

A D-vitamin mérés jelentősége a klinikus szemével

dr. Takács István
SE I.sz. Belgyógyászati Klinika



Emilianii huxley

32 ng/ml szérumszinthez napi 3600-4200 IU szükséges

20 ng/ml szérumszinthez napi 1200-2000 IU szükséges

Élelmiszerrel napi bevétel 80-150-200 IU

**Étrend: halak, tojás, máj,
marhahús
dúsított élelmiszerek
néhány tejtermék**

**Étrendkiegészítők
Bébi tejitalok**

Gyógyszerek

Ultraviola B foton (290-315nm) –

Bőr, 1 MED -10-25 000 IU, de

Kor,

Bőrpigmentáció,

30mj/cm² 90 %-ra 4 hétig fehér 24 nmol emelkedés

kreol 16 nmol emelkedés

fekete 10 nmol emelkedés

Krém, 6-os faktor

Ablak, 0

Földrajzi elhelyezkedés 35-től északra télen

Magasság



Vagyis napi átlag kb. 4000 NE D₃ vitamin képződik a bőrben (?)
majd raktározódik

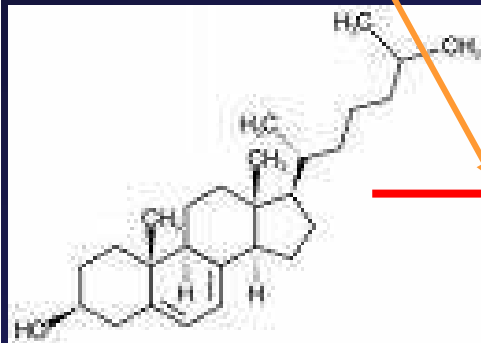
D-vitamin felezési ideje 1-2 nap

25(OH)D-vitamin felezési ideje 19-23 nap (anephria 43 nap)

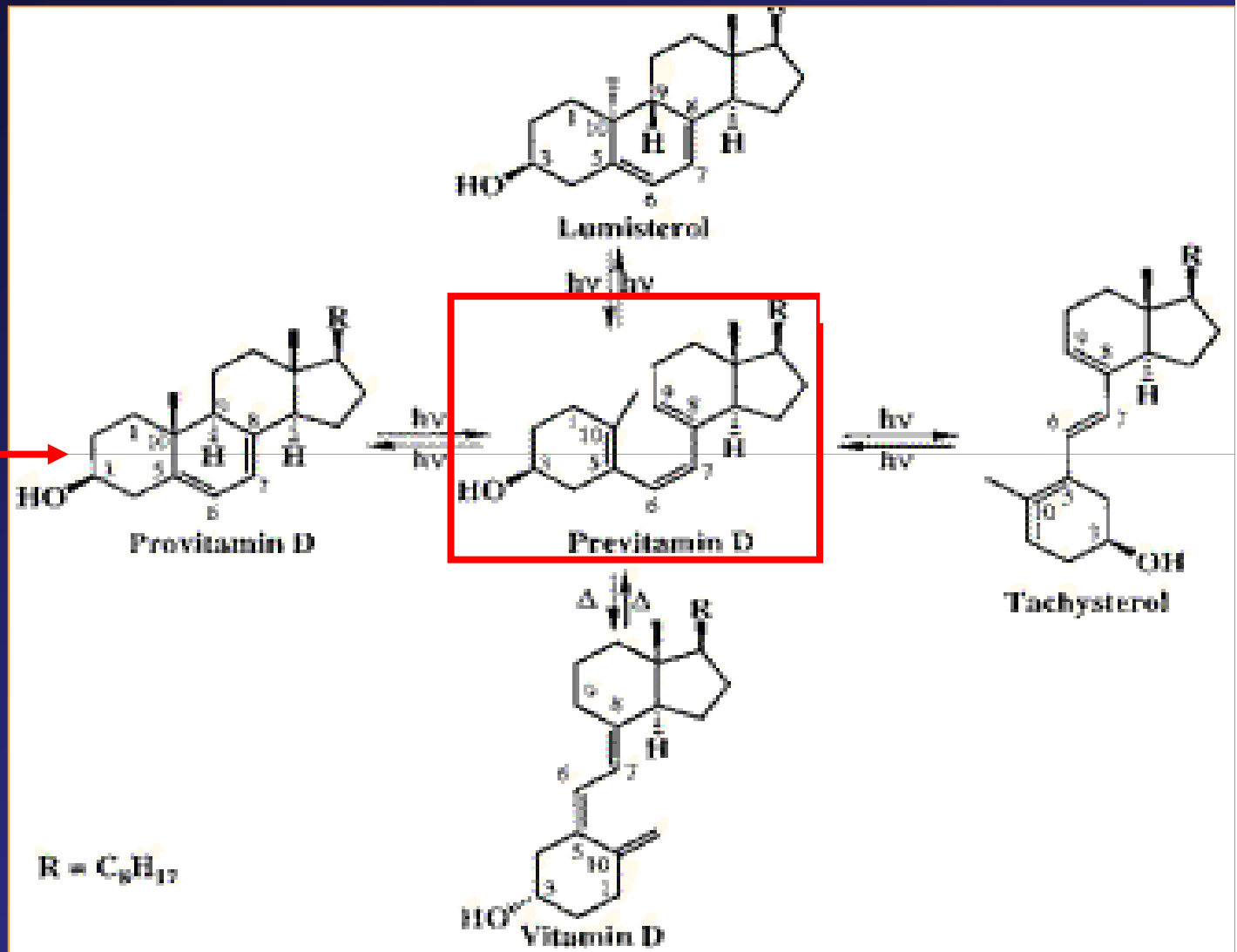
Minimális ajánlott vérszint	75 nmol/L	30 ng/ml
Hiánytünetek jelentkezhettek	50 nmol/L alatt	20 ng/ml alatt
<u>Megjelenhetnek toxikus tünetek</u>	<u>230 nmol/L felett</u>	<u>90 ng/ml felett</u>
Toxikus tartomány	690 nmol/L felett	280 ng/ml felett

D-vitamin képződése

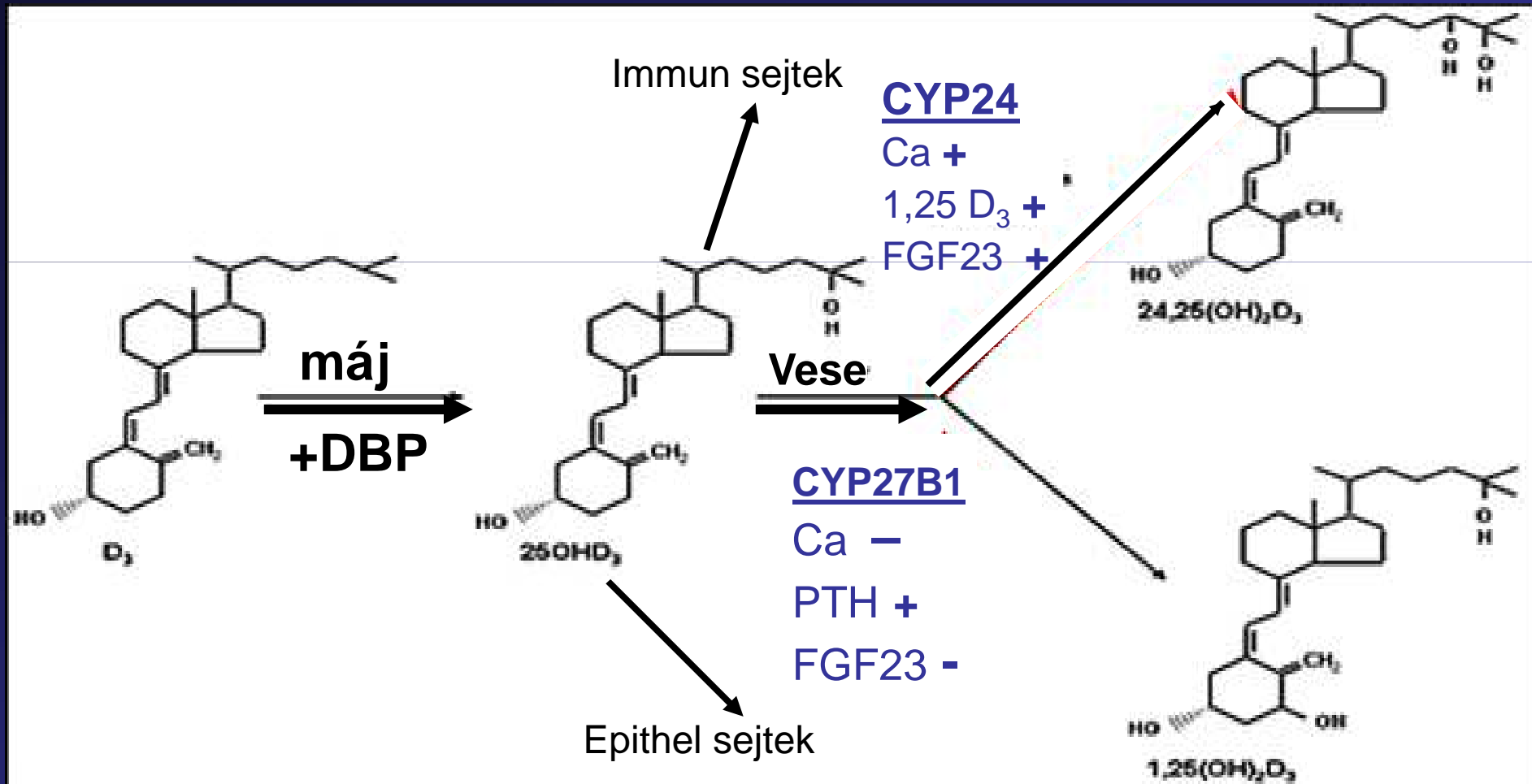
290-310 nm UV

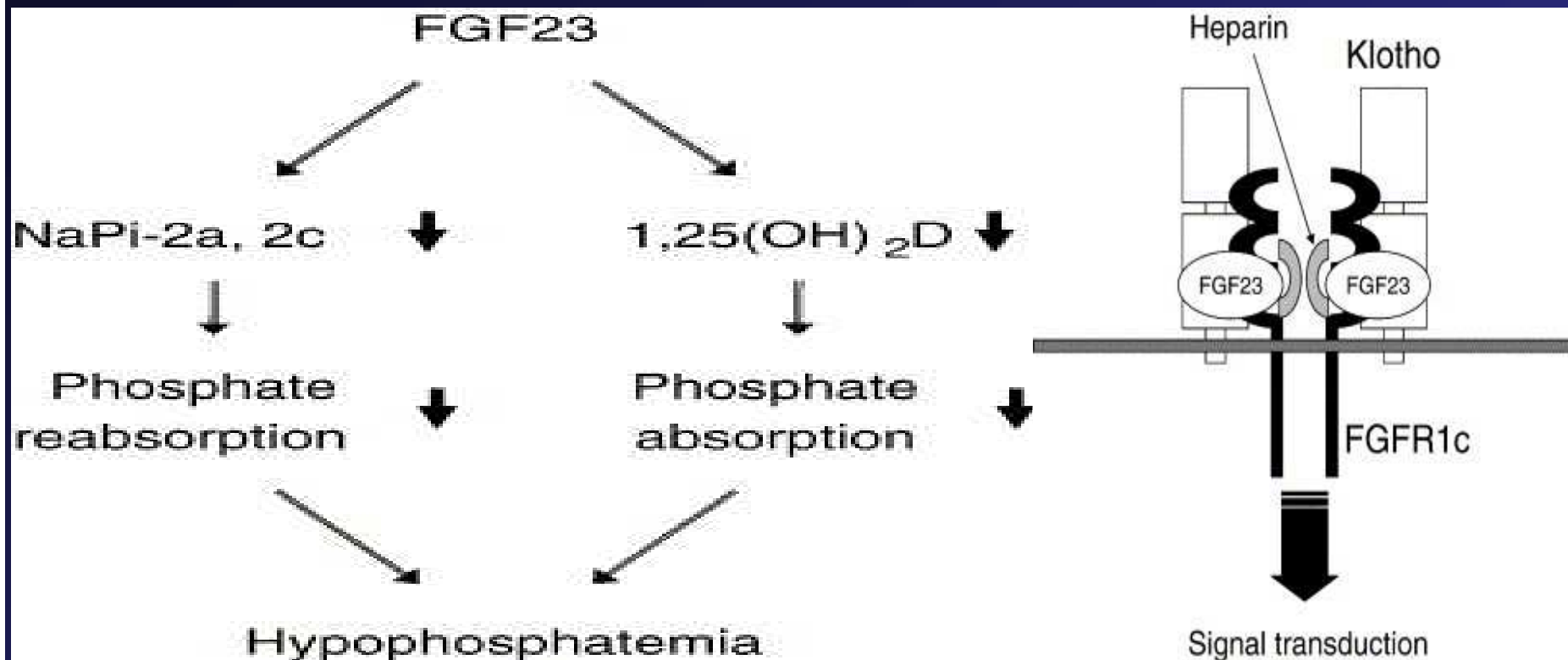


7-dehydrocholesterin
(ergosterol - gomba)



Aktiválódása



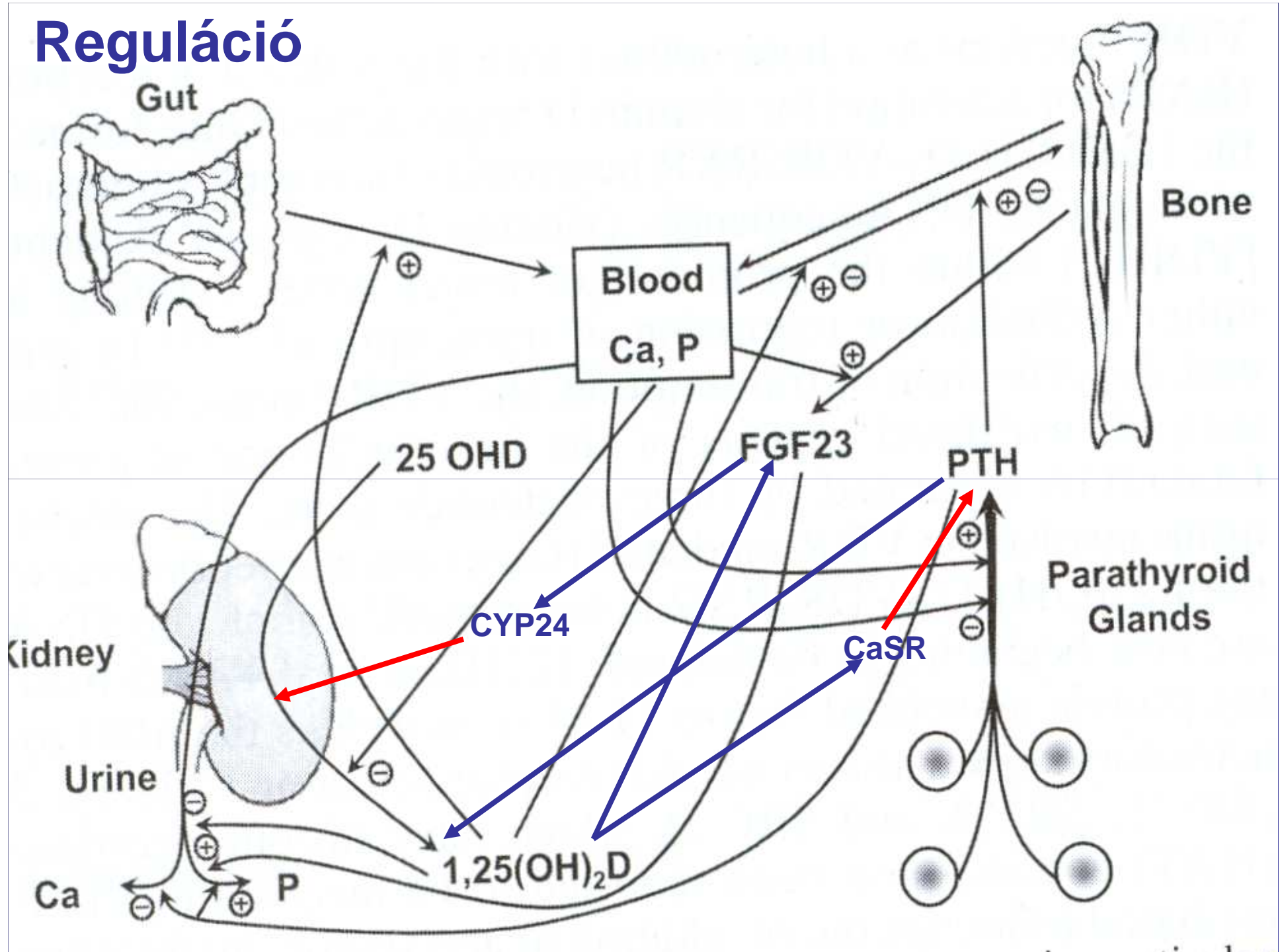


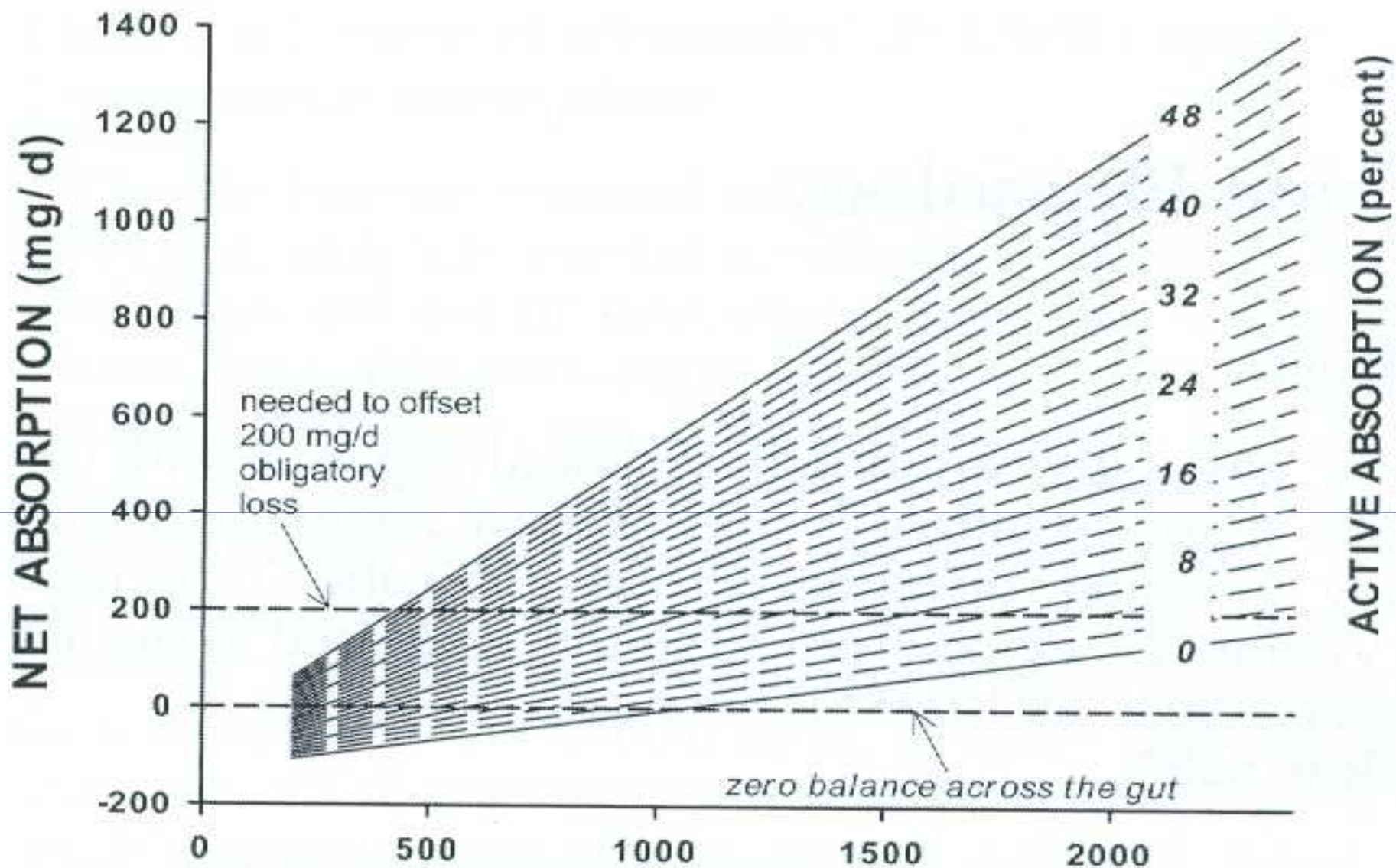
Fukumoto S Bone 40 (2007) 1190-1195

FGF23 -/- egér - hyperphosphataemiás és 1,25 (OH)₂D₃ emelkedett
J. Clin. Invest. 113 (2004), pp. 561–568.

Klotho -/- egér hasonló, extraossealis calcificatioval

Reguláció

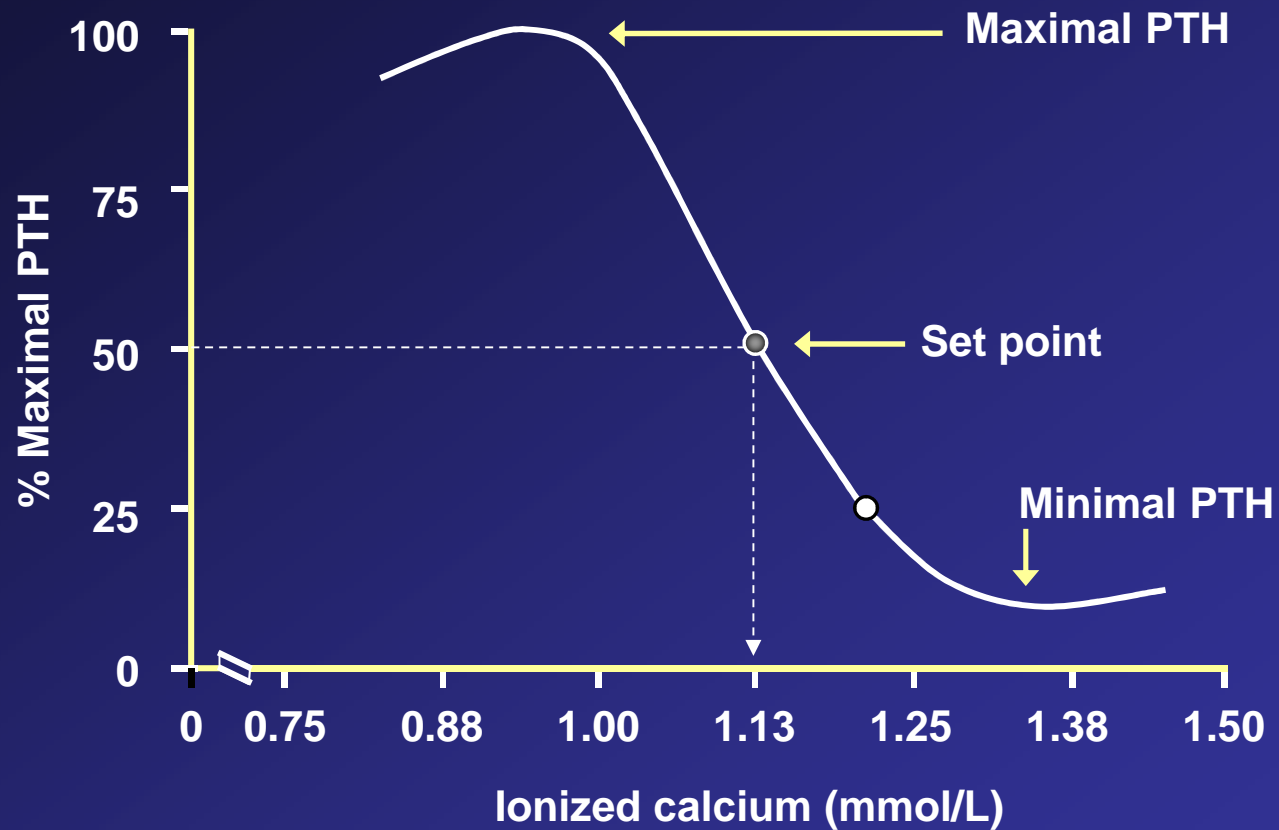




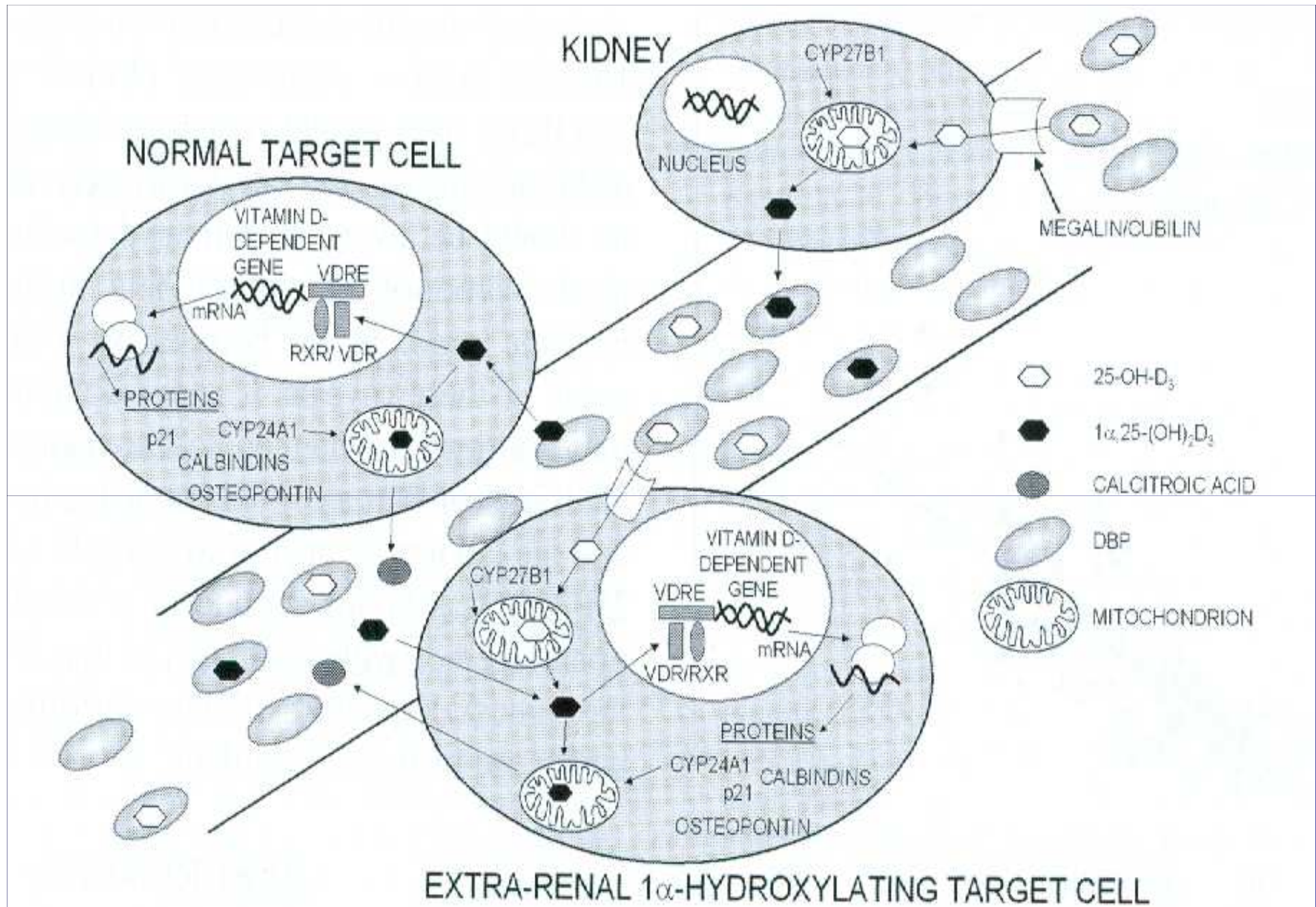
Napi kalcium vesztes 200 mg

(16% aktív transzport mellett ez 1000 mg bevitelnek felel meg)

Se Ca és a PTH szint összefüggése



Adapted, with permission, from Mayer GP *et al. Endocrinology* 1978;102:1036–42
Felsenfeld AJ, Llach F. *Kidney Int* 1993;43:771–89



Transzport

D-vitamin kötő fehérje – DBP

minden 25-OH formát köt

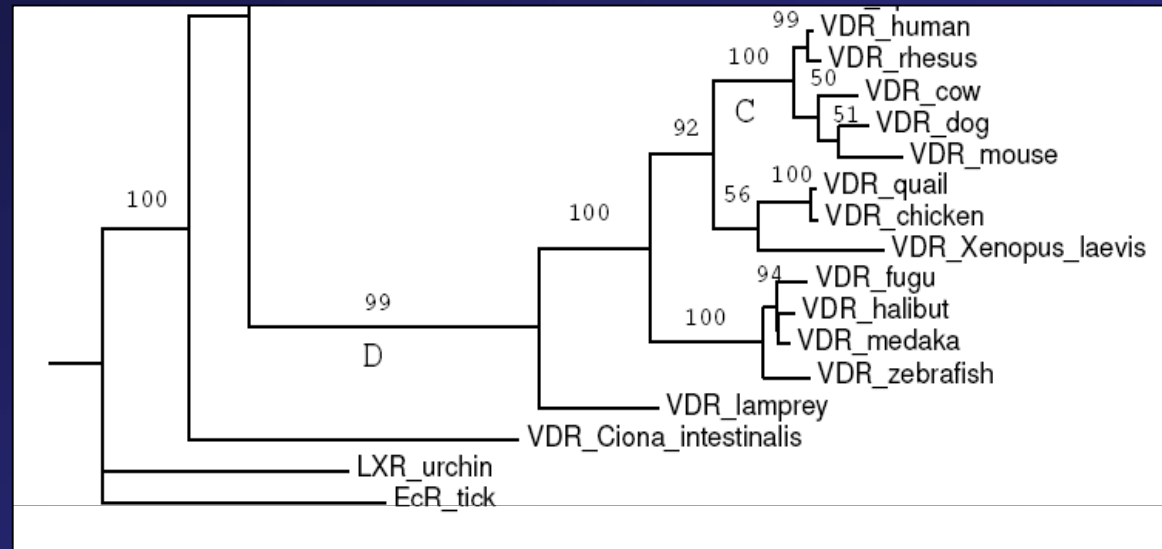
hatalmas kapacitása van (<5% kötött, 1800 ng/ml)

vesében filtrálódik, majd visszaszívódik a prox tubulusban

minden sejtbe „beviszi” a D-vitamint (?)

A D-vitamin receptor

- citoszol
 - nucleáris
 - membrán
- } lassú válasz
- gyors válasz



bélhám

izom

osteoblast

vese

mellékpajzsmirigy

pancreas

hámsejt

monocyták

B-sejtek

T-sejtek

neuronok

placenta

fibroblast

chondrocyta

enterocyták

májsejt

prostata

ovárium

keratinocyta

hipofízis

endothel

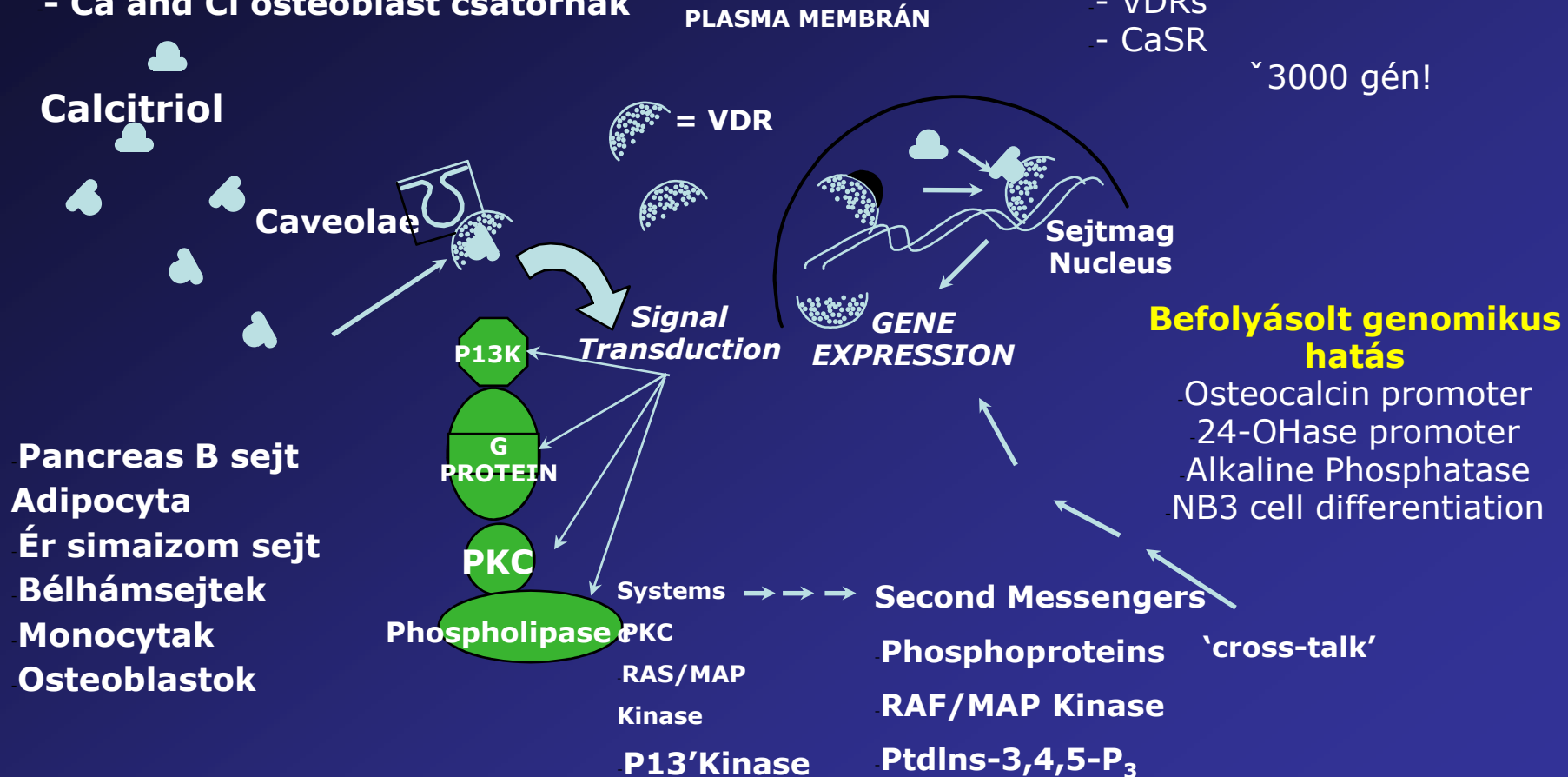
Nem genomiális hatás

- Insulin szekréció
- gyors abszorpció
- Ca and Cl osteoblast csatornák

Genomiális hatás:

- PTH gene Transcription
- VDRs
- CaSR

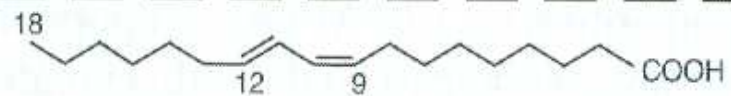
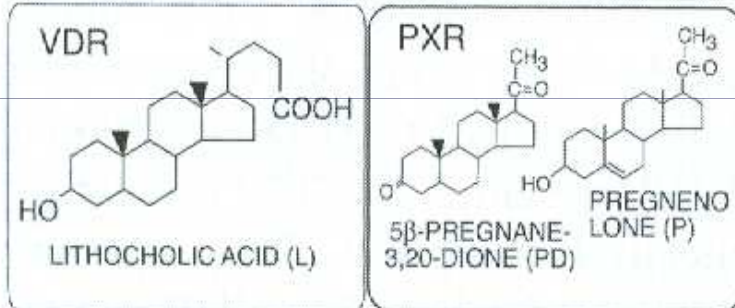
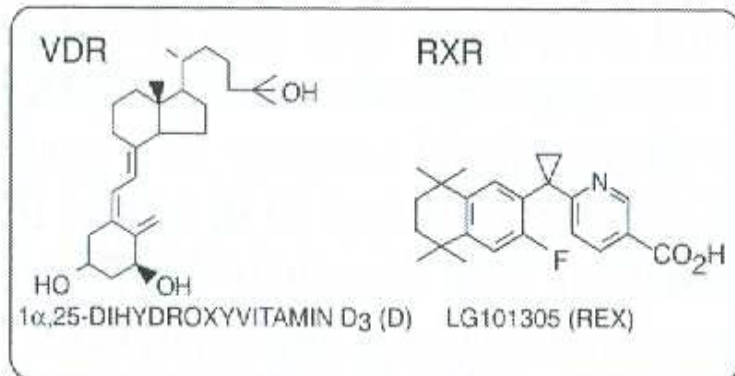
~ 3000 gén!



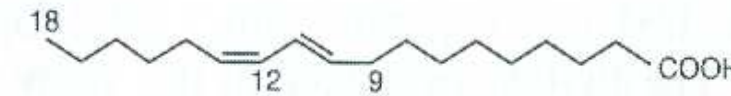
Másodpercektől 60 percig

Néhány órától egy napig

A KNOWN NUCLEAR RECEPTOR LIGANDS

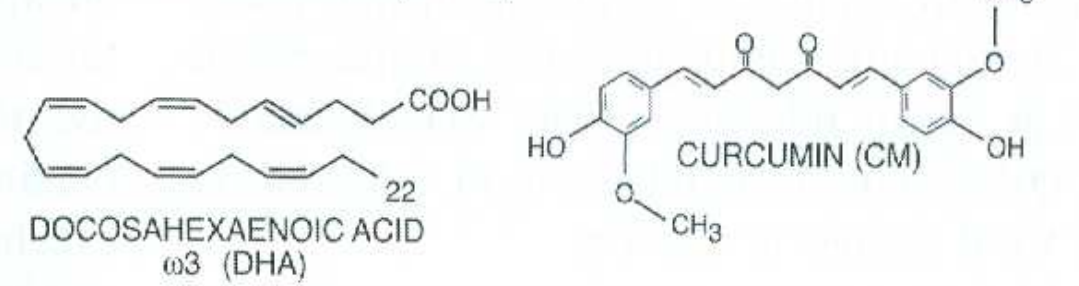
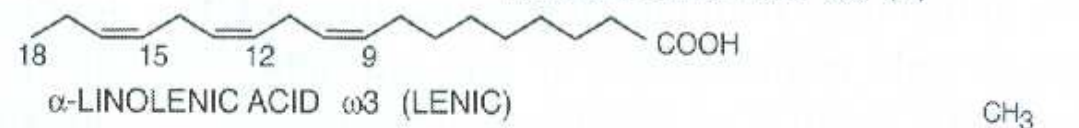
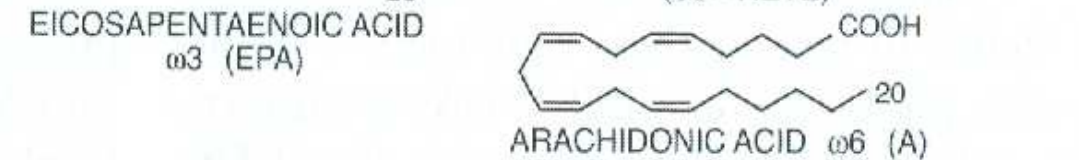
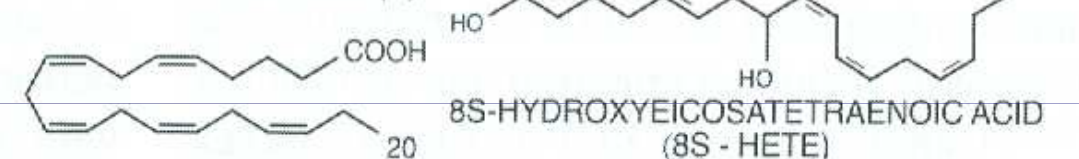
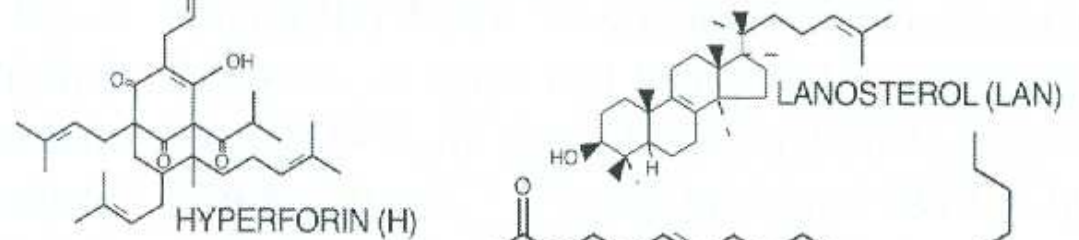
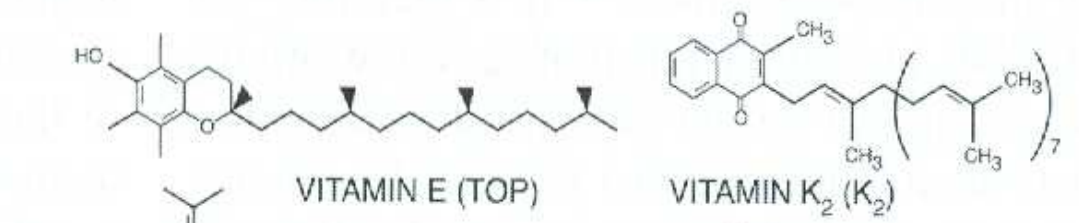


9-CIS, 11-TRANS LINOLEIC ACID ω 6 (LEIC 9,11)

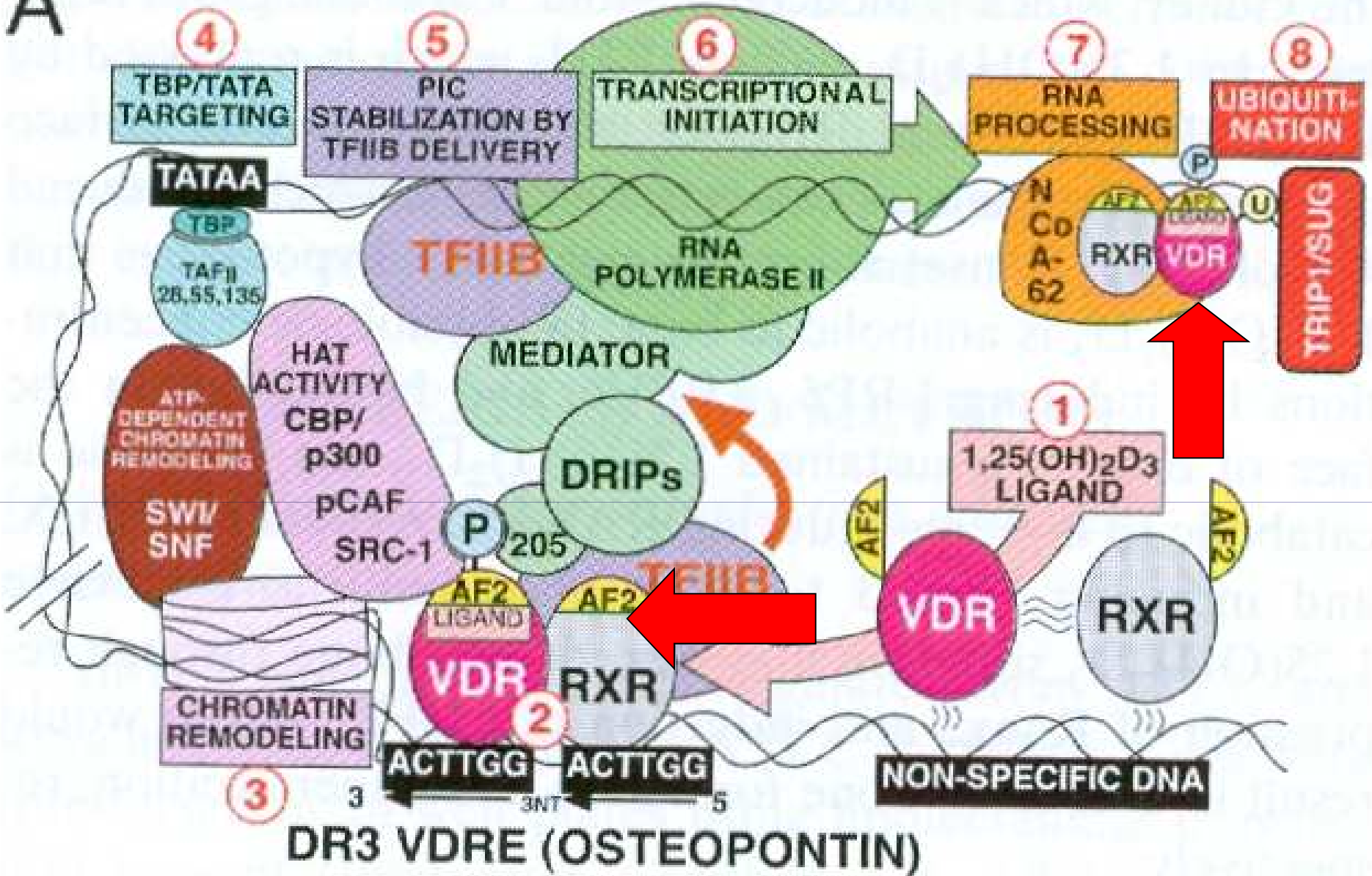


10-TRANS, 12-CIS LINOLEIC ACID ω 6 (LEIC 10,12)

CANDIDATE NOVEL LIGANDS FOR VDR



A



D-vitamin biológiai hatásai

Csont,

Vékonybél

Immunrendszer

Haemopoetikus szövetek

Bőr

Fog

Izom

Szívizom

Hasnyálmirigy - DM

Pajzsmirigy

Mellékvese

Hypophysis

Agy

Reproduktív szervek

Máj

Tüdő

Daganatok

emlő

colon

prostata

D-vitamin-hiány

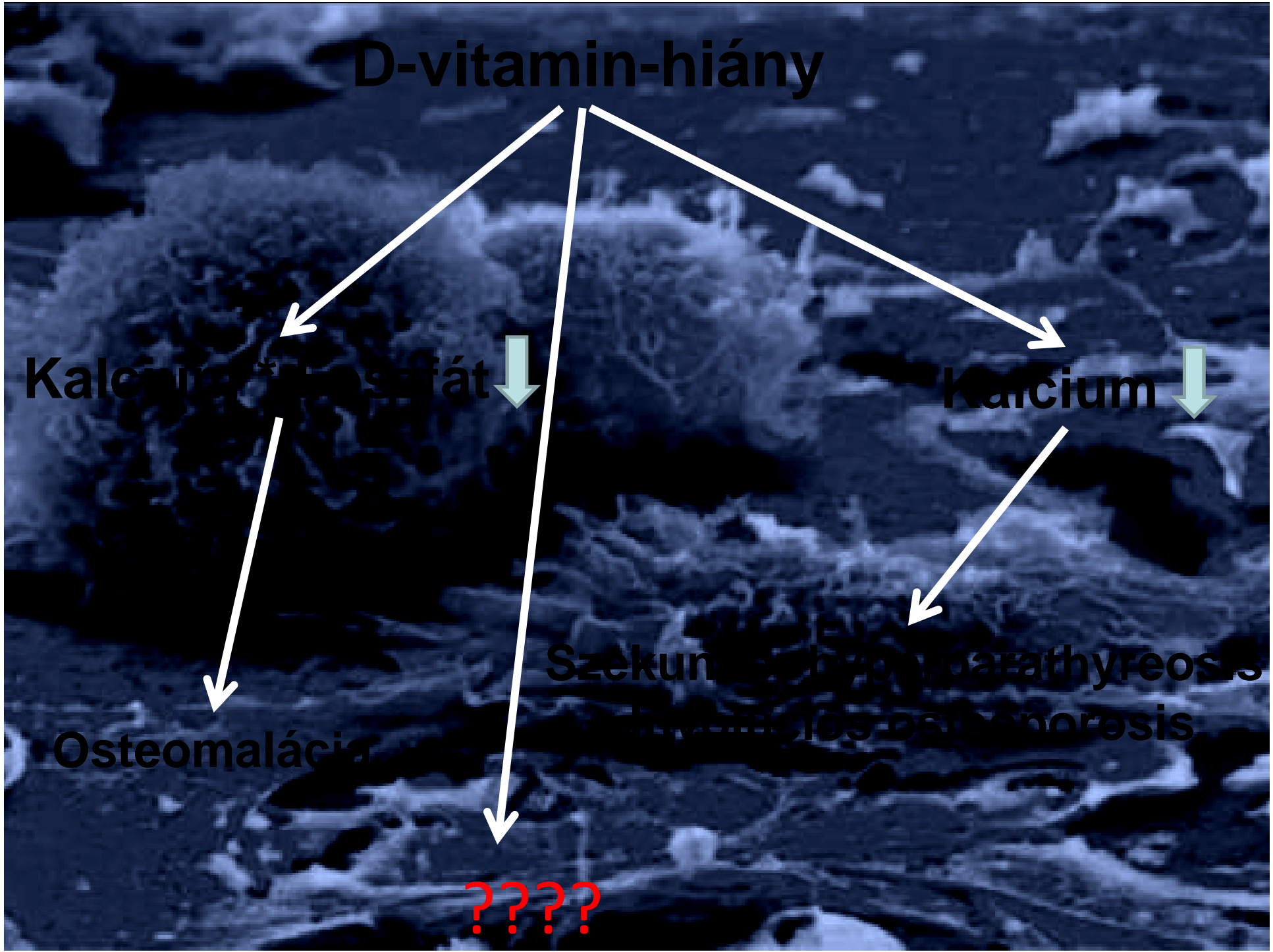
Kalcium* foszfát ↓

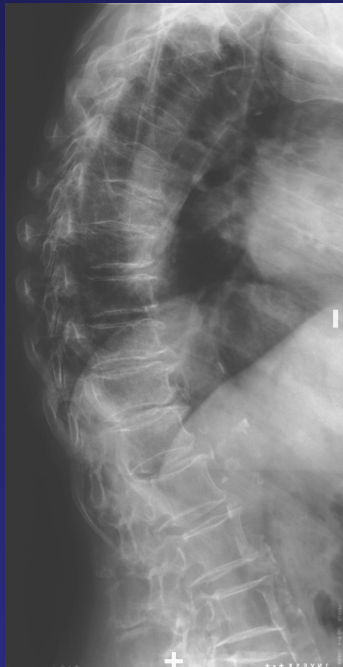
Kalcium ↓

Osteomalácia

Szekundér hypoparathyreosis
diverziós osteoporosis

?????





D-vitamin

kalcium

Közvetlen receptor hatás

Csontok



D-vitamin

Osteoblast

Wnt mechanizmuson keresztül
Gátolja az adipocita kialakulást
Serkenti az osteoblast diff
LRP5 ↑

Serkenti az osteoblastok differenciálódását
Cbfa1 és BMP 2,6 ↑
DE RunX2 ↓

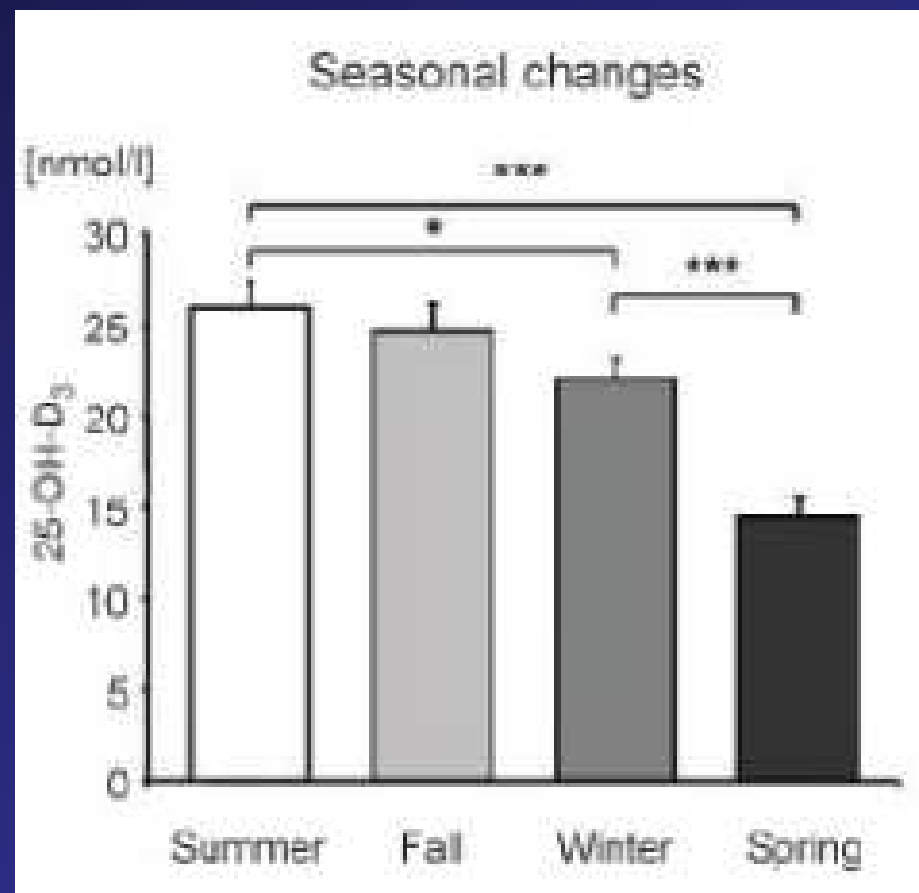
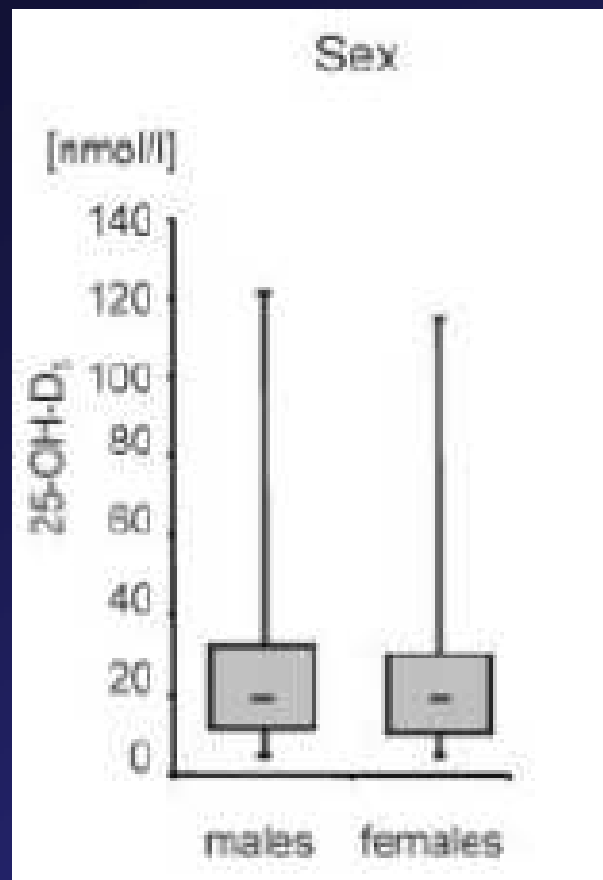
Befolyásolja az érett osteoblast működését
OPG ↑ DE RANKL ↓

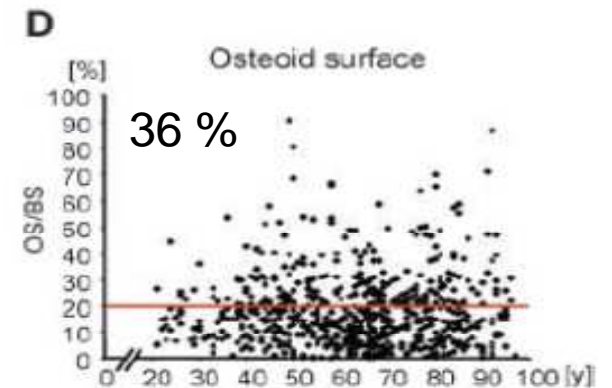
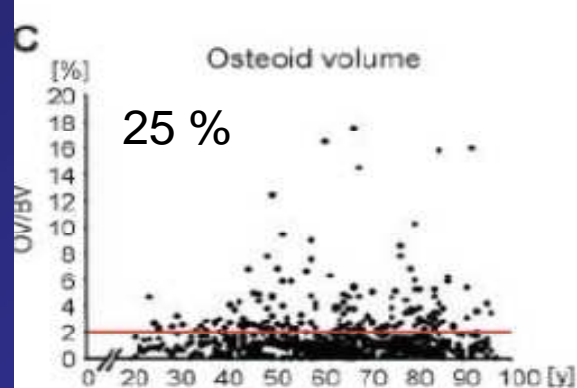
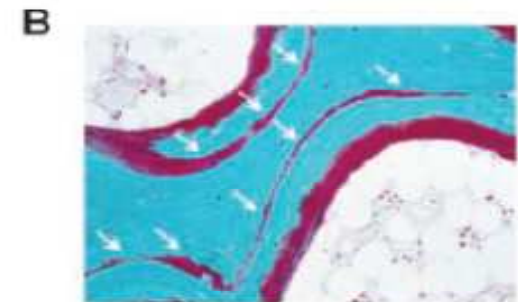
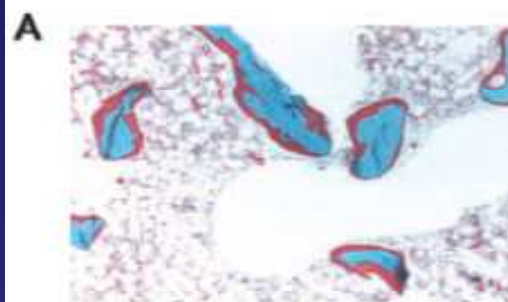
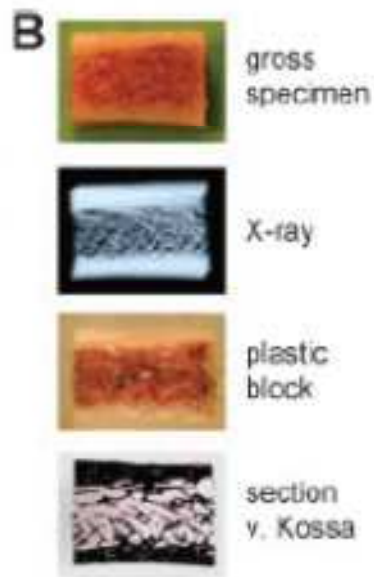
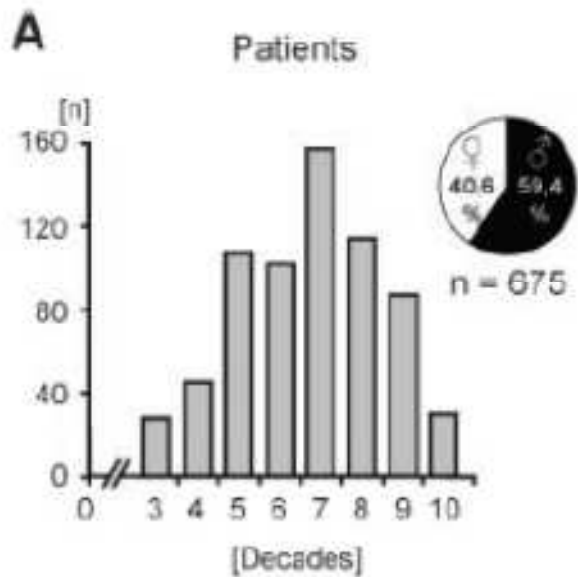
Gátolja az érett osteoblastok apoptosist

Osteoclast

RANKL mennyiségét növeli

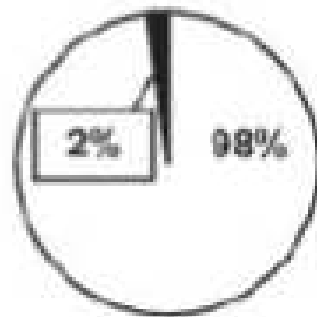
Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 Patients



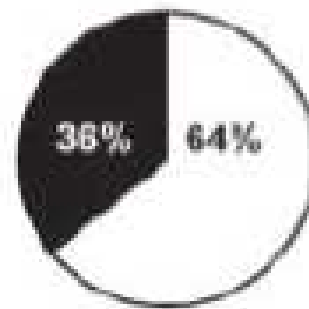


Buried osteoid

Cases with
OV/BV $\leq 2\%$

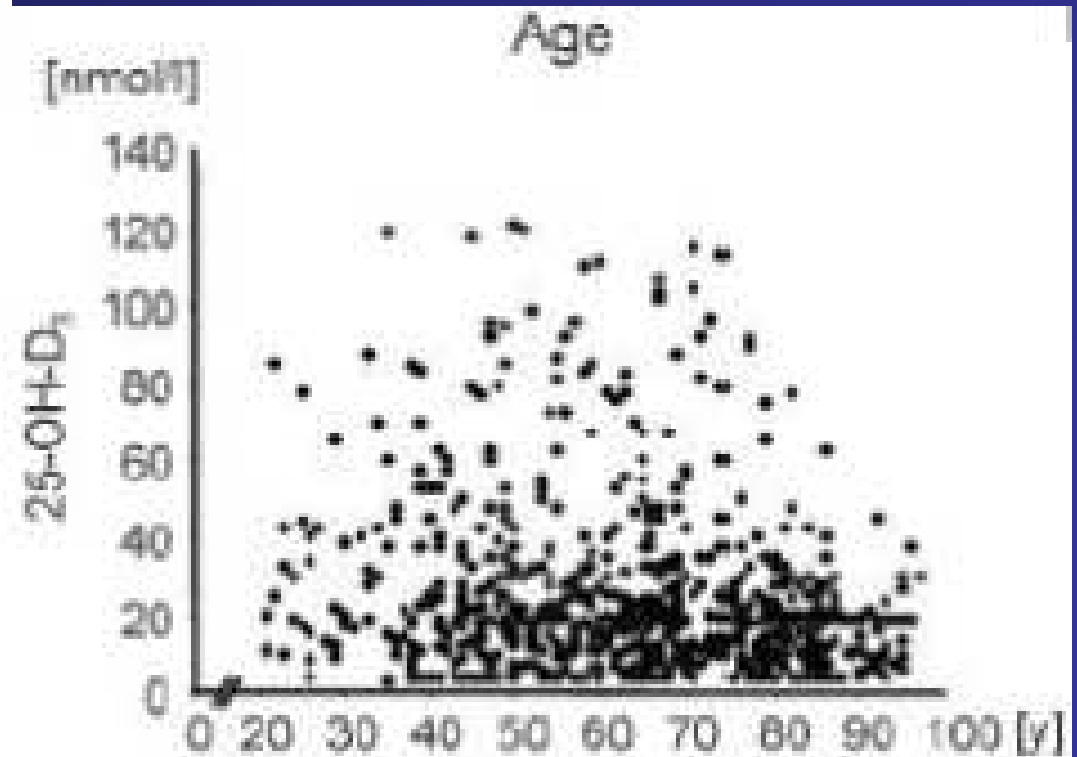


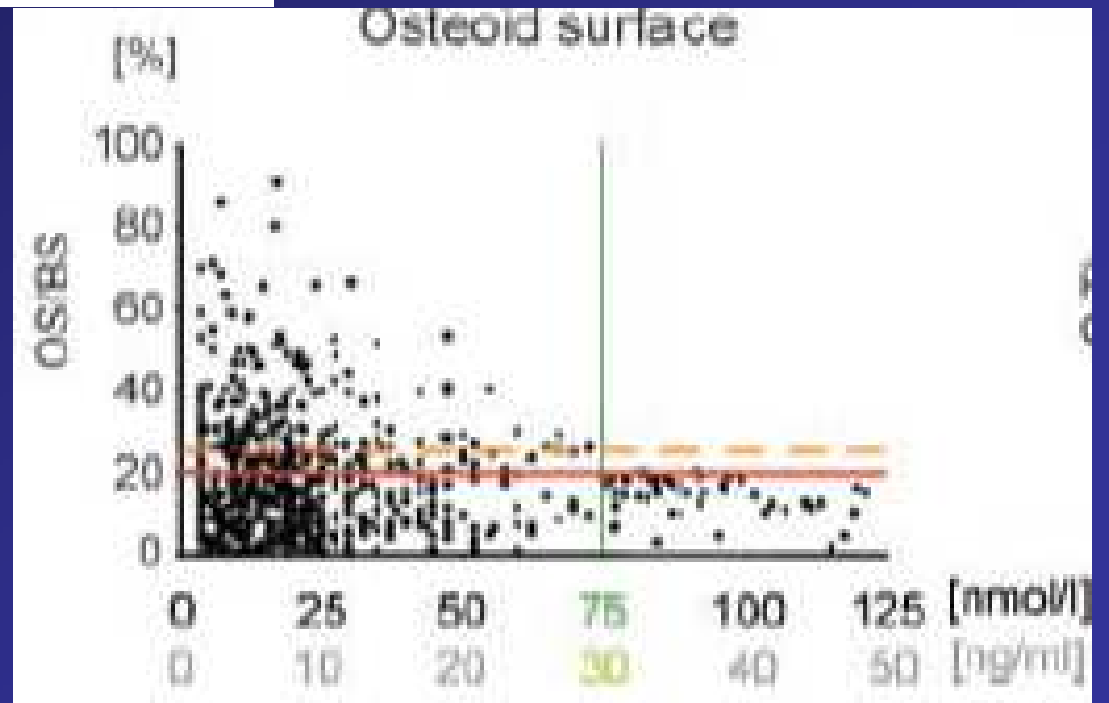
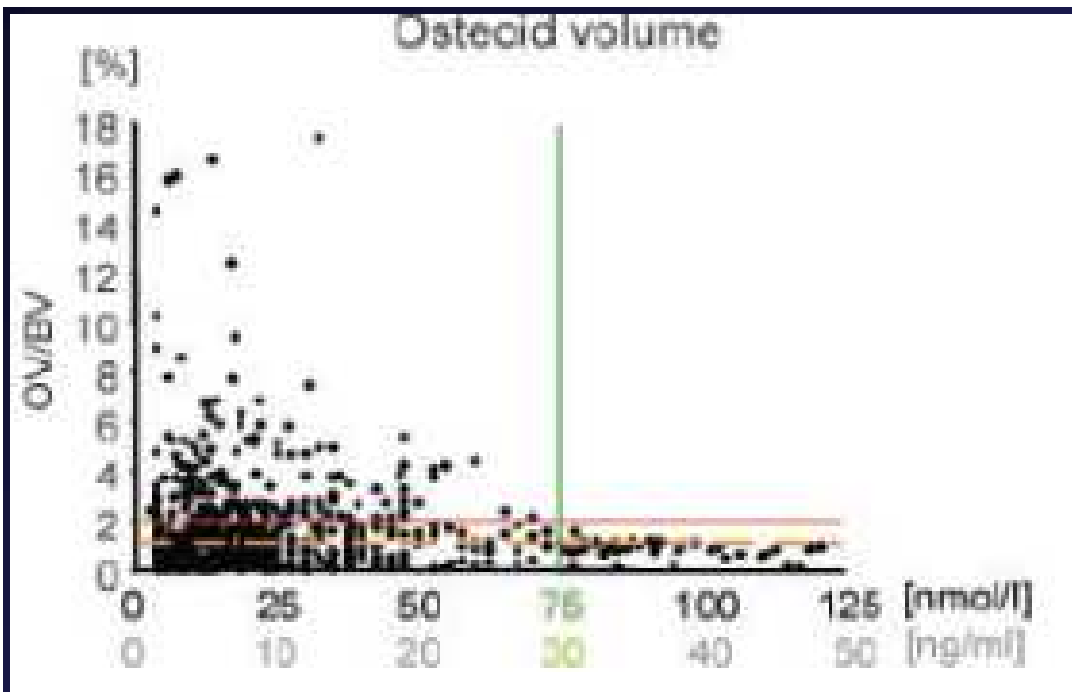
Cases with
OV/BV $> 2\%$



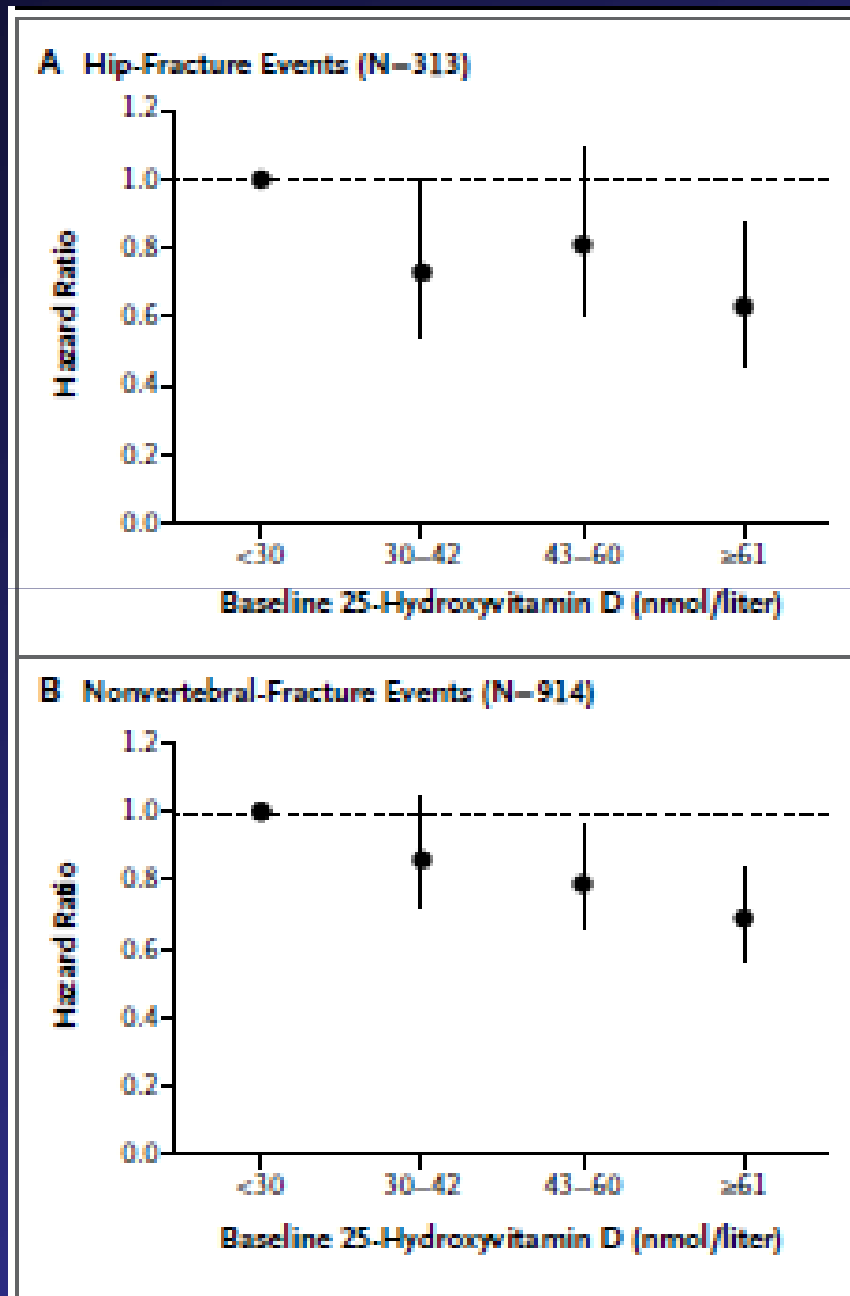
□ Fraction without
buried osteoid

■ Fraction with
buried osteoid



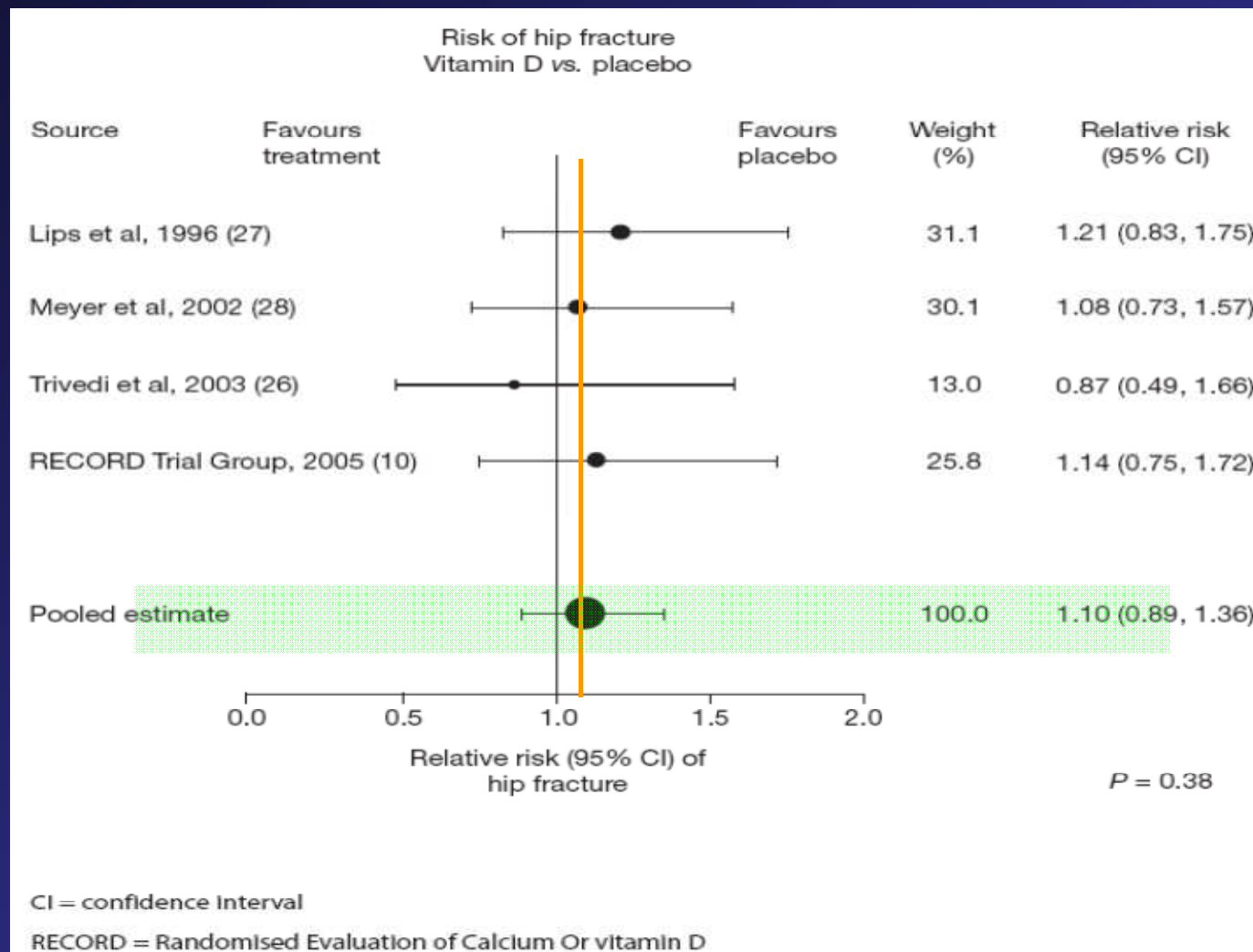


D-vitamin törés összefüggései



H,A, Bischoff-Ferrari et al. NEJM, 2012.

D-vitamin önmagában nem elég a csípőtörés megelőzésére



Kalcium+d vitamin kombináció hatékony az osteoporoticus törések kockázatának csökkentésében

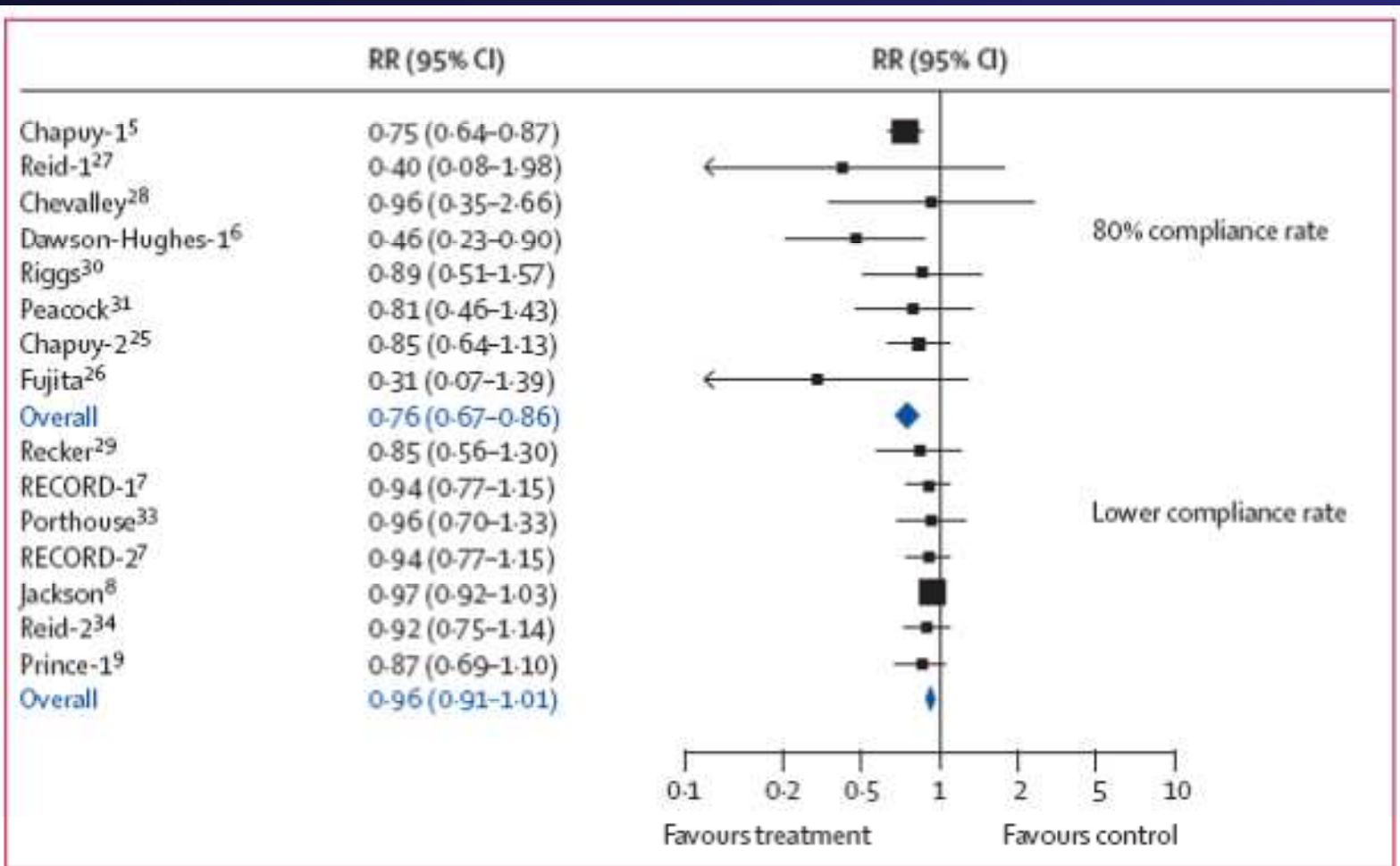


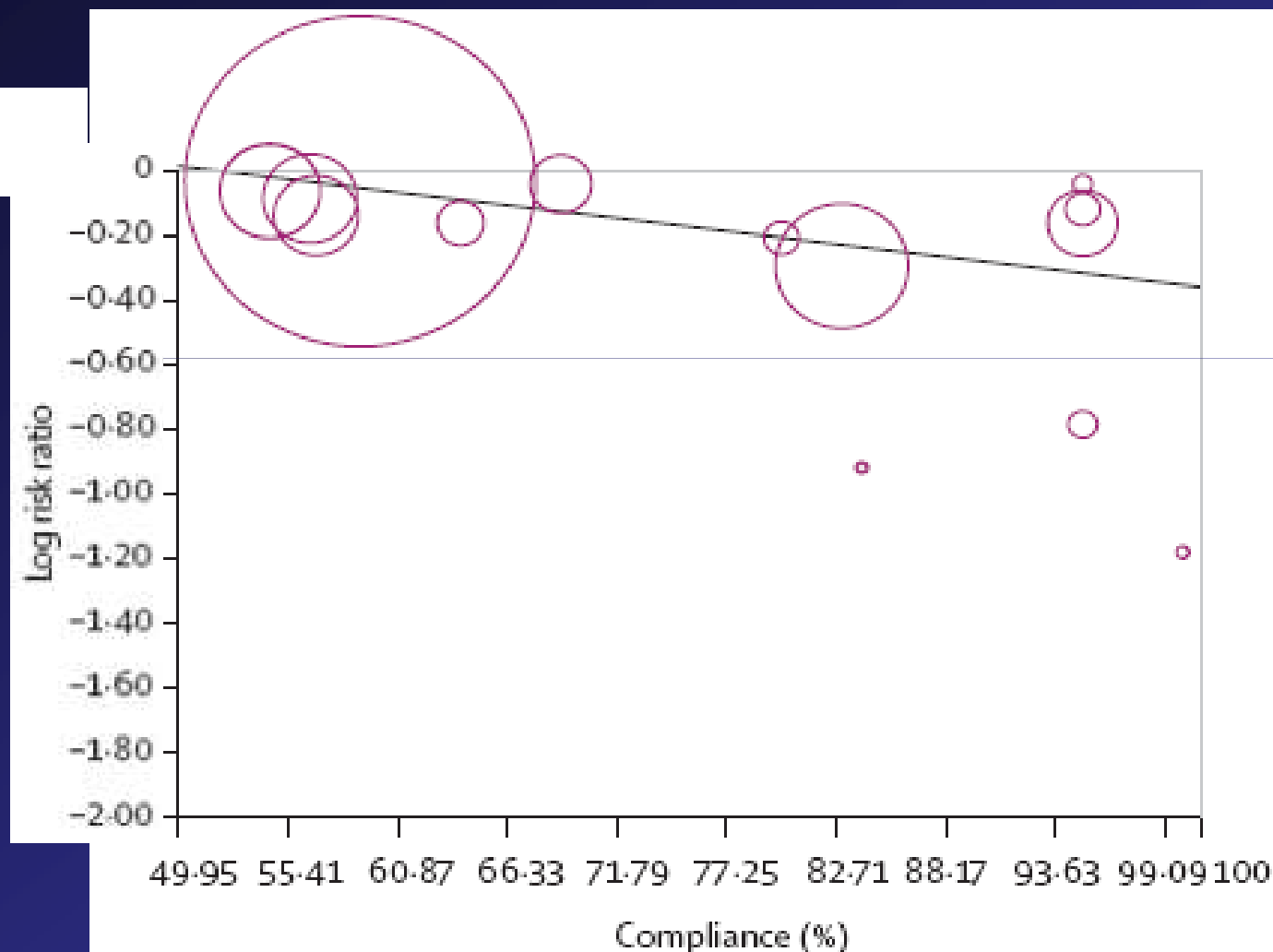
Figure 4: Effect of compliance on fracture risk reduction

12% 24

1200 mg
800 NE

NNT:63/3.5

A D-vitamin és kalcium csak megfelelő compliance mellett csökkenti a törési rizikót



ICARO

ICR kockázatát növelő tényezők

TABLE 2. LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS FOR RELATIVE RISK OF INADEQUATE CLINICAL RESPONSE TO TREATMENT

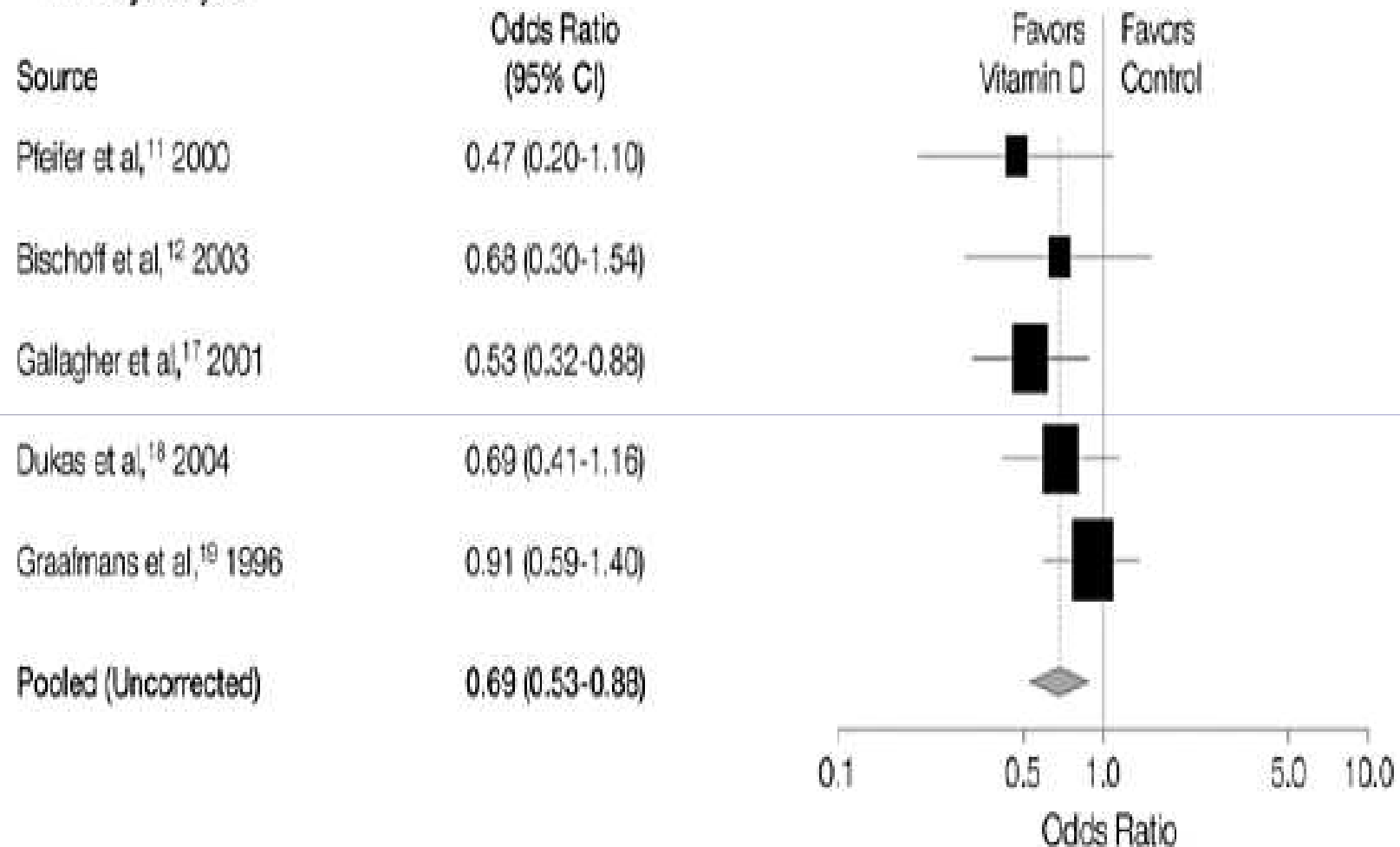
	<i>RR</i>	<i>95% CI</i>
<u>Treatment duration (1 year)</u>	1.68	1.46–1.93
<u>Compliance (50–75% vs. >75%)</u>	1.66	1.08–2.54
Supplements of calcium + vitamin D		
<u>(NO vs. YES compliance > 50%)</u>	1.98	1.38–2.83
(NO vs. YES compliance < 50%)	NS	0.68–1.91
<u>Prevalent vertebral fracture (>2 vs. 1)</u>	6.21	3.09–12.5
<u>Prevalent vertebral fractures (>1 vs. 1)</u>	2.00	1.69–2.77

The model include only the variable that remained significant after adjustment for the duration of treatment.

A vizsgálatban az ICR incidenciája ~8,9%/év, ami jelentős mértékben magasabb, mint amit a pivotális RCT-k aktív ágaiban megfigyelhetünk.

D vit. pótlás hatása az elesési rizikóra: metaanalízis

Primary Analysis



Izomrendszer

Fibromyalgia

150 nem specifikus izomfájdalomban szenvedő beteg 100 % D-vitamin hiányban szenvedett (28 % 8 ng/ml alatt !!)

D-vitamin hiányban

izomgyengeség, atrophia, izom-összehúzóási nehézségek

Elesés

bármilyen D-vitamint adva 30 %-al csökkent az elesés gyakorisága (metaanalízis)

Immunrendszer

1,25(OH)₂D₃ serkenti a macrophagok és az érett monocyták antibakteriális funkcióját

Fokozza a macrophagok életidejét

Serkenti a hősokk fehérjék szintézisét

Lymphocytákra supressorként hat

gátolja a T és B sejtek proliferációját
(SLE, RA, DM, sclerosis multiplex)

Sclerosis multiplex (SM) - D-vitamin deficiencia

autoimmun encephalomyelitist lassítja

Bizonyos infectiók (pl.tbc) gyakoribbak D-vitamin hiányban

*Muller K et al. J Invest Der Sym Proc 1996
Hayes CE et al. Proc Nutr Soc 2000*

Keringésre gyakorolt hatás

A D₃-vitamin-hiány közvetlenül hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához, súlyosbodásához.

Olgun, H., N. Turkish Journal of Pediatrics, 2003. 45(2): p. 152-154.

D-vitamin-hiány hozzájárulhat a hipertónia kialakulásához, ami részben a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer változása magyaráz.

Scragg, R., Am J Hypertens, 2007. 20(7): p. 713-719.

D-vitamin-hiány fokozza az érlemezés kockázatát

Zittermann, A., Curr Opin Lipidol, 2007. 18(1): p. 41-46

18225 férfi követésével, a D-vitamin-hiányos betegek 2,5x-es myocardialis infarctus rizikónövekedését igazolták.

Giovannucci, E., Arch Intern Med, 2008. 168(11): p. 1174-1180.

Hasnyálmirigy – Diabetes mellitus

Állatkísérletekben

D-vitamin hiányos egér inzulin szekréciónja 48 %-al csökkent
inzulitis D-vitaminnal kivédhető

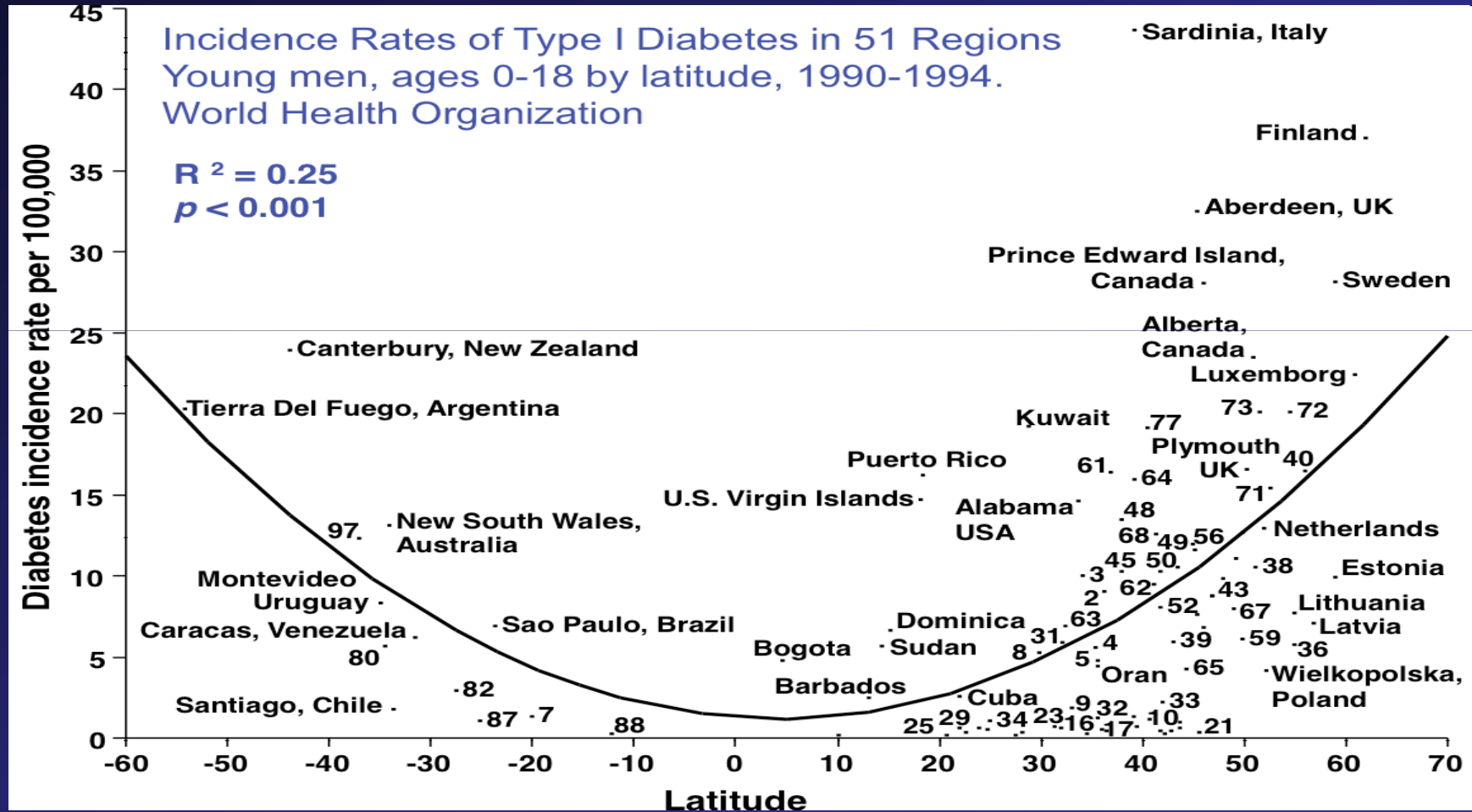
D-vitamin hiányos területeken a 2-es típusú DM, IGT gyakoribb

EURODIAB Substudy 2:

gyermekkori D vitamin pótlás \Rightarrow DM1T prevalencia \downarrow

hypo D-vitaminózis (se Ca is \downarrow , PTH \uparrow) D vitamin
pótlással kétszeresére nőtt a béta-sejt funkció

1-es típusú DM és geográfia



Észak Finnországi 1966-os vizsgálat

- Minden terhes nő (Oulu és Lapföld) - 12,058 élve születés
- D-vitamin státuszról 1 éves korukig gyűjtötték az adatokat (n=10, 366)
- Az 1-es típusú DM kialakulását 1997-ig követték

Hyppönen et al. Lancet 2001;358:1500-1503

	Cases	Incidence /100,000 years at risk	Crude RR (95% CI)	Adjusted* RR (95% CI)
Use of vitamin D supplements				
Not at all	2	204	1 (reference)	1 (reference)
Irregularly	12	33	0.16 (0.04-0.72)	0.16 (0.04-0.74)
Regularly	67	24	0.12 (0.03-0.47)	0.12 (0.03-0.51)

Annual age-adjusted incidence rates of type 1 diabetes, children ≤ 14 years old, per 100,000 population, and dates of changes in recommended daily intake of vitamin D in infants, Finland, 1965-2005

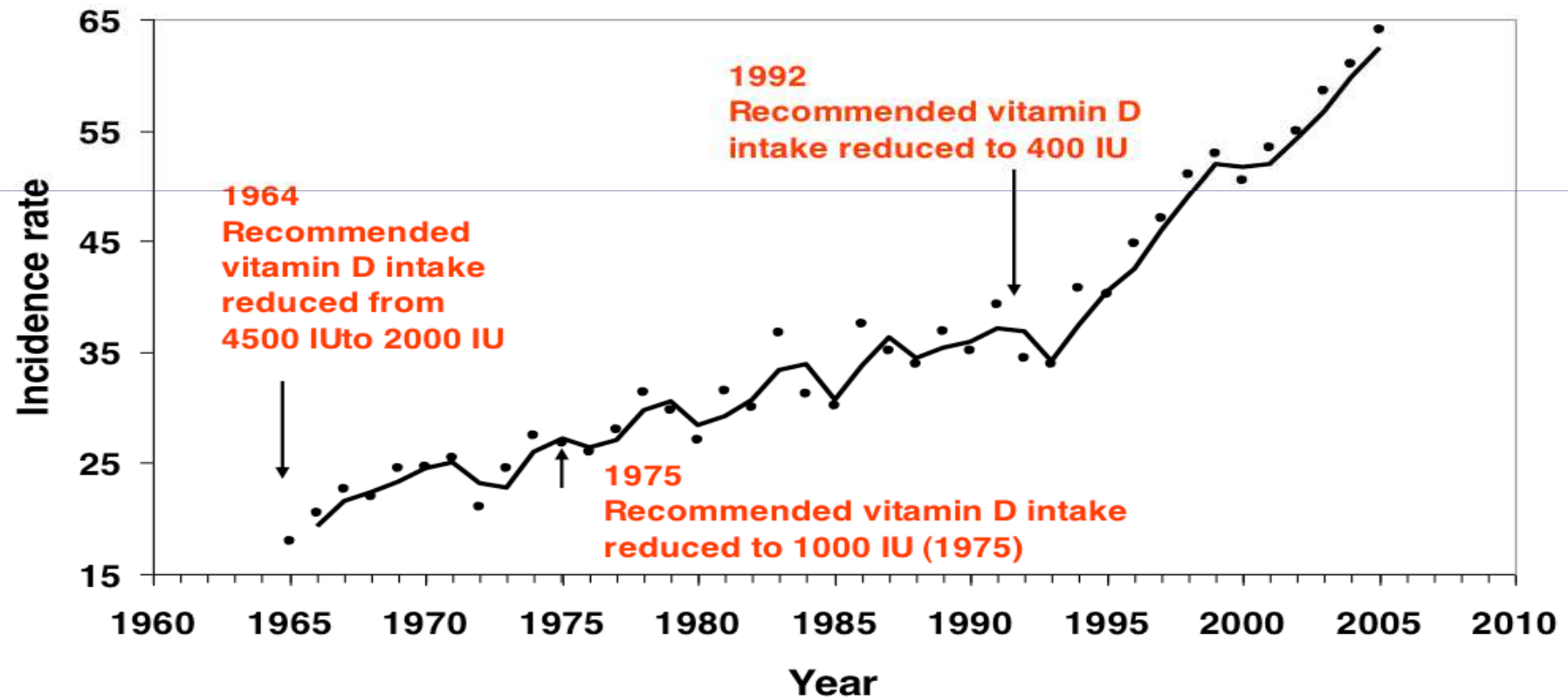


Table 1. Some of the Most Relevant Studies About Fracture Risk and Diabetes (See Text for Details)*

Author	Population Studied	Type of Fracture	Main Findings [95% CI]
Bonds [141] <i>Women's Health Initiative Observational Study</i>	5285 ♀ postmenopausal type 2 DM 88120 controls	Hip Nonvertebral	RR* 1.20 [1.11-1.30] for hip fx*
Janghorbani [142] <i>Nurses' Health Study</i>	292 ♀ type 1 DM 8348 ♀ type 2 DM 101343 controls	Hip	Type 1 DM: RR* 6.4 [3.9-10.3] Type 2 DM: RR* 2.2 [1.8-2.7]
De Liefde [29] <i>Rotterdam Study</i>	Type 2 DM, >55 years: 309 ♂ 483 ♀ 5863 controls	Femoral neck Spine Hip Wrist	Nonvertebral: RR* 1.33 [1.0-1.77] Nonvertebral in treated DM: RR* 1.69 [1.16-2.46]
Ivers [143] <i>Blue Mountain Eye Study</i>	216 type 2 DM, >49 years 3459 controls	Various	Proximal humerus: RR* 2 Increased in some complications
Strotmeyer [139] <i>Health, Aging and Body Composition Study</i>	Type 2 DM, 70-79 years: 323 ♂ 243 ♀ 2979 controls	Non traumatic in various sites	Hip fx*: RR* 1.64 [1.07-2.51]
Nicodemus [144] <i>Iowa Women's Health Study</i>	♀ postmenopausal: 47 type 1 DM 1.682 type 2 DM 30377 controls	Hip	Type 1 DM: RR* 12.25 [5.05-29.73] Type 2 DM: RR* 1.7 [1.21-2.38]
Miao [145]	Type 1 DM 12551 ♂ 12054 ♀	Hip	♀: RR* 9.8 [7.3-12.9] ♂: RR* 7.6 [5.9-9.6]
Lipscombe [146]	197412 type 2 DM, > 66 years 401400 controls	Hip	♀: RR* 1.11 [1.08-1.15] ♂: RR* 1.18 [1.12-1.24]

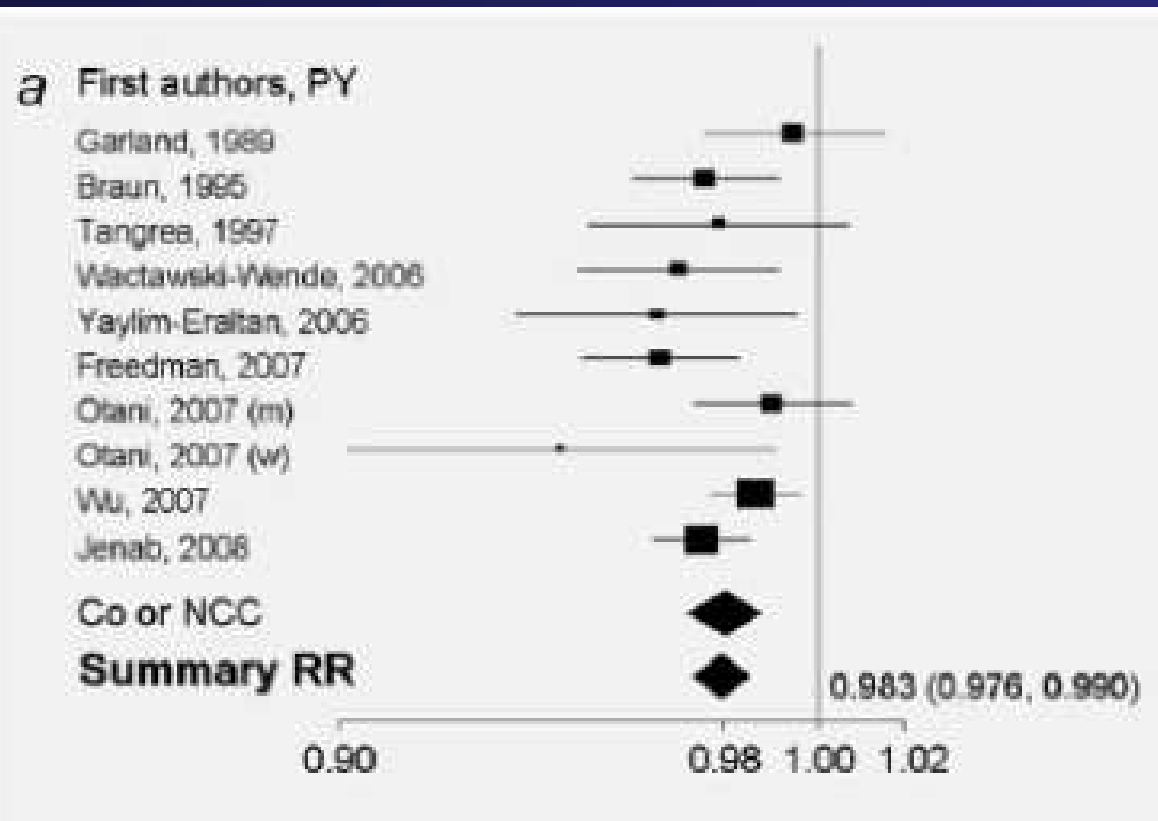
RR: relative risk (in diabetics vs. non-diabetics); *fx: fracture.

Metaanalízisek

Colon tumor

20 ng/mL növekedés a szérum 25(OH)D értékben több mint 40%-al csökkenti a tumor kockázatát (8 cikk)

Yin L, . Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(2):113-125.



Emlő tumor

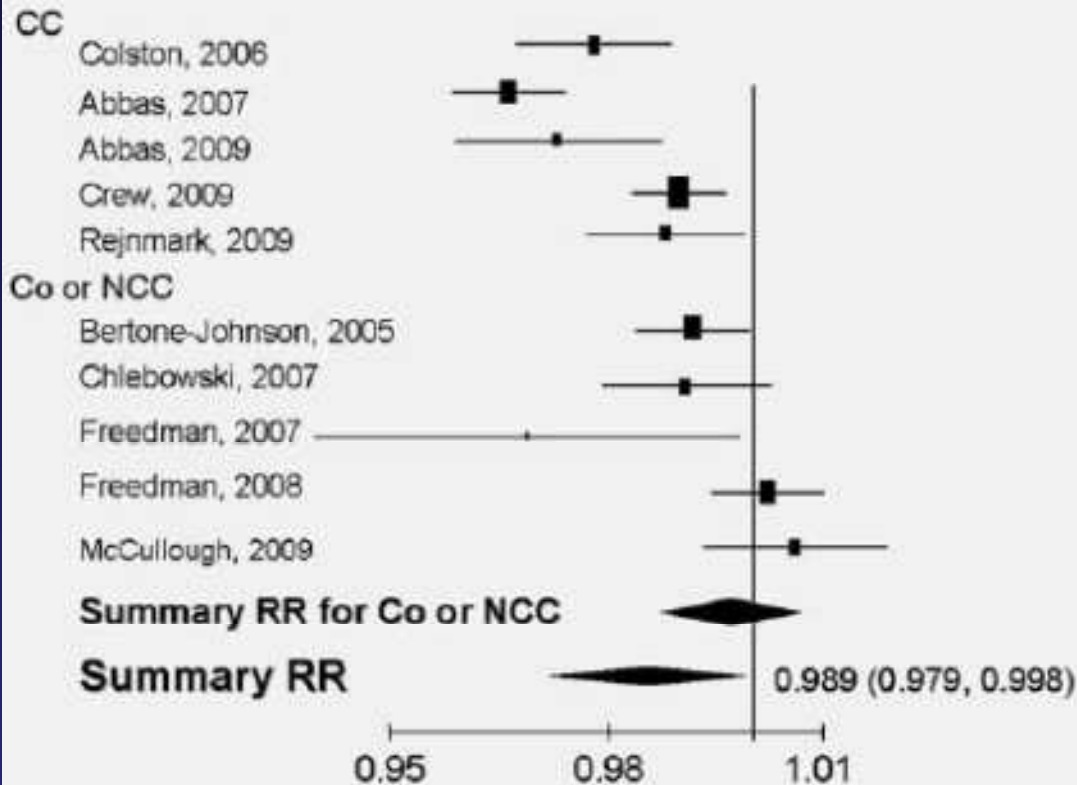
Felső és alsó quartilisbe eső 25(OH)D között a 45% (CI = 0.38-0.80)
rizikó csökkentést találtak

Felső és alsó quartilisbe eső kalcium között a 19% (CI = 0.72-0.90)
rizikó csökkentést találtak

Breast Cancer Res Treat. 2010 Jun;121(2):469-77.

Emlő tumor

Breast cancer										
Bertone-Johnson ²⁰	USA	NCC	Nurses' Health Study	NHS	7	701	724	Quintiles	22	42
Colston ²¹	UK	CC	—	—	—	179	179	Quartiles	20	60
Freedman ²²	USA	Cohort	Third National Health and Nutrition Examination Survey	NHANES III	12	28	16,818	Below/above median	25	25
Abbas ²²	Germany	CC ³	Mamma Carcinoma Risk Factor Investigation	MARIE	—	1,394	1,365	Five groups, no quantiles	12	30
Abbas ²³	Germany	CC ³	—	—	—	289	595	Four groups, no quantiles	12	24
Freedman ²⁴	USA	NCC	Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening trial	PLCO	12	1,005	1,005	Quintiles	18	34
Chlebowski ²⁵	USA	NCC	Women's Health Initiative	WHI	7	895	898	Quintiles	13	27
Crew ²⁶	USA	CC ³	Long Island Breast Cancer Study Project	LIBCSP	—	1,026	1,075	Four groups, no quantiles	20	40
McCullough ²⁷	USA	NCC ³	Cancer Prevention Study-II	CPS-II	6	516	516	Quintiles	15	29
Rejnmark ²⁸	Denmark	CC ³	—	—	—	142	420	Tertiles	24	34



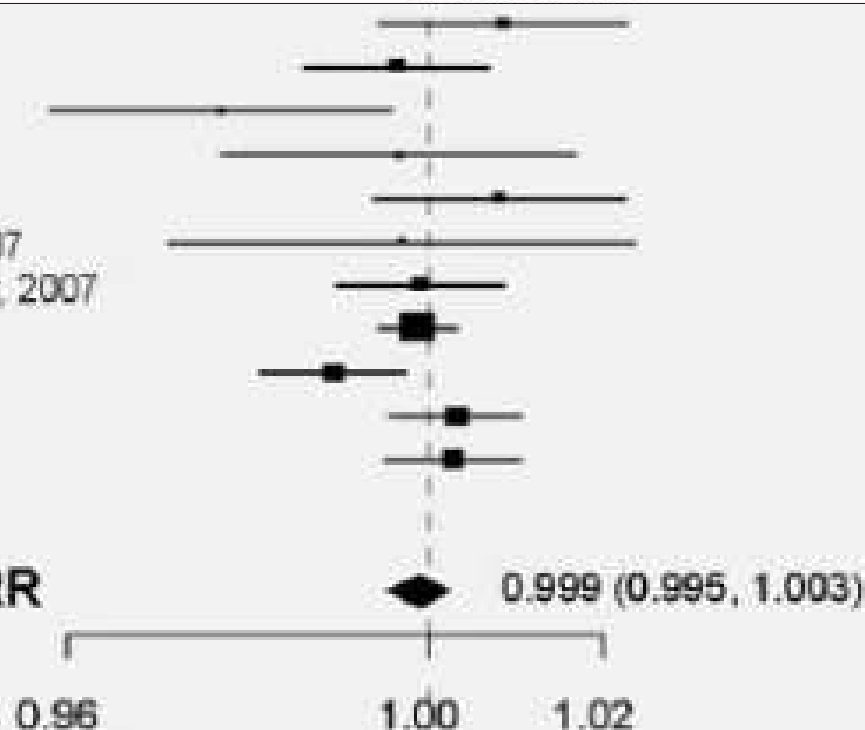
Prostata tumor

References	Country	Study design	Study name	Study acronym	Mean years of follow-up	No. cases	No. controls or of total subjects if cohort	Type of quantile	Upper bound of lowest quantile or group ¹	Lower bound of upper quantile or group ²
Prostate cancer										
Braun ²⁹	USA	NCC	Washington County, Maryland	–	17	61	122	Quintiles	24	41
Nomura ³⁰	USA	NCC	Honolulu	–	28	136	136	Quartiles	34	48
Ahonen ³¹	Finland	NCC	Helsinki Heart Study	HHS	14	149	566	Below/above median	12	22
Jacobs ³²	USA	NCC	Nutritional Prevention of cancer trial	NPC trial	19	83	166	Tertiles	25	33
Baron <i>et al.</i> ³³	USA	Cohort	Calcium Polyp Prevention Study	CPPS	10	33	672	Tertiles	25	34
Freedman ¹⁷	USA	Cohort	Third National Health and Nutrition Examination Survey	NHANES III	12	47	16,818	Below/above median	25	25
Faupel-Badger <i>et al.</i> ³⁴	Finland	NCC	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study	ATBC	9	296	296	Quartiles	15	24
Li <i>et al.</i> ³⁵	USA	NCC	Physicians' Health Study	HPS	18	1,066	1,618	Quartiles	<18.3/ 24.4 ^A	>31.1/ 39.5 ^A
Mikhak ³⁶	USA	NCC	Health Professionals Follow-up Study	HPFUS	14	684	692	Below/above median	15	15
Ahn ²⁷	USA	NCC	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial	PLCO	10	749	781	Quintiles	11	44
Travis ³⁸	Europe	NCC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	EPIC	4	652	752	Quintiles	16	28

First Author

Braun, 1995
 Nomura, 1998
 Ahonen, 2000
 Jacobs, 2004
 Baron, 2005
 Freedman, 2007
 Faupel-Badger, 2007
 Li, 2007
 Mikhak, 2007
 Ahn, 2008
 Travis, 2009

Summary RR



Pancreas tumor

Kockázat fokozódás??

Stolzenberg-Solomon RZ, Cancer Res 2006; 66:10213–9.

Stolzenberg-Solomon RZ, Cancer Res 2009;69:1439–47.

Stolzenberg-Solomon RZ, Am J Epidemiol 2010;172:81–93.

Tüdő tumor

Kockázat fokozódás??

Freedmann M. Cancer Res 2010; Nov 1

Prospektív kezeléssel vizsgálatok

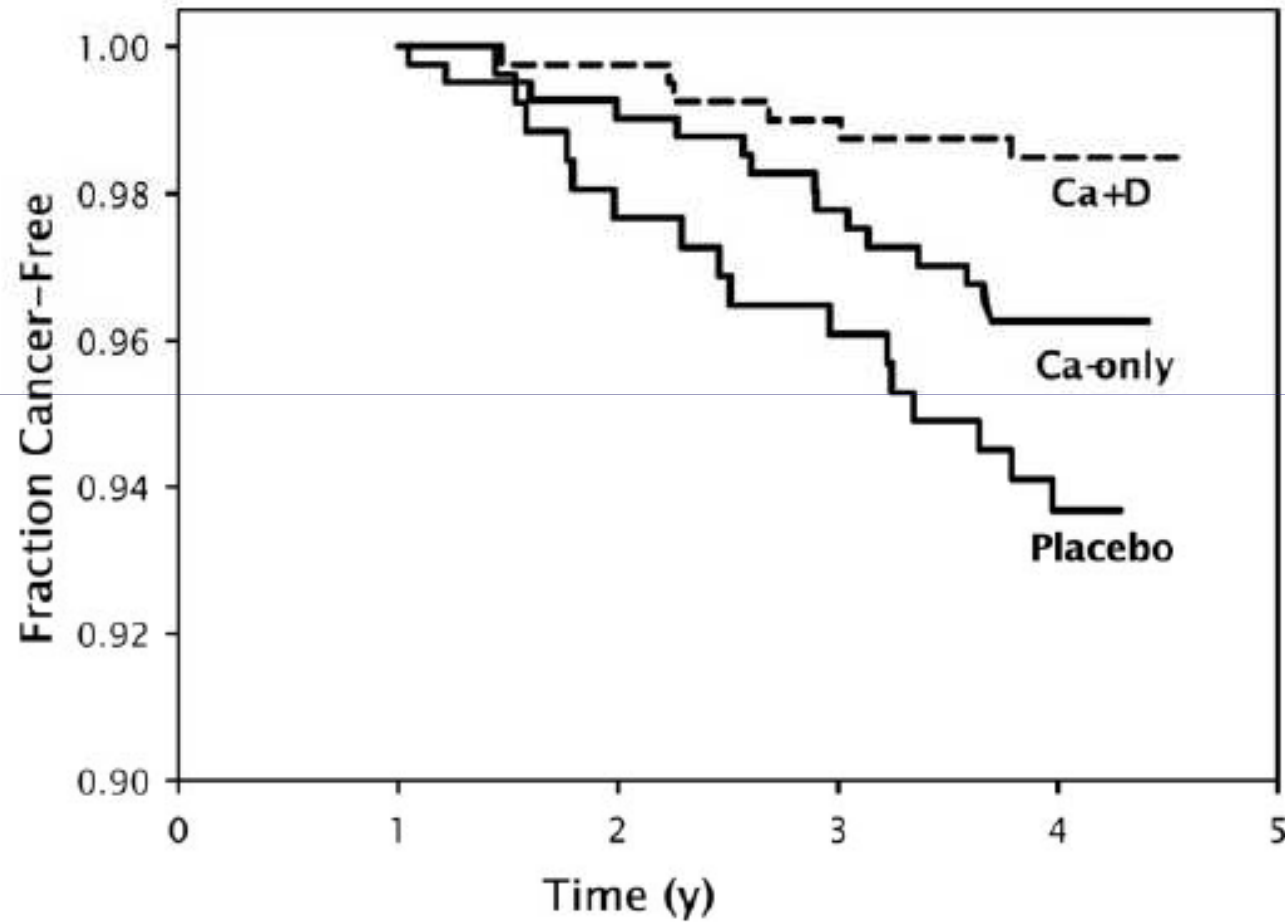
Randomizált, kontrollált, placebo kontroll, 4 éves vizsgálat
Nebraska, 1179 postmenopaus nő
1500 mg kalcium és 1100 NE D3 vitamin

Baseline and 12-mo serum 25-hydroxyvitamin D values by treatment assignment¹

	Baseline	12 mo	Change
		<i>nmol/L</i>	
Placebo	72.1 ± 20.7	71.1 ± 19.8	-0.23 ± 14.7
Calcium only	71.6 ± 20.5	71.0 ± 20.3	-0.74 ± 13.0
Calcium plus D	71.8 ± 20.0	96.0 ± 21.4	23.9 ± 17.8

¹ All values are $\bar{x} \pm SD$.

VITAMIN D, CALCIUM, AND CANCER



Az eddigi vizsgálatok alapján a D-vitamin szérumszintjének
20-25 ng/mL-ről 40-45 ng/mL-re történő emelése a
népességben a teljes halálozás 15 %-os csökkenésével járna

Prog Biophys Mol Biol. 2009;99:104-13.
Endocrinology, 2009;1:207-14.
Molec Nutr Food Res. In press.

D-vitamin-pótlás rendkívül biztonságos

Minimális ajánlott vérszint	75 nmol/L	30 ng/ml
Hiánytünetek jelentkehetnek	50 nmol/L alatt	20 ng/ml alatt
<u>Megjelenhetnek toxikus tünetek</u>	<u>230 nmol/L felett</u>	<u>90 ng/ml felett</u>
Toxikus tartomány	690 nmol/L felett	280 ng/ml felett

A D-vitamin pótlása rendkívül biztonságos



D-vitamin-hiány megelőzésére

Magyarországon javasolt D₃-vitamin dózisek

<u>korcsoport</u>	<u>javasolt dózis (napi)</u>	<u>biztonságos mennyiség felső határa (napi)</u>
csecsemők	400 - 1000 NE	2000 NE
gyermekek	600 – 1000 NE	4000 NE
felnőttek	1500 – 2000 NE	4000 NE
terhességben	1500 – 2000 NE	4000 NE

D-vitamin-hiány szempontjából fokozott a kockázat

Osteomaláciában,

Osteoporosisban,

Secunder Hyperparathyreosisban,

Újszülötteknél, (ha AP > 500 U/L, illetve 9 éves korig > 1000 U/L,)

Malabsorpciós szindrómákban

Krónikus májbetegségekben,

Krónikus vesebetegségekben

Bizonyos gyógyszerek tartós használata esetén

(például: anti-retrovírus, anti-AIDS, antifungicid ketoconazol

/, glucocorticoid, cholestyramin, antikonvulzív hatású készítmények)

Gravidáknál és szoptató anyáknál

Időseknél többszörös elesés esetén

Túlsúlyos egyéneknél

Emlő és colon tumorosokban

Hipertóniában

Krónikus szívelégtelenségben

Életmódjuk vagy betegségük miatt napsugárzást tartósan nem kapó egyéneknél

Kit mérjük?

Kell

Osteomaláciában,

Secunder Hyperparathyreosisban,

Újszülötteknél, (ha AP > 500 U/L, illetve 9 éves korig > 1000 U/L,)

Malabsorpciós szindrómákban

Krónikus veseelégtelenségben

Lehet fokozott kockázat esetén

Nem kell szűrésre

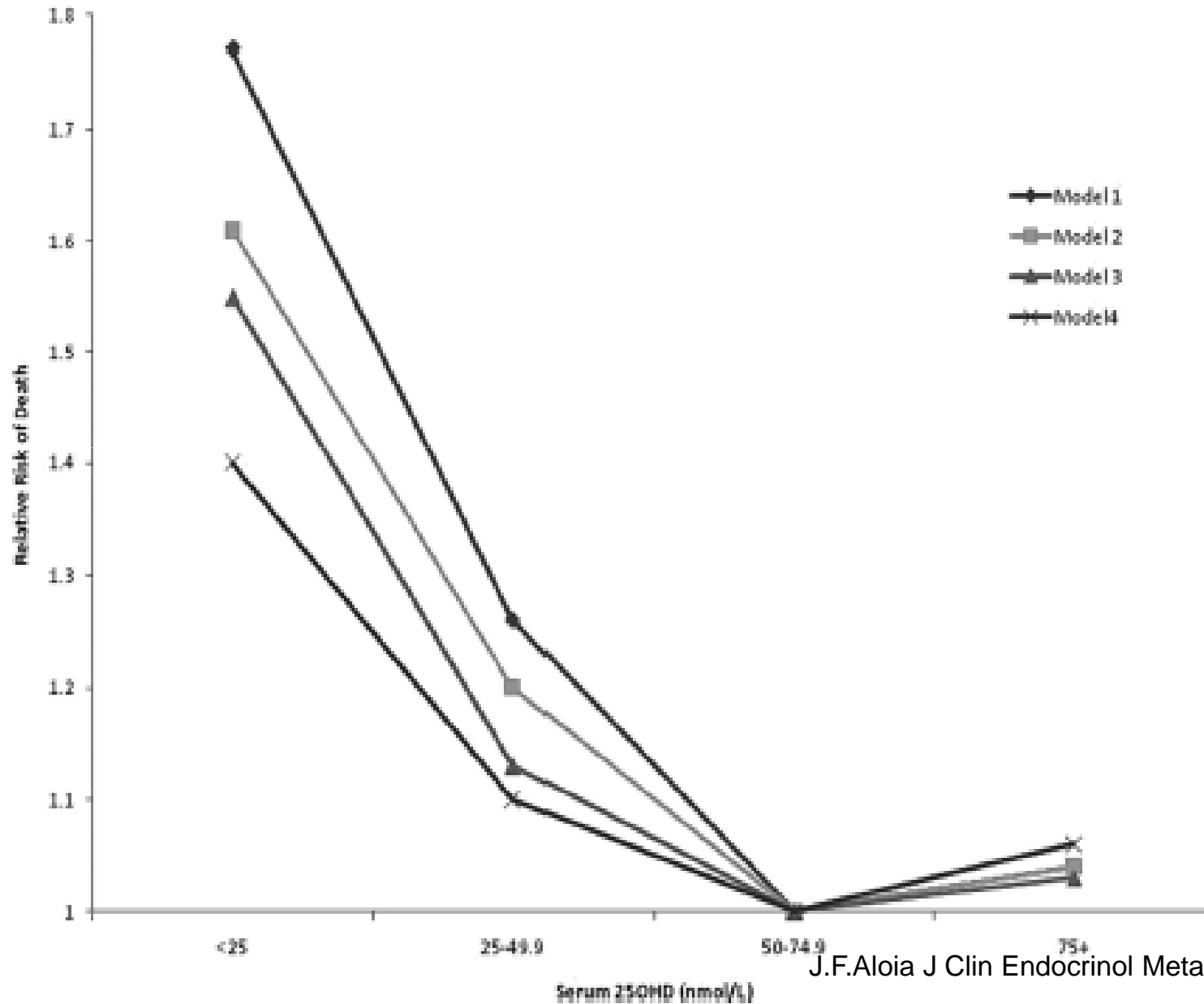
a téli pótlás megkezdése előtt

terápia ellenőrzésre

vizelet és szérum kalcium elegendő

Mennyi a céltartomány?

30 ng/ml = 75 mmol/L



Mennyi a céltartomány?

Ideális értéknek a 75 nmol/l (30 ng/ml) tekinthető
csont és halálozás szempontjából

50 nmol/l (20 ng/ml) alatt megjelennek a
D-vitamin-hiány tünetei

A D-vitamin-kezelés célja a hiány megszüntetése



Stress and vitamin D: Altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats.

[Psychoneuroendocrinology](#). 2013 Oct;38(10):2091-8

A D-vitamin mérés jelentősége a klinikus szemével

dr. Takács István
SE I.sz. Belgyógyászati Klinika