

# A D-vitamin-hiány csontrendszeri és csontrendszeren kívüli következményei

Szabó András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

D-vitaminhoz a szervezet a táplálék útján jut vagy a bőrben keletkezik, amikor ultraibolya B sugárzás hatására a 7-dehidrokoleszterol átalakul D-vitaminná (kolekalciferol). Úgy tűnt, hogy a D-vitamin-bevitellel a rachitist le lehetett győzni, és az orvosi társadalom azt gondolta, hogy ezzel megoldódtak a D-vitamin-hiány okozta legjelentősebb egészségügyi problémák is. Azonban a rachitis csak a jéghegy csúcsa a D-vitamin-hiány okozta betegségek között. Ráadásul a D-vitamin-hiány továbbra is megmaradt mind gyermekekben, mind felnőttekben. A D-vitamin-ellátottságot legjobban a vér 25-hidroxitamin-D [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ] -koncentrációja jelzi. Általánosan elfogadott ma már, hogy az optimális  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint 30 ng/ml felett van. Ennek alapján megállapítható, hogy a felnőtt lakosság mintegy háromnegyedének alacsony a D-vitamin-ellátottsága. In utero és gyermekkori D-vitamin-hiány a növekedés elmaradásához és csontdeformitások kialakulásához vezet, valamint nő a csonttörések kockázata is a későbbi élet során. A D-vitamin-hiány felnőttekben súlyosbíthatja az osteopeniát, az osteoporosist, osteomaláciát és izomgyengeséget okoz, növelve a csonttörések kockázatát. Újabban kapcsolatot lehetett kimutatni az elégtelen D-vitamin-ellátottság és a különböző csontrendszeren kívüli megbetegedések között, azonban az még igazolásra vár, hogy ez a kapcsolat okozati összefüggésben van-e a D-vitamin-ellátottsággal. Annak felismerése azonban, hogy a szervezet legtöbb szövete és sejtje tartalmaz D-vitamin-receptort és képes a 25-hidroxitamin-D<sub>3</sub>-t 1,25-dihidroxitamin D<sub>3</sub>-má alakító enzimatis folyamatokra, új megvilágításba helyezte a D-vitamin működését. Legnagyobb figyelmet a krónikus betegségek – mint a tumorok, autoimmun betegségek, infekciók és cardiovascularis betegségek – kockázatának csökkentésében játszott szerepe érdemel. Ebben az összefoglaló közleményben áttekintem a D-vitamin-hiány természetét, a csontrendszeri és csontrendszeren kívüli szerepét és javaslatot teszek a megelőzésre és a kezelésre. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1312–1319.

**Kulcsszavak:** natív D-vitamin, aktív D-vitamin, D-vitamin-hiány,  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

## Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency

Vitamin D is obtained from cutaneous production when 7-dehydrocholesterol is converted to vitamin D(3) (cholecalciferol) by ultraviolet B radiation or by oral intake of vitamin D. Rickets appeared to have been conquered with vitamin D intake, and many health care professionals thought the major health problems resulting from vitamin D deficiency had been resolved. However, rickets can be considered the tip of the vitamin D deficiency iceberg. In fact, vitamin D deficiency remains common in children and adults. An individual's vitamin D status is best evaluated by measuring the circulating 25-hydroxyvitamin D ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) concentration. There is increasing agreement that the optimal circulating  $25(\text{OH})\text{D}_3$  level should be approximately 30 ng/mL or above. Using this definition, it has been estimated that approximately three-quarters of all adults have low levels. In utero and during childhood, vitamin D deficiency can cause growth retardation and skeletal deformities and may increase the risk of hip fracture later in life. Vitamin D deficiency in adults can exacerbate osteopenia and osteoporosis, cause osteomalacia and muscle weakness, and increase the risk of fracture. More recently, associations between low vitamin D status and increased risk for various non-skeletal morbidities have been recognized; whether all of these associations are causally related to low vitamin D status remains to be determined. The discovery that most tissues and cells in the body have vitamin D receptors and that several possess the enzymatic machinery to convert the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> to the active form,

1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, has provided new insights into the function of this vitamin. Of great interest is its role in decreasing the risk of many chronic illnesses, including common cancers, autoimmune diseases, infectious diseases, and cardiovascular disease. In this review I consider the nature of vitamin D deficiency, discuss its role in skeletal and non-skeletal health, and suggest strategies for prevention and treatment. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1312–1319.

**Keywords:** plain vitamin D, active vitamin D, vitamin D deficiency, 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

(Beérkezett: 2011. június 8.; elfogadva: 2011. június 28.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

#### Rövidítések

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; PTH = parathormon; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; UV = ultraibolya; VDR = D-vitamin-receptor

## A D-vitamin-hiány kialakulásának története

Az evolúció korai szakaszában jelentős előrelépés volt, amikor az egysejtűek képessé váltak a nap ionizáló sugárzását kémiai energiává alakítani, semlegesítve a nap ionizáló sugarait, és ezzel képessé váltak a genetikai állományuk megóvására az UV-sugárzás mutagén hatásától. A ma is élő tengeri fitoplanktonok és zooplanktonok, amelyek több mint 500 millió éve élnek földünkön, már rendelkeznek azzal a képességgel, hogy UVB-sugárzás hatására a 7-dehidrokoleszterolból D-vitamint szintetizálnak. *Holick* [1] e tényekre alapozott hipotézise szerint az evolúciót a D-vitamin-szintézis tette lehetővé, hiszen e nélkül nem lenne stabil örökíthető génállománya az egysejtűeknek. Elméletének közvetett bizonyítéka az, hogy az egysejtűektől a magasabb rendű élőlényekig valamennyi rendelkezik azzal a képességgel, hogy D-vitamint szintetizáljon. A fejlődés kezdetétől jelen van tehát az élővilágban a D-vitamin, amelynek aktív formája a D-vitamin-receptorhoz (VDR) kapcsolódva fejti ki hatását. A VDR a nukleáris receptorok családjába tartozik, és szinte valamennyi sejtünkben a gének működését szabályozza.

A D-vitamin-hiány a középkorban igen gyakran alakult ki a városi lakosság körében, és súlyos népbetegségnek tekinthető hiányállapotot okozott. A D-vitamin hiánya az immunrendszer gyengeségéhez vezet, és ez növeli a járványok kialakulásának kockázatát, felelőssé tehető a középkorra jellemző igen rossz egészségi állapotért és a korai halálozásért is. A testmagasság a középkorban lényegesen alacsonyabb volt, mint napjainkban, még a jó körülmények között élő nemesség körében is. Erre utalnak a megmaradt középkori kicsi ágyak és gyermekméretű páncélöltözetek.

A D-vitamin-hiány igen szerteágazó klinikai képét már 1645-ben *Whistler* [2], németalföldi orvos részletesen leírta, aki a betegséget a hollandok tengeri riválisáról angolkórának nevezte el. Öt évvel később az angol *Glison* [3] e népbetegséget rachitisnek nevezte, és egy vastag könyvet – több mint négyszáz oldalt – írt erről a betegségről. A leírása szerint a tünetegyüttes egy részét a csonttünetek adják, másik részét pedig az általános tünetek – mint a fejlődésben való elmaradás, a fertőzéshajlam és az izomgyengeség – alkotják. Felnőttekben az izomgyengeség a leggyakoribb tünete a D-vitamin-hiálynak, mivel a jellemző csonttünetek csak az intenzíven növekedő csontokban alakulnak ki gyermekkorban. A tavaszi fáradtságként ismert tünetegyüttes (fáradtság, izomgyengeség, anaemia, depresszió) jellemzően a D-vitamin-hiány általános tünete. Ehhez társul az immunrendszer csökkent védekezőképessége, amely kedvező feltételt biztosít az influenzajárványok téli végi kialakulásának is.

A tél végi hónapokban a legalacsonyabb a lakosság D-vitamin-ellátottsága, amely a késő tavaszi napsütés hatására kezd normalizálódni. A XIX. században a lengyel *Smiadecki* [4] már leírta a napsütés kedvező egészségügyi hatását, és ekkortól kezdték meg a nagyvárosok tudatos átépítését, lehetővé téve, hogy a napsütés bejusson az utcákra is. A lakosság látványos egészségi állapotjavulása bizonyította, hogy a napsütés hatására keletkező D-vitamin nélkülözhetetlen a szervezet számára. *Sir Mellanby* 1919-ben vetette fel, hogy a rachitis oka egy zsírban oldódó vitamin hiánya lehet [5]. A D-vitamin kémiai szerkezetét Göttingenben *Windaus* írta le először 1930-ban, és ettől kezdve szintetikusán is elő lehetett állítani a D-vitamint.

Az Amerikai Egyesült Államokban gyorsan elterjedt a D-vitaminnal dúsított tej forgalmazása, és az 1940-es évek elejére már 85%-kal csökkent a rachitis előfordulása, és a világháború után meglepődve észlelték azt, hogy a kamaszkorú fiatal generáció növekedésben jelentősen meghaladja a szülei testmagasságát. A D-vitamin-szupplementációban részesült fiatalok nemcsak a testmagasság akcelerációjában tűntek ki, hanem az általános egészségi állapotuk is látványosabban jobb lett.

A D-vitamin-kezelés bevezetése után jelentősen csökkentek az infekciók és a csecsemőhalálozás is. Az egészségi állapot javulásában természetesen más tényezők is szerepet játszottak (védőoltások bevezetése, az életszínvonal növekedése, oktatás kiterjesztése stb.), azonban a D-vitamint mint „csodavitamint” széles körben kezdték el szedni. Csaknem valamennyi gyárilag készített élelmiszert (tejtermékek, kenyér, konzervek, sör stb.) dúsítottak D-vitaminnal. 1973-as adatok szerint az Amerikai Egyesült Államokban nyolc tonna D-vitamint használtak fel az élelmiszerek dúsítására [6]. Ezzel egy időben terjedt el a lakosság széles körében a szabadidő napozással való eltöltése is. A napozás, a kontrollálatlan és túlzott D-vitamin-bevitel következményei már az 1960-as években jelentkeztek, sorra észlelték a súlyos nephrocalcinosis, ami a D-hipervitaminózis következtében kialakuló hypercalcaemia és hypercalciuria következménye volt.

A D-vitamin metabolizmusának és az aktív D-vitamin [kalcitriol,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] hatásmechanizmusának felfedezése után arra a következtetésre jutottak vezető szakemberek, hogy a szervezetnek nincs szüksége akkora D-vitamin-bevitelre, mint amit akkoriban széles körben alkalmaztak, hiszen a hatékony aktív D-vitamin, az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  koncentrációja ezerszer kevesebb volt, mint a prekursor  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -koncentráció. A korábban észlelt súlyos D-hipervitaminózisok miatt pedig olyan „D-vitamin-fóbia” alakult ki világszerte, hogy az élelmiszerekből teljesen elhagyták a D-vitamin-dúsítást, a D-vitamin gyógyszeres adását is szigorúan korlátozták, és a napi szükségletet 200 IU-ben határozták meg. Még az egy év alatti csecsemőknek sem maradt kötelező a D-vitamin-pótlás akkoriban a nyugati világban.

Az 1980-as évekre a tengerparti nyaralás és a napozás már széles körben elterjedt. Ennek során az érzékeny bőrű emberek számára nélkülözhetetlenné vált a fényvédő napozó krémek használata az UVB sugárzás okozta leégés elkerülése érdekében. Sok éve nyilvánvaló, hogy a leégés fokozza a bőr daganatos elváltozását, ezért manapság a fényvédő krémek alkalmazása nagyon elterjedt és akkor is használják, ha nem délen, a tengerparton napoznak. Mivel a D-vitaminhoz alapvetően a napsütés révén juthatunk, és a fényvédő használata a D-vitamin-szintéziséhez szükséges UVB-sugárzás 95–100%-át kiszűri, ezért napjainkra jelentős mértékű D-vitamin-hiány alakult ki a lakosság körében.

### A D-vitamin-hiány előfordulásának gyakorisága az elmúlt évtizedben

A D-vitamin a bőrben a napsütés hatására keletkezik, ezért a nyári időszakban lényegesen magasabb a D-vitamin-ellátottság, mint télen. A D-vitaminból a májban  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (kalcidiol) prohormon képződik, ez az aktív D-vitaminnak, a kalcitriolnak [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] a prekursor metabolitja. Mivel a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szérumszintje a D-vitamin-beviteltől függ, ezért a D-vitamin-ellátott-

ságot a szérumban mért  $25(\text{OH})\text{D}_3$  jól jelzi. Sokáig megkülönböztették a nyári és téli normálértéket, amely jelentős különbséget mutat a  $40^\circ$  szélességi kör felett, mivel ettől északra a késő ősztől kora tavaszig nincs olyan erős UVB-sugárzás, amely elégséges a bőrben a D-vitamin szintéziséhez. Nyáron az optimális szintet ( $>30$  ng/ml vagy  $75$  nmol/l) kétszeresen meghaladó értékek is kialakulhatnak, amely a tél végére az optimális érték alá is csökkenhet. Az elmúlt években azonban azt lehetett megfigyelni, hogy már a fiatalok egy jelentős részében nyáron is alacsony a D-vitamin-ellátottság [7], ezért a téli időszakban egyre gyakoribb a kritikusan súlyos D-vitamin-hiány.

A bőr fokozott pigmentáltsága gátolja a D-vitamin képződését a bőrben, ezért a  $40^\circ$  szélességi körtől északra a színes bőrű és a teljes testet takaró öltözet viselő bevándorlók között igen súlyos D-vitamin-hiány alakul ki, amely a fekete afrikai négek között a leg-súlyosabb, de az indián és a cigány lakosság körében is igen alacsony értékeket lehet találni.

Nagyszámú epidemiológiai vizsgálat készült az elmúlt két évtizedben, amely egyfelől igazolta, hogy a mérsékelt és a súlyos D-vitamin-hiány jelentős mértékű mind az északi, mind a napos mediterrán országokban a fehér lakosság körében is, másfelől azonban arra is rávilágított, hogy a civilizációs betegségek kialakulásának kockázata is nő D-vitamin-hiányban [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Az Amerikai Egyesült Államokban az 1990-es években indított, nagyszámú személyn végzett epidemiológiai vizsgálat, a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) szerint a lakosság átlagos D-vitamin-ellátottsága nem éri el az optimális mértéket ( $>30$  ng/ml) [16]. Az elmúlt tíz év alatt pedig ez az amúgy sem kedvező érték jelentős mértékben tovább romlott. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy míg korábban csak az időskorra csökkent a D-vitamin-ellátottságot jelző átlagos  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint, addig napjainkra a fiatalok körében is hasonlóan alacsony a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint. Az adatok szerint a felnőtt lakosság egynegyedének van csak optimális D-vitamin-ellátottsága. Továbbá a NHANES vizsgálatok szerint 2004-ben megközelítette a 10%-ot azoknak az aránya, akiknek extrém súlyos D-vitamin-hiánya volt ( $<10$  ng/ml) [16].

Az optimális D-vitamin-szint meghatározása nem a statisztikailag meghatározott normálértékekre alapul. Mivel a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -nak is van hatása a klasszikus D-vitamin-célszervekre, és kimutatható szerepe van a kalcium-egyensúly szabályozásában is, ezért ha a szérumban a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  koncentráció alá kerül, akkor a kalcium-egyensúly biztosítása érdekében a parathormon- (PTH-) szint megemelkedik. Azt az értéket tekinti az irodalom jelenleg optimális szintnek, amely fölött nincs kompenzatorikus PTH-szint-emelkedés. Az optimális ( $30$  ng/ml) érték alatti  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint esetén a PTH kompenzációs emelkedésének hatására csökken a vizelet kalcium-ürítése, ezért az alacsony  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint mindig ala-

csony kalciumürítéssel jár. Optimális feletti 25(OH)D<sub>3</sub>-szint esetén a vizelet kalciumürítése is normális, ép vesefunkció esetén.

## A D-vitamin-hiány csontrendszeri hatása

A kalciumegyensúly szabályozása a szervezet számára létfontosságú, amit bonyolult endokrin hormonrendszer biztosít. Ennek egyik tagja a vesetubulusokban szintetizálódó kalcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] hormon is, amely kompenzálni képes az évszakonként ingadozó 25(OH)D<sub>3</sub>-hatást. A kalcitriol ezerszer hatékonyabban aktiválja a D-vitamin-receptort a 25(OH)D<sub>3</sub>-nál, azonban a 25(OH)D<sub>3</sub> ezerszer nagyobb koncentrációban van jelen a keringésben. Így e két aktív D-vitamin-metabolit közösen, mintegy fele-fele arányban felelős a kalciumegyensúly biztosításáért, mégpedig úgy, hogy egymás szérumszintjét befolyásolják, fenntartva az optimális egyensúlyt. Az évszakok okozta 25(OH)D<sub>3</sub>-szint-ingadozást a szervezet úgy egyenlíti ki, hogy a 25(OH)D<sub>3</sub>-szint csökkenése PTH-szint-emelkedéshez vezet, ami fokozza a kalcitriolszintézist, amely kismértékű növekedéssel is képes pótolni a hiányzó 25(OH)D<sub>3</sub>-hatást. A kalcitriol szintjét azért nem érdemes vizsgálni a D-vitamin-ellátottság megállapítására, mert a kalcitriol szérumszintjét a kompenzációs mechanizmus működése határozza meg. Kivételesen ez alól a vesebetegség előrehaladott állapota, amikor az emelkedő foszfátszint és következményes FGF23-aktivitás-növekedés gátolja az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-szintézist, és az egyre növekvő PTH-szint ellenére sem képződik szükséges mennyiségű kalcitriol a vesében.

A két aktív D-vitamin-metabolit szérumszintje között az összefüggés fordított: a 25(OH)D<sub>3</sub>-csökkenést az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-emelkedés kompenzálja, és a növekvő 25(OH)D<sub>3</sub>-szint okozta emelkedő kalcitriolkoncentráció viszont fokozza a 25(OH)D<sub>3</sub>-, 24,24-hidroxiláz-aktivitást, amely metabolizálja, így csökkenti a túlzottan magas 25(OH)D<sub>3</sub>-szintet.

D-vitamin-hiányban a csonttünetek kialakulásához nem az alacsony 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-koncentráció, hanem a fokozott PTH-szint vezet, amelynek hatására a csontból a kalcium és a foszfát reabszorbeálódik és a keringésbe jut, majd a vesén át a foszfát kiürül a szervezetből. A típusos csonttünetek kialakulásához a foszfát-hiányon kívül még az is szükséges, hogy a csontrendszer intenzív növekedésben legyen. Rachitises csonttünetek kialakulására a legkritikusabb időszak a csecsemőkor kezdeti – 12–18 hónapos kor előtti – szakasza, valamint a pubertás kezdete. A növekedés befejeződése után a D-vitamin-hiány nem vezet típusos csontelváltozásokhoz, azonban az osteomalacia csontszöveti képe ekkor is igazolható. Tartósan fennálló, súlyos D-vitamin-hiányban felnőtteknél is tapasztalható a csecsemőkorra jellemző craniotabes (a koponyacsontok puhasága, nyomhatósága). A csecsemőkorban típusos végtag-

görbületek, rachitises olvasó és karperec azonban felnőttkorban nem alakul már ki. Az izomgyengeség, csontfájdalom, a csontok fokozott törékenysége viszont felnőttkorban típusos. Felnőttkorban a D-vitamin-hiány mértéke a kor előrehaladtával folyamatosan növekszik, amit a PTH mérsékelt és fokozatosan emelkedő szintje kompenzál a csontrendszer ásványianyag-tartalmának rovására. Ez a folyamat biztosan szerepet játszik az időskori osteoporosis kialakulásában vagy súlyosításában.

## A D-vitamin-hiány csontrendszeren kívüli hatása

A 25(OH)D<sub>3</sub> és az ebből keletkező aktív kalcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] azonban nem csak a kalcium-anyagcsere szabályozásában játszik szerepet. A 25(OH)D<sub>3</sub> kevesebb mint századrészből a vesében szintetizálódó kalcitriol – endokrin hormonnként – a klasszikus D-vitamin-célszerveken (bél, vese, csont és mellékpajzsmirigy) hatva a kalcium-anyagcserét szabályozza. A szérumban lévő 25(OH)D<sub>3</sub> molekulák lényegesen nagyobb – több mint 95% – mennyisége azonban a szervezet sejtjeibe jutva – extrarenalisan – is képes átalakulni kalcitriollá. Mivel a sejtekben a D-vitamin receptora is jelen van, ezért a sejtekben a kalcitrioligand és D-vitamin-receptor komplexe – autokrin vagy parakrin funkciójú – a sejtek intracelluláris szabályozásában vesz részt. A kalcitriolnak az intracelluláris sejtműködésben játszott szerepe fejlődéstanilag – az emlősökben kifejlődött endokrin funkcióval szemben – sokkal régebbi funkció, amelynek legfontosabb feladata az intracelluláris környezet stabilitásának megvédése és a gének működésének szabályozása [17]. Ezt az autokrin vagy parakrin funkciót az irodalomban a D-vitamin extraskeletális vagy pleiotrop hatásának is nevezik.

Az extrarenális kalcitriolszintézist a legkülönbözőbb sejtekben sikerült már kimutatni. Annak alapján, hogy a D-vitamin az evolúció igen korai szakaszában már jelen volt – mint a génreguláció egyik fontos szereplője (nemcsak az állatokban és növényekben, hanem már a gombákban, sőt, az egysejtűekben is kimutatható a kalcitriol és receptora) –, joggal feltételezhető, hogy valamennyi emberi sejtünkben is jelen van [18]. A D-vitamin receptora a nukleáris receptorok családjába tartozik, amelyek elsősorban a génregulációban játszanak szerepet. A D-vitamin mind a sejtmembránon (gyors hatású), mind a sejtmagban (lassú hatású) rendelkezik receptorral, és így a sejt több részén is képes szabályozófunkciót ellátni. Tovább szélesíti a szerepét az is, hogy nemcsak receptorhoz kapcsolódva képes részt venni a sejtműködés szabályozásában, hanem van receptortól független, ligandfüggetlen hatása is. A kalcium-anyagcserétől független D-vitamin-hatásokról már több mint harminc éve tudunk [19], és az intracelluláris D-vitamin-hatás sokféleségét is részletesen leírták már [20]. Több százra tehető az ismert citokinek és különböző faktorok száma, amelyekről már igazolódott,



hogy az aktív D-vitamin, a kalcitriol befolyásolja az expressziójukat, és eddig már több mint 2700 génről írták le, hogy működésükben a kalcitriol valamilyen szerepet játszik.

## A D-vitamin-hiány szerepe a sejtműködés szabályozásában

D-vitamin-hiányban csökken a májban a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintézis és a keringő  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint is. Ellentétben a kalcium-anyagcserét szabályozó endokrin rendszerrel – ahol egy jól működő kompenzációs mechanizmus képes kivédeni a D-vitamin-bevitel ingadozása miatt kialakuló  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint-csökkenést –, az intracelluláris  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -felvétel szubsztrátfüggő és nincs lehetőség a kompenzációra. Ezért a csökkenő szérum- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szinttel arányosan az intracellulárisan képződő kalcitriolképzés is csökken. Elégtelen intracelluláris kalcitriolszintézis esetén pedig különböző sejtműködési zavar alakulhat ki, elsősorban a gének transzkripciójának, illetve translációjának a szintjén. A lehetséges intracelluláris problémák széles köre az elégtelenné váló kofaktor, kostimuláló funkciók miatt alakul ki [20]. A zavartalan intracelluláris funkcióhoz szükséges szérum- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintet eddig még nem lehetett pontosan meghatározni. Nagyszámú epidemiológiai vizsgálat alapján azonban a különböző betegségek kockázatának növekedése korrelációt mutatott a D-vitamin-hiány mértékével. Minél alacsonyabb a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint, annál nagyobb a kockázat, amit mindig egy tetszőlegesen választott magasabb értékhez viszonyítottak. Jelenleg még nincs elegendő adat arra, hogy milyen mértékű  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint mellett van a legkisebb kockázata valamilyen betegség kialakulásának. Most azt feltételezi a legtöbb szerző, hogy a kalciumháztartás egyensúlya szempontjából optimális ( $>30$  ng/ml)  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint az intracelluláris funkciók tekintetében is megfelelő. Azt szintén nem lehet még tudni, hogy a diabetes, a tumorok, a hypertonia és a többi betegség kialakulásának kockázata – azonos mértékű D-vitamin-hiány esetén – azonos mértékben jelentkezik-e.

## A D-vitamin-hiány kockázatnövelő szerepe a betegségek kialakulásában

Az intracelluláris sejtműködésben a D-vitamin-hiány mellett jelentkező regulációs zavarok a legkülönbözőbb betegségek kialakulásához vezetnek. Sok D-vitamin-hiány okozta betegség kialakulásának ismert a patomechanizmusa. Az aktív D-vitamin sejtproliferációt gátló hatását 22 éve írtam le elsőként [21]. D-vitamin-hiányban a proliferációgátlás csökkenése magyarázza a tumorok kialakulását. Az emlő, a prosztata, a colon tumora éppúgy, mint a melanoma és a malignus vérképző szervi betegségek gyakorisága jelentősen fokozódik D-vitamin-hiányban. A hypertonia kialakulásának

oka a D-vitamin renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszert gátló hatásának csökkenése. Az immunsejtek citokintermelésének számos szintjén ismert a D-vitamin szerepe, és hiányában nemcsak a védekező-képesség csökkenése alakul ki, hanem egy sor immunmodulált betegség is jelentkezik, mint az autoimmun megbetegedések, a gyulladásos bélbetegségek, reumás ízületi gyulladások, psoriasis és az allergiás megbetegedések. Az asthmás betegségek kialakulásában a D-vitamin-hiálynak nemcsak az immunológiai hatása, hanem a légzőizmok gyengeségét okozó hatása is jelentőséggel bír. Mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabetes kialakulásában szerepe van a D-vitamin-hiálynak, amely nyilván összefügg a D-vitamin-hiány inzulinrezisztenciát okozó hatásával.

A D-vitamin-hiány és a krónikus betegségek kialakulása között nem minden esetben ismert az ok-okozati összefüggés. Elhízás esetén a D-vitamin-hiány szinte minden esetben igazolható, azonban a D-vitamin-hiálynak valószínűleg az elhízás az oka és nem a következménye. Elhízott egyéneknél kimutatható inzulinrezisztenciának, trigliceridszint-emelkedésnek, egyéb zsírsanyagcsere-zavar kialakulásának és a hypertoniának az oka lehet azonban a D-vitamin-hiány. E tünetegyüttes alapján jogosan merül fel, hogy a metabolikus szindróma mind gyakoribb előfordulásának hátterében nagyon valószínű, hogy a D-vitamin-hiány áll. Az elmúlt évtizedekben a népességben folyamatosan növekvő D-vitamin-hiányállapottal párhuzamosan megfigyelhető volt a diabetes, az emlőrák, a melanoma stb. gyakoriságának a növekedése is. Ez természetesen nem bizonyítja a közvetlen okozati összefüggést, de nagyon valószínű, hogy D-vitamin-hiány esetén a szervezet esendősége, a betegségek kialakulásával szembeni védekezése jelentősen romlik. Ez nyilvánvalóan igazolható a fertőzések kialakulása, például az influenza esetén. Számos esetben azonban nem ilyen egyértelmű az összefüggés a betegség kialakulása és a D-vitamin-hiány között. Az anaemia, a cardiovascularis betegségek, a szívinfarktusz, a fertilitás zavara, koraszülöttség kockázata növekszik D-vitamin-hiány esetén, a pontos mechanizmus azonban még nincs egyértelműen bizonyítva. Mint ahogy az sem tisztázott még, hogy számos idegrendszeri elváltozás (depresszió, szkizofrénia, Alzheimer-kór, sclerosis multiplex, neuromuscularis betegség és az autizmus) miért fordul elő gyakrabban D-vitamin-hiány esetén. Az azonban nem meglepő a fenti előzmények ismeretében, hogy D-vitamin-hiányban a halálozás kockázata is jelentősen növekszik.

## A D-vitamin-hiány kialakulásának okai

A szervezet D-vitamin-szükségletét a napsugárzás biztosítja elsősorban. A táplálkozás révén nagyon kevés D-vitamin jut a szervezetbe. A természetes táplálékok közül a gombákban és a halakban van jelentősebb mennyiségű D-vitamin. Az elmúlt évtizedekben az élet-

módváltozás miatt jelentősen csökkent a napozás, sőt, a szabadban való tartózkodás ideje is. Továbbá, ha valaki mégis kimegy a napra, akkor nagy határfokú fényvédő krémeket használ a leégés és a bőrcarcinoma kockázatától való félelem miatt.

A táplálék útján bejutott D-vitamin felszívódását jelentősen befolyásolja a bélben az emésztőenzimek csökkenése, illetve az epe kiválasztás zavara is. Számos zsírfelszívódási zavarral járó betegség csökkenti a D-vitamin felszívódását a bélből. A felszívódási zavarok szerepét jól illusztrálja a cisztikus fibrosisban szenvedőkkel végzett tanulmány, amely azt igazolta, hogy napi 50 000 NE D-vitaminra volt szükség a 25(OH)D<sub>3</sub>-szint normalizálásához [22]. A májfunkciók mérsékelt csökkenése is egyik oka lehet a csökkent 25(OH)D<sub>3</sub>-szintnek, és számos gyógyszer is csökkenti a 25-hidroxiláz enzim kapacitását a májban. Az osteoporosis vagy vesebetegség miatt adott aktív D-vitamin, az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> szintén csökkenti a 25(OH)D<sub>3</sub>-szintet a metabolizmus fokozása révén.

Egy nagyszámú, 33 996 egyént magába foglaló csoport genetikai vizsgálatának eredményeként az is nyilvánvalóvá vált, hogy az alacsony 25(OH)D<sub>3</sub>-szint kialakulásának genetikai okai is vannak [23]. Azoknak az enzimeknek és fehérjéknek a génpolimorfizmusát vizsgálták, amelyek részt vesznek a D-vitamin-metabolizmusban. Így vizsgálták a 7-dehidrokoleszterol-reduktáz/NAD-szintetáz génjét, amely a D-vitamin szintézisét végzi a bőrben. A másik vizsgált polimorfizmus a 25-hidroxiláz enzim génjén (CYP2R1), míg a harmadik a D-vitamin-kötő fehérje génjén volt. Az eredmény nem volt meglepő, hiszen igazolta azt, hogy minél több génpolimorfizmus mutatható ki egyszerre, annál nagyobb a kockázata az alacsony 25(OH)D<sub>3</sub>-szint kialakulásának.

## D-vitamin-szubsztitúció és -terápia

Annak ismeretében, hogy a lakosság igen nagy arányában lehet kimutatni különböző mértékű D-vitaminhiányt, kézenfekvőnek tűnik, hogy D-vitamin-adással megszüntessük ezt az állapotot. Míg azonban más vitamin- vagy hormonhiány esetén mind az orvosoknak, mind a betegeknek nyilvánvaló, hogy pótolják a hiányt gyógyszer bevitelével, addig a D-vitamin esetében meglepően nagy a tartózkodás. Ebben nyilvánvalóan szerepet játszik a D-vitamin-túladagolások ötven évvel ezelőtti tapasztalata. Napjainkra azonban már feledésbe merült az, hogy mekkora adag D-vitamin okozza a D-hipervitaminózis tüneteit, és egy csecsemő számára is elégtelen mennyiségű (200–400 NE) D-vitaminnal próbálják meg kezelni a D-vitaminhiányt.

A D-vitamin-pótlás esetén kétféle stratégiát lehet követni. Az első lehetőség az, amikor nem tudjuk, hogy van-e valóban D-vitaminhiány, és ezért megelőzés céljából adunk D-vitamint. Csecsemőknek és gyermekeknek napi 400 NE D-vitamin adása ilyenkor elegendő, felnőtteknek napi 1000 NE adása esetén a kezelték

50%-ánál lehet az optimális szintet elérni, míg 2000 NE napi adása esetén mintegy 85%-os lesz az optimális szint feletti kezelték száma [24]. A másik kezelési stratégia akkor jön szóba, ha felmerül a D-vitaminhiány lehetősége az életmód vagy ismert betegség esetén. Ekkor mindenképpen javasolt a 25(OH)D<sub>3</sub>-szint meghatározása, amelynek ismeretében lehet hatékony D-vitamin-pótlást beállítani. Mivel nem szükséges a D-vitamin naponta adagolni, ezért egyszerre lényegesen nagyobb adagokkal is lehet a hiányállapotot kezelni. Azokban az országokban, ahol forgalomban van 20 000 NE-es kiszerezésben D-vitamin-készítmény, ott általánosan elterjedt a heti 20 000 NE D-vitamin (körülbelül 3000 NE/nap) per os adása. Egy vizsgálatban, amikor a betegek 25(OH)D<sub>3</sub>-szintje 20 ng/ml alatt volt, akkor az egy alkalommal beadott per os 300 000 NE D-vitamin csak a betegek felénél tudta elérni a kívánt szintet három hónap múlva, ez mintegy 3000 NE/nap adagnak felelt meg [25].

Egy összehasonlító vizsgálat során heti három alkalommal hat hétig adott 50 000 NE ergocalciferol (összesen 900 000 NE) a D-vitaminhiányos (szérum-25(OH)D<sub>3</sub> <20 ng/ml) betegek 82%-ában normalizálta a 25(OH)D<sub>3</sub>-szintet, toxikus tünetek kialakulása nélkül [26]. Várandós anyáknál pedig napi 6300 NE adása mellett sem észleltek mellékhatást [27].

Ha hat-nyolc hét alatt nem sikerül normalizálni a 25(OH)D<sub>3</sub>-szintet, akkor javasolt a terápia megismétlése. Ismételt sikertelen kezelést követően pedig ki kell vizsgálni a sikertelenség okát.

## A D-vitamin-túladagolás kockázata

A D-vitamin-kezelés csak akkor tud súlyos hypercalcaemiát okozni, ha a D-vitamin mellé kalciumpótlást is kap a beteg. A túladagolás első jele a fokozott kalciumürítés, amely csak 180 ng/ml feletti szérum-25(OH)D<sub>3</sub>-szint felett jelentkezik, ha a beteg kalciumbevitel nem haladja meg a szokásos mennyiséget [28]. Egy másik közlemény szerint a szérumkalciumszint emelkedése napi 10 000 NE D-vitamin rendszeres bevitele mellett várható [29]. Természetesen az egyéni érzékenység nagyon eltérő lehet, ezért a megfontolt D-vitamin-pótlás mindenképpen indokolt annak érdekében, hogy ne essünk elődeink hibájába, akik ellenőrizetlenül adták a nagy dóziszú D-vitamint, nem figyelve arra, hogy fogyaszt-e a beteg D-vitaminnal dúsított élelmiszert és hogy egyébként napozik-e. A D-vitaminhiány igazolása nélkül ezért felnőtteknek napi 1000–2000 NE-nél több D-vitamin adása nem javasolt, mert ekkora adagok mellett már a hypertonia-, a diabetes-, a tumorkockázat és az influenza gyakorisága jelentősen csökkenthető volt.

Per os kalciumkezelés mellett (például osteoporotikus nők kezelése esetén) azonban már D-vitamin-adás nélkül is észlelték a fokozott kalciumbevitel kedvezőtlen cardiovascularis hatását; megnövekedett a szívinfarktus gyakorisága [30]. Ezt a közlést azonban sokat

kritizálják, és vitatják az állításait. Fontos szempont a kalciumbevitel mellett az is, hogy milyen a vese kiválasztókapacitása, mennyire képes a fölösleges kalciumot kiüríteni. A vesefunkció beszűkülésével arányosan csökken a vese kalciumürítő képessége is.

## A D-vitamin-bevitel eredményei

A D-vitamin-hiány krónikus betegséghez vezető kedvezőtlen következményei már több mint egy évtizede ismertek. Vizsgálatok sokaságában alkalmaztak D-vitamin-kezelést a hiányállapot elkerülése érdekében különböző betegcsoportokban. A legizgalmasabb kedvező kimenetelű eredményt az a német vizsgálat mutatta, ahol egy több mint hét éven át követett, prospektív vizsgálat során 3258, koronarográfiás vizsgálaton átessett beteg (átlagéletkor 62 év) halálzási adatait elemezték. A szérumszint alapján a felső 25%-ba tartozó betegek átlagos szintje 28 ng/ml volt és 13%-uk halt meg, míg az alsó 25%-nak 8 ng/ml volt a szérumszintje és 37%-uk halt meg a vizsgált periódusban [31].

Egy metaanalízis 57 311 beteg vizsgálata során (átlagéletkor 76 év) azt találta, hogy a 300–800 NE D-vitamint szedő idős emberek csoportjának halálzási adatai 4,5%-kal voltak kedvezőbbek, mint a D-vitamint nem szedők kontrollcsoportjának halálzási adatai [32]. Összehasonlításként említtem meg a JUPITER studyt, amelyben a rosuvastatint vizsgálták 4,5 éven át és 0,9%-os halálzáscsökkenést találtak a kontrollcsoporthoz képest [33]. A rosuvastatinhoz képest a – sokkal olcsóbb – D-vitamin adása ötször jobban csökkentette a halálzási adatokat.

A tumorprevenció szempontjából a National Cancer Institute vizsgálata [34] során 16 818 beteg daganatos halálzási adatait elemezték a D-vitamin-ellátottság szempontjából. A magasabb (>32 ng/ml) 25(OH)D<sub>3</sub>-szintű csoportban 0,28-ra csökkent a colorectalis carcinoma kockázata, a 20–32 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub>-szintű csoport RR = 0,44 értékéhez képest. A kontrollcsoport a <20 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub>-szintű csoport volt, ahol az RR-értéket 1-nek vették. Bár ugyanezek a szerzők egy másik retrospektív vizsgálatban nem tudták újra igazolni a magasabb D-vitamin-szint daganatokkal szembeni protektív hatását [9].

A D-vitamin adásának kedvező hatását igazolták az influenza előfordulásában, autoimmun betegségekben, lábfájás megszüntetésében, az inzulinrezisztencia és a diabetes csökkenésében, sőt, még autizmusban is leírtak állapotjavulást [35].

## Következtetések

A D-vitamin-hiány okozta népegészségügyi probléma az elmúlt évtizedben a kutatások középpontjába került, és napjainkra az eredmények egyértelműen igazolták, hogy a civilizációs betegségeknek tartott kórképekben a be-

tegség előfordulása és a D-vitamin-hiány között összefüggés van. Az elméleti kutatások számos összefüggést találtak, amelyek bizonyítják a D-vitamin-hiány szerepét a betegségek kialakulásában. Drámaiak azok az adatok, amelyek a lakosság rossz D-vitamin-ellátottságát és a folyamatosan romló helyzetet mutatják, amely egybeesik számos betegség előfordulásának folyamatos növekedésével. D-vitamin-kezelést és -szubsztitúciót követően több betegségről igazolódott, hogy csökkenthető az előfordulás gyakorisága. Az orvostársadalomban szerencsére már egyre többen figyeltek ezekre az évtizedek óta ismert tényekre, és mind többen foglalkoznak a D-vitamin-pótlással. Népegészségügyi szempontból azonban nélkülözhetetlen, hogy országos szinten és szervezett formában megkezdődjön a felnőtt lakosság profilaktikus célú D-vitamin-kezelése, hasonlóan ahhoz, ahogy ez évtizedek óta sikeresen megoldott a csecsemők esetén.

## Irodalom

- [1] Holick, M. F.: Evolution and function of vitamin D. Recent Results. Cancer Res., 2003, 164, 3–28.
- [2] Whistler, D.: Morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets. Lugduni Batavorum, 1645, 1–13.
- [3] Glisson, F.: De Rachitide sive morbo puerili, qui vulgo The Rickets dicitur. London, 1650, 1–416.
- [4] Skrobacski, A., Kikta, T.: Jedrzej Sniadecki (1768–1838), Polish physician and chemist. Zeitschrift für die Gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete, 1980, 26, 67–69.
- [5] Mellanby, E., Cantag, M. D.: Experimental investigation on rickets. Lancet, 1919, 196, 407–412.
- [6] Norman, A. V.: Vitamin D: The calcium homeostasis steroid hormone. Academic Press, New York, 1979.
- [7] Tangpricha, V., Pearce, E. N., Holick, M. F. és mtsai: Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am. J. Med., 2002, 112, 659–662.
- [8] Yetley, E. A., Pfeiffer, C. M., Schleicher, D. és mtsai: Vitamin D roundtable on the NHANES monitoring of serum 25(OH)D: Assay challenges and options for resolving them. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. J. Nutr., 2010, 140, 2030S–2045S.
- [9] Freedman, D. M., Looker, A. C., Abnet, C. C. és mtsai: Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). Cancer Res., 2010, 70, 8587–8597.
- [10] Zhao, G., Ford, E. S., Li, C.: Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U. S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. Diabetes Care, 2010, 33, 344–347.
- [11] 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, 362–370.
- [12] Mehrotra, R., Kermah, D. A., Salusky, I. B. és mtsai: Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. Kidney Int., 2009, 76, 977–983.
- [13] Costello, R. B.: Vitamin D and health in the 21st century: federal initiatives to advance research. Am. J. Med. Sci., 2009, 338, 34–39.
- [14] Kendrick, J., Targher, G., Smits, G. és mtsai: 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis, 2009, 205, 255–260.
- [15] Looker, A. C., Pfeiffer, C. M., Lacher, D. A. és mtsai: Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 com-



- pared with 2000–2004. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88, 1519–1527.
- [16] *Ginde, A. A., Liu, M. C., Camargo, C. A. Jr.*: Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169, 626–632.
- [17] *Adams, J. S., Hewison, M.*: Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, 4, 80–90.
- [18] *Björn, L. O., Wang, T.*: Vitamin D in an ecological context. *Int. J. Circumpolar Health*, 2000, 59, 26–32.
- [19] *Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A. és mtsai*: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, 1979, 206, 1188–1190.
- [20] *Norman, A. W.*: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006, 147, 5542–5548.
- [21] *Szabó, A., Merke, J., Ritz, E. és mtsai*: 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin-D<sub>3</sub> inhibits parathyroid proliferation in experimental uremia. *Kidney Int.*, 1989, 35, 1049–1056.
- [22] *Green, D. M., Leonard, A. R., Paranjape, S. M. és mtsai*: Transient effectiveness of vitamin D<sub>2</sub> therapy in pediatric cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.*, 2010, 9, 143–149.
- [23] *Wang, T. J., Zhang, F., Richards, J. B. és mtsai*: Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genom-wide association study. *Lancet*, 2010, 376, 180–188.
- [24] *Bosomworth, N. J.*: Mitigating epidemic of vitamin D deficiency: the agony of evidence. *Can. Fam. Physician*, 2011, 57, 16–20.
- [25] *Heaney, R. P.*: Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80 (Suppl.), 1706S–1709S.
- [26] *Pepper, K. J., Judd, S. E., Nanes, M. S. és mtsai*: Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr. Pract.*, 2009, 15, 95–103.
- [27] *Barger, M. K.*: Maternal nutrition and perinatal outcomes. *J. Midwifery Womens Health*, 2010, 55, 502–511.
- [28] *Barett, H.*: Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 24, 527–539.
- [29] *Rosen, C. J.*: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 248–254.
- [30] *Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A. és mtsai*: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2010, 341, c3691.
- [31] *Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H. és mtsai*: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168, 1340–1349.
- [32] *Autier, P., Gandini, S.*: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, 1730–1737.
- [33] *Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A. és mtsai, for the JUPITER Study Group*: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2195–2207.
- [34] *Freedman, D. M., Looker, A. C., Chang, S. C. és mtsai*: Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007, 99, 1594–1602.
- [35] *Kauffmann, J. M.*: Benefits of vitamin D supplementation. *J. Am. Phys. Surg.*, 2009, 14, 38–45.

(Szabó András dr.,  
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094  
e-mail: Szabo.Andras@gyer2.sote.hu)

Az **Egyesített Szent István és Szent László Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a kórház **II. Belgyógyászati Osztályára** (1097 Budapest, Nagyvárad tér. I.)

belgyógyász szakorvosi vagy szakorvosjelölti állásra.

Feltételek és egyéb információk:  
Dr. Vörös Péter osztályvezető főorvos – telefon: (06-1) 455-5803  
www.nki.gov.hu, www.istvankorhaz.hu, www.budapest.hu