkalmazásának (javallatok, adagolás, mellékhatások) kérdésével a klinikai gyakorlatban.

## D vitamin

### D-vitamin-források

A D<sub>3</sub>-vitamin természetes táplálékforrásokban található (olajos halak, pl. lazac húsa, tőkehal, tojás, erjesztett tejtermékek, zöldségek, olajos magvak). A D<sub>3</sub> provitamin a 7-dehidrokoleszterolból képződik ultraibolya B (UVB 290-315 nm hullámhossz) sugárzás hatására, majd ez a bőrszövetben izomerizációval alakul át D<sub>3</sub>-vitaminná. Táplálékkal felvett mennyisége hazai felmérések szerint legfeljebb napi 100-200 NE, bőrben ennek 10-50-szerese is képződhet, az exponált bőrfelület nagyságától, a napsugár UVB-tartalmától (évszak, földrajzi szélességi fok) [1], az időtartamtól, fényvédők használatától, a bőrszíntől, és a D-vitamin-anyagcsere egyedi genetikai tényezőitől függően. Világos, szeplős bőrűekben több képződik, ugyanakkor fokozott a bőrkárosodás, bőrrák kialakulásának veszélye. Ez gyakran a kívánatos mértékű napsugár-expozíció kerülését is okozza. Az életkor nem hat jelentősen a D-vitamin-ellátottságra, mérsékelt égövön a 25(OH)<sub>2</sub>D-szintek évszaki változása jelentősebb, mint az életkor okozta csökkenés [1]. Ez a tény aláhúzza a D-vitamin-igény szezonális változását.

Hazánkban a solaris UVB-sugárzás mértéke november és március között nem elegendő a bőrben történő szintézishez [2, 3]. Mivel a napi D-vitamin-szükségletet táplálékunk legfeljebb 20%-ban fedezi, a téli-korlatvaszi időszakban

szükséges lehet a pótlás. A pótlást világszerte táplálék-kiegészítő tabletták, olajos oldat formájában, vagy a tej, vaj, margarin, gyümölcslevek D-vitaminnal való kiegészítésével (fortifikáció) végzik.

A D-vitamin számos tulajdonsága, több hatása a hormonokra jellemző, ezért nevezik D-hormonnak is. Előanyagból képződik, kötőfehérje szabályozza a szabad frakció hányadát, keletkezését és hatásait feed-back rendszerek befolyásolják, egy nukleáris receptor (VDR) közvetíti fő hatásait, számos génfunkciót befolyásol (genomikus hatások), de nem genomikus hatásai is vannak. Számos metabolitja közül kettő kiemelkedő jelentőségű. A D-vitamin a májban történő hidroxiláció után 25(OH)<sub>2</sub>D-vitaminná alakul ennek biológiai aktivitása a vázrendszert kevésbé érinti, azonban vérszintje a klinikai gyakorlatban a szervezet D-vitamin-ellátottságának mértékéül szolgál. A vesében történő újabb hidroxiláció eredménye a biológiai aktivitásért felelős 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin (kalcitriol). Az aktív D-vitamint a bőr kapillárisaiból kötőfehérje (DBP) transzportálja a véráramba, ahol kötésben kering több mint 99%-a. Ebben a folyamatban a PTH támogatón, a foszfát pedig fékezően vesz részt [4].

### D-vitamin-hatások

A kalcitriol számos biológiai hatásának közvetítésében kulcsfontosságú D-vitamin-receptor (VDR) számos szervben jelen van, így a csontokban, izomban, pancreasban, az immunrendszer sejtjeiben. A D-vitamin-hatások a váz-izom rendszerben endokrin jellegűek és bonyolult hálózat részeként érvényesülnek [5]. Munkánkban ezek közül az időskori, részben D-vitamin-hiány következtében létrejött kóros állapotok klinikai és epidemiológiai jellemzőivel foglalkozunk (osteoporosis, osteomalacia, sarcopenia) a teljesség igénye nélkül. A nagyszámú egyéb D-vitamin-hatást csak jelzésszerűen, biológiai összefüggések kapcsán szerepeltetjük.

Az ásványianyagcsere-hatásokért főként a genomikus hatásmód felelős, amely jellemzően a D-vitamin-receptor közvetítésével jön létre. A VDR funkcióját befolyásoló tényezők közül kiemelkedik a VDR polimorfizmusa [6]. A szérumban 25(OH)<sub>2</sub>D-szintek meghatározásában jelentős szerepe van a VDR molekuláris genetikai kölcsönhatásainak a D-vitamin kötőfehérje és a kalciumérzékelő receptor génjeivel [7].

Az aktív D-vitamin a bélben lévő receptorához kötődve stimulálja a kalcium és foszfát felszívódását a bélből. Csonthatásait teljesen nem ismerjük. Endokrin funkcióját stimulálja az osteoblastok osteocalcin és alkalikus foszfatáz termelését [4]. A mineralizációra kifejtett hatása közvetett, a kalcium- és foszfátforrás biztosítása útján.

### A D-vitamin-hiány diagnózisa

A 25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin laboratóriumi meghatározásának lehetősége előtt a hiányállapotot klinikai jelek alapján diagnosztizálták. A mai laboratóriumi módszerek, mint a competitive protein binding assay (CPB) és radioimmunoassay (RIA) pontossága, reprodukálhatósága több technikai tényezőtől függ. Ideális módszer a HPLC-tömegspektrográfias (MS) meghatározás lenne, ez azonban a gyakorlatban nem vált általánossá.

A D-vitamin-ellátottság több fokozatát különböztetik meg: D-vitamin-hiány (deficit), elégtelenség (insufficiencia), normális tartomány, magas, kórosan magas vérszint.

Az ellátottságot tükröző  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vérszintek számszerű értékei, a pótló beavatkozást is indokoló határok tekintetében a nemzetközi irodalomban két, egymással vitában álló csoport alakult ki.

Az ellátottság meghatározásában referenciaként a D-vitamin parathormont (PTH) minimális szintre visszaszorító (szupprimáló) koncentrációja logikusnak látszik, és sokan ezt tekintik mércének. Ellenzői szerint a D-vitamin és PTH-szintek kapcsolatára experimentális és klinikai vizsgálatokban jelentősen eltérő eredmények születtek, emiatt alkalmatlannak tartják a parathormon vérszinteket a D-vitamin-ellátottság meghatározására. Pl. az alacsony D-vitamin-szint a vizsgált személyek alig felében okozott PTH-emelkedést [8]. Másik megközelítés a populációs mintákban történő normálérték meghatározása a koncentrációk eloszlása alapján. Egyik csoport, az Institute of Medicine (IOM), Egyesült Államok által az Egyesült Államok és Kanada kormánya megbízásából meghatározta a kalcium és D-vitamin étrendi referenciaértékeit [9], a másik az Endocrine Society (USA) tagjaiból álló ad-hoc csoport. Az előbbiek szerint a kívánatos (normális) D-vitamin-ellátottság  $\geq 50$  nmol/l  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -koncentráció, 20 és 50 nmol/l között D hypovitaminosis, 20 nmol/l alatt D-insufficiencia állapítható meg. Ezeket a határokat fogadta el a National Osteoporosis Society (USA) is [10]. Az IOM-csoport adatai szerint 40 nmol/l  $25(\text{OH})_2\text{D}$  a lakosság 50%-ában kielégítő D-vitamin-ellátottságot jelent, míg 50 nmol/l a népesség 97,5%-ában. Ezt az értéket tekintették alapnak, amikor a csontegészség biztosítására szükséges étrendi D-vitamin-bevitel értékeit (Recommended Dietary Allowance, RDA) megállapították. Az Endocrine Society csoport irányelve szerint a normáltartomány  $\geq 75$  nmol/l, 50 és 75 nmol/l között hypovitaminosis, 50 nmol/l alatt insufficiencia mondható ki [11, 12]. Ezeket a határértékeket intervenciós határnak, illetve D-vitamin-szubsztitúció esetén célértéknek tekintik.

Egyetértés alakult ki abban, hogy a D-vitamin kedvező vázrendszeri hatásainak érvényesüléséhez alacsonyabb célértékek tartoznak, mint az egyéb jótékony D-hatás eléréséhez. Utóbbiak pl. a korai halálozás [13, 14], depresszió, diabétesz és kardiovaszkuláris betegségek, elesés, légúti fertőzések és rák kockázatának csökkentése, immunerősítés. Ezeknek eléréséhez már legtöbbször magasabb, pl. 75-100+ nmol/l célértékeket javasolnak [15]. Ez utóbbi D-vitamin-hatások létezését és a magasabb szükségletet általában alacsonyabb szintű bizonyítékok támasztják alá, mint a vázrendszeri hatásokét [16]. A magas  $> 125$  nmol/l – D-vitamin-szintek [17], illetve telítő megadózisokkal szerzett kedvezőtlen tapasztalatok (elesések és törések gyakoriságának növelése) a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vérszintek és a dózisok felső határának tiszteletben tartására intenek.

### A D-vitamin-hiány gyakorisága a népességben

A mérsékelt égövön markáns évszaki ingadozást mutat az UVB-sugárzás intenzitása és a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -szintek is. Maximális szintet a nyár végén, koraősszel mérték, tél végén –

koratavasszal pedig a mélypontot. Ezt a ciklicitást mutatták egyes csontforgalmi markerek és töréstípusok is [18]. Az évszaki D-vitaminszint-ingadozás nagyobb, mint az öregedés során mért csökkenés [1]. Saját hazai anyagunkban a combnyak ásványianyag-sűrűsége (BMD) követte a szezonális ciklust idős női populációban [2].

Globális népelemzésben 168 ezer személy adatait felölelő 195 tanulmány elemzésével kimutatták [19], hogy a népesség 37,3%-ában a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -szintek 50 nmol/l alatt voltak. Közép-európai régióból is közöltek népességi adatokat [20]. Idősödő férfiak körében hazai felmérés történt [3]. Legnagyobb esélye alacsony  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -szintekre idős, intézetben gondozott személyeknek volt. Az IOF táplálkozási tanácsadó testületének jelentése a világ hat régiójában vizsgálta a D-ellátottságot. A 75 nmol/l alatti vérszintek valamennyi régióban gyakoriak, míg a 25 nmol/l alattiak Dél-Ázsiában és a Közel-Keleten találhatók. A kockázati tényezők: idős életkor, női nem, egyenlítőltől távoli lakóhely, téli évszak, kevés napsugár-expozíció, D-vitamin fortifikáció hiánya [21]. Más szerzők anyagában idősök körében a gyógyszerek, különösen a kacs-diuretikumok és az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása növeli a D-hypovitaminosis kockázatát [22].

A D-hypovitaminosis gyakorisága az előbbiek értelmében a választott határértékektől függ.

### A D-vitamin-hiány váz-izomrendszeri következményei

#### Osteomalacia

A nagyfokú és tartós D-vitamin-hiány klasszikus következménye felnőttekben az osteomalacia. Klinikai tünetek (izom- és csontfájdalom, emelkedett szérumszintű foszfatáz [23], súlyos esetben az alsó végtagok görbülése) és a végtagok röntgenképe erős gyanút kelthet, pontos diagnózist azonban hagyományosan a csont hisztomorfometriai vizsgálata tud adni. Ezzel a mineralizáció jelentős késése miatt kórosan felszaporodott osteoid mérhető (osteoid volumen/csonthozam – OV/BV  $> 2\%$ ). Priemel és munkatársai [24] Hamburgban egy 675 fős népességi csoport csípőcsont-biopsziás mintáiban vizsgálták a mineralizációs zavar gyakoriságát és kapcsolatát a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitaminszintekkel. Nem találtak mineralizációs zavart 75 nmol/l szint felett, és az 50-75 nmol/l zónában is csak ritkán. Ebből látszik, hogy a szérumszintje megbízható jel az osteomalacia gyanújára, és a megfelelő D-vitamin-pótlás javallatára. Kevés kivételtől eltekintve tehát nem szükséges az erősen invazív csontbiopszia végzése.

#### D-vitamin-hiány és osteoporosis, törési kockázat fokozódása

A csont ásványianyag-tartalma, valamint a törési kockázat és a D-vitamin-ellátottság közötti kapcsolatot sokan vizsgálták. Egy esetkontroll vizsgálatban [25] 400-400 közösségben élő nő vett részt. A 47 nmol/l alatti és a 71 nmol/l feletti  $25(\text{OH})_2\text{D}$  szérumszintű csoportok között (legalsó

és legfelső kvartilis) 71% esélykülönbség volt csípőtörésre az alacsonyabb vérszintű csoport rovására. Cauley és munkatársai [26] a menopauzától 10 éven át követték 1744 nő csontsűrűség-változásait, csonttöréseit és a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vérszintekkel való kapcsolatát. Az 50 nmol/l feletti vérszintek 46%-kal alacsonyabb törési kockázattal jártak az 50 nmol/l alattiakhoz viszonyítva. A csontdenzitás viszont nem változott a D-vitamin-szintek szerint. Norvégiában egy 21 774 személy bevonásával végzett 10 éves megfigyelés során [27] a 42 nmol/l alatti vérszintű csoportban 38%-kal nagyobb volt a csípőtörés esélye, mint a 68 nmol/l feletti csoportban. A férfiak esélynövekedése nagyobb volt, mint a nőké (65% vs. 25%). Másik vizsgálat szerint időse férfiakban 2,36-szorosa növelte a csípőtörés esélyét az alacsony  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin-szint, de nem növelte a nonvertebrális egyéb törések kockázatát [28]. Továbbiak szerint [29] alacsony D-vitamin-vérszint a csípőtörések 35%-os esélynövekedését okozta. Összesítve, a  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -koncentráció csökkenésével nőtt a csípőtörés esélye több népességi mintában. Időskorban pótló beavatkozás hiányában csökken a  $\text{D}_3$ -vitamin termelése, mivel az idősek kevesebbet tartózkodnak szabadban, és a bőr D-vitamint szintetizáló kapacitása is csökken [4].

Összesítve megállapítható, hogy az irodalomban egyetértés van a D-vitamin-hiány és az osteoporosis, valamint a fokozott törési kockázat között.

A D-vitamin-ellátottság és a betegségek kapcsolata folyamatos viták tárgya. Egyetértés van abban, hogy számos betegség, kóros állapot alacsony D-vitamin-szintekkel társul. Vita a kauzalitás kérdése körül zajlik. Legtöbbször elfogadják, hogy a betegségek kialakulásában a D-vitaminnak járulékos oki szerepe lehet. Mások erősen kételkednek a D-vitamin oki szerepében. Autier és munkatársai [30] 290 prospektív kohorsz tanulmány és 172 randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) rendszerszerű elemzése alapján megállapították, hogy a megfigyeléses vizsgálatok többnyire megerősítették a D-vérszintek és betegségek gyakorisága közötti inverz viszonyt a szív-ér rendszeri betegségek, szérum lipidszintek, gyulladásos paraméterek, szénhidrátanyagcsere-zavarok, fertőző betegségek, sclerosis multiplex, hangulati zavarok, kognitív hanyatlás, fizikai teljesítmény romlása és a teljes halálozás területén. Ugyanakkor a magas D-vitamin-szintek védő hatása már nem volt egyértelmű. A D-vitamin alkalmazásával végzett RCT-k pedig sorra érvénytelenítették a megfigyeléses tanulmányok megállapításait. Felteszik a kérdést, mi lehet ennek a jelenségnek az oka? Szerintük a D-vitamin-hiány nem oka, hanem jelzője a betegségek megjelenésének. A közlemény heves reakciókat váltott ki, hibákat is találtak benne – azonban hozzájárult a kérdés újratárgyalásához és a szemléleti megújuláshoz, a D-vitamin-hiány és az öregedés/betegség/táplálkozás/életmód kapcsolatrendszeréről.

### D-vitamin-hiány és izomműködés

D-vitamin-hiányban az izom tömege és ereje csökken. Ez az állapot a sarcopenia. A sarcopenia az időskori változások közé tartozik és mint olyan, része az idősek elgyengüléssel (frailty) járó geriátriai állapotának [31]. Megjelenése összefügg az elesések kockázatának növekedésével. A D-vitamin izomhatásainak mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

Egyes vizsgálatok szerint a VDR kimutatható az izomsejtek magjaiban, és expresszója csökken az öregedés során [32].

A D-hypovitaminosis következtében myopathia alakulhat ki, amelyet izomgyengeség jellemez. Az izomgyengeséget pl. dinamométerrel, székből támaszkodás nélküli sikeres felállás időtartamával lehet mérni [23]. Az izomgyengeség mozgásszegénységgel, elesés kockázatával és csonttörés fokozott kockázatával jár [33]. Időskorban a kiegyensúlyozott, elegendő energiát, proteint, zöldséget és gyümölcsöt tartalmazó étrend kedvezően hat az izomerőre [34].

### Kalcium és csontok

Az emberi test kb. 1000-1500 g kalciumot tartalmaz, túlnyomóan a csontokban és fogakban, kalcium-hidroxiapatit kristályokban. Kisebb része a vérkeringésben, intercellularis közegben és a sejtekben található. Fontos élettani szerepe van a sejtekben és a sejtmembránokon zajló élettani folyamatokban, az izomműködésben, hormonális szabályozásban, a szív és a vérérenyek működésében [17]. A kalcium fő forrása a táplálék, a napi szükséglet egészséges felnőttek számára 1000-1200 mg [9, 10]. Az Egyesült Államokban a lakosság csak egyharmada vesz fel ennyit [17]. A hazai átlagos kalciumfogyasztás is fele – 2/3-a a fent megadott szükségletnek. Elégtelen kalciumfelvétel, vagy fokozott kiválasztás esetén a szervezet a csontokból mobilizál kalciumot, ezáltal demineralizálja a csontállományt. A kalcium- és D-vitamin-hiány együttesen kedvezőtlenebb következményekkel jár, párhuzamos normalizálásuk pedig fokozza a kedvező hatásokat [35]. Mennyi azonban az elégséges és mennyi az elégtelen? Bolland és munkatársai [36] saját adataik és releváns közlemények metaanalízise alapján szükségtelenné tartják az 1000 mg feletti kalciumbevitel hangsúlyozását, mivel ilyen, vagy akár nagyobb adagok alkalmazása nem hozott jelentős eredményt a csontegészség területén. Csatlakozó szerkesztőségi közleményben Michäelsson [37] is a túlzó kalciumbevitel ellen foglalt állást. A skandináv és Egyesült Királyságbeli irányelvekre hivatkozva 700-800 mg napi kalciumbevitelt elegendőnek tart. Ráadásul ezt a mennyiséget többnyire a táplálékkal fel lehet venni.

### D-vitamin és kalciumkezelés hatása a csontegészségre és törési kockázatra

Egyedül D-vitamin alkalmazása placebohoz viszonyítva nem csökkentette a csípőtörések kockázatát Lai és munkatársai [38] metaanalízise alapján sem  $\geq 800$  IE, sem  $< 800$  IE/ napi adagban. Hasonló eredménnyel zárultak más elemzések is [39]. A kalcium egyedül alkalmazva 26 RCT metaanalízise alapján [36] csekély, de szignifikáns 11%-kal csökkentette bármely törés relatív kockázatát. Ezek az adatok mind a D-vitamin, mind a kalcium egyedüli alkalmazása ellen szólnak, ma már e kettőt együtt alkalmazzuk a csontegészség javítására. A kalcium és D-vitamin együttműködésének élettani háttere sokrétű [35]. Kevés kalciumfelvétel súlyosbítja a D-vitamin-hiány következményeit. A bélből történő aktív kalciumfelszívódás csökkenni kezd 20 nmol/l  $25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin-koncentráció alatt. A kalcium és D-vitamin-metabolitok egyaránt csökkentik a PTH-vérszinteket a



kalciumérzékelő receptor és a VDR közvetítésével. A D-vitamin és Ca együttes adásával jelentősebb törési kockázatcsökkenést lehetett elérni, ez igazolja a kölcsönhatást közöttük. Az együttes hatást befolyásolja még a kiindulási Ca-felvétel és D-vitamin-szint, az életkor és lakóhely (közösségi, vagy idősotthon).

Chapuy és munkatársai [40] D<sub>3</sub>-vitamin és kalcium alkalmazásával idősok otthonában élő nők csípőtöréseinek szignifikáns, 26%-os csökkenését érték el. Megjegyzendő, hogy a részvevők erősen D-vitamin és Ca-hiányos személyek voltak és az idősotthon körülményei kiváló compliance-t biztosítottak. Későbbi másik vizsgálatukban 38%-os lett a csökkenés, de nem volt szignifikáns [41].

A D-vitamin és kalcium adásának javallata, a dózisok kérdése, az adagolás formája, a kedvező- és mellékhatások egyenlege máig tartó vitákat indított.

Avenell és munkatársai [42] a Cochrane adatbázis és egyéb források elemzését végezték el a D-vitamin és kalcium törésellenes hatásának vizsgálatára 53 tanulmányban, közösségben élő, valamint idősok otthonában, vagy kórházban ápoló 91 791 személy adataiból. A D-vitamin és D+Ca kezelés következtetéseit minőségi kategóriákba rendezték. A kedvező hatásokra az alábbi bizonyítékokat kapták:

1. Jó minőségű bizonyítékot kaptak arra, hogy a D-vitamin egyedül nem előzi meg a csípőtöréseket, vagy bármely törést (relatív kockázat, RR: 1,12 és 1,03, nem szignifikáns).
2. Hasonló szinten bizonyították, hogy a D-vitamin+ kalcium (D+Ca) kismértékben csökkenti a csípőtörések kockázatát (RR: 0,84, P=0,01).
3. Alacsony kockázatú népességben (közösségben élők) kb. 8 csípőtörés történik 1000 személy/évre. A D+Ca kezelés ezt 1 töréssel csökkenti. Magas kockázatú populációban (pl. intézetben, idősotthonban ápoltak) az 1000 személy-évre eső csípőtörések száma 54. A D+Ca kezelés hatására itt 9 töréssel kevesebb lesz.
4. Jó minőségű bizonyíték szolt a nonvertebrális törések szignifikáns mértékű csökkenése mellett D+Ca kezelésre (RR: 0,86, 95% CI: 0,78–0,96).
5. Közepes minőségű bizonyíték szerint a klinikai tünettel járó csigolyatörések kockázata nem csökken.
6. Jó minőségű bizonyíték igazolta, hogy a D+Ca kezelés bármely törés gyakoriságát csökkentette (RR: 0,95, 95% CI: 0,90–0,99).

A mellékhatásokat tekintve a D+Ca kezelés nem növelte a mortalitást (RR: 0,97, nem szignifikáns). A hypercalcaemia többnyire enyhe volt (2,6–2,8 mmol/l, RR: 2,28, 95% CI: 1,57–3,31) és gyakrabban fordult elő aktív D-vitamin-, pl. kalcitriol kezelés alatt. Gyakoribb volt még az emésztőrendszeri tünet (obstipáció, RR: 1,05, 95% CI: 1,01–1,09), valamint a vese mellékhatás (pl. vesekő, RR: 1,16, 95% CI: 1,02–1,33).

A szerénynek mondható kedvező hatások további elemző közleményekben is megjelennek [43]. Bhattoa és munkatársai [44] hangsúlyozzák, hogy a vázrendszer egészsége, pl. a mineralizáció támogatása szempontjából a D-vitamin hatása kedvező és foglalkoztak a D-vitamin-pótlással és a kívánatos vérszintekkel. Weaver és munkatársai [45] a

Women's Health Initiative adatbázisában az összes törés 15%-os, és a csípőtörések 30%-os csökkentését mutatták ki. A D+Ca kezeléssel elérhető kockázatcsökkenést népegészségügyi jelentőségűnek, és a pótlást közösségben élő és intézetben ápoló idősok számára indokoltnak tartják. O'Keefe és munkatársai [46] koncepciót dolgoztak ki, amely szerint a többek által kimutatott szív-ér rendszeri mellékhatások (artéria-kalcifikáció, miokardiális infarktus) elkerülhetők az optimális vázrendszeri hatások megtartásával. Javaslatuk:

1. A kalciumot az étrendből nyerjük, ne pótlásból.
2. Megfelelő mennyiségű állati fehérje és 1000 mg napi Ca legyen a felvétel.
3. D-vitamin-szintek a normáltartományban legyenek.
4. Növeljük a zöldség- és gyümölcsfogyasztást a szervezet alkálizálás érdekében.
5. Növeljük a kálium-, és csökkentjük a nátriumbevitelt.
6. Fogyasszunk K-vitaminban gazdag ételeket [47].
7. Törekedjünk hasznosuló kalciumot tartalmazó ételek, mint pl. a fermentált tejtermékek (sajt, joghurt) fogyasztására. Hasznos a csontot tartalmazó halak (pl. szardínia) fogyasztása, mert a csontokban lévő Ca-hidroxi-apatit a legjobban hasznosuló Ca-forrás.

Mások hangsúlyozzák, hogy az 1000 mg körüli Ca-bevitel (sem több, sem sokkal kevesebb) legkedvezőbb szív-ér rendszeri (mellék)hatások szempontjából is [48]. A D+Ca primer preventív alkalmazást törésre alacsony kockázatú népességben nem tartják indokoltnak Reid és munkatársai [39].

## Elesések

Az irodalom és a szakmai irányelvek foglalkoznak a D-vitamin-hiány és az esések fokozott kockázatának kapcsolatával. Közösségben élő, 65 éven felüli idősok mintegy 30%-a esett már el, ennek kockázata pedig az életkorral növekszik. Az elesettek alig 10%-ának lesz valamilyen törése, de a félelmetes csípőtöréseknek csaknem kivétel nélkül esés a közvetlen oka [49, 50]. Mivel az idősok körében gyakori a D-hypovitaminosis, felmerül a D-vitamin-hiány oki szerepe, valamint várható a D-pótlás kockázatcsökkentő hatása. Bischoff [51] 6 hetes kezelés során 122, intézetben gondozott idős nő csoportjában az esések számát 49%-kal tudta csökkenteni Ca+D kezeléssel a placebo-csoportéhoz képest. Bhattoa és munkatársai [44] 28 közlemény elemzése alapján megállapították, hogy a D+Ca kezelés hatékonyságát a közlések fele igazolni látta, másik fele pedig nem, 2 pedig az esések fokozott gyakoriságát találta magas dózisokra. Ezzel a témával foglalkozó Cochrane analízis [52], és a NICE Clinical Guideline [53] nem találta bizonyítottnak a D-vitamin kockázatcsökkentő hatását.

## Égészséges és osteoporotikus idős felnőttek D-vitamin- és kalciumszükséglete, beviteli ajánlás

Az osteoporosis diagnosztika és kezelés részleteiről hazai szakmai protokoll készült, amelyben a D-vitamin és kalcium adása is szerepel [56]. A szervezet D-vitamin és kalciumellátását az osteoporosis kezelésének európai ajánlása

[54] a táplálkozás körébe sorolja. Többen támogatják, hogy itt nem gyógyszerkezelési kérdéstről van szó. Az étrend és táplálkozás egészébe kell illeszteni, különösen a kalciumfelvétel kérdését. Fontos pl. a szervezetet alkalizáló étrend kialakítása, valamint a káliumfelvétel növelése a nátrium rovására [46].

A D-vitamin-bevitel kívánatos mértéke Heaney [11] szerint a kiindulási vérszinttől és a választott célértéktől függ. Az irodalmi források többsége napi 600-1000 NE bevitelét javasolja 50 éven felüli nők és férfiak számára preventív és osteoporosis kezelés kiegészítése céljából egyaránt [17, 54]. A táplálékból maximum 100-200 NE nyerhető. A D-vitamin fő forrását jelentő UVB-sugárzás mérsékelt égővön – így hazánkban is – november–március hónapokban elégtelen, csak szupplementummal (vagy a tejtermékek fortifikációjával) oldható meg a kívánatos ellátás. A fenti adag elegendő idős személyekben az  $\geq 50$  nmol/l célérték eléréséhez, illetve megtartásához. D-vitamin-hiányos állapotban ennél magasabb, 1500-2000 NE napi adag alkalmazható a célérték eléréséig. Osteomalacia kezelésére a dózis tovább emelhető, endokrinológus, oszteológus szakellátás keretében.

Az adagolás napi, heti, havi, vagy éves gyakoriságú, utóbbi esetben 500 ezer NE is szükséges lehet. Az éves mega-adag alkalmazását újabb adatok a mellékhatások miatt nem javasolják. A kívánt vérszinteket az első három módszerrel egyaránt el lehet érni [55], a napi adagolás terjedt el leginkább.

A napi adag magasabb célérték (75 nmol/l) esetén rutin-szerűen is 1500–2000 NE-ig emelhető [11, 12, 56, 57].

A kalciumszükséglet és -adagolás kérdése szintén megosztja a szakmai társadalmat. Abban egyetértés van, hogy ma szinte mindig együtt alkalmazzuk a D-vitamint és kalciumot, mivel ezek kölcsönösen elősegítik egymás hatását [35].

Az IOM-ajánlás [9] napi 1200 mg kalcium felvételét javasolja, lehetőleg a táplálékkal. A hazai protokoll [56] osteoporosis prevenciójára 1000-1500 mg összes napi bevittet javasol. Ezt a mennyiséget azonban többnyire nem lehet a táplálékból nyerni, szükséges a pótlás. Osteoporosis terápia részeként viszont a protokollban 1000-1200 mg szerepel, értelem-szerűen az étrendi bevittelen felül, szupplementum formájában. A pótlás kalcium-karbonát, -glukonát, vagy -citrát bevitelével történhet. Szükséges, hogy a napi teljes kalciumfelvételt és a pótlás (szupplementum) mennyiségét különválasszuk. A magasabb összes napi adaggal mellékhatások társulhatnak, főleg ha annak jelentős hányada pótlásból származik. A Ca-készítményekhez való ragaszkodás közismerten gyorsan csökken és ez a kalciumpótlás egyik fő problémája.

Megoldást jelenthet a napi bevitel csökkentése. Az európai ajánlás [54] már 1000 mg-ot tartalmaz naponta. Bolland pedig [36] napi 600-800 mg-ot javasol, amelyet elegendőnek tart megfelelő D-vitamin-ellátottság esetén. Ez az étrend célszerű kialakításával más szupplementum nélkül is elérhető.

Javaslatunk a fentiek szerint napi 800-1000 mg kalcium bevitelére, lehetőleg táplálékkal. Ha ez nem elég, akkor kalcium-citrát (400 mg), esetleg 500 mg kalcium-karbonát elegendő kiegészítést jelenthet. A citrát forma felszívódását, hasznosulását előnyösebbnek írták le az irodalomban.

Az osteoporosis kezeléséről szóló európai ajánlással [54] egyetértve a csontegészséget a szükséges tápanyagok (ide számít a D-vitamin és kalcium) szerepét az étrend egészével összefüggésben kell értelmezni. A kiegyensúlyozott étrenddel elegendő kalória és fehérje (1 g/tskg) felvétele szükséges a csontegészség biztosítása érdekében.

#### IRODALOM

- van Schoor NM, Knol DL, Deeg DJ, Peters FP, et al. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2014; 25(5): 1483–91.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 447–51.
- Bhattoa HP, Nagy E, More C, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 179–86.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2011; 22(4): 477–501.
- Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(12): 610–15.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genom-wide association study. *Lancet* 2010; 376(9736): 180–8.
- Giroux S, Elfassih L, Clement V, et al. High-density polymorphism analysis of 23 candidate genes for association with bone and mineral density. *Bone* 2010; 47(5): 975–81.
- Shibli-Rahhal A, Paturi B. Variations in parathyroid hormone concentration in patients with low hydroxyvitamin D. *Osteoporos Int* 2014; 25(7): 1931–36.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB [eds]. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press; 2011.
- Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, et al. National Osteoporosis Society guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas* 2015; 80(2): 119–21.
- Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(1–2): 13–9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–30.
- Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014; 348: g3656.
- Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, et al. Association between hypovitaminosis D in elderly women and long- and short-term mortality. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(5): 990–7.
- Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal disease? *Nutrients* 2013; 5(12): 5127–39.
- Gittoes NJL. Vitamin D – what is normal according to latest research and how should we deal with it? *Clin Med* 2016; 16(2): 171–4.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocr Metab* 2011; 96(1): 53–8.
- Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Mineral Res* 2004; 19(5): 752–8.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111(1): 23–45.
- Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, et al. Vitamin D status in Central Europe. *Internat J Endocrinol* 2014; ID589587.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1807–20.
- Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, et al. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(3): 477–85.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(6): 419–24.
- Priemel M, von Domarus C, Klatte 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(2): 305–12.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. sSerum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149(4): 242–50.
- Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 2046–54.

27. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3341–50.
28. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. Serum hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 545–53.
29. Takiar R, Lutsey PL, Zhao D, et al. The associations of 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D binding protein gene polymorphisms, and race with risk of incident fracture-related hospitalization: Twenty-year follow-up in a bi-ethnic cohort (the ARIC study). *Bone* 2015; 78: 94–101.
30. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1): 76–89.
31. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Aging* 2010; 39(4): 412–23.
32. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 265–9.
33. Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Rehabil Med* 2013; 49(1): 111–7.
34. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int* 2013; 24(5): 1555–66.
35. Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 60–4.
36. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4580.
37. Michaëlsson K. Calcium supplements do not prevent fractures. *BMJ* 2015; 351: h4825.
38. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, et al. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised trials and observational studies. *BMC Public Health* 2010; 10: 331.
39. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383(9912): 146–55.
40. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1637–42.
41. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk. the Decalos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13(3): 257–64.
42. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD000227
43. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24(2): 567–80.
44. Bhattoa HP, Konstanyowicz J, Laszcz N, et al. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; doi: 10.1007/s11154-016-9404-x
45. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27(1): 367–76.
46. O'Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P, et al. Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health. *Open Heart* 2016; 3(1): doi: 10.1136/openhrt-2015-000325
47. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166(12): 1256–61.
48. Michaëlsson MK, Melhus H, Warensjö Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all-cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346: f228.
49. Peel NM, Kassulke DJ, McClure RJ. Population based study of hospitalised fall related injuries in older people. *Injury Prevention* 2002; 8(4): 280–3.
50. Bergen G, Stevens MR, Burs ER. Falls and fall injuries among adults aged over 65 years. United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(37): 993–8.
51. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2): 343–51
52. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012; 9: CD007146
53. Centre for Clinical Practice at NICE (UK) – Replaces NICE clinical guideline 21; 2004. Falls: Assessment and Prevention of Falls in Older People. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines 2013. London
54. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23–57.
55. Szili B, Bakos B, Kató K, et al. A D3-vitamin-kezelés különböző adagolási sémáinak összehasonlítása. *LAM KID* 2014; 4(4): 163–8.
56. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium Szakmai Protokollja. A korral járó és kortikoszteroid indukálta osteoporosis diagnosztikus és terápiás protokollja – 2011. Reumatológiai és Fizioterápiás Kollégium. *Egészségügyi Közlöny*. 2011; LXI(7): 1522–31.
57. Takács I, Bittner N, Bakos B, et al. Harmadik magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orvostovábbképző Szle* 2016; Nov. Oszteológiai különszám 13–26.