



A MAGYAR ALLERGOLÓGIAI ÉS KLINIKAI  
IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG HIVATALOS ROVATA

ROVATVEZETŐ: DR. ZEHER MARGIT

## A D-vitamin szerepe gastrointestinalis kórképekben

ZÖLD Éva, BODOLAY Edit, ZEHER Margit, BARTA Zsolt



### THE ROLE OF VITAMIN D IN GASTROINTESTINAL DISEASES

A zsírban oldódó D-vitamin szervezetben lévő mennyiségét számos krónikus betegség vagy akár az elhízás is csökkentheti, ugyanakkor maga a D-vitamin is befolyásolhatja ezeknek a kórképeknek a kialakulását vagy lefolyását. Ismert, hogy egyes emésztőrendszeri betegségek D-vitaminhiányt okoznak, de megfigyelések és vizsgálatok igazolják azt is, hogy a D-vitamin hiánya esetén bizonyos gastrointestinalis betegségek gyakrabban alakulnak ki. Sőt, egyes bélrendszeri daganatok esetén akár „D-vitamin-szenzitivitás”-ról is beszélhetünk.

Célunk, hogy bemutassuk a D-vitamin és a gastrointestinalis betegségek kapcsolatát, valamint hogy a D-vitamin-hiánnyal járó vagy D-vitamin-szenzitív gastrointestinalis betegségek esetében felhívjuk a figyelmet a D-vitamin pótlásának jelentőségére.

The amount of the fat-soluble vitamin D can be reduced by a number of chronic diseases or even obesity. On the other hand, vitamin D itself can also influence the development or course of these disorders. Some gastrointestinal diseases are known to cause vitamin D deficiency, but some observations and studies have also proved that certain gastrointestinal diseases occur more frequently in case of vitamin D deficiency. Moreover, in case of some intestinal tumours even “vitamin D sensitivity” can occur.

Our aim is to introduce the relationship between vitamin D and gastrointestinal diseases, and to highlight the importance of vitamin D replacement in gastrointestinal diseases accompanied by vitamin D deficiency or vitamin D sensitivity.

**D-vitamin,  
gastrointestinalis betegségek, coeliakia,  
gyulladásos bélbetegségek, tumor**

**vitamin-D,  
gastrointestinal diseases, celiac disease,  
inflammatory bowel diseases, tumour**

dr. ZÖLD Éva (levelező szerző/correspondent), dr. BODOLAY Edit, dr. ZEHER Margit, dr. BARTA Zsolt:  
Debreceni Egyetem, OEC, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék/  
Division of Clinical Immunology, 3rd Department of Medicine, Medical and Health Science Center,  
University of Debrecen; H-4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: zold\_eva@yahoo.com

Érkezett: 2012. április 13.

Elfogadva: 2012. május 8.

**A**D-vitamin esszenciális tápanyag, amelyhez az ember részben a táplálékból, részben a bőrben, a napfény hatására végbemenő szintetikus folyamatok révén jut. A „D-vitamin” terminológiát a vitamin számos formájára használják és ma már bizonyos, hogy alapvetően hormonális funkciót tölt be. Az ember számára két forma alapvető; az egyik a D<sub>2</sub>-vitamin (ergokalciferol), míg a másik a D<sub>3</sub>-vitamin (kolekalciferol). A D<sub>2</sub>-vitamin a növényekben szintetizálódik, míg a D<sub>3</sub>-vitamin az emberben a bőrben alakul ki a napfény ultraibolya B (UVB) -sugárzásának hatására. Az ételek D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitamint egyaránt tartalmazhatnak. A táplálékkal bevitt D-vitamin kevés, ember esetében az elsődleges D-vitamin-prekursor-forrás a

bőr. A bőrben az UVB-sugárzás hatására, fitolitikus folyamat során a 7-dehidrokoleszterol a D<sub>3</sub>-vitamin elővitaminjává, majd termális izomerizáció révén D<sub>3</sub>-vitaminná alakul. Ez utóbbi alakból kétlépéses aktivációs folyamat során, előbb a májban történő hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin D<sub>3</sub> [25-(OH)-D], majd a továbbiakban, a vesében végbemenő hidroxiláció révén 1,25-dihidroxi-vitamin D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>] forma képződik. Ez utóbbi, renális hidroxiláció erősen szabályozott, a táplálékkal bevitt kalcium, foszfát, a keringő 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-metabolitok és a parathormon (PTH) által.

A D-vitamin összes ismert biológiai hatását, multiplex funkcióját elsődlegesen az aktív D-vitaminnak, nevezetesen az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-nak

*A D-vitamin összes ismert biológiai hatását az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-nak tulajdonítják.*

tulajdonítják. A keringésből a célsejtbe belépő aktív  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -metabolit a citoplazmában D-vitamin-receptorhoz (VDR) kötődik, amely belép a sejtmagba és a retinoid X-receptorral (RXR) heterodimert képez. A  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -RXR-VDR komplex a D-vitamin-válaszoló elemekhez (*vitamin D response elements*, VDRE) kötődik a DNS-en. A kötődést transzkripció és transláció, majd számos fehérje megjelenése követi.

Az  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  régóta ismert funkciója a csont és ásványi anyag homeosztázis szabályozása; fokozza a kalcium és a foszfát felszívódását a belekből, valamint a mellékpajzsmirigyre hatva gátolja a PTH szekrécióját és a mellékpajzsmirigyproliferációt (1–3). Az  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  az osteoblastok felszínén levő VDR-hez kötődve fokozza a RANK-ligand (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand*) és a csontmineralizációban fontos polipeptid, az oszteokalcin termelődését az osteoblastokban (4), másrészt fokozza az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) hatását és a blastok transzformáló növekedési faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) -termelését, így a kollagénmátrix képződését. Enyhe D-vitamin-hiány csontvesztéshez vezet (5), súlyos hiányállapotban a csontszövet mineralizációjának zavara, osteomalacia alakul ki. A hazai felmérések alapján a magyar populációban a 60 évesnél idősebbek 34%-a D-vitamin-hiányban szenved (6).

Az aktív D-vitamin-receptort eddig több mint 30 különböző szövetben írták le (csont-, bél-, vese-, mellékpajzsmirigy-, haematopoieticus sejtek, lymphocyták, monocyták, dendritikus sejtek, pancreasszigetsejtek, izom-, idegsejtek, tumorsejtek), köztük olyan sejtekben is, amelyeknek mai tudásunk szerint nincs közvetlen kapcsolata a csontanyagcserével. Az aktív D-vitamin hatással van a sejtek növekedésére, differenciálódására. Receptora, a VDR konstitutív módon expresszálódik az antigénprezentáló sejteken (APCs), mint a macrophagokon, dendritikus sejteken (DCs), illetőleg az aktivált lymphocytákon, amely által a D-vitamin immunregulatív tulajdonsággal is rendelkezik (7).

A szervezet D-vitamin-statusának legjobb indikátora a plazma 25-(OH)-D-vitamin-szint mérése. A klinikai vizsgálatok többsége szerint az optimális plazma 25-(OH)-D-vitamin-érték 40–70 ng/ml (100–175 nmol/l) között van. Alacsony D-vitamin-szintnek, illetve D-vitamin-elégtelenségnek mondható, ha a keringő 25-(OH)-D-vitamin-koncentráció kisebb, mint 40 ng/ml és nagyobb, mint 30–32 ng/ml (75–80 nM) (8–10). D-vitamin-hiányról pedig akkor beszélünk, amikor a plazma 25-(OH)-D-vitamin-

szint kisebb, mint 30 ng/ml (4, 10–13). A plazma 25-(OH)-D-szintje alapján egyes szerzők megkülönböztetnek súlyos hiányt (<5 ng/ml, 12,5 nmol/l), közepes hiányt (5–10 ng/ml, 12,5–25 nmol/l) és enyhe hiányt (10–20 ng/ml, 25–50 nmol/l), azonban a határértékek nem szigorúan meghatározottak. Fontos tudni, hogy a D-vitamin-szint nem jelent statikus értéket. Itt kell megjegyezni azt is, hogy a D-vitamin elégtelenségnek hasznos markere a parathormon maximálisan szuppresszált értéke. Legalább 20 ng/ml feletti 25-(OH)-D-vitamin-szint szükséges a szekunder hyperparathyreosis kialakulásának kivédéséhez, illetőleg 30 és 40 ng/ml közötti érték optimalizálja a szérumban a parathormonszintjét.

A piacon lévő sokféle D-vitamin-készítmény D-vitamin-tartalmát nemzetközi egységben (NE) vagy  $\mu\text{g}$ -ban adják meg, 1000 NE D-vitamin, 0,25  $\mu\text{g}$  aktivált D-vitaminnak felel meg, bár a D-vitamin-analógokról nincs jól használható ekvivalenciátáblázat. Az egészségesek napi D-vitamin-igénye életkortól, életkörülményektől, évszaktól függően változó, az Amerikai Endokrin Társaság ajánlása szerint az 1–18 éves korosztály számára napi 600–1000 NE, míg a 19 évesnél idősebb populáció számára a napi 1500–2000 NE D-vitamin-bevitel javasolható a kockázat figyelembevételével, mely alkalmas a szérumban 25-(OH)-D-vitamin-koncentráció 30 ng/ml (75 nmol/l) szint fölé emelésére (14).

Ha figyelembe vesszük a D-vitamin újonnan megismert, szerteágazó, a csontanyagcserén túli hatásait, a gastrointestinalis kórképekkel kapcsolatban, a D-vitamin új értelmezést nyer, hiszen beszélhetünk D-vitamin-hiánnyal (is) járó, valamint D-vitamin-szenzitív kórképekről, amely utóbbiaknál a D-vitamin-hiány nemcsak következményként, hanem a betegség kialakulásában, lefolyásában szereplő tényezőként is figyelemre méltó (1. táblázat).

## Emésztési zavarok és D-vitamin-hiányállapot

Bár a táplálékból származó D-vitamin csupán a szervezet napi D-vitamin-szükségletének 20%-át fedezi (15, 16), ennek biztosítására alapvető a vékonybélből történő felszívódás. Gyakorlatilag minden fertőzésben, a bélnyálkahártya károsodásakor és az emésztőnedvet termelő szervek betegségei esetén, a perisztaltika fokozódásakor előfordulhat az emésztés zavara (maldigestio). A laktózintolerancia például elsősorban nem a laktóz felszívódásának károsodása, hanem a bélmotilitás fokozása, a bontatlan cukor erjedése által okoz panaszt.

Megfelelő mennyiségű D-vitamin jelenléte esetén az intestinális kalcium 30-40%-a szívódik fel, míg D-vitamin-hiányban ez 10-15%.

### 1. táblázat. A D-vitamin szerepe gastrointestinalis betegségekben

D-vitamin-szenzitív gastrointestinalis kórképek
Gluténszenzitív enteropathia
Gyulladásos bélbetegségek (IBD)
Colorectalis
Colorectalis daganatok
D-vitamin-hiánnyal (is) járó leggyakoribb gastrointestinalis betegségek
Műtét utáni állapotok (reszekció)
Motilitás zavarok (gyorsult bélmotilitás, például IBS)
Emésztési zavarok
Maldigestio (például laktóztolerancia, pancreasinsufficiencia, epebetegségek)
Malabszorpció (például lisztérzékenység)
Transzportzavar (keringési betegség)
Idült májbetegségek

A vékonybelek betegsége következtében klinikailag hypoproteinaemiával, zsírszékeléssel (steatorrhoea), csökkent ásványianyag-felszívódással és károsodott csontmetabolizmussal járó malabszorpció alakul ki. Ennek típusos példája a lisztérzékenység, de részleges boholyatrophia bakteriális kontamináció esetén is előfordulhat.

A zsírok emésztésének és felszívódásának zavarai jóval gyakoribbak a szénhidrát- és a fehérjemalabszorpcióknál. Ennek oka a leggyakrabban az epesavak hiánya és a hasnyálmirigy exokrin produktumainak elválasztási elégtelensége. A zsíremésztés és -felszívódás zavarai egyúttal a zsírban oldódó vitaminok (A, D, E, K) felszívódási zavarai, károsodott enterohepaticus körforgásával is járhatnak.

## D-vitamin-hiány a máj betegségeiben

Az utóbbi években jelent meg a hepaticus osteodystrophia elnevezés, amely a máj idült kórképeiben fellépő különböző csontbetegségeket jelöli. Míg a hibás csontmineralizációval jellemezhető osteomalacia viszonylag ritka a májbetegyek között, a betegek megközelítőleg 30%-a szenved a csontállomány vesztésével, és gyakoribb csonttörésekkel járó osteoporosisban (17). Kockázati tényezőt jelent a női nem és a krónikus cholestasis, így különösen gyakran figyelhető meg osteoporosis primer biliaris cirrhosisban, ahol az ebből adódó csonttörések előfordulását 7 és 35% közöttinek találták (18).

Májbetegségeknél a D-vitamin-kötő fehérje

szintje csökken, így az össz-D-vitamin szintjének csökkenése mellett élettani határok között marad a szabad D-vitamin koncentrációja. Az osteoporosis kialakulásához a fokozott csontreszorpció, károsodott osteoblastfunkció vezet, amit elősegít a csökkent növekedési faktor (mint IGF-1) -szint és epesavak, proinflammatoricus citokinek fokozott jelenléte. Más tanulmányok szerint idült májbetegségben csökken a megfelelő csontképzéshez elengedhetetlen fibronectin alkalmas izoformájának szintézise (19). *In vitro*, humán osteoblastkultúrában figyelték meg, hogy a konjugátlan bilirubin, valamint az icterusos betegek szérumának hatására károsodott az osteoblastok túlélése és differenciálódása (18). A litokolsav káros hatását nemcsak az osteoblastok vonatkozásában, hanem a VDR-en keresztül is kimutatták (20). A citokinek csonthatását mutatja, hogy cirrhosishoz vezető virális hepatitisben a szolubilis TNF-receptor p55-szintje szignifikánsan magasabb volt az osteoporosisos betegek esetében (21). A VDR, IGF-1 és Iα1 Sp1 kollagéntípus polimorfizmusából adódó különbségek az osteoporosis kialakulásának additív genetikai kockázati tényezői.

## D-vitamin-hiány gluténszenzitív enteropathiában

Az utóbbi évtized adatai szerint a D-vitamin mint immunmodulátor is fontos a bélnyálkahártya gyulladásos folyamatainak féken tartásában (22–26).

A gluténszenzitív enteropathia (vagy lisztérzékenység, illetve coeliakia) az egyik leggyakoribb (auto-) immunbetegség, amely úgy tűnik, egyre inkább szisztémás kórképnek tartható (gluténszenzitív spektrum). Magyarországon körülbelül minden századik embert érinti, de sajnos csak az esetek kis hányadát ismerik fel. A betegség tünetei a gluténfogyasztás megkezdése után bármely életkorban és mindkét nemben (a betegek kétharmada nő) jelentkezhetnek. Definíció szerint a coeliakia olyan immunmediált szisztémás betegség, amit a glutén és prolaminjai váltanak ki a genetikailag fogékony egyének esetében, és amelyet a szöveti transzglutamináz elleni antitestek és/vagy gluténnel összefüggő klinikai tünetek és/vagy enteropathia jellemez. Histológiailag a vékonybélmucoza boholyatrophiaja, a crypták hyperplasiája, a boholy-crypta arány csökkenése, illetve a lamina propria gyulladásos sejtes infiltrációja látható. A betegség tünetei közt a felszívódási zavar okozta nem jellegzetes fáradtságtól kezdve a bizonytalan hasi panaszok, hasmenés, súlyvesztés, malabszorpciók tünetek

*A gyulladáso  
s bélbeteg  
ek jelentős  
része D-vitamin-  
hiányban  
vagy -elégtel-  
enségben  
szenved.*

egyaránt szerepelhetnek. Irodalmi adatok szerint lisztérzékenységekben gyakori a csontritkulás előfordulása, az esetek több mint 70%-ában megfigyelhető (27, 28). A magas incidenciához a csont felépítéséhez szükséges ásványi anyagok és vitaminok hiánya, valamint a fennálló gyulladásos folyamat egyaránt hozzájárul. A megfelelő mennyiségű D-vitamin jelenléte esetén az intestinális kalcium 30-40%-a szívódik fel, míg D-vitamin-hiányban ez csupán 10-15%-ra tehető (29). Másrészt a duodenalis mucosa atrophia gátolja a D-vitamin funkcióját, részben a felszíni VDR-ek hiánya, részben a D-vitamin-regulált Ca-kötő proteinek, calbindinek hiánya által.

## A D-vitamin-hiány és szerepe gyulladásos bélbetegségekben

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) krónikus, relabáló-remitáló, immunmediált kórképek, melyek két fő formája a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa. A bélnyálkahártya, illetve a bélfal gyulladásos folyamatát a különböző lumenális antigénekkal szembeni, nem megfelelően kontrollált és/vagy defektív mucosalis immunválasz eredményezi genetikailag fogékony egyénben (30).

A betegség patogenezise többlépcsős, kialakulásában több génlocus mutációja, illetve polimor-

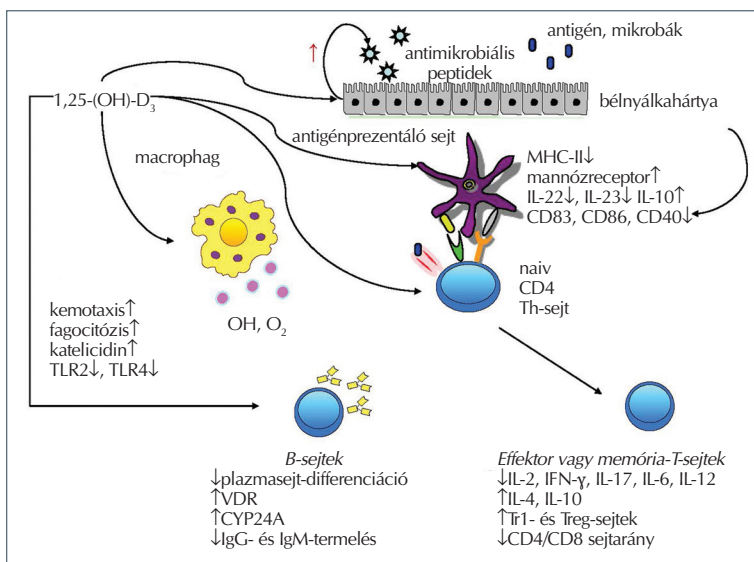
fizmusa additív tényező lehet, így a NOD2/CARD15, IBD5, IL-23R és az ATG16L1 gének módosulásai.

A gyulladás kialakulása és annak fenntartása szempontjából a patogén T-sejtek, valamint a gyulladásos folyamatokat féken tartó regulatív T-sejtek egyensúlyának megváltozása, a proinflammatoricus citokinek, mint az interleukin (IL) -6, IL-12, IL-23, IL-1 $\beta$  és TNF- $\alpha$  túlsúlya alapvetőnek tűnik. Élénk érdeklődés övezi a kutatásban, a veleszületett és adaptív immunitás résztvevőinek genetikai vagy szerzett károsodásából adódó, megváltozott regulatív mechanizmusokat. Az előbbi molekulák központi szerepét jelzi, hogy a TNF- $\alpha$ -gátló antitestek bizonyítottan hatékony terápiás eszközt jelentenek IBD-ben, és a jelenlegi adatok szerint az IL-6, IL-12/23p40 szintén megfelelő célpont lehet az IBD kezelésében (31). Araki és munkatársai vizsgálatukban a Toll-like receptor (TLR) adaptor protein MyD88-ra génkiütött egerekben súlyosabb formájú dextrán-nátrium-szulfát indukált colitist figyeltek meg a kontrollokhoz képest (32).

Az IBD többtényezős eredetét igazolja, hogy önmagukban a genetikai tényezők nem elégségesek a betegség megjelenéséhez. Epidemiológiai adatok szerint, a környezeti faktorok közül az étkezési, dohányzási szokások, nem szteroid gyulladásgátlók használata, a korai appendectomia mellett fontos kockázati tényezőt jelent a D-vitamin-hiány, különösen a 35. szélességi foktól északra, ahol a napsugarak beesési szöge alapján az októbertől márciusig tartó időszakban nagyon kevés D-vitamin képződik a bőrben. Direkt korrelációt találtak a D-vitamin-hiány és az IBD előfordulásának emelkedése között (29, 33). Úgy tűnik, hogy a D-vitamin-hiány nemcsak szekunder a betegség lefolyása során, és az osteoporosis fontos kockázati tényezője, hanem immunregulátorikus hatása révén primer tényezőként lehet jelen a betegség kialakulásában, a relapszusok gyakoriságában, illetve a tünetek súlyosságában.

A D-vitamin hatása részben autokrin, illetve parakrin módon, részben a VDR-en keresztül, más fehérjék transzkripciójának és translációjának módosítása által valósul meg (34) (1. ábra).

A VDR-re génkiütött (knock-out, KO) egerekben nagyobb a IL-17- és IFN- $\gamma$ -termelő T-sejtek és kisebb a regulatív funkciójú T-sejtek aránya a vad típusú egerekben mérhetőhöz képest (35). Az IL-17-termelő Th17-sejtek a T-helper sejtek speciális szubpopulációját képviselik, az epithelium és a mucosalis barrierék antimikrobiális immunitásában játszanak fontos szerepet. A szabályozó mechanizmusok zavara, illetve a túlzott számban jelen lévő Th17-sejtek



**1. ábra.** Az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-vitamin immunmodulatív hatásai a bélnyálkahártyában. Az aktív D-vitamin elősegíti a természetes immunitás részeként működő antimikrobiális peptidok termelődését. A T-sejtek vonatkozásában gátolja a Th1 és Th17 irányú differenciálódáshoz szükséges IL-6, IL-12, valamint IL-23 citokineket, valamint ezen sejtek proinflammatoricus citokintermelését. Elősegíti az immunszuppresszív hatású IL-10 citokin megjelenését, valamint a regulatív T-sejtek működését

fokozott IL-17-termelést okoznak, valamint részt vesznek a gyulladás és a gyulladás által mediált szöveti károsodás fenntartásában. A mucosalis barrier épsége, az epithelialis „tight junction”-ok integritásának fenntartása szintén VDR-en keresztüli fehérjeexpresszióval történik (24).

Az experimentális IBD típusmodellje az IL-10 KO egér, amelyben spontán jelenik meg magas TNF- $\alpha$ -, IL-12-, IFN- $\gamma$ -szinttel és a CD4+ Th1-sejtek aktivációjával járó gyulladás a vékony- és vastagbelekben a normális baktériumflórára adott immunválasz eredményeként. Az IL-10 KO egerekben a D-vitamin-hiány és/vagy a VDR hiánya felgyorsítja a betegség tüneteinek kialakulását és fokozza a tünetek súlyosságát (23, 36). Másrészt, az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-vitamin adása a colitis experimentális modelljében csökkentette a colitises tüneteket a TNF- $\alpha$  direkt és indirekt gátlásával (37). Egy olasz tanulmányban a Crohn-betegekből származó perifériás mononukleáris sejtek TNF- $\alpha$ -termelése és a sejtek proliferációja a VDR-agonista 1 $\alpha$ 25-(OH)<sub>2</sub>-19-nor-14,20-bisepi-23-yne-vitamin (TX527) alkalmazásával gátolható volt (37). Szintén egérmodellben a ZK156979 VDR-agonista klinikai javulást eredményezett a trinitrobenzo-szulfonsav (TNBS) -indukált colitisben, amelyet a TNF- $\alpha$ -termelés csökkenése, valamint az antiinflammatoricus citokinek szintjének emelkedése kísért (37–39). A VDR-agonisták *in vivo* antiinflammatoricus potenciálját jelzi, hogy a BXL-62, VDR-agonista gátolta a polimorfonukleáris sejtekben a proinflammatoricus citokin termelését, valamint csökkentette a lamina propria mononukleáris sejtes infiltrációját experimentális colitisben (40). A VDR-agonisták alkalmazása experimentális colitisben gátolta az IL-17-termelést, a Th17-sejtek indukcióját a T-sejtek differenciálódásának megakadályozása által.

Humán vonatkozásban szintén igazolható a D-vitamin kedvező hatása. *In vitro*, colitis ulcerosás betegekből származó perifériás mononukleáris sejteket mitogénnel stimulálva a kalcitriol együttes alkalmazásával az IFN- $\gamma$  szintje kisebb, a regulatív hatású IL-10 koncentrációja nagyobb volt, mint a nélkül. Crohn-betegekből származó sejtek esetén csökkent TNF- $\alpha$ -termelést lehetett megfigyelni kalcitriol jelenlétekor, míg az egészséges kontrollok csoportjában a kalcitriol hatása alatt nem észleltek szignifikáns különbséget a stimulációt követően (41).

Több vizsgálat eredménye igazolja, hogy a gyulladással járó bélbetegségek jelentős része D-vitamin-hiányban vagy -elégtelenségben szenved (42–44). A felnőtt Crohn-betegek 22–70%-a, míg a colitis ulcerosában szenvedők több mint 45%-a

D-vitamin-hiányos (<15 ng/ml alatti a szérumban D-vitamin-szint) (45). Gyermek IBD-s betegek vonatkozásában limitáltak az adatok, Pappa és munkatársai szerint 36% körülire tehető a Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegek körében egyaránt (26). Levin és munkatársai gyermek IBD-betegek csoportjában nem talált összefüggést a 25-(OH)-D-vitamin-hiány jelenléte, valamint a betegség lokalizációja és súlyossága között (46).

A keresztmetszeti és longitudinális megfigyelések a D-vitamin szintjének szezonális változását mutatják az IBD-s betegek esetén; az alacsony D-vitamin-szintek gyakoribbak a téli hónapokban (26, 45).

A D-hypovitaminosis jelenléte felnőtt IBD-s betegek esetében multifaktoriális és több kockázati tényezővel magyarázható. A szérumban 25-(OH)D-vitamin-szintje összefügg a betegség fennállási idejével, a betegség aktivitásával, illetve a gyulladással kapcsolatos aktivitási markerekkel (ferritin, CRP), az alacsony koleszterinszinttel, csökkent napfény-expozícióval, rosszabb tápláltsági állapottal, dohányzással, vékonybél-reszekcióval, illetve a vékonybél-érintettséggel (42, 43, 47–49). Pappa és munkatársai szerint a <15 ng/ml alatti szérumban 25-(OH)-D-vitamin-szintek előfordulása nagyobb az újonnan diagnosztizált colitis ulcerosás betegek körében, míg ritkább a D-vitamin-elégtelenség a hosszabb ideje kortikoszteroid-kezelésben részesülők esetében (26). Ez utóbbival ellentmond Sentongo és munkatársai eredménye, akik gyakrabban figyeltek meg alacsony D-vitamin-szintet a hosszabb ideje kortikoszteroid-terápiában részesülők, valamint a felső gastrointestinalis traktus érintettsége esetén (45). A rassz szintén fontos tényező lehet. Az előbbi munkacsoport 56%-nak találta a 25-(OH)-D-vitamin-hiányt az afroamerikai IBD-s betegek között, míg csak 13%-nak a fehér bőrű betegek körében.

A D-vitamin-hiány szignifikáns inverz összefüggésben áll a felnőtt IBD-s betegek esetében a csontok alacsony ásványianyag-denzitásával (BMD) és a csonttörések fokozott kockázatával jár (50). Epidemiológiai adatok szerint az IBD-s betegek 35–44%-a osteopeniás, míg 5–14%-a osteoporosisban szenved (51).

Az IBD-s betegek D-vitamin-szupplementációjának formájáról nincsenek kiforrott adatok, illetőleg a vizsgálatok döntően a BMD változását, a malabszorpció tüneteket, a hypovitaminosis enyhítését célozzák (52).

Még nem közöltek humán tanulmányt IBD-s betegek D-vitamin-szupplementációjáról, annak *in vivo* szöveti szinten érvényesülő immunmodulatív hatását illetően.

*A szérumban/plazma 25-(OH)-D-vitamin-szintje fordított összefüggésben áll a colorectalis daganatok előfordulásával.*

*A D-vitamin megfelelő szupplementációja több immunmediált krónikus betegség kialakulása ellen is védhet.*

Az aktivált D-vitamin előnyösebbnek tűnik a különféle gyulladásal járó állapotokban, így IBD-ben is, minthogy a citokinek felszabadulása, az emelkedett TNF- $\alpha$ -szint gátolja a D-vitamin-aktiváció folyamatát, a renális 1 $\alpha$ -hidroxiláz enzim működését.

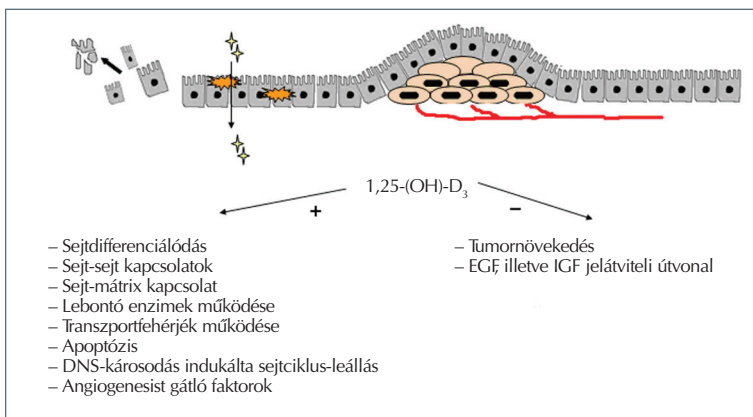
Bostoni munkacsoport adatai szerint a D<sub>2</sub>-vitamin biohasznosulása IBD-ben még a klinikailag nyugalomban lévő betegek esetében is kiszámíthatatlan. A D<sub>2</sub>-vitaminforma abszorpciója a betegek többségében elmaradt az egészséges kontrollok esetében mérhető értékekhez képest, ezt nem befolyásolta számottevően a betegség anatómiai lokalizációja, az előzetes bélreszekció jelenléte (53).

Miheller és munkatársai Crohn-betegeket bevonva prospektív vizsgálatukba azt tapasztalták, hogy az aktív D-vitamin egy év után nemcsak a csontmetabolizmusra, hanem a betegség aktivitására is jótékony hatással volt (54). Véletlen besorolásos, kettős vak placebokontrollos vizsgálatban az inaktív stádiumban lévő betegek esetében 1200 NE aktív D-vitamin 12 hónapon keresztül adása mellett kevesebb (13%) relapszust észleltek a natív D-vitamin-kezelésben részesülő kontrollcsoporthoz képest (29%) (55).

A klinikai eredmények tehát biztatóak, a D-vitamin kedvező, additív terápiás hatása jól kihasználhatónak tűnik (56). A jövő vizsgálataiban a betegek megfelelő megválasztásával a D-vitamin különböző adagjainak összehasonlítására, az optimális dózis meghatározására lesz szükség.

## D-vitamin-hiány és colorectalis daganatok

Már 1980-ban megfigyelték, hogy a napsütéses órák száma fordított összefüggést mutat a vastagbél-daganatok előfordulásával, amely alapján



2. ábra. Az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-vitamin többirányú tumorellesztő aktivitása a bélnyálkahártyában

felmerült, hogy a csökkent UVB-expozícióból adódó alacsony D-vitamin-szintnek szerepe lehet a tumorgenezisben (57). Többféle szolid tumorban, colonadenomákban és adenocarcinómában a 25-(OH)-D- és 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-t bontó 25-hidroxi-vitamin D<sub>3</sub> 24-hidroxiláz (CYP24A1) fokozott aktivitását, vagy megváltozott működésű hasítási termékeit találták (58, 59). Az aktív D-vitamin szöveti szintjének csökkenése fokozott tumorképződési hajlamot eredményez. A D-vitamin többféle mechanizmussal, mint sejtproliferáció és angiogenesis gátlása, sejtdifferenciáció elősegítése, apoptózisindukció; csökkentheti a colorectalis daganatok előfordulásának kockázatát (60–64) (2. ábra). Speer és munkatársai kimutatták, hogy a VDR gén BsmI-polimorfizmusa összefüggést mutat az erbB-2 onkogén expressziójának változásával, amely által befolyásolhatja a rectalis daganatok megjelenését vagy prognózisát (65). Prospektív vizsgálatokban igazolták, hogy a szérum/plazma 25-(OH)-D-vitamin-szintje fordított összefüggésben áll a colorectalis daganatok, valamint adenomák előfordulásával (46, 66). Az 535, colorectalis beteget magában foglaló metaanalízis eredménye szerint a >33 ng/ml szérum-25-(OH)-D-vitamin-szint esetén 50%-kal kisebb a colorectalis daganatok előfordulása, szemben azzal a csoporttal, akik esetében ez 12 ng/ml alatti (67). A „Women’s Health” véletlen besorolásos, placebokontrollos vizsgálatban napi 400 NE D-vitamin és 1000 mg kalcium adásával csökkent a colorectalis daganatok relatív kockázata, bár ezzel a dózissal hosszú távon (hét év) nem volt szignifikáns különbség a kontrollcsoporttal összehasonlítva (66). Az is kimutatható volt, hogy vastagbélrákban szenvedők esetében a D-vitamin-hiány gyakorisága a betegség előrehaladásával egyre nő. Polypectomia után figyelték meg, hogy a p21 differenciációs marker expressziója fokozódott, a hTERT proliferációs markeré csökkent napi 800 NE D-vitamin alkalmazása mellett, amely a szekunder prevenció fontosságára figyelmeztet.

## Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben a kutatások középpontjába került a D-vitamin, mert ismert csontanyagcsere-hatásain túl egyértelmű összefüggés igazolódott a D-vitamin hiánya és több krónikus betegség kialakulása között. Az osteoporosis ma jelentős népegészségügyi probléma.

A gastrointestinalis kórképek külön figyelmet érdemelnek, mivel a D-vitamin alapvető szerepet játszik az immunhomeosztázis és a mucosa integ-

ritásának a fenntartásában, amelynek károsodása számos más kórkép kialakulásához vezethet.

A D-vitamin megfelelő szupplementációjával nemcsak a felszívódási zavar következtében kialakuló hiányállapot javítását érhetjük el, hanem több immunmediált krónikus betegség kialakulása ellen is védhet. Úgy tűnik, hogy ez utóbbi eléréséhez a 25-(OH)-D-vitamin magasabb, 40–70 ng/ml közötti plazmaszintje a megfelelő (68).

A gyomor-bél rendszeri daganatok kialakulása szempontjából fokozott kockázatú csoportok, illetve a már e betegségben szenvedők esetében is javasolt a D-vitamin-szint mérése és az optimális D-vitamin-szint biztosítása. Bár a D-vitamin a krónikus gastrointestinalis betegségekben nem helyettesítheti a standard kezelést, kedvező adjuváns hatásaival hozzájárulhat ahhoz.

## Irodalom

1. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:969-75.
2. Canterbury JM, Lerman S, Claflin AJ, Henry H, Norman A, Reiss E. Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-hydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol in the dog. *J Clin Invest* 1978;61:1375-83.
3. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988;2:224-36.
4. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:49-59.
5. Kaptoge S, Reid DM, Scheidt-Nave C, Poor G, Pols HA, Khaw KT, et al. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. a population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO). *Bone* 2007;40:662-73.
6. Lakatos P. Az osteoporosis kezelése. *Orv Hetil* 2003;144:1551-2.
7. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314-6.
8. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
9. Holick MF. 25-OH-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3128-9.
10. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
11. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
12. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
13. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
15. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serio B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematousus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:446-7.
16. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:210-2.
17. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:438-45.
18. Guanabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:84-94.
19. Kawelke N, Bentmann A, Hackl N, Hager HD, Feick P, Geursen A, et al. Isoform of fibronectin mediates bone loss in patients with primary biliary cirrhosis by suppressing bone formation. *J Bone Miner Res* 2008;23:1278-86.
20. Ruiz-Gaspa S, Guanabens N, Enjuanes A, Peris P, Martinez-Ferrer A, de Osaba MJ, et al. Lithocholic acid down-regulates vitamin D effects in human osteoblasts. *Eur J Clin Invest* 2010;40:25-34.
21. Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fernandez-Perez R, Casado-Caballero F, Ruiz-Escolano E, Olivares EG. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4325-30.
22. Diker-Cohen T, Koren R, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D protects keratinocytes from apoptosis induced by osmotic shock, oxidative stress, and tumor necrosis factor. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1010:350-3.
23. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
24. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G208-G216.
25. May E, Asadullah K, Zugel U. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:377-93.
26. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1162-74.
27. da Silva GA. Celiac disease: effects on bone mineralization. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:282-3.
28. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:112-9.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
30. Ardizzone S, Bianchi PG. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-96.
31. Radi ZA, Heuvelman DM, Masferrer JL, Benson EL. Pharmacologic evaluation of sulfasalazine, FTY720, and anti-IL12/23p40 in a TNBS-induced Crohn's disease model. *Dig Dis Sci* 2011;56:2283-91.
32. Araki A, Kanai T, Ishikura T, Makita S, Uraushihara K, Iiyama R, et al. MyD88-deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis. *J Gastroenterol* 2005;40:16-23.
33. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:1136-42.
34. van EE, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.

35. Bruce D, Yu S, Ooi JH, Cantorna MT. Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling. *Int Immunol* 2011;23:519-28.
36. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-52.
37. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005;35:217-24.
38. Daniel C, Radeke HH, Sartory NA, Zahn N, Zuegel U, Steinmeyer A, Stein J. The new low calcemic vitamin D analog 22-ene-25-oxa-vitamin D prominently ameliorates T helper cell type 1-mediated colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:622-31.
39. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:23-33.
40. Laverty G, Penna G, Vetrano S, Corrales C, Nebuloni M, Danese S, et al. Efficacy of a potent and safe vitamin D receptor agonist for the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2010;131:49-58.
41. Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D, Manzionna G, Rainone V, Bevilacqua M, et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:63-71.
42. Harries AD, Brown R, Heatley RV, Williams LA, Woodhead S, Rhodes J. Vitamin D status in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity. *Gut* 1985;26:1197-203.
43. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1073-83.
44. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004;39:527-33.
45. Sentongo TA, Semaes EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1077-81.
46. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:830-6.
47. Driscoll RH, Jr, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
48. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:889-96.
49. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003;17:473-478.
50. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-36.
51. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006;73:40-6.
52. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, Difabio D, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease. A randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar 28. [Epub ahead of print]
53. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinos K, Boulanger AB, Vijjeswarapu A, et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2116-21.
54. Miheller P, Muzes G, Hritz I, Lakatos G, Pregon I, Lakatos PL, et al. Comparison of the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1656-62.
55. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:377-83.
56. Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2012 May;6(4):405-11.
57. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 2006;35:217-20.
58. Horvath HC, Lakatos P, Kosa JP, Bacsik K, Borka K, Bises G, et al. The candidate oncogene CYP24A1: A potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *J Histochem Cytochem* 2010;58:277-85.
59. Horvath HC, Khabir Z, Nittke T, Gruber S, Speer G, Manhardt T, et al. CYP24A1 splice variants-implications for the antitumorigenic actions of 1,25-(OH)2D3 in colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:76-9.
60. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Sidelnikov E, Shaikat A, et al. Effects of vitamin D and calcium on proliferation and differentiation in normal colon mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2933-41.
61. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Shaikat A, Rutherford RE, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:213-23.
62. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16:83-95.
63. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:24-9.
64. Pereira F, Larriba MJ, Munoz A. Vitamin D and colon cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012 May 3;19(3):R51-71.
65. Speer G, Dworak O, Cseh K, Bori Z, Salamon D, Torok I, et al. Vitamin D receptor gene Bsm1 polymorphism correlates with erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. *Oncology* 2000;58:242-7.
66. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
67. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
68. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008;13:6-20.