

Csukamájolaj

Egy természetes D-vitamin az egészség megőrzésére

Fehér János dr.¹ ■ Kovács Illés dr.² ■ Balacco-Gabrieli Corrado dr.¹

Ophthalmic Neuroscience Program

¹Sapienza Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Róma

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Általános tapasztalatok szerint az iparosodott országok lakosságának döntő többsége krónikus D-vitamin-hiányban szenved a megváltozott életmódi sajátosságok miatt. Újabb kutatások szerint a csontanyagcserére kifejtett hatása mellett a D-vitamin meghatározó szerepet játszik számos alapvető sejtfunkcióban is, mint az osztódás, differenciálódás és anyagcsere. Ezzel magyarázható, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szint növeli számos, egymástól jelentősen különböző betegség kockázatát – többek között a fertőzőes, autoimmun, neurodegeneratív és cardiovascularis betegségeket –, valamint a diabetes, az osteoporosis és a daganatos betegségek kialakulásának valószínűségét. Klinikai tapasztalatok szerint megfelelő D-vitamin bevitelével jelentősen csökkenthető ezeknek a betegségeknek a kockázata, illetve kimenetele. Becslések szerint általános alkalmazás esetén ez körülbelül 10% megtakarítást eredményezne az egészségügyi kiadásokban. A tartósan nagy adag D-vitamin helyett azonban a nemkívánatos mellékhatások elkerülésére ajánlatosabb a szinergetikus hatású A-vitaminnal és az ómega-3 telítetlen zsírsavakkal kombinált alacsonyabb dózisú D-vitamin alkalmazása, mint a csukamájolaj. Orv. Hetil., 2011, 152, 323–330.

Kulcsszavak: D-vitamin, infekció, autoimmun betegségek, cardiovascularis betegségek, diabetes, neurodegeneráció, osteoporosis, daganatos betegségek

Cod liver oil. A natural Vitamin D for preserving health

Vitamin D deficiency is pandemic in industrialized countries due to life-style changes. Recent studies suggest that besides bone-metabolism, vitamin D plays a central role in basic cell function like multiplication, differentiation and metabolism. This may explain that low vitamin D levels represent a risk factor for several apparently different diseases such as infective, autoimmune, neurodegenerative and cardiovascular diseases, as well as diabetes, osteoporosis and cancer. Accumulating evidences suggest that an adequate intake of vitamin D may significantly decrease prevalence and clinical outcome of these diseases. Estimated reduction of the economic burden might reach about 10 percent through normalizing vitamin D levels for these diseases. However, high doses of vitamin D monotherapy needs precaution for potential adverse effects and it should be substituted with the recommended doses of vitamin D in combination with synergistic vitamin A and omega 3 fatty acids, such as cod liver oil. Orv. Hetil., 2011, 152, 323–330.

Keywords: vitamin D, infections autoimmune diseases, cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative diseases, osteoporosis, cancer

(Beérkezett: 2011. január 16.; elfogadva: 2011. január 31.)

A kézirat összeállítása után jutott a szerzők tudomására egy 20 000 személy bevonásával 5 évig tartó klinikai vizsgálat kezdete a D-vitamin és ómega-3 telítetlen zsírsavak preventív hatásáról a cardiovascularis és daganatos betegségek kialakulására 60 éves kor után. A vizsgálatot a National Institute of Health (NIH) támogatásával a Harvard Egyetemen végzik (www.vitalstudy.org).

Rövidítések

1,25(OH)₂D₃ = 1,25-dihidroxi-vitamin-D₃; 1-OHase = 1-alfa-hidroxiláz; 1TD = 1-es típusú diabetes; 25(OH)D₃ = 25-hidroxi-vitamin-D; 25-OHase = 25-hidroláz; 2TD = 2-es típusú diabetes

Az *Oleum jecoris aselli*, közismert nevén *csukamájolaj*, amely valójában a tőkehal májából készül, hagyományosan kanalas orvosság formájában hivatalos a magyar gyógyszerkönyvben a rachitis (angolkór), a scrofulosis (tuberculosis) és a keratomalacia (szaruhártya-elfajulás) kezelésére. Kedvező hatását a magas A- és D-vitamin-tartalommal magyarázzák. Bár ez a hatása kétségtelen, a kellemetlen íze és szaga miatt napjainkban már alig alkalmazzuk ebben a formájában, és ezen nem változtatott az ízesítő adalékanyagok hozzáadása sem. A gyárilag „dezodorált” készítmények viszont jelentősen veszítenek hatásukból. Az újabban forgalomba hozott csukamájolaj-tartalmú kapszula íztelen és szagtalan, ugyanakkor az adagolása és tárolása is egyszerűbbé vált.

Az utóbbi évtized kutatásai alapján igen jelentősen felértékelődött a csukamájolaj szerepe, mint a természetes D-vitaminban leggazdagabb tápanyag. Kiderült ugyanis, hogy a csukamájolaj hatásáért elsősorban a D-vitamin felelős, és a csontanyagcserében játszott közismert hatásán túlmenően meghatározó módon részt vesz a sejtfunkciók szabályozásában is [1]. Becslések szerint a humán génállomány 10%-a, legalább részben, a D-vitamin hatása alatt áll, ebből legkevesebb 500 gén működését közvetlenül a D-vitamin szabályozza. Ugyanakkor csaknem minden sejt rendelkezik D-vitamin-receptorral, illetve 1-alfa-hidroxiláz (1-OHase) enzimmel, ami a D-vitamin hatásos formájának szintéziséhez szükséges. Következésképpen, a D-vitamin-hiány nem csak a csontfejlődési zavarok és a csonttritkulás, hanem egy sor gyakori betegség kockázati tényezője is. Ilyen megfontolások alapján szükségesnek látjuk a D-vitamin biológiai szerepéről és a D-vitamin alkalmazásáról alkotott elképzeléseink újraértékelését. Ugyancsak szeretnénk felkelteni a szakmai közvéleményt, de mindenekelőtt az egészségpolitika irányítóinak érdeklődését a csukamájolaj iránt, ami egyedülálló szerepet játszhat mind az egészségünk megőrzésében, mind a gyógyulási folyamatok elősegítésében. Jelenlegi táplálkozásunk ugyanis nem fedezi sem a D-vitamin, sem a vele szinergikus hatású A-vitamin és az omega-3 telítetlen zsírsav szükségletét. Nem remélhető a hazai életmód olyan mérvű átalakulása (legalább heti két alkalommal tengeri halak fogyasztása vagy rendszeresen napon tartózkodás), ami ezen a helyzeten lényegesen változtatna. A csukamájolaj az egyetlen természetes tápanyag, amely a D-vitamin mellett további két esszenciális anyagot olyan mennyiségben tartalmaz, amely elegendő a szervezet igényének kielégítésére. Ugyanakkor a csukamájolaj minden kétséget kizáróan a legolcsóbb készítmény ebben a kategóriában.

1. táblázat | A legismertebb D-vitamin-források, mcg/100g

Csukamájolaj	330,0
Angolna, füstölt	90,0
Tojássárgája	60,0
Hering, nyers	26,7
Tojás	24,0
Angolna, nyers	22,0
Borjú/marhamáj	22,0
Lazac, nyers	16,3
Lazac, konzerv	13,0
Makrela, füstölt, konzerv	10,0
Hering, olajos	7,8
Szardínia, nyers	7,5
Margarin	7,5
Kaviár	5,9
Csirkemáj, főtt	1,3
Ementáli sajt	1,1
Tejszín	1,1
Kecske tej	0,25
Tehéntej	0,06

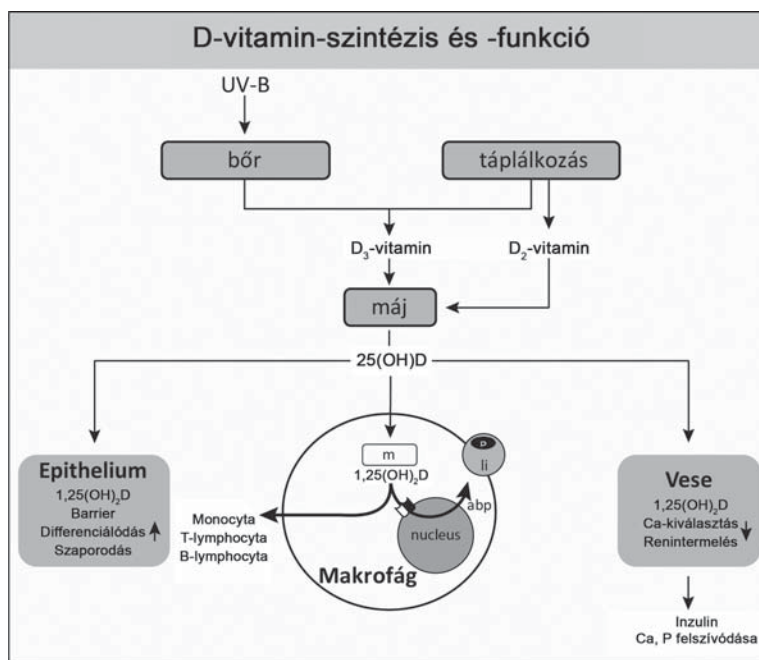
(Kontraszt M. és mtsai: Élelmi anyagok, élelmiszerek ... tápanyag összetétele. In: Tápanyagtáblázat. Szerk.: Rodler I., Medicina Kiadó, Budapest, 2005, 341–342., 372–381., 392.)

A D-vitamin élettani hatásai

A D-vitamin két forrásból származhat. Egyrészt, a bőrben a 7-dehidro-koleszterinből UV-B sugárzás hatására kolekalciferol (D₃-vitamin) képződik, másrészt a táplálékkal felvett ergokalciferol (D₂-vitamin) a vékonybélből szívódik fel (1. táblázat). Mindkét formájából a májban a 25-hidroláz (25-OHase) segítségével 25-hidroxi-vitamin-D (25(OH)D₃), kalcidiol képződik. A továbbiakban az 1-OHase segítségével legkevesebb három sejt típusban a 25(OH)D₃-ból a hatásos forma, az 1,25-dihidroxi-vitamin-D (1,25(OH)₂D₃) képződik, amely hormonként hat (1. ábra).

A *hámsejtekben* (bél, prosztata, emlő) képződött 1,25(OH)₂D₃ autokrin módon a nukleáris D-vitamin-receptoron keresztül széles körű biológiai hatást fejt ki. Ezek közül leginkább ismert a normális sejtosztódás és -differenciálódás fenntartásában, illetve sejtmetsabolizmusban játszott szerepe. Ez egyrészt a D-vitamin antitumorhatásával lehet kapcsolatos, másrészt a bél-nyálkahártya barrier funkciójának fenntartása, a baktériumok transzlokációjának gátlása magyarázhatja meg a D-vitamin kedvező hatását a nyálkahártya-gyulladások kezelésében [2]. A nukleáris A- és D-vitamin-receptorok heterodimert alkotnak, koaktiválásuk szinergikus hatást eredményez.

A *makrofágokban* képződött 1,25(OH)₂D₃ szintén autokrin módon a nukleáris D-vitamin-receptorhoz



1. ábra

A D-vitamin szintézise és funkciói. A bőrben UV-B sugárzás hatására képződött, illetve a táplálékkal bejutott D-vitaminból a májban 25-OHase segítségével 25(OH)D képződik. Ezt követően az 1-OHase segítségével legkevesebb három lehetséges helyen alakulhat ki a hatásos forma, az 1,25(OH)₂D: (i) *A hámszövetekben*: ahol autokrin módon fejti ki a hatását a sejtosztódásra és differenciálódásra, (ii) *A makrofágokban*: ahol szintén autokrin módon fokozza a fagocitózist és a baktériumok intracelluláris elpusztítását, valamint parakrin módon fokozza a monocyták, a T- és B-lymphocyták funkcióit, (iii) *A vesében* képződött 1,25(OH)₂D parakrin vagy endokrin módon részt vesz a csontanyagcsere szabályozásában, stimulálja az inzulintermelést és csökkenti a vese renintermelését.

Rövidítések: 1,25(OH)₂D = 1,25-dihidroxi-vitamin-D; 25(OH)D = 25-hidroxi-vitamin-D; abp = antibakteriális protein, m = mitokondrium, li = lizoszoma, p = patogén baktérium

kötődik és mint transzkripcionális faktor kiváltja egy antibakteriális fehérje, a *cathelicidin* termelődését. A lizoszómamembránba beépülő cathelicidin baktericid hatású és részt vesz a fagocitált baktériumok elpusztításában. Az 1,25(OH)₂D₃ ezen túlmenően parakrin szabályozás útján stimulálja a monocytadifferenciálódást, valamint a T- és B-sejt-funkciókat. Az A-vitamin és az omega-3 zsírsavak a makrofágok és a dendritikus sejtek fagocitaaktivitásának fokozásában is szinergikus hatásúak a D-vitaminnal.

A vesében képződött 1,25(OH)₂D₃ egyrészt fokozza a kalcium és a foszfor felszívódását a vastagbélből, másrészt több lépcsőben stimulálja az osteoclastok (csontlebontható sejtek) működését, ami emeli a kalcium-foszfor vérszintet. Ezen túlmenően, az 1,25(OH)₂D₃ gátolja a vese 1-OHase-aktivitását és stimulálja a 25(OH)D-24-hidroláz működését, ami az 1,25(OH)₂D₃ lebomlását eredményezi, és vízoldékony inaktív metabolit képződik. A kalcium-anyagcsere másik fontos szabályozója a mellékpajzsmirigy-hormon (parathormon), amely növeli a vér kalciumszintjét egyrészt a D-vitamin aktiválása révén a bélrendszerből történő felszívódás, valamint a vesében a reabszorpció fokozásával, másrészt az osteoclastok működésének fokozásával. A vérben levő kalcium és foszfor szabályozza a csontanyagcserét, valamint fontos szerepet tölt be a neuromuscularis ingerátvitelben és funkciókban, továbbá a sejtm metabolizmusban is. Köztudottan, az intracelluláris kalcium az

egyik legfontosabb másodlagos hírvívó és így szinte minden élettani folyamatban részt vesz. Ugyancsak a vesében képződött 1,25(OH)₂D₃ csökkenti a vese renintermelését és a pancreasban stimulálja az inzulintermelést.

A D-vitamin-hiány epidemiológiája

Epidemiológiai vizsgálatok a világ minden tájáról megdöbbentő adatokat hoztak nyilvánosságra: az iparosított országok lakosságának nagy része a táplálkozási szokások, valamint az egyéb életmódi sajátágok miatt krónikus D-vitamin-hiányban szenved [3]. Ennek népegészségügyi jelentőségét több tanulmány is jelzi. Az egyik pozitív összefüggést talált az alacsonyabb D-vitamin-szint és az összhalálozások száma között [4], a másik, 18 randomizált, kontrollált vizsgálatot elemző metaanalízis szerint napi 300–2000 NE D-vitamin (átlag 528 NE) folyamatos bevitele szignifikánsan csökkentette az összhalálozás gyakoriságát [5]. Különösen figyelemre méltó adat, hogy az Egyesült Államokban az 1–21 éves korosztálynak a 70%-a(!) alacsonyabb D-vitamin-szinttel rendelkezik, míg ebből 9% D-vitamin-hiányban szenved [6]. Ami még ennél is meglepőbb, hogy a D-vitamin alacsonyabb szintje már ebben a korosztályban együtt járt alacsonyabb kalcium- és HDL-koleszterin-szinttel, valamint emelkedett vérnyomással, mintegy előre jelezve a felnőttkori cardiovascularis betegségek és a csontritkulás

2. táblázat | A D-vitamin-hiány kockázati csoportok a NIH ajánlása szerint

Kockázati csoportok	Ok
Anyatej táplálás	Az anyatej nem tartalmaz elegendő D-vitamint (25NE/liter).
50 év feletti életkor	Időskorban csökken a bőr D-vitamin-szintetizáló képessége. Időskori veseműködési zavarok és betegségek miatt csökken a hatásos forma kialakulása.
Csökkenett napozás	Téli időszakban a test nagy részét ruhával fedjük, és kevesebb a napsütés is.
Sötétebb bőrszín	A melanintartalom fordítottan arányos a bőr D-vitamin-szintetizáló képességével.
Zsírfelszívódási zavarok	Máj- és epebetegségek, valamint a különböző bélgyulladások (pl. Crohn-betegség) esetén.
Elhízás	A bőr alatti zsír megköti a bőrben szintetizált D-vitamint.

kialakulását. Ezeket az adatokat kivetítve a magyar népességre, arra a megállapításra juthatunk, hogy az 1–21 éves korosztályban 1,54 millió fiatalnak a D-vitamin-szintje alacsonyabb az alsó határértéknél, és közülük 200 000 az, akinek D-vitamin-hiánya van [7].

Egy hazai vizsgálat szerint is a 19 év feletti lakosság D-vitamin-felvétele jelentősen alatta marad mind a magyar, mind a nemzetközi ajánlásoknak. A közel 1200 felnőttre kiterjedő vizsgálat adatai szerint a férfiak és nők átlagos bevitele 2,2, illetve 1,9 mcg/nap D-vitamin volt. A hazai ajánlás 30 év alatt 5 mcg/nap (200 NE/nap), ennél idősebb korban 6 mcg/nap (240 NE/nap). Tehát még az ajánlott mennyiség felét sem fogyasztjuk el! Emlékeztetőül, a nemzetközi ajánlás 50 év felett 10 mcg/nap (400 NE/nap), 70 év felett 15 mcg/nap (600 NE/nap). A vizsgálatban talált elégtelen D-vitamin-bevitelre magyarázatul szolgál a jelentéktelen halfogyasztás (halak és halkészítmények együtt átlagosan: 7,8 g/fő/nap), valamint a tej, tejtermékek és a tojás kis mennyisége a táplálkozásban. Összehasonlításként, az említett D-vitamin-tartalmú termékek fogyasztása hazánkban körülbelül 70%-kal kisebb az európai országok átlagánál [8].

Köztudott, hogy a D-vitamin-ellátottságban jelentős szerepe van a napfény UV-B sugárzás hatására a bőrben történő D-vitamin-szintézisnek is. Sokan ezt tartják az elsődleges D-vitamin-forrásnak. Ez a szintézis azonban a bőr öregedésével csökken, ami magyarázatul szolgálhat a korral növekvő, táplálékból származó D-vitamin-szükségletre. Ugyancsak csökkenti a D-vitamin-szintet a sötétebb bőrszín, májbetegségek és az elhízás (2. táblázat). Figyelembe véve a hazai időjárási viszonyokat, a téli hónapokban bőrünk nem jut annyi napfényhez, ami elegendő lenne a D-vitamin-szintézishez, részben a kevés napfényes órák miatt, részben amiatt, hogy az arc és kezek kivételével testünk többi részét a hideg miatt ruhával fedjük [9].

A D-vitamin-hiány klinikai vonatkozásai

Légúti betegségek

Egy epidemiológiai tanulmány 18 883 beteg 12 éves vagy annál hosszabb idejű megfigyelése alapján az ala-

acsonyabb D-vitamin-szint és a *felső légúti fertőzések* között talált összefüggést [10]. Ugyanakkor a csukamájolaj tartós fogyasztása csökkenti a felső légúti fertőzések kockázatát [11].

Egy norvég kutatócsoport multicentrikus vizsgálata és több mint 16 ezer személy adatai alapján negatív összefüggést talált a halfogyasztás gyakorisága és a *felnőttkori asztma* gyakorisága között. A szerzők különösen fontosnak találták a gyermekkorban elfogyasztott csukamájolaj szerepét [12].

Hagyományosan a csukamájolajnak fontos szerepet tulajdonítottak a *tuberculosis* kialakulásában, illetve kezelésében. Korábbi vizsgálatok arra utaltak, hogy az A- és D-vitamin szinergetikus hatása a tuberculosisbacilus elleni védelemben, mintegy megsejtve, hogy az A- és a D-vitamin nukleáris receptorok heterodimert alkotnak. Ma már pontosan ismert, hogy a D-vitamin emberben is szabályozza egy antimikrobiális fehérje, a cathelicidin termelődését, ami a *Mycobacterium tuberculosis* intracelluláris elpusztításának kulcsmolekulája. Alacsonyabb D-vitamin-szintet találtak aktív *pulmonalis tuberculosisban*, ami különösen jellemző volt sötét bőrszínűek és a zárt térben dolgozók esetében [13]. Egy másik tanulmány azonban felhívja a figyelmet, hogy mind az alacsony, mind a magas D-vitamin-szint hajlamosíthat a tuberculosisra [14]. Mindez arra int, hogy ellenőrizni kell a D-vitamin-szintet mind a kezelés megkezdése előtt, mind a folyamatos szedés alatt, különösen nagy adag alkalmazása esetén.

Az alacsonyabb D-vitamin-szint növeli az *influenza-fertőzések* rizikóját is [15]. Viszont egy most megjelent randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat adatai szerint a D-vitamin bevitele szignifikánsan csökkentette az influenzafertőzés gyakoriságát iskoláskorú gyerekeknél [16].

HIV-fertőzés

A D-vitamin-hiány szerepét, nagy gyakorlati jelentősége miatt, a *HIV-fertőzésekben* is részletesen tanulmányozták. Egy korábbi vizsgálat arra utalt, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szint fokozza a HIV-fertőzés súlyosságát és csökkenti a túlélés időtartamát [17]. Ezt az adatot éppen napjainkban erősítették meg színes bőrű amerikai nő-

kön végzett vizsgálatok [18]. Figyelemre méltó tapasztalat, hogy az antiretrovirális kezelés ronthatja a D-vitamin-statur HIV-fertőzésben, ezért célszerű D-vitamin-bevitellel kiegészíteni.

Autoimmun betegségek

Egy most megjelent tanulmány szerint a szérumb-D-vitamin-szint negatív összefüggést mutatott a *rheumatoid arthritis* súlyosságával, de ez a negatív összefüggés lényegesen gyengébb volt afroamerikaiknál az európai tapasztalatokhoz viszonyítva [19]. Az epidemiológiai vizsgálatok alapján több intervenciós klinikai vizsgálat is alátámasztotta a csukamájolaj vagy az egyes összetevők kedvező hatását rheumatoid arthritisben. Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat szerint a csukamájolajat használók között négyszer többen tudták csökkenteni a krónikusan használt nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek szedését a kontrollcsoportéhoz viszonyítva [20]. Más vizsgálatok szerint a csukamájolaj használata a klinikai tünetek szignifikáns javulását eredményezte [21].

A közelmúltban megjelent több tanulmány szerint is a D-vitamin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt *szisztémás lupus erythematosus*ban, és a D-vitamin-szint-csökkenés arányban állt a fáradékonysággal [22].

Ugyancsak egyértelmű összefüggést találtak a vér D-vitamin-szintje és a *sclerosis multiplex* között: az alacsonyabb D-vitamin-szint a sclerosis multiplex gyakoriságának növekedésével járt együtt [23]. Egy másik vizsgálat szerint a gyermekkori csukamájolaj vagy heti 2-3 alkalommal tengeri hal fogyasztása, vagy rendszeres szabadban tartózkodás a nyári hónapokban a sclerosis multiplex kockázatának csökkenésével járt együtt [24]. Egy randomizált, nyitott, kontrollált klinikai vizsgálat szerint 49 sclerosis multiplexes beteg 1 éves időtartamú kezelés alatt napi 10 000 NE(!) D-vitamint kapott. A szokatlanul magas dózist jól tolerálták, a T-lymphocytaszám csökkenését észlelték és kevesebb visszaesést tapasztaltak [25].

Általánosan elfogadott, hogy az *1-es típusú diabetes* (1TD) egy autoimmun gyulladásos betegség, amely az inzulint termelő béta-sejtek károsodása következtében alakul ki. Genetikai hajlam és környezeti tényezők is részt vesznek a béta-sejtek egy vagy több autoantigén-természetű fehérje elleni celluláris immunreakcióban. A patomechanizmus további sajátossága a másodlagosan kialakuló humorális immunreakció. A béta-sejtek pusztulása az inzulintermelés fokozatos kimerülését eredményezi. Alacsonyabb D-vitamin-szintet találtak 1TD-ben, két teljesen eltérő (svéd és arab) populációban [26, 27]. Rendkívül nagy népegészségügyi jelentősége van azoknak a vizsgálatoknak és tapasztalatoknak, amelyek a csukamájolaj fogyasztása és az 1TD kialakulása közötti összefüggésekre utalnak. Egy norvég kutatócsoport közel 2000 személy adatainak feldolgozása alapján arra a megállapításra jutott, hogy a csukamájolaj fogyasztá-

tása csecsemőkorban csökkenti az 1TD kialakulásának kockázatát [28]. Egy másik munkacsoport Coloradóban 1770 nagy rizikójú gyerek (HLA-genotípus alapján vagy diabetes a szülők vagy testvérek között) közel 7 éves átlagos megfigyelési ideje alapján szintén inverz összefüggést talált a csukamájolaj fogyasztása és az 1TD kialakulása között [29]. Egy multicentrikus vizsgálat, amelyben 7 európai ország vett részt, 820 beteg és 2335 kontroll adatai szerint a D-vitamin-bevitel csökkentette az 1TD kialakulásának kockázatát [30]. Egy másik tanulmány arról számolt be, hogy a D-vitamin fokozta a maradék béta-sejtek inzulintermelését [31].

Alacsonyabb D-vitamin-szintet találtak *Crohn-betegségben*, és ez együtt járt a csontdenzitás csökkenésével. Ugyanakkor egy intervenciós vizsgálat szerint a D-vitamin bevétele csökkentette a Crohn-betegség aktivitását és a C-reaktív proteinszintet, ami együtt járt a csontanyagcsere javulásával is [32].

Cardiovascularis betegségek

A legutóbbi időben rendkívül nagy érdeklődés nyilvánult meg a D-vitamin-hiány és a cardiovascularis betegségek közötti összefüggés iránt, és ennek köszönhetően egyre több adatot ismerünk meg a D-vitamin-hiány szerepéről ebben a betegcsoportban is. Mindez nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy ezeknek a klinikailag nagyon különböző betegségeknek a kialakulásában a gyulladás játszik meghatározó kórtani szerepet. Ez a rendszerint szubklinikus gyulladás („low-grade inflammation”) gyakorlatilag mindig mikrobás fertőzésből származik. Ebből következően, a D-vitamin-bevitel indikációja egyre inkább kiszélesedik ezekre a betegségekre is. Egy metaanalízis az elmúlt 40 évben megjelent összesen 42 közlemény adatait dolgozta fel. A D-vitamin-hiány (<10 ng/ml) nagyon gyakori időskorban, és hajlamosít a cardiovascularis betegségekre, és növeli a mortalitást is [33]. Hazai szerzők kitűnő összeállítását számolt be a D-vitamin-hiány szerepéről a krónikus szívelégtelenség (az egyik leggyakoribb halálozási ok) kialakulásában [34]. Több megfigyelés is beszámolt arról, hogy inverz összefüggés van a D-vitamin-szint és a vérnyomás között, de egyelőre hiányoznak a randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatok, amelyek ezt az összefüggést minden kétséget kizáróan bizonyítanák.

Diabetes

Az elmúlt évtizedekben számos megfigyelés utalt arra, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szint a 2-es típusú diabetes (2TD) egyik kockázati tényezője [35]. Sőt, a D-vitamin-szint alacsonyabb volt olyan felnőtteknél is, akik a diabeteses „rizikócsoportba” tartoztak. Több mechanizmus is szóba jön, mint az inzulinrezisztencia fokozása, csökkent inzulinválasztás és a proinflammatorikus citokin hatása. A D-vitamin-bevitel hatását

vizsgálta egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmány 2TD-ben. Napi 100 mcg (4000 NE) D-vitamin 6 hónapos alkalmazás után javította az inzulinérzékenységet, de ez nem járt együtt az inzulintermelés fokozásával [36].

Neurodegeneratív betegségek

Ugyancsak alacsony D-vitamin-szintet írtak le időskori neurodegeneratív betegségekben, mint az *Alzheimer-kórban* [37]. Előbb egy tanulmány arról számolt be, hogy a D-vitamin-hiány együtt járt az idős emberek rossz kedélyállapotával és csökkent szellemi teljesítőképességével. Majd ugyanez a munkacsoport megerősítette ezt a sötét bőrű idős populációban azzal kiegészítve, hogy mindez együtt járt alacsonyabb csontdenzitással is [38]. A D-vitamin-hiány növelheti a *Parkinson-kór* kockázatát is [39].

Az *időskori maculadegeneráció* a látóhártya központi részének lassan előrehaladó sorvadása. A szérumban D-vitamin-szint inverz összefüggést mutatott a korai maculadegeneráció gyakoriságával, de érdekes módon ez nem volt kimutatható a betegség előrehaladott formáiban [40].

Osteoporosis

Az időskori csonttritkulás, a WHO kritériumai alapján, egy Svédországban történt felmérés szerint az 50–84 éves korosztályban a férfiak 6%-át és a nők 21%-át érinti. Ugyanez a munkacsoport az osteoporosis miatt bekövetkező csonttörések számát egy reprezentatív évben, Európában 2,7 millióra becsülte, és számításuk szerint ez 36 milliárd euró direkt költséget jelentett [41]. Egy holland tanulmány szerint a csonttritkulásból eredő csonttörés gyakorisága és a vér alacsonyabb 25(OH)D-szintje között összefüggés van, különösen a 65–75 éves korcsoportban [42]. Mindebből következően a nemzetközi szakirodalom évek óta sürgeti, hogy a 25(OH)D meghatározása legyen része az évenkénti rutin laboratóriumi vizsgálatoknak, különösen veszélyeztetett korcsoportokban.

Köztudott tapasztalat, hogy az osteoporosis a combnyaktörés egyik legfontosabb kockázati tényezője, különösen a menopauzában lévő nőknél. A közelmúltban két szakmai fórum, a Nemzetközi Osteoporosis Alapítvány és az Észak-amerikai Menopausa Társaság is állásfoglalást tett közzé az osteoporosis kezelésével kapcsolatban. Egybehangzóan aláhúzták az életmód jelentőségét a betegség kialakulásában és a megelőzés fontosságát, ezen belül is a megfelelő mennyiségű D-vitamin rendszeres bevitelét.

Klinikai tapasztalatok szerint a D-vitamin-hiány nem csak az osteoporosis és a csonttörések kialakulásában játszik szerepet, hanem az elesésre való hajlamban is. Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban a D-vitamin + kalcium fokozta az izomerőt és

a tartási stabilitást, ami az elesések számának 65%-os csökkenésével járt együtt [43]. Ezeket az eredményeket számos további vizsgálat is megerősítette [44]. Mindez azzal magyarázható, hogy az izomszövet igen gazdag D-vitamin-receptorokban, és az izomműködés szabályozásában a kalciumnak meghatározó szerepe van.

Daganatos betegségek

Újabban több vizsgálat is felhívta a figyelmet a D-vitamin-hiány és a rákbetegség összefüggésére, bár ezen a területen egyelőre ellentmondásos képet látunk. Egyik oldalon szaporodó klinikai megfigyelések vannak, amelyek arra utalnak, hogy a vér D-vitamin-szintje inverz összefüggésben van a colorectalis carcinoma gyakoriságával európai [45], amerikai [46] és japán betegekben [47], továbbá az emlőcarcinoma [48] és a pancreascarcinoma [49] gyakoriságával. Ugyanakkor más tanulmányok ezt nem erősítették meg a nyelőcső- és gyomorcarcinoma esetében [50]. Genetikai vizsgálatok a D-vitamin-receptor-polimorfizmus és a carcinoma gyakorisága között találtak pozitív összefüggést [51]. Minden szakember egyetért viszont a randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatok szükségességével a kérdés tisztázására, tekintettel a betegség gyakoriságára és egy esetlegesen sikeres D-vitamin-alapú megelőzés vagy kezelés óriási népegészségügyi jelentőségére.

Következtetések

Az ismertetett adatokból kitűnik, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szint fokozza mindazon betegségek kockázatát, amelyekben a gyulladásnak kórtani szerepe van, mint a fertőzőes eredetű betegségek, az autoimmun betegségek, a neurodegeneratív betegségek, a cardiovascularis betegségek, az osteoporosis és a daganatos betegségek. Kontrollált klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a D-vitamin megfelelő adagban történő bevitelével ez a kockázat szignifikánsan csökkenthető.

A nemzetközi tapasztalatok [52] alapján végzett becslésünk szerint a D-vitamin-bevitel normalizálása hazánkban az egészségügyi kiadásokban körülbelül 10% (1,5 milliárd euró) megtakarítást eredményezne az említett betegségek direkt költségeinek csökkenése révén. Ehhez hozzá kell adni az indirekt költségeket, ami a betegség vagy rokkantság, illetve korai elhalálozás miatti anyagi veszteségből és a vissza nem téríthető gondozási kiadásokból adódik. Ez rendszerint a direkt költségek többszöröse.

A szakirodalom egységes abban, hogy a D-vitamin-hiány megszüntetése az egészségpolitika egyik legfontosabb feladata. Nem egységes azonban a megoldás módja. Kétségtelenül a napfény lenne a legkézenfekvőbb, de egyrészt az őszi-téli hónapokban a mi éghajlati viszonyaink között ez nem elegendő, másrészt meggyőző adatok állnak a rendelkezésünkre az UV-sugárzás káros hatásairól, különösen az arra érzékeny bőrűeknél. Mind-

ezeket figyelembe véve, szinte mindenki a D-vitamin-bevitel fokozásában látja a megoldást. Vita van azonban az alkalmazott dózist illetően. A korábban elfogadott napi 200–600 NE (5–15 mcg/nap) helyett a biztos hatás elérése érdekében ma már egyre inkább ennek a sokszorosát (2000 NE/nap) alkalmazzák a folyamatban levő klinikai vizsgálatok. Nyitott kérdés, hogy a hosszú éveken keresztül alkalmazott megadózisú D-vitamin mikor és milyen mellékhatásokat fog okozni. Közismert, hogy a túlادagolás veszélye minden zsírban oldódó vitamin esetében fennáll, emiatt már több klinikai vizsgálatot idő előtt fel kellett függeszteni.

Az esetleges mellékhatások elkerülésére, a megadózisú D-vitamin-monoterápia helyett ésszerűbbnek látszik az olyan készítmények alkalmazása, amelyek az alacsonyabb dózisú D-vitamint szinergetikus hatású szerekkel kombinálják, mint az A-vitamin és az ómega-3 zsírsavak. Ezért ajánlatos az étrendünket kiegészíteni olyan tápanyaggal, ami mindhárom esszenciális összetevőt természetes előfordulási formájában tartalmazza, mint a tőkehal májából készült olaj, közismert nevén a csukamájolaj. Ez különös hangsúlyt kap, ha figyelembe vesszük a hazai szakemberek ajánlását, hogy egészségünk megőrzése érdekében táplálkozásunkban alapvető változtatásokra van szükség, és ezt a legfiatalabb korosztálynál kell elkezdni [7].

Köszönetnyilvánítás

A szerzők megköszönik *Fehér Lívianak* az illusztráció elkészítését.

Irodalom

- [1] Hewison, M.: Vitamin D and the intracranial biology of innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, 321, 103–111.
- [2] Kong, J., Zhang, Z., Musch, M. W. és mtsai: 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.
- [3] Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J. P. és mtsai: Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos. Int.*, 2009, 20, 1807–1820.
- [4] Melamed, M. L., Michos, E. D., Post, W. és mtsai: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 1629–1637.
- [5] Autier, P., Gandini, S.: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, 1730–1737.
- [6] Kumar, J., Muntner, P., Kaskel, F. J. és mtsai: Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 2009, 124, e362–e370.
- [7] Biró, L., Regöly-Mérei, A., Nagy, K. és mtsai: Dietary habits of school children: representative survey in metropolitan elementary schools. Part two. *Ann. Nutr. Metab.*, 2007, 51, 454–460.
- [8] Zajkás G., Biró L., Greiner E. és mtsai: Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003–2004. Mikrotápanyagok: vitaminok. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1593–1600.
- [9] Bakos J., Mikó P.: A nap ultraibolya sugárzásának D-vitamin-termelő hatékonysága az év különböző hónapjaiban Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 319–325.
- [10] Ginde, A. A., Mansbach, J. M., Camargo, C. A. Jr.: Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169, 384–390.
- [11] Lindsay, L. A., Umbau, J. C., Shindlerdecker, R. D. és mtsai: Cod liver oil, the ratio of vitamins A and D, frequent respiratory tract infections, and vitamin D deficiency in young children in the United States. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2010, 119, 64–70.
- [12] Laerum, B. N., Wentzel-Larsen, T., Gulsvik, A. és mtsai: Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2007, 37, 1616–1623.
- [13] Yamschikov, A. V., Kurbatova, E. V., Kumari, M. és mtsai: Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, 92, 603–611.
- [14] Nielsen, N. O., Skifte, T., Andersson, M. és mtsai: Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br. J. Nutr.*, 2010, 104, 1487–1491.
- [15] Sabetta, J. R., DePetrillo, P., Cipriani, R. J. és mtsai: Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*, 2010, 5, e11088.
- [16] Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M. és mtsai: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, 91, 1255–1260.
- [17] Haug, C., Müller, F., Aukrust, P. és mtsai: Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 889–893.
- [18] Stein, E. M., Yin, M. T., McMahon, D. J. és mtsai: Vitamin D deficiency in HIV-infected postmenopausal Hispanic and African-American women. *Osteoporos. Int.*, 2011, 22, 477–487.
- [19] Turhanoglu, A. D., Güler, H., Yönden, Z. és mtsai: The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
- [20] Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H. M. és mtsai: Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47, 665–669.
- [21] Gruenewald, J., Graubaum, H. J., Harde, A.: Effect of cod liver oil on symptoms of rheumatoid arthritis. *Adv. Ther.*, 2002, 19, 101–107.
- [22] Ruiz-Irastorza, G., Egurbide, M. V., Olivares, N. és mtsai: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47, 920–923.
- [23] Kragt, J., van Amerongen, B., Killestein, J. és mtsai: Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult. Scler.*, 2009, 15, 9–15.
- [24] Kampman, M. T., Wilsaard, T., Mellgren, S. I.: Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J. Neurol.*, 2007, 254, 471–477.
- [25] Burton, J. M., Kimball, S., Vieth, R. és mtsai: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74, 1852–1859.
- [26] Littorin, B., Blom, P., Schölin, A. és mtsai: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 2006, 49, 2847–2852.
- [27] Bener, A., Alsaied, A., Al-Ali, M. és mtsai: High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol.*, 2009, 46, 183–189.
- [28] Stene, L. C., Joner, G., Norwegian Childhood Diabetes Study Group: Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 1128–1134.

- [29] Norris, J. M., Yin, X., Lamb, M. M. és mtsai: Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*, 2007, 298, 1420–1428.
- [30] The EURODIAB Substudy 2 Study Group [No authors listed]: Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42, 51–54.
- [31] Pitocco, D., Crinò, A., Di Stasio, E. és mtsai: The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet. Med.*, 2006, 23, 920–923.
- [32] Miheller, P., Muzes, G., Hritz, I. és mtsai: 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, 1656–1662.
- [33] Pittas, A. G., Chung, M., Trikalinos, T. és mtsai: Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 152, 307–314.
- [34] Szabó B., Merckely B., Takács I.: A D-vitamin szerepe a krónikus szívelégtelenség kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 1397–1402.
- [35] Barengolts, E.: Vitamin D role and use in prediabetes. *Endocr. Pract.*, 2010, 16, 476–485.
- [36] Von Hurst, P. R., Stonehouse, W., Coad, J.: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.*, 2010, 103, 549–555.
- [37] Giunta, B., Fernandez, F., Nikolic, W. V. és mtsai: Inflammation as a prodrome to Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*, 2008, 5, 51.
- [38] Wilkins, C. H., Birge, S. J., Sheline, Y. I. és mtsai: Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *J. Natl. Med. Assoc.*, 2009, 101, 349–454.
- [39] Evatt, M. L., Delong, M. R., Khazai, N. és mtsai: Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2008, 65, 1348–1352.
- [40] Parekh, N., Chappell, R. J., Millen, A. E. és mtsai: Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, 125, 661–669.
- [41] Kanis, J. A., Johnell, O.: Foundation Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 220–238.
- [42] Van Schoor, N. M., Visser, M., Pluijm, S. M. és mtsai: Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*, 2008, 42, 260–266.
- [43] Bischoff-Ferrari, H. A., Orav, E. J., Dawson-Hughes, B.: Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 424–430.
- [44] Lips, P., Binkley, N., Pfeiffer, M. és mtsai: Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, 91, 985–991.
- [45] Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ferrari, P. és mtsai: Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Br. Med. J.*, 2010, 340, b5500.
- [46] Woolcott, C. G., Wilkens, L. R., Nomura, A. M. és mtsai: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of colorectal cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2010, 19, 130–134.
- [47] Takahashi, R., Mizoue, T., Otake, T. és mtsai: Circulating vitamin D and colorectal adenomas in Japanese men. *Cancer Sci.*, 2010, 101, 1695–1700.
- [48] Yin, L., Grandi, N., Raum, E. és mtsai: Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur. J. Cancer*, 2010, 46, 2196–2205.
- [49] Bao, Y., Ng, K., Wolpin, B. M. és mtsai: Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. *Br. J. Cancer*, 2010, 102, 1422–1427.
- [50] Abnet, C. C., Chen, Y., Chow, W. H. és mtsai: Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol.*, 2010, 172, 94–106.
- [51] Lurie, G., Wilkens, L. R., Thompson, P. J. és mtsai: Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and invasive ovarian carcinoma risk: Pooled analysis in five studies within the Ovarian Cancer Association Consortium. *Int. J. Cancer*, 2011, 128, 936–943.
- [52] Grant, W. B., Cross, H. S., Garland, C. F. és mtsai: Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2009, 99, 104–113.

(Fehér János dr.,
Via Sardegna 139, 00187 Roma, Italia
e-mail: j.fehér@libero.it)