

A D-vitamin anyagcsere klinikai vonatkozásai

Doktori tézisek

Dr. Takácsné dr. Szabó Boglárka

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Prof. Dr. Takács István egy. tanár, az MTA doktora
Prof. Dr. Lakatos Péter egy. tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Tőke Judit, Ph.D, egyetemi adjunktus
Dr. Gomez Izabella, Ph.D, egyetemi adjunktus

Szigorlati biz. elnöke: Prof. Dr. Buzás Edit, egy. tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kiss Csaba, Ph.D., főorvos
Dr. Reismann Péter Ph.D, egyetemi docens

Budapest

2019

Bevezetés

A D-vitamin a legősibb hormon előanyaga, ami már legalább 750 millió éve létezik a földön. Kezdetben valószínűleg UV sugárzás káros hatása elleni védelem volt a D-vitamin elsődleges feladata. A gerinceseekben legfőbb szerepe a kalcium-anyagcsere szabályozása. Az aktivált D-vitamin, a D-hormon a gének kb. 5%-nak az átíródását szabályozza direkt vagy indirekt módon. Ezen kívül ismertek a sejtmembránon keresztül érvényesülő „gyors” hatásai is.

VDR knock out egerekre -ahol a D-vitamin hatása receptor hiányában nem tud kialakulni- jellemző a növekedésbeli elmaradás, súlyos rachitis, tumorok gyakoribb előfordulása, immundeficiencia, alopecia, cardiomiopátia és lipid eltérések. Emberben a D-vitamin-hiány a jól ismert csontthatásokon kívül számos nem csontrendszeri betegséghez is vezethet. Magasabb a kockázata az autoimmun betegségeknek, bizonyos tumoroknak, így a vastagbél és emlőtumornak. Csökkent a szervezet védekezőképessége bizonyos fertőzésekkel szemben, mint a tuberculosis vagy az influenza. A legfontosabb azonban, hogy a D-vitamin-hiány növeli a halálzási kockázatot, a hiány megszüntetése D₃-vitammal pedig csökkenti azt.

A hatalmas irodalom ellenére még mindig számos megválaszolatlan kérdés van a D-vitammal kapcsolatban. Nincs világszerte egységes normáltartomány, mint ahogy napi javasolt adaggal kapcsolatban sincs egységes álláspont. Felnőttek számára napi 600-2000 NE között változik a pótlás javasolt adagja. A Magyar D-vitamin Konszenzus, ami több szakma szakértőinek bevonásával készült, 75 nmol/l-nél határozta meg a D-vitamin szint normáltartományának alsó határát és a téli hónapokban a felnőtteknek 2000 NE pótlást javasol Magyarországon a D-vitamin-hiány megelőzésére. Nem ismert továbbá, hogy a D-vitamin-hiány súlyossága vagy időtartama a fontosabb a betegségek elkerülése szempontjából, így az sem, hogy a téli hónapokra jellemző, minden évben megismétlődő D-vitamin hiánynak van e hatása a különböző betegségek előfordulására.

A D-vitamin-hiány az egész világon több milliárd embert érint. A mérsékelt övben nyáron és ősszel mérhető 50 % körüli gyakoriság a téli-tavaszi időszakra 70 % fölé emelkedik. A kérdés fontossága ellenére, nem volt olyan vizsgálat, ami egy ország népeségére

reprezentatív módon vizsgálta volna, hogy mennyi a D-vitamin-szint az UVB sugárzás mentes időszak legvégén az adott populációban. A vizsgálatok egy-egy hosszabb időszakot (évszakot vagy évet) ölelnek fel vagy csak egy egy betegségcsoportra fókuszálnak, és nem mutatják a D-vitamin-hiány előfordulási görbéjének legmélyebb pontját, mely a tél végi rövid időszakban várható.

A magyar étrend kevés D-vitamint tartalmaz és az ételek D-vitaminnal történő dúsítása sem jellemző, így Magyarországon jellemzően D-vitaminhoz az UVB sugárzás hatására képződő endogen szintézis során jutunk. Mivel a 40. szélességi körtől északra a téli hónapokban a napfény UVB tartalma nem alkalmas a bőrben történő D-vitamin szintézisre, a magyar lakosságnak a tél végére nagy a D-vitamin-hiány előfordulási kockázata.

Mivel a bőrben képződött D-vitamin lényegében korlátozás nélkül átalakul 25-hidroxilált formává (25OHD) és a keringésben legtovább ez a metabolit van jelen. A mindennapi gyakorlatban a D-vitamin ellátottság megítélésére a teljes 25OHD (t-25OHD) mennyiségét mérjük, bár a D-vitamin-hiány jellemzésére pontosabbnak tűnik pusztán a biológiailag elérhető (b-25OHD) és a szabad hormon frakció (f-25OHD) mérése, mely független a genetikai és külső tényezők által befolyásolt D-vitamin kötő fehérje mennyiségétől. Ennek ellenére kevés vizsgálatban mérték (számították) ezeket a frakciókat.

A kor, a testsúly, a lakhely, a foglalkozás, a szabadban töltött órák száma, a szolárium, a D-vitamin-pótlás mind ismertén befolyásolják a D-vitamin-szintet, de azt nem tudjuk, hogy ezek a faktorok ugyanígy hatnak-e a tél legvégén is.

Nem történt eddig olyan összehasonlító vizsgálat, mely három hónap időtartamban (limitálva a téli UVB mentes időszak nagyságát) azonos napi dózisequivalenst hasonlított volna össze különböző adagolási módok mellett, holott a D-vitamin hosszú biológiai felezési ideje a heti vagy akár a havi adagolást is lehetővé tenné. Korábbi adatok alapján 1000 NE/nap a minimálisan hatékony és biztonságos dózis a pótlás során.

Célkitűzések

A D-vitamin-hiány mértéke egy mérsékelt égövi populációban folyamatosan változik az év során, követve az UV-B sugárzás erősségének változását. Azonban nincs rá adat, hogy az UV-B sugárzás mentes időszak, a tél legvégén milyen gyakori a D-vitamin-hiány a teljes populációban.

Célkitűzésem volt a magyarországi népességre, korra, nemre és lakhelyre reprezentatív mintán, a tél legvégén meghatározni a D-vitamin szinteket, ideértve a teljes és a biológiailag aktív formákat is.

Vizsgálni kívántam, hogy azok a környezeti tényezők, melyek ismerten befolyásolják a D-vitamin értékeket, hatással vannak-e a tél végi 25OHD értékekre. Ezért vizsgáltuk a kor, a nem, a lakhely, a foglalkozás, a vitaminszedési szokások hatását a tél végi 25OHD értékekre. Emellett vizsgálni kívántam azoknak a külső tényezőknek a hatását is melyek hatással lehetnek a 25OHD értékekre.

Vizsgálni kívántam, hogy a tél végén mért 25OHD érték mutat-e összefüggést a D-vitamin-hiánnyal összefüggésbe hozható betegségek gyakoriságával és van-e olyan laboratóriumi paraméter, amiből következtetni lehet a D-vitamin-hiány fennállására.

Vizsgálni kívántam, hogy napi 1000 NE dózisekvivalens D₃-vitamin napi, heti és havi adagolásban egyformán hatásos és biztonságos-e, illetve három hónapos kezelést követően képes-e ez az adag normalizálni a D-vitamin értéket D-vitamin-hiányos betegekben.

Vizsgálni kívántam, hogy heti egy alkalommal alkalmazott 30 000 NE D₃-vitamin, három hónapon át tartó adása elegendő-e a D-vitamin-hiány megszüntetéséhez és biztonságosnak tekinthető-e.

Módszerek

A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat felépítése

A vizsgálatba 831 személyt kívántunk bevonní, akik 1:10 000-hez reprezentálták a felnőtt magyar lakosságot. Házi orvosokat választottunk ki az Országos Tisztifőorvosi Hivatal (ÁNTSZ) listájáról random módon úgy, hogy az tükrözze a magyar lakosság lakhely szerinti eloszlását (4 fővárosi, 10 városi, 6 falusi körzet- 4 közép-magyarországi, 8 dunántúli, 3 duna-tisza közí, 5 tiszántúli régió). A házi orvosokat arra kértük, hogy ne a rendelőben betegség miatt jelentkező betegeket vonják be a vizsgálatba, hanem az általunk kért feltételeknek megfelelő, személyeket hívják be az általuk gondozottak közül, hogy nemcsak lakhelyre, de korra és nemre is reprezentatív mintát tudjunk létrehozni. Azt kértük, hogy a házi orvos nevének kezdőbetűjétől kezdve, ABC sorrendben hívják be a kért paramétereknek megfelelően a személyeket. Beválasztási kritérium volt, hogy a résztvevő 18 évnél idősebb cselekvőképes magyar állampolgár legyen. Kizárási kritérium nem volt.

Tekintettel arra, hogy az UVB sugárzás Magyarországon novembertől márciusig gyakorlatilag nulla, ezért vizsgálatunkat úgy időzítettük, hogy az az első tavaszi napsütéses periódus előtt megtörténjen meg. Ezt a vizsgálat évében az évszakhoz képest szokatlanul későre, április első hetére jelezték, így március végén telefonáltunk a felkért házi orvosoknak, hogy egy héten belül hívják be a kiválasztott személyeket a rendelőikbe.

A rendelőben orvosi anamnézist vettek fel, megmérték és lejegyezték vérnyomásukat, pulzusszámukat, testmagasságukat és testsúlyukat, majd vérmintát vettek tőlük. Ezután a vizsgálati személyek kérdőíveket töltöttek ki a házi orvos segítségével, amelyben rákérdeztünk a D-vitamin-szinttel összefüggésbe hozott életviteli szokásokra, betegségekre, D-vitamin-pótlásra.

A dózis és az adagolás-gyakoriság függvényében változó D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére irányuló vizsgálat felépítése

Kontrollált, randomizált, négykarú összehasonlító, nyílt, több centrumos, III.fázisú klinikai vizsgálatot terveztünk. Négy csoportba randomizáltuk a beválasztott személyeket. Az A csoport napi 1000 NE, a B csoport heti 7000 NE, a C csoport havi 30 000 NE, míg a D csoport heti 30 000 NE D₃-vitamint kapott, kereskedelmi forgalomban kapható, de a vizsgálatra külön csomagolt filmtabletta formájában. Magyar felnőtt D-vitamin-hiányos (25OHD<50 nmol/l) személyeket vontunk be. Legfontosabb kizárási ismérvek voltak a hipercalcaemia, hipercalciuria, vesekő, metabolikus csontbetegség (az oszteoporózis kivételével), felszívódási zavar, túlsúly (BMI>35kg/m²), alkohol- vagy kábítószerfüggőség.

A vizsgálat 90 napja alatt öt alkalommal volt vizit. Az első, szűrő viziten részletes anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat történt. Éhomi vér mintából kalciumanyagcserére jellemző paramétereket (25OHD, parathormon, szérum kalcium) néztünk és rutin kémiai méréseket végeztünk. Vizeletmintát gyűjtöttünk Ca, P (foszfát) és kreatinin meghatározás céljából. Ezeket a vizsgálatokat a záró viziten is mind megismételtük. A második vizit (V0) a szűrés után két héten belül zajlott le, a kritériumoknak megfelelő betegek randomizációja számítógépes program segítségével ekkor történt meg. A V0, V1 és VS viziten kerültek kiosztásra a következő havi gyógyszerek. Vérvétel és vizeletminta gyűjtés a szűrő vizit után a V1, VS és V2 viziteken is történt. Minden vizit alkalmával rákérdeztünk az esetleges mellékhatásokra és az életviteli szokásokban beállt változásokra. Kalcium beviteli kérdőív alapján elégtelen napi kalcium bevitel esetén (bevitel<1200 mg Ca/nap) kalciumpótlást alkalmaztunk.

Labormérési módszerek

A t-25OHD-vitamint és a PTH-t immunoassay-vel (LIAISON analyzer DiaSorin,USA), a DBP-t immun turbidimet-riával, mértük (Modular, Roche, Mannheim, DE). A szérum Ca, P, albumin, ALP, és a vizelet kalcium, foszfát, kreatinin mérés AU 5800 automatával (Beckman Coulter, Brea, USA) történt.

A biológiailag elérhető (b) és a szabad (f) 25OHD értékeket a korábban Powe által leírt képlet és a Vermeulen formula szerint számítottuk.

Statisztikai módszerek

A reprezentativitás megtartása érdekében, a hiányzó minták figyelembevételével, adatainkat súlyoztuk.

A leíró adatokat átlaggal és SD-vel (standard deviáció), a folyamatos változókat a gyakoriság százalékos megadásával adtuk meg. Minden állandó változóra elvégeztük a normalitás tesztelését, és a D-vitamin és DBP értékek eloszlását vizuálisan ábráztuk hisztogramokon. A különböző D-vitamin értékek és DBP szintek közötti összefüggést lineáris regressziós analízis segítségével vizsgáltuk. A non-linearitás vizsgálatának modelljében a t-25OHD-vitamin értékek négyzetét használtuk. Lineáris regressziós modellben egyenként vizsgáltuk meg a D-vitamin-szint lehetséges befolyásoló faktorait, a D-vitamint és a DBP-t mint független változókat alkalmazva. Azokat a paramétereket, amelyek univariáns asszociációt mutattak ($p < 0,1$) a D-vitamin értékekkel és/vagy a DBP szintekkel, egy többszörös lineáris modellbe helyeztük, hogy meghatározzuk a befolyásoló tényezők független hatását. Végül logisztikai regressziós modellel vizsgáltuk a potenciális összefüggést a feltételezeten D-vitamin-függő betegségek (állapotok) és a D-vitamin értékek között. Ebben a modellben a D-vitamin értékek voltak a független változók és a betegségállapotok voltak a következményes változók. Minden analízist IBM SPSS 20. statisztikai verziójával végeztünk. A szignifikancia határát $p < 0,05$ -nél húztuk meg.

A kezelési csoportok közötti különbség kimutatásának statisztikai erejét egyirányú ANCOVA modell és a Dunnett post hoc teszt segítségével számítottuk ki. 20 minta/ kezelési csoport vizsgálati alanszámot feltételezve és a becslés erejét szimulációval illetve 5000 adat sorozatának analizálásával végeztük. Mivel az átlagos I-típusú hiba a Dunnett-tesztnél kevesebb volt 5%-nál, minden egyes tesztnél a hipotézis valid szignifikanciát és függetlenséget adott. A leíró demográfiai adatokat, a biztonsági paramétereket (plazma és vizelet Ca és PTH) és a mellékhatások eloszlását Kolmogorov-Szmirnov és Levene statisztikai tesztekkel értékeltük ki. A D₃-vitamin-pótlás hatékonyságát kovariancia analízissel (ANCOVA) hasonlítottuk össze a vizsgálat különböző csoportjaiban. Az adatbázist a klinikai adatbázis Mythos software (Adware Research Kft., HU) segítségével dolgoztuk fel. A statisztikai analízist SPSS 19 (IBM Corporation, New York USA) és a SAS 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, USA) programokkal végeztük el.

Eredmények

A tél végi D-vitamin-hiány felmérésére, a hiányra ható környezeti tényezők vizsgálatára, valamint a D-vitamin-hiány és a betegségek közötti kapcsolat kimutatására tervezett vizsgálat eredményei

A beválasztott 831 személyből 664-nek (háziorvosonként 29-61 fő) volt értékelhető adata a feldolgozáshoz.

Az átlag t-25OHD $41,3 \pm 20,6$ nmol/l ($16,4 \pm 8,24$ ng/ml) volt a teljes populációban. Ha azokat, akik szedtek D-vitamin készítményt ($n=99$) nem számítottuk bele a vizsgált populációba, akkor a t-25OHD $38,4 \pm 17,2$ nmol/l ($15,36 \pm 6,88$ ng/ml)-re csökkent. A DBP közel normál eloszlást mutatott, addig a t-25OHD, f- és b-25OHD esetében az alacsonyabb értékek nagyobb számban reprezentálták magukat, nem követték a Gauss eloszlást. A normál tartomány alsó értékének elfogadott 75 nmol/l alatt volt a populáció 94% , 50 nmol/l alatt a 71% és 30 nmol/l alatt a 30% -a. Ha csak a D-vitamint nem szedőket néztük, ez az arány 97 , 77 és 34% -ra nőtt.

Az átlagos DBP szint $308,9 \pm 92,1$ mg/l volt. Bár a DBP és a t-25OHD értékek szoros pozitív korrelációt mutattak ($r=0.188$; $p<0.0001$), a D-vitamin-szint változás mindössze 3% -a függött a DBP szinttől.

Az átlagos b-25OHD $4,4 \pm 2,5$ nmol/l, a f-25OHD $10,8 \pm 6,2$ pmol/l. Ez a két görbe szorosan korrelált a t-25OHD görbéjével, bár ez az összefüggés nem volt teljesen lineáris, mert a magasabb t-25OHD értékek felé a várthoz képest egyre kisebb értéket ért el, ami a nők esetén kifejezettebben érvényesült, mint a férfiaknál.

Az f-25OHD varianciáját 64% -ban a t-25OHD szint határozta meg. Az f-25OHD és a b-25OHD görbéje nagyon szorosan korrelált ($r=0,98$, $p<0,0001$).

Sem a lakhely, sem a télen szabadban töltött órák száma, sem a munka típusa (fizikai vagy szellemi) nem mutatott összefüggést egyik D-vitamin értékkel sem. A BMI a DBP-vel ($r=0.283$; $p<0.0001$) és a t-25OHD-val ($r=0.115$; $p=0.004$) összefüggést mutatott, míg az f-25OHD-vel nem volt kapcsolata. Vagyis a túlsúly a DBP-n keresztül befolyásolta a t-25OHD-t, de a f-25OHD-re nem hatott. A populáció csak kis hányada járt szoláriumba ($6,6\%$), vagy utazott melegebb éghajlatra vagy magashegységbe ($5,2\%$). Mindkét környezeti faktor szignifikánsan növelte a t-25OH szintet ($p<0.0001$ a

szoláriumhasználat és $p=0.002$ az utazás esetében). A várt módon a D₃-vitamin-pótlás hatással volt mind a t-25OHD, mind az f-25OHD értékekre ($p<0.0001$).

Az általunk megkérdezett betegségek (osteoporosis, tuberkulózis, diabetes mellitus, rosszindulatú tumorok, autoimmun- és kardiovaszkuláris betegségek) hasonló gyakorisággal fordultak elő, mint az a magyar lakosságban korábban ismert volt. Csak a kardiovaszkuláris betegségek ($p=0.012$) és az osteoporózis előfordulása ($p=0.02$) mutatott összefüggést az alacsonyabb D-vitamin értékekkel. Az osteoporosis 7,9%-ban fordult elő és D-vitamin-szintjeik magasabbak voltak, mint a populációs átlag. Az ő körükben viszont a D-vitamin szupplementáció 48 %-ban fordult elő a teljes populáció 17,2 %-ával szemben. Ennek oka, hogy Magyarországon az osteoporosis kezelés kötelező része a D-vitamin-pótlás. Az osteoporosis szövődményei, a csonttörések száma és a D-vitamin szintek között nem találtunk összefüggést.

A mért t-25OHD érték szignifikáns összefüggést mutatott a szérum PTH és P ($p=0,015$) értékekkel, de nem függött össze a szérum Ca szinttel. ROC analízissel megvizsgálva, se a szérum PTH se a P mérése nem bizonyult elég specifikusnak vagy elég szenzitívnek a D-vitamin hiány kimutatására.

A dózis és az adagolás-gyakoriság függvényében változó D-vitamin-pótlás hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére irányuló vizsgálat eredményei

A szűrést 140 személynél végeztük, közülük 89-et tudtunk randomizálni, így 22-23 személy került a négy vizsgálati kar mindegyikébe. Kiindulási paraméterekben -antropometriai adatok, D-vitamin-szint nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Mindenhol női túlsúly volt jellemző. A vizsgálati alanyoknak 92 %-a a protokoll szerint fejezte be a vizsgálatot. A nyolc kiesőt nem számolva a compliance jó vagy kitűnő volt. A vizsgálati szer dobozát >95 %-ban visszaszolgáltatták a következő viziten, ahol a visszahozott tablettákat megszámláltuk. Alacsony kalciumbevitel esetén kalciumot pótolunk.

A kezelés időtartama 84-90 nap volt, ± 8 nap vizitablakot engedélyezve. A terápia hatékonyságát a V1 (30 napos), VS (60 napos) és V2 (90 napos) viziteken mért szérum 25OHD értékkel mértük fel, melyet a kiindulási értékhez viszonyítottunk.

A napi 1000 NE-el equivalens D₃-vitamin („A” csoport napi 1000 NE; „B” csoport heti 7000 NE; „C” csoport havi 30 000 NE) különböző adagolási módjai egyformán emelték a t-25OHD értéket. A ténylegesen bevitt D₃-vitamin adagokkal számolva -ami az "A" csoportban 949±20 NE, a "B" csoportban 1157±55 NE és a "C" csoportban 1175±62 NE napi bevittelt jelentett- gyakorlatilag azonos értékeket kaptunk, köztük szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Az "A" csoportban 32,6±3,7 nmol/l; "B" csoportban 31,6±2,8 nmol/l és a "C" csoportban 32,3±2,3 nmol/l t-25OHD növekedést mértünk. A vizsgált D-vitamin-hiányos populáción három hónapos időintervallum alatt, a három, napi 1000 NE dózis equivalens kezelési séma egyformán hatásosan emelte a D-vitamin szérumszintet, 50 nmol/l (20 ng/ml) felé vitte a t-25OHD értéket, de a Magyarországon normálérték alsó határának elfogadott 75 nmol/l (30 ng/ml) értéket egyik csoport átlaga sem érte el.

Ha a kezdeti D-vitamin-szint szerint szétválasztottuk a csoportokat súlyosan D-vitamin-hiányos (25OHD<25 nmol/l) és kisebbfokú D-vitamin hiánnyal (25 nmol/l<25OHD>50 nmol/l) rendelkezőkre, az alacsonyabb kiindulási D-vitamin-szintű alanyok szignifikánsan nagyobb fokú emelkedést értek el. Az összes V2 vizitet protokoll szerint befejező résztvevő átlagát tekintve a súlyosabb D-vitamin-hiánnyal rendelkezők 25OHD változása 44,08±16,5 nmol/l volt, szemben a kisebb fokban D-vitamin-hiányosokkal, akiknél ez az érték 37,93±17,5 nmol/l-nek bizonyult.

A heti 30 000 NE D-vitamin hatásosabbnak bizonyult, a „D” csoportban már az első hónap végére 8-an (36,4%), az első két hónap végére összesen 16-an (72,3%) elérték a célértéket. Hat esetben (27,7%) a D-vitamin-szint emelkedése lassabb ütemű volt, de a V2 vizitre minden esetben meghaladták a 75 nmol/l célértéket. „D” csoport szignifikánsan magasabb 25OHD értéket ért el V2-re, mint az „A” (p<0,05) csoport.

Annak ellenőrzésére, hogy a vizsgálat eredményeit mennyire befolyásolhatta a betegek különböző időpontokban történő bevonása, a vizsgálatban résztvevőket két részre osztottuk a vizsgálatba történő bevonás ideje alapján. A március-április csoportba (I. csoport) 25-en, míg a május-június (II. csoport) csoportba 36-an kerültek. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a kiindulási t-25OHD értékekben (I-33,63±9nmol/l (13,45±3,6ng/ml) II-33,25±9,5 nmol/l

($13,3 \pm 3,8$ ng/ml), és az észlelt terápiás válaszban (a különbség $< 1,0$ nmol/l).

A D-vitamin terápia eredményeként a szűrő viziten mért átlagos szérum PTH szint $49,4 \pm 16,4$ pg/ml volt, ami a vizsgálat végére $44,7 \pm 17,3$ pg/ml-re csökkent. A változás nem volt szignifikáns mértékű, valószínűleg azért, mert a normál tartományban lévő kiindulási PTH miatt seconder hyperparathyreózissal nem kerülhettek vizsgálati alanyok a vizsgálatba.

Súlyos nemkívánatos mellékhatás vizsgálatunkban nem történt. A vizsgálatot mellékhatás miatt nem kellett megszakítani. A csoportok mellékhatás szempontjából nem különböztek. Két esetben történt szérum kalcium, tíz esetben vizelet kalcium emelkedés, melyből hét átmenetinek bizonyult.

Megbeszélés

A D-vitamin-hiány legnagyobb gyakoriságának felmérése Magyarországon

Elsőként vizsgáltuk a D-vitamin-hiány mértékét egy ország lakosságára korra, nemre és lakhelyre reprezentatív mintán egy adott időpillanatban, a tél legvégén, amikor a D-vitamin-szint várhatóan a legalacsonyabb. Vizsgálatunk igazolta, hogy tél végére a D-vitamin-szint jóval alacsonyabb a magyar népességben, mint azt a velünk egy magassági körön élő népeknél korábban mért értékekből feltételeztük. Eredményeink megmutatták, hogy ezen a szélességi körön D-vitamin szupplementáció nélkül, közel a teljes felnőtt lakosság tél legvégére D-vitamin-hiányossá válik, nemritkán súlyos fokban. Az alacsony 25OHD átlagértéken mellett igazoltuk, hogy a népesség jelentős részénél alakul ki súlyos D-vitamin-hiány. Eredményeinkhez hasonló vagy alacsonyabb t-25OHD értéket csak Magyarországhoz képest jóval kevesebb UV-B sugárzást kapó országokban, például Finnországban és Észtországban írtak le.

Az általunk mért alacsonyabb D-vitamin értékekre magyarázat lehet egyrészt a speciális mintavételi időzítés. Figyelembe véve a D-vitamin biológiai felezési idejét, az öt hónapos UV-B sugárzás mentes időszak alatt a 25OHD érték felére, negyedére csökkenhet a tél eleje és vége között. A különbség másik magyarázata lehet, hogy a korábbi vizsgálatokkal szemben mi elsőként a teljes felnőtt népességre reprezentatív populáción végeztük el a felmérést, ezért eredményeink a teljes népesség D-vitamin ellátottságát tükrözik, mintavételi torzításoktól függetlenül.

Kevés vizsgálatban mérték ez idáig a szabad és a biológiailag elérhető 25OHD értékeket és elemezték ezek kapcsolatát a betegségek gyakoriságával. Mi számoltuk a szabad és biológiailag elérhető frakciót is, hogy pontosabb képet kapjunk arról, hogy mit befolyásol a D-vitamin-hiány, illetve mi befolyásolja a D-vitamin-hiányt. A szabad hormon teória szerint csak a kötőfehérjéiktől felszabadult hormonoknak van biológiai hatása. A D-vitaminnal kapcsolatban nemcsak a szabad hormon frakciót, de az albuminkötésből könnyen felszabaduló 25OHD frakcióval kiegészített biológiailag elérhető b-25OHD-t is megkülönböztetünk. Nem ismert, hogy a D-vitamin befolyásolná a D-vitamin kötő fehérje (DBP) mennyiségét, azonban a DBP szignifikáns hatással van a t-25OHD szintre. A mi általunk vizsgált populációban a DBP szint gyengén korrelált a t-25OHD értékekkel, annak varianciáját csupán 3%-ban határozta meg. Ez

alapján a magyar népességben a DBP genetikai variabilitása minimális hatással van a t-25OHD értékekre. Más vizsgálóknál a DBP genetikai variabilitásának nagyobb hatását írták le. Powe és munkatársai vizsgálatában a t-25OHD szint változását 10 %-ban magyarázta a DBP mennyiségének változása, a DBP mennyiségét befolyásoló genetikai polimorfizmusok. A két vizsgálat eredményei közötti jelentős különbséget magyarázhatja, hogy míg az ő vizsgálatukban egy genetikailag nem egységes populáción végezték, - a legnagyobb különbséget a kaukázusi és az afro-amerikai populáció között találták-, addig a mi vizsgálatunk a genetikailag jóval homogénebb magyar népességen történt.

Vizsgáltuk, hogy a f-25OHD és a b-25OHD értéket mi befolyásolja. Magyar reprezentatív populációban az f-25OHD és a b-25OHD változását 64%-ban magyarázta a t-25OHD mennyisége.

Kevés adat van arról, hogy milyen környezeti és belső tényezők befolyásolják a hosszabb napfénymentes periódust követő D-vitamin-szintet. Elméletileg a napfénymentes időszak előtti D-vitamin-szint, a D-vitamin-anyagcseréjét meghatározó genetikai tényezők, az egyénre jellemző D-vitamin anyagcsere befolyásolhatja a tél végi D-vitamin értékeket. Vizsgálatunkban mindkét lehetőséget vizsgáltuk.

Tél végén az ismert, a napsugárzással összefüggésbe hozható környezeti faktoroknak – lakhely, foglalkozás, szabadban töltött órák száma (télen) és az előző nyári napozás – nem volt kimutatható hatásuk a t-25OHD értékekre. Ennek magyarázata az lehet, hogy a t-25OHD felezési ideje a keringésben 2-3 hét és a D-vitamin-biológiai félféletideje a szervezetben 2-3 hónap. A vizsgálat évében 5 hónap hosszú, téli UVB sugárzásmentes időszak alatt kiürülhetnek a D-vitamin raktárak, így a szabadban töltött órák száma, a nyári napozás, a foglalkozás vagy a lakhely a tél végére már nem befolyásolja szignifikánsan a D-vitamin-szintet a D-vitamint nem szedők körében. A korábbi vizsgálatok mindegyikét, melyek összefüggést találtak a lakhely, a foglalkozás, a szabadban töltött órák száma és a t-25OHD értékek között, nem UVB sugárzásmentes időszakban végezték. Felmérésünkben a környezeti tényezők közül a rendszeres szolárium használat szignifikánsan emelte a t-25OHD szintet. Habár ezt a korábbi irodalmi adatok is igazolták, eredményünk mégis meglepő, mert szoláriumok 2010-es EU szabályozása $0,3 \text{ W/m}^2$ a megengedett összes UV sugárzás-t engedélyez, emellett már nem lenne várható a D-vitamin-termelésre gyakorolt hatás. Ennek ellenére vizsgálatunk mégis igazolt összefüggést a téli szolárium használat és a t-25OHD értékek között.

Az egyénre jellemző változók – nem, kor, BMI - esetében vizsgálatunk jó néhány új esetben új összefüggés lehetőségét vetette fel. A t-25OHD nőkben és férfiakban nem különbözött, ugyanakkor az f-25OHD mutatott nemi különbséget, alacsonyabb értékeket mértünk nőkben a rájuk jellemző nagyobb DBP értékek miatt. Vagyis felmerül annak a lehetősége, hogy nőkben ugyanolyan t-25OHD érték mellett a f-25OHD érték alacsonyabb lehet, ami D-vitamin-hiány súlyosabb klinikai megjelenéséhez vezethet.

A korábbi irodalmi adatokkal ellentétben vizsgálatunkban a kor nem befolyásolta a t-25OHD értékét. Valószínűleg azért, mert a hosszú napfénymentes időszakban a korra jellemző szintetizálási kapacitás csökkenés és a különböző életmódi szokások (pl. ruházkodás, napozás) eredményünkre nem voltak hatással.

Eredményeink megerősítették azokat a korábbi irodalmi adatokat, melyek szerint a nagyobb BMI (testtömeg index) alacsonyabb t-25OHD értékekkel jár együtt. Ennek hátterében az állhat a jelenleg elfogadott feltételezés szerint, hogy ugyanaz a mennyiségű zsírdékony D-vitamin túlsúlyos egyéneknél nagyobb zsírszöveti térben oszlik el. Emellett a túlsúlyos emberek életviteli szokásai is eltérők lehetnek. Korábban nem volt ismert, vajon az alacsonyabb t-25OHD szintén alacsonyabb f-25OHD-vel jár-e együtt túlsúlyos egyéneknél. Vizsgálatunkban a BMI összefüggött a t-25OHD-vel és a DBP-vel de nem függött össze az f-25OHD-vel, eredményünk megkérdőjelezi a kisebb t-25OHD biológiai jelentőségét túlsúlyos egyéneknél. A vizsgálatunk óta megjelent adatok részben erősítik meg eredményeinket. Egy sokcentrumos keresztmetszeti vizsgálatban 1661 felnőtt f-25OHD, t-25OHD, DBP adatait és ezek összefüggését elemezték különböző kórállapotokkal. Ebben a vizsgálatban is a BMI hatással volt a t-25OHD/f-25OHD arányra, habár ez a hatás rendkívül kicsi volt.

Vizsgálatunkban egyenes összefüggést találtunk a D-vitamin-szintek és az osteoporosis gyakorisága között. Az osteoporosisban szenvedő egyének D-vitamin értéke nagyobb volt. Ennek magyarázata lehet, hogy az osteoporosis kezelés kötelező része a D-vitamin-kezelés (napi 1000 NE) és a D-vitamin-pótlásban részesülő egyének döntő többsége vizsgálatunkban csonttrikulásban szenvedett. Az f- és b-25OHD értékek nem adtak több információt a D-vitamin-szintek és a csonttörések számának elemzésekor. Más vizsgálok is hasonló eredményt kaptak akár az f-25OHD, akár a t-25OHD összefüggését értékelték a csontanyagcserével. Svédországi és Malayziai kevert

etnikumú populációt felmérő két kohorsz vizsgálatban a csontdenzitással hasonló összefüggést mutattak az f-25OHD, b-25OHD és a t-25OHD értékek. A szabad hormon számítása vagy mérése nem hozott előnyt a t-25OHD használatához képest.

A D-vitamin-hiány előnytelen csontrendszeri hatásához nem férhet kétség. Ez a hatás annál erősebb, minél nagyobb a hiány. D-vitamin-hiányban adott D-vitamin-kezelés előnyös voltát számos vizsgálat és metaanalízis igazolta. Vizsgálatunkban a törés- és esésszám ill. a téli végi D-vitamin szintek között nem találtunk összefüggést. Ennek oka lehet, hogy az esési kockázatra más tényezőknek, főleg az időskornak, is hatása van. Vizsgálatunk reprezentatív volt életkorra is, ezért az idős, hetven év feletti személyek száma kicsi volt. Nem eldöntött tény, hogy a D-vitamin ellátottságnak van-e közvetlen hatása az esési kockázatra. A ViDOS vizsgálatban, ahol 50 nmol/l alatti D-vitamin szinttel rendelkező postmenopauzális nőbetegeknek adtak különböző napi adagban D-vitamint egy éven keresztül, az esések száma U alakú görbe szerint alakult, mely során legkedvezőbbnek a napi 1600-3200 NE D-vitamin-pótlást találták. A megfázásos megbetegedések és influenza előfordulása és a D-vitamin szint között nem találtunk összefüggést. Ezzel szemben az irodalomban több vizsgálat is kedvezőnek találta a D-vitamin-pótlást a légúti betegségek prevenciójában. Alacsonyabb 1,25(OH)₂D szint súlyosabb lefolyással járt együtt 300 közösségben szerzett pneumóniában szenvedő beteget vizsgálva. Az összefüggés fennállt pneumococcus, influenza, legionella etiológia esetén is. Súlyos, 25 nmol/l alatti D-vitamin-szint szignifikánsan növeli az aktív tbc előfordulásának valószínűségét. Autoimmun betegségek, a psoriasis, a TBC és a tumoros megbetegedések előfordulása és a D-vitamin-szint között sem találtunk összefüggést. Ennek oka szintén az lehet, hogy ezeknek a kórképeknek az előfordulása a korra és nemre reprezentatív populációban alacsony volt.

A fentieknél gyakrabban előforduló diabetes mellitus és a D-vitamin-szint közötti összefüggés jóval szorosabb volt, de nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. Korábbi metaanalízisek összefüggést találtak a diabetes mellitus 1 és 2 típusának (DM1 és DM2) gyakorisága és az alacsony D-vitamin-szint között. Obszervációs vizsgálatok eredményeinek elemzése azt mutatta, hogy a kisgyermekkorban adott D-vitamin-pótlás a DM1 kialakulásában másfélszeres rizikócsökkenést eredményez.

Kardiovaszkuláris betegségek előfordulása és a D-vitamin-szint között szignifikáns összefüggést találtunk. Eredményünkhöz hasonlóan, számos keresztmetszeti és követéses vizsgálat mutatta ki, hogy kardiovaszkuláris betegségeknek, a szívelégtelenségnek és a koronáriszklerózisnak rizikófaktora lehet a D-vitamin-hiány. Nagy reprezentatív felmérések, mint a Tromso, a Framingham Heart Study, a Mini-Finland Health Survey, InChianti és a Hoorn Study is mind ezt állapították meg. Követéses vizsgálatok alapján D-vitamin-hiány esetén mind a szívizom infarktus mind a stroke kockázata megnő.

Az f-25OHD, a b-25OHD és a szívérrendszeri kockázat közötti kapcsolatról kevés adat áll rendelkezésre. Egy 2018-ban megjelent vizsgálatban az alacsony f-25OHD és b-25OHD szinteket független rizikófaktorként írták le koronarográfiával igazolt koronariabetegek kardiovaszkuláris mortalitásával kapcsolatban. Összefüggést a halálozás és a t-25OHD szintek között nem találtak. A mért f-25OHD és a számolt b-25OHD görbéje szoros egyezést mutatott.

Vizsgálatunk gyengeségei, hogy keresztmetszeti, megfigyeléses jellegéből adódóan nem tudjuk, hogy vajon milyen jövőbeli hatásai lehetnek a különböző betegségek előfordulására a mért alacsony t-25OHD értékek. Adatai önbevalláson alapultak, bár a háziorvos felügyelte a kérdőív kitöltését. Továbbá a b-25OHD és az f-25OHD értékek képlettel voltak számolva, nem közvetlenül mérve, habár az irodalomban fellelhető adatok alapján a számított és a közvetlenül mért értékek jó egyezést mutatnak. Emellett bizonyos megbetegedések esetén a kis betegszám miatt a D-vitamin-hiánnyal való összefüggés kimutathatósága korlátozott statisztikai erővel bírt.

A calcium (Ca) érték nem mutatott összefüggést a t-25OHD és az f-25OHD értékekkel. A t- és f-25OHD értékek jól korreláltak a szérum foszfát és parathormon (PTH) értékkel, de egyik sem volt elég szenzitív vagy elég specifikus a D-vitamin-hiány kimutatására, vagy súlyosságának megítélésére. A Ca, P vagy PTH érték vagy annak változása nem alkalmas arra, hogy abból a D-vitamin ellátottságra következtetést vonjunk le. Ennek magyarázata lehet a nem lineáris összefüggés és az az elméleti lehetőség, hogy a D-vitamin-hiányban kialakuló biokémiai és fiziológiás változások a különböző egyéneknél más-más 25OHD értéknél alakulnak ki, vagyis ugyan olyan D-vitamin-hiányra más-más PTH válasszal reagálnának az egyes személyek.

A D-vitamin-pótlás hatékonysága a dózis és a pótlás gyakoriság függvényében

A D-vitamin hosszú felezési ideje lehetővé teszi a heti vagy akár a havi adagolást. Idáig nem történt olyan vizsgálat, ami nem idős vagy csonttörött, D-vitamin-hiányos populáción vizsgálta volna, az ugyanazon napi dózissal megfelelő adagú naponta, hetente és havonta adott D₃-vitamin hatást a szérumban D-vitamin szintekre.

Prospektív, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatban elsőként igazoltuk, hogy napi 1000 NE, heti 7000 NE és havi 30 000 NE D₃-vitamin t-25OHD szérumszint emelő hatása és biztonságossága nem különbözik egymástól. A három kezelési mód egyformán 50 nmol/l felé vitte a t-25OHD szérumszintet, azonban a 75 nmol/l értéket D-vitamin-hiányos betegeknél napi 1000 NE dózis equivalens adagokkal nem lehetett elérni, míg heti 30 000 NE adásával három hónap alatt el lehetett érni a kívánt 75 nmol/l-es tartományt.

Giusti vizsgálatában 1000 NE napi adagolással, hat hónap alatt sem érték el a vizsgált személyek a 75 nmol/l célértéket, míg 300 000 NE-et három havonta alkalmazva, 55%-ban volt elegendő a D-vitamin-hiány megszüntetéséhez, 65 évnél idősebb populációban. Schleck és munkatársai két hónapig havi adagolásban (50 000 NE, 100 000 NE, 200 000 NE D₃-vitamin) 100 000, 200 000, ill. 400 000 NE összdózist alkalmazva azt találták, hogy a normálértéket csak a legnagyobb dózist kapó csoport átlaga érte el, ahol az alanyok 62 %-a lépte át a 75 nmol küszöböt két hónap után. A mi vizsgálatunkban 360 000 NE összdózist alkalmazva három hónap alatt az alanyok 95%-a elérte a 75 nmol/l célértéket. Jobb eredményünket a nagyobb kiindulási t-25OHD érték, az alacsonyabb életkor magyarázhatja.

Ish-Shalom és mtsai. sem találtak különbséget hatásban és biztonságosságban dózisequivalens napi, heti, havi adagolásokat összehasonlítva, idős, csípőprotézis műtéten átesett nőbetegeken, ahol 1500 NE napi equivalens D₃-vitamint 8 héten keresztül, speciális, etanolban oldott formában adtak. A mi vizsgálati alanyaink a magyar felnőtt átlagéletkorhoz közelítettek, fiatalabbak voltak, D-vitamin-hiányosak, de egyébként egészségesek.

Chel és mtsai. Adagolási gyakoriság hatásosságát összehasonlító vizsgálatában a napi adagolást a leghatásosabbnak, míg a havi adagolást a legkevésbé hatásosnak találták. Idősotthonban lakóknak adtak napi 600 NE equivalens dózist. A heti és havi adagolásnál nagyobb volt a pontatlan bevétel aránya. Előfordulhat, hogy idős

betegek compliance-e csökken a napinál ritkább adagolási módoknál. Mi az összes visszahozott gyógyszerert megszámláltuk, vizsgálati alanyaink compliance-e kitűnő vagy jó volt, nem tapasztaltunk nagyobb arányú pontatlan bevételt a ritkább adagolási módoknál.

A napi 1000 NE napi adagnak megfelelő D₃-vitamin háromhavi adása mindhárom csoportban 32,5 nmol körüli emelkedést okozott, ami kissé nagyobb volt az Amerikai Endokrin Társaság által közölt értékhez képest és hasonló volt az IOM számítási módja alapján feltételezethez.

1000 NE körüli napi dózist alkalmazó tanulmányok főleg osteoporotikus és idős betegeket vizsgáltak. Az 1000 NE D₃-vitaminra adott válasz széles határok között mozog (18-44 nmol/l), amit magyarázhat az eltérő kiindulási D-vitamin-szint, a terápiák eltérő időtartama és a gyógyszerforma különbözősége is. Eddigi megfigyelésekkel egybehangzóan az alacsonyabb kiindulási D-vitamin szérumszinttel rendelkezők szignifikánsan nagyobb emelkedést értek el és a nagyobb adag biohasznosulása kisebb volt a kisebb adagot kapókhoz képest. Habár tankönyvi adat, hogy D-vitamin-hiányban a PTH érték megnő a mi vizsgálatunk ennek megerősítésére nem volt alkalmas, mert a normál tartományt meghaladó PTH érték kizáró kritérium volt. Ennek ellenére a normáltartományon belül -nem szignifikáns mértékben-, de csökkent a PTH a D-vitamin-kezelés hatására.

A három hónapon keresztül alkalmazott 1000 NE dózis equivalens napi, heti, havi és a 30 000 NE heti adagolása esetében a mellékhatások típusa, gyakorisága és súlyossága nem különbözött. Súlyos nemkívánatos mellékhatás nem fordult elő, nemkívánatos mellékhatás miatt a terápiát egy esetben sem kellett felfüggeszteni. Biztonságossági adataink megegyeztek más vizsgálok adataival. Vizsgálatunk gyengeségei a viszonylag kis száma a résztvevőknek, bár az előre kiszámolt statisztikailag értékelhető betegszámot tartottuk. Kizárási kritériumaink miatt biztonságossági adataink a való életben előforduló D-vitamin-hiányos populációra feltételesen alkalmazható. Nem vizsgáltunk hosszútávú klinikai következményeket, mert az jelentősen meghaladta volna jelen vizsgálat kereteit. Viszonylag rövid a terápiás idő és vizsgálat, bár a három hónapos periódus alkalmazásával a téli három hónapra akartunk reflektálni, amikor is a D-vitamin-pótlás mindenkinek ajánlott Magyarországon.

Vizsgálatunk fő erőssége a prospektív, kontrollált, randomizált, bicentrikus jellege és speciális adagolási rezsím használata.

Következtetések

1, Igazoltuk, hogy a télvégi időszakban a D-vitamin értékek minden korábban mértnél alacsonyabbak. A D-vitamin értékek - sem a 25OHD, sem a szabadhormon értékek - nem követték a normál eloszlást. A népesség 94%-a nem érte el a Magyarországon normál tartomány alsó határának elfogadott 75 nmol/l D-vitamin értéket. 71 %-uk az 50 nmol/l, 30% -uk pedig 30 nmol/l értéket sem.

2, Nem találtunk összefüggést a kor, a nem, a lakhely, a munka típusa, a szabadban töltött idő és a t-25OHD értékek között. Csak a D-vitamin-pótlásnak, a rendszeres szoláriumozásnak és a meleg éghajlatra történő utazásnak volt hatása a tél végi t-25OHD értékekre.

3, Vizsgálati eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy nőkben a hasonló t-25OHD érték mellett mért alacsonyabb f-25OHD szintek miatt a D-vitamin-hiány súlyosabb klinikai következményekkel járhat, mint férfiakban.

4, Vizsgálatunkban a nagyobb BMI érték kisebb DBP-vel társult és nem befolyásolta az f-25OHD értékeket. Ez alapján kérdéses a nagyobb BMI mellett mért kisebb t-25OHD biológiai jelentősége.

5, Keresztmetszeti vizsgálatunkban a tél legvégén mérhető t-25OHD és f-25OHD értékek csak a kardiovaszkuláris kockázattal mutattak összefüggést.

6, Igazoltuk, hogy a rutinszerűen mért kalcium, foszfát és a PTH értékek nem használhatóak a mindennapi gyakorlatban a D-vitamin-hiány kimutatására.

7, Prospektív, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy napi 1000 NE, heti 7000 NE és havi 30 000 NE D₃-vitamin 25OHD szérumszint emelő hatása és biztonságossága nem különbözik.

8, Napi 1000 NE-nek megfelelő adag alkalmazása esetén a vizsgálati alanyok 25OHD értéke minden esetben meghaladta az 50 nmol/l-t a harmadik hónap végére, de a nem érte el a 75 nmol/l-t.

9, Heti 30 000 NE D-vitamin elegendő a 25OHD normál érték eléréséhez. A normál tartományt a résztvevők nagyrésze 8 hét alatt érte el.

1. **Szabó B**, Tabák ÁG, Toldy E, Szekeres L, Szili B, Bakos B, Balla B, Kósa JP, Lakatos P, Takács I. (2017) The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey *J Bone Miner Metab*, 35(1):83-90. IF:2,423
2. Takács I, Tóth BE, Szekeres L, **Szabo B**, Bakos B, Lakatos P. (2017) Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3 *Endocrine*, 55(1):60-65
3. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, **Szabo B**, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath C, Bittner N, Varbiro S, Lakatos P. (2012) Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil*, 153: 5-26.
4. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, **Szabó B**, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Bittner N, Várbíró Sz, Sziller I, Császár A, Kiss RG, Lakatos P (2014) Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében *Magyar Orvos*22:(Supl.) pp. 5-26.
5. Szili B, **Szabo B**, Horvath P, Bakos B, Kirschner G, Kosa JP, Toldy E, Putz Z, Lakatos P, Tabak A, Takacs I. (2018) Impact of genetic influence on serum total- and free 25-hydroxyvitamin-D in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 183: 62-67.
6. **Szabo B**, Szili B, Bakos B, Takacs I. (2018) A kalciumhiány jelentősége Magyarországon. *Orvostovábbképző Szemle*, 25: 49-52.
7. **Szabo B**, Takacs I. (2018) D-vitamin-pótlás Magyarországon: hol tartunk ma? *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 23: 692-694.
8. **Szabó B**, Horváth V, Takács I. (2015) A D-vitamin-hiány kardiometabolikus hatásai *Orvostovábbképző Szemle* pp. 19-25.
9. **Szabó B**, Merkely B, Takács I. (2009) A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában. *Orv Hetil*, 1397-1402
10. Szili B, Bakos B, Horváth P, **Szabó B**, Lakatos P, Takács I. (2014) A kalcium-anyagcsere paramétereinek prediktív értéke súlyos D-vitamin-hiányban *MBA* 67 : 5 pp. 63-64.
11. Szili B, Bakos B, **Szabó B**, Horváth P, Tabák Á, Toldy E, Lakatos P, Takács I. (2016) A D-vitamin anyagcserében szerepet játszó gének polimorfizmusai befolyásolják a szérumparathormon szintet *MBA* 69 : 2-3 pp. 151-151.
12. Szili B, Bakos B, **Szabó B**, Horváth P, Tabák Á, Toldy E, Lakatos P, Takács I. (2016) Két eddig nem vizsgált SNP felelős a szérum

25OHD-vitamin genetikai variabilitásának feléért egy, a környezeti hatásoktól függetlenített populációban. *MBA* 69 : 2-3 pp. 171-171.

13. Takács I, **Szabó B.** (2011) Csontanyagcsere, szív és erek: A kalcium adása nem kezelés, hanem a hiány pótlása *Med Trib* 9 : 10