

Osteoporosis vizsgálatra utalt betegek D-vitamin-ellátottsága

Rápolthy Ildikó dr., Kellner Viola dr., Ferencz Viktória dr.,
Mészáros Szilvia dr., Horváth Csaba dr.

Osteoporosis Centrum, Székesfehérvár, Székesfehérvári PRODIA Központi Laboratórium,
Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás. *Bevezetés.* A D-vitamin hiány világszerte elterjedt. A szérumban 25-OH-D3 vitamin szintje jól tükrözi a szervezet D-vitamin-ellátottságának állapotát. A szerzők osteoporosis gyanújával vizsgált és kezelt betegek D-vitamin-ellátottságát vizsgálták.

Beteganyag és módszerek. 2006. december 1 és 2008. május 31. között 1563 nő és 169 férfi beteg D-vitamin-ellátottságát vizsgáltuk Fejér megyei lakosok körében. Vizsgáltuk a 25-OH-D3 vitamin szintet és a csontanyagcsere bizonyos paramétereinek, valamint az ásványianyag-tartalom összefüggését, illetve a D-vitamin pótlás és a csonttörések kapcsolatát beteganyagunkban. A szérumban 25-OH-D3 koncentráció mérését CLIA módszerrel végeztük.

Eredmények. A vizsgált betegek 63%-nál észleltünk elégtelen (0-60 nmol/l) szérumban 25-OH-D3 vitamin koncentrációt. A szérumban D-vitamin koncentrációja a férfiak és nők vonatkozásában eltérést nem mutatott, és valamennyi vizsgált csoportban a vártan szezonálisan ingadozott. Kimutattuk, hogy D-vitamin hiányban a csontdenzitás csökken, azaz D-vitamin hiányállapotban az osteoporosis előfordulása gyakoribb. Beteganyagunkban D-vitaminpótlás mellett is előforduló alacsony D-vitamin szintet követelményes magas PTH értékkel és gyakoribb csonttörési előfordulással jár. Adataink szerint a D-vitaminpótlás mértéke D-vitamin hiányállapotban nem minden esetben megfelelő mértékű.

Következtetések. Megállapítottuk, hogy az osteoporosis gyanújával beutalt illetve kezelt betegek D-vitamin-ellátottsága nem volt megfelelő. Betegeink 63%-ánál elégtelen D-vitamin-ellátottságot észleltünk. A D-vitamin-ellátottság mérését és a betegek D-vitamin-pótlását fontosnak tartjuk, hiszen D-vitamin elégtelen ellátottság esetén az antiporotikus kezelés hatékonysága elégtelen, megnövekszik az elesések és csonttörések kockázata.

Kulcsszavak: D-vitamin-hiány, osteoporosis

VITAMIN D STATUS IN PATIENTS INVESTIGATED FOR OSTEOPOROSIS

Introduction: vitamin D deficiency is a widespread condition worldwide. Low serum concentration of 25OH-cholecalciferol well reflects vitamin D insufficiency. This study measures the vitamin D status of Hungarian patients investigated and treated for osteoporosis.

Patients and methods: vitamin D status of 1563 women and 169 men has been measured in a period from 1st December 2006 to 31st May 2008 in Fejér County. Relationships of serum 25OH-D3 level to bone metabolism and to bone mineral content has been also studied, as well as the impact of vitamin D supplementation to bone fracture rate. The concentration of 25OH-D3 was determined using CLIA methods.

Results: insufficient (0-60 nmol/l) serum level of 25OH-D3 was found in 63% of the studied patients. 25OH-D3 levels did not differ between genders but showed the usual seasonal variations. Low bone mineral density was found in vitamin D deficiency. Low 25OH-D3 level resulted in higher serum PTH level and increased fracture rate, even in case of vitamin D supplementation. According to these results the dose of supplementation is not proper in all cases of vitamin D insufficiency.

Conclusions: our results suggests that patients investigated for osteoporosis frequently have vitamin D insufficiency as well. Evaluation of vitamin D status and the intervention with vitamin D supplementation have an outlined importance in the effectivity of antiporotic treatment as well as in prevention of falls and fracture risk.

Key words: Vitamin D insufficiency, osteoporosis

A D-vitamin, újabb irodalmi nevén D-hormon jelentőségét az 1920-as évektől ismerték fel, amióta ismertté vált, hogy a rosszul táplált, de főleg napfényhiányos területeken fejlődő gyermekeknél angolkórnak nevezett tünetegyüttes alakul ki, mely csukamájolaj adásával kezelhető. Az emberi szervezet elsődlegesen nem táplálék útján jut hozzá, hanem előanyagából a 7-dehidrokoleszterinből ultraibolya sugarak hatására képezi (1). A téli évszakban a 35. földrajzi szélességi fok fölött élők bőrében igen kis-mértékű D vitamin termelődik (2).

Az ultraibolya sugarak rákkeltő hatásának megismerése miatt az egészségvédelmi törekvések nagymértékben közrejátszanak a világméretű D-vitamin-hiány kialakulásában (3). 8-as faktorú fényvédő krémek például kb. 95%-ban gátolják a D-vitamin-képződést a bőrben (4). Földrajzi szélességünkön, a nyári időszakban napi 15 perces napozás hatására a bőrben elegendő mennyiségű D-vitamin keletkezik (5).

A szervezet számára hasznosítható D-vitamin-mennyiség kis része állati eredetű élelmiszerekből származik. Táplálékaink közül a D-vitamin főleg olyan élelmiszerekben található, amelyeket az érelmeszesedés elkerülése végett nagyjából korlátozunk (4). Megoldást jelentett volna az olcsóbb, általánosan használt élelmiszeripari termékek D-vitaminnal való dúsítása. Egy tanulmány szerzői azonban arról számoltak be, hogy a megvizsgált élelmiszerek jelentősen kevesebb D-vitamint tartalmaztak, mint ahogyan azt a címkén feltüntették (6).

D3-vitaminból a májban 25-OH-D3-vitamin képződik. Ennek vérszintje jól tükrözi a szervezet D-vitamin-háztartás állapotát. Az aktiváció a vesében történik. Ekkor jön létre a teljes biológiai aktivitással rendelkező D-hormon. A D-hormon élettani hatását receptorokhoz kötődve fejti ki. Számos, a csontvázrendszeren kívüli sejten is kimutatták a VDR receptor jelenlétét, mely alátámasztja a klinikai megfigyeléseken alapuló, a csontvázrendszeren kívüli sokrétű biológiai hatásokat (7).

A D-vitamin a csontszövet számára nélkülözhetetlen. Fontos szerepe van a csúcs-csonttömeg kialakulásában (8). Szignifikánsan csökkenti az osteoporosis kialakulását, és a csonttörések számát (9,10). Növeli az izomerőt, csökkenti az elesések számát (11,12). Számos immunológiai hatása van (9,13,14). A D-vitamin fontos szerepet játszik a cukorbetegség kialakulásában és megelőzésében is (9,14,15) és szerepet játszhat az iszkémiás szívbetegség kivédésében (9,16). A D-vitamin sejt proliferációt gátló és differenciálódást elősegítő hatását egyre nagyobb figyelem kíséri. Elégséges D-vitamin ellátottsággal több daganat kifejlődését lehet megelőzni (9,17).

Levelezési cím:

dr. Rápolthy Ildikó: Osteoporosis Centrum Székesfehérvár, Távirda u. 4.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

Munkánkban 2006. december 1-től 2008. május 31-ig a reumatológiai és osteoporosis szakrendelésekre osteoporosis gyanújával érkező, vagy osteoporosisban szenvedő betegek 25-OH-D3 vitamin vizsgálati eredményeit dolgoztuk fel.

Vizsgálatainkat Fejér megyei lakosokon végeztük (a dunai városi kistérség lakosai nem vettek részt vizsgálatunkban). Fejér megye 4373 km² alapterületű. A Dunától nyugatra Magyarország középső részén fekszik. Ezen a területen a napsütéses órák száma évi 2000 óra. A megye lakosságának életszínvonala az országos átlag felső régiójában helyezkedett el. Bár a válság jelentősen érintette a Fejér megyei lakosok életszínvonala így is az országos átlagnak megfelelőnek mondható.

Összesen 1732 betegnél (1563 nő és 169 férfi) történt 25-OH-D3 vitamin meghatározására. Ezeknél a betegeknél rutin laboratóriumi eljárással meghatároztuk a szérum kalcium, foszfát, alkalikus foszfatáz (ALP) és parathormon (PTH) szinteket is. A 25-OH-D3 vitamin szintet LIAISON(r) immunkémiai automatán Isoluminol Chemiluminescens Immunoassay (CLIA) technikával mértük, 25-OH-Vitamin-D TOTAL teszttel.

Az 1732 főből 1523 beteg törési és terápiás adatainak feldolgozása is megtörtént, illetve NORLAND ECLIPSE típusú axiális DXA készülékkel csontsűrűség vizsgálatot végeztünk a combnyakon (az eredményeket T-score feltüntetésével rögzítettük). A csonttörések adatait a betegek elmondása, valamint az intézmények számítógépes adatbázisának felhasználásával kaptuk.

A statisztikai vizsgálatot SPSS programmal végeztük. Átlagot (N), szórást (standard error; SE) számoltunk, illetve kétmintás t-próbát, Pearson korrelációs számítás és Chi² tesztet, végeztünk.

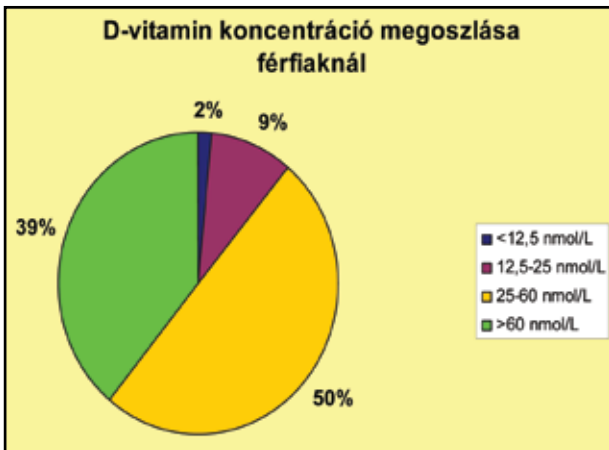
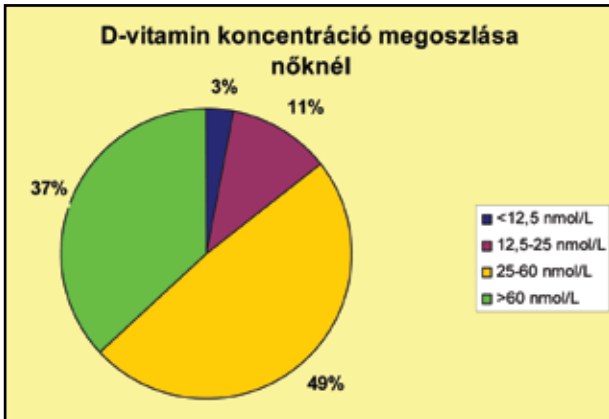
EREDMÉNYEK

2006. december 1. és 2008. május 31. között 1563 nő és 169 osteoporosis vizsgálatra utalt férfi beteg D-vitamin és egyéb laborvizsgálati eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

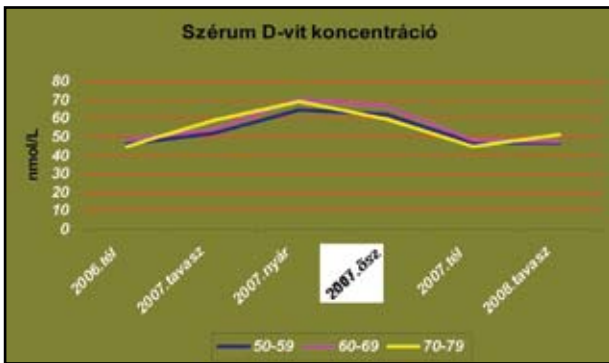
1. táblázat

A vizsgálatba bevont összes résztvevő leíró statisztikai adata

Vizsgált paraméter	Átlag	SE	N
25-OH D3-vitamin (nmol/l)	53,206	0,688	1732
Serum Calcium (mmol/l)	2,37	0,03	1623
Serum foszfát (mmol/l)	1,17	0,04	1623
PTH (ng/ml)	53,49	1,727	353
ALP (U/l)	207,87	1,913	1530

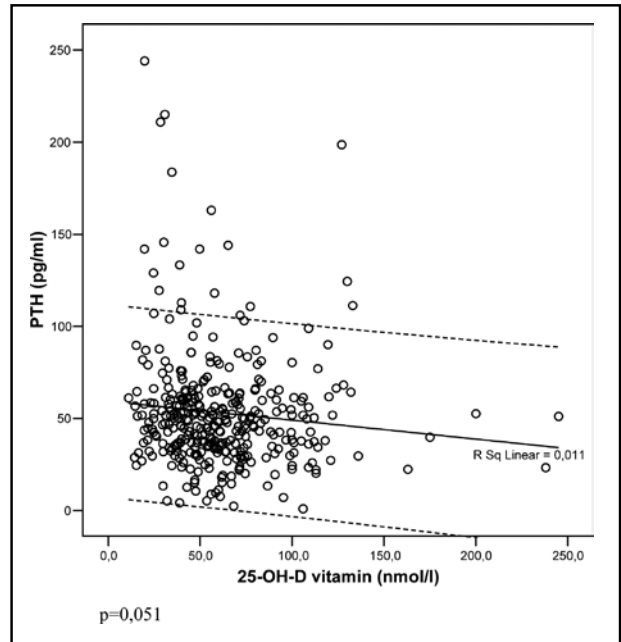


1. ábra A 25-OH-D3 vitamin koncentráció megoszlása a vizsgált beteganyagban

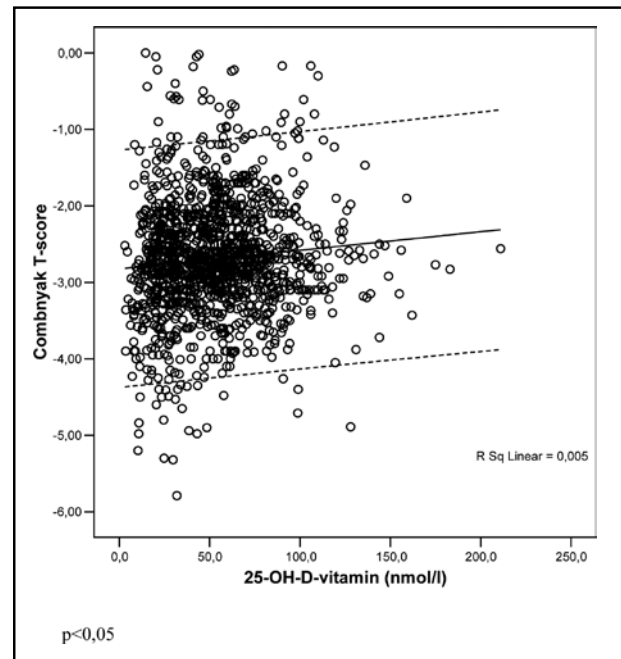


2. ábra A D-vitamin koncentráció (összes beteg) életkor és évszakonkénti változása.
(Vizsgált korcsoportok: 50-59 év; 60-69 év; 70-79 év.
Vizsgált évszakok: 1: 2006. tél; 2: 2007. tavasz;
3: 2007. nyár; 4: 2007. ősz; 5: 2007. tél; 6: 2008. tavasz)

A betegeket 25-OH-D3 vitamin szint alapján négy csoportokra bontottuk. A résztvevőket 12,5 nmol/L alatti (súlyos D-vitamin hiány), 12,5-25 nmol/L közötti (enyhe D-vitamin hiány), 25-60 nmol/L közötti (elégtelen D-vitamin-ellátottság) és 60 nmol/L felett (normális D-vitamin ellátottság) tartományokba soroltuk. Kapott



3. ábra A 25-OH-D3 vitamin és parathormon (PTH) összefüggése beteganyagunkban (Pearson korreláció) $p=0,051$



4. ábra A 25-OH-D3 vitamin szint és az ásványianyag tartalom összefüggése beteganyagunkban (Pearson korreláció) $p<0,05$

eredményeket diagram formájában ábrázoltuk (1. ábra). Eredményeink alapján a betegek 63%-nál detektáltunk elégtelen (0-60 nmol/l) szérumban 25-OH-D3 vitamin koncentrációt. A vizsgált férfi és nőbetegek átlagos D-vitamin koncentrációja hasonló megoszlást mutatott.

Az adatok elemzését 10 évenkénti korcsoportokat

2. táblázat

A vizsgálatba bevont, D-vitaminpótlásban nem részesülő és azt kapó beteg leíró és összehasonlító statisztikai adata (kétmintás t-próba)

Vizsgált paraméter	D-vitaminpótlásban részesül		p
	NEM (n=394)	IGEN (n=1129)	
25-OH D3-vit. (nmol/l)	67,5 ±2,7	52,8 ±0,8	<0,001
S. Calcium (mmol/l)	2,38±0,01	2,37±0,03	0,676
Serum foszfát (mmol/l)	1,21±0,02	1,17±0,005	0,011
PTH (ng/ml)	50,8 ±3,2	54,33±2,1	0,4
ALP (U/l)	233,3±9,7	204,01±1,91	<0,001
Combnyak T-score	-1,8±0,08	-2,7±0,01	<0,001
Törötték száma	20	449	<0,001

3. táblázat

A csonttörést befolyásoló tényezők a vizsgálatban résztvevő, D-vitaminpótlásban nem részesülő beteg adatai alapján (regresszió számítás; n=394)

Vizsgált paraméter	Beta érték	Szignifikancia (p érték)
25-OH D3-vitamin	-0,044	0,732
PTH	0,134	0,291
ALP	0,146	0,266
Combnyak T-score	-0,08	0,477

kialakítva, évszakonkénti bontásban is elvégeztük (2. ábra). Télen és kora tavasszal mind a teljes mintában, mind pedig a női populációban alacsonyabb szérum D-vitamin értékeket mértünk. Betegeink korcsoportos megoszlásában a két nem között lényeges eltérést nem tapasztaltunk. Mindkét nemben nagyobb részt a 60 év felettek kerültek vizsgálatra. A kis elemszámú férfibeteg csoportban a 80 év felettek nagyobb arányban szerepeltek.

A 25-OH-D3 vitamin és PTH szint összefüggését Pearson korrelációs számítással vizsgáltuk (3. ábra). Az

4. táblázat

A csonttörést befolyásoló tényezők a vizsgálatban résztvevő, D-vitaminpótlásban részesülő beteg adatai alapján (regresszió számítás, n=1129)

Vizsgált paraméter	Beta érték	Szignifikancia (p érték)
25-OH D3-vitamin	-0,152	0,03
PTH	0,226	0,001
ALP	0,019	0,786
Combnyak T-score	-0,273	<0,001

5. táblázat

A vizsgálatba bevont, csonttörést el nem szenvedő és csonttörött beteg leíró statisztikai adata és az eredmények összevetése (kétmintás t-próba)

Vizsgált paraméter	TÖRÖTT		p
	NEM (n=1054)	IGEN (n=469)	
25-OH D3-vitamin (nmol/l)	56,2 ±0,9	51,1 ±1,4	0,002
Serum Calcium (mmol/l)	2,38 ±0,004	2,37 ±0,006	0,638
Serum foszfát (mmol/l)	1,17 ±0,006	1,17 ±0,009	0,834
PTH (ng/ml)	51,1 ±1,7	64,08 ±5,05	0,002
ALP (U/l)	206,7 ±2,5	208,0 ±3,6	0,76
Combnyak T-score	-2,534±0,022	-2,974±0,036	<0,001

adataink a szignifikancia határán ugyan, de alátámasztják, hogy a D-vitamin hiány esetén a PTH emelkedik (azaz alacsonyabb D-vitamin érték nagyobb PTH-val jár), vagyis D-vitamin hiányban sekunder hyperparathyreosis alakul ki.

Vizsgálatunkban 1523 beteg törési és terápiás adatainak feldolgozása, illetve csontsűrűség vizsgálata is megtörtént. 1338 fő részesült osteoporosis miatt gyógyszeres kezelésben. D-vitamint 1129 fő szedett. Összesen 469 beteg kórtörténetében szerepelt csonttörés. A combnyak

6. táblázat

A csonttörésen átesett betegek osteoporosis centrumuk gondozása szerinti megoszlása (Chi² test)

		OSTEOPOROSIS CENTRUMBAN GONDOZOTT		
		NEM	IGEN	Teljes
CSONT- TÖRÉSEN ÁTESETT	NEM	139	915	1054
	IGEN	20	449	469
Teljes		159	1364	1523

p<0,0001

T-score átlagosan -2.68 ± 0.02 volt. Ezen betegcsoportban (n=1523) a D-vitamin hiányban a csontdenzitás csökkent, azaz a D-vitamin hiányállapotban az osteoporosis előfordulása gyakoribb volt (4. ábra).

Az 1523 bevont beteget D-vitamin pótlás alapján két csoportba osztottuk (2. táblázat) és így vizsgáltuk a csonttörést befolyásoló tényezőket a D-vitamint nem kapók és a D-vitamin pótlásban részesülők körében. A D-vitamin szubsztitúcióban nem részesülő betegek csoportjában eredményeink alapján (3. táblázat) nem tudtuk igazolni a 25-OH-D3 vitamin, a PTH, az ALP szintek és a combnyak T-score értékének csonttörést befolyásoló szerepét. D-vitaminpótlás mellett is a regresszió számítás alapján (4. táblázat) az alacsony D-vitamin szint és a következményes magas PTH érték (azaz a secunder hyperparathyreosis) esetén a csonttörések gyakoribb előfordulását igazoltuk.

A törött és nem-törött betegek adatait elemezve (5. táblázat) a törött betegek körében alacsonyabb 25-OH-D3 vitamin szintet és magasabb PTH értéket detektáltunk, mint a nem-törött csoportban. A csonttörésen átesett betegeknél alacsonyabb denzitásértéket (T-score) találtunk.

Megvizsgáltuk azt, hogy az osteoporosis centrumunkban megjelenő betegeknél milyen összefüggés van a csonttörés előfordulása és az osteoporosis gondozás között (6. táblázat). Chi² teszt alapján kimondhatjuk, hogy a csonttörésen átesett betegek nagy része (statisztikailag szignifikáns száma) az osteoporosis centrum gondozásába került.

KÖVETKEZTETÉSEK

A D-vitamin elégtelen ellátottság világméretű népegészségügyi probléma. Becslések szerint földünkön 1 milliárd ember él elégtelen D-vitamin ellátottsággal. Számos tanulmányban beszámoltak a szérumban D-vitamin koncentráció szezonális ingadozásáról. Hazai tanulmányokban a

65 év feletti körében 37,5 ng/ml (83,5nmol/L) értéket kívánatosnak tartva 42%-ban elégtelen D-vitamin ellátottságot tapasztaltak (24). Intézetben ápolat idősök körében a vizsgáltak kétötödénél alacsony D-vitamin értékeket (23), míg 50 év feletti lakosság vizsgálatában a résztvevők 54%-ánál 30 nmol/L alatti D-vitamin hiányt mértek (27).

Vizsgálatunkat a 2006. december 1. és 2008. május 31. között Székesfehérváron, Mór és kistérségén és Bicske és kistérségén végeztük, mely Fejér megye középső és észak-nyugati részét foglalja magába. Vizsgálatunk során nagyobb részt osteoporosisal kezelt kisebb részt annak gyanújával vizsgálatra került betegeknél 60nmol/L értéket kívánatosnak tartva a betegek közel 63%-nál elégtelen D-vitamin ellátottságot találtunk. A legalacsonyabb értékeket minden időszakban az 50-59 éves korcsoportban észleltük, az idősebbeknél valamennyi korcsoportban magasabb szérumban koncentrációkat találtunk. Csak az osteoporosis miatt gondozott, idősebb korcsoportú betegeknél, a nyári, kora-őszi időszakban észleltünk a kívánatosnak tartott 80 nmol/L körüli értéket, mely a jótékony csont, izomhatásokhoz nélkülözhetetlen. A szérumban D-vitamin koncentrációja a férfiak és nők vonatkozásában eltérést nem mutatott, és valamennyi vizsgált csoportban a vártan szezonálisan ingadozott. Az ismert adatoktól eltérő (női-férfi különbség hiánya, idősebb korcsoportban jobb D-vitamin-ellátottság) eredményeinket a D-vitaminnal kezelt betegek magas aránya (1129/1523) magyarázza. Eredményeink saját beteganyagunkban így is igazolták, hogy D-vitamin-hiány esetén a PTH szint emelkedik, azaz secunder hyperparathyreosis alakul ki. Kimutattuk, hogy D-vitamin hiányban a csontdenzitás csökken, azaz D-vitamin hiányállapotban az osteoporosis előfordulása gyakoribb. Beteganyagunkban D-vitaminpótlás mellett is előforduló alacsony D-vitamin szint következményes magas PTH értékkel jár. Az így kialakuló secunder hyperparathyreosis esetén igazoltuk a csonttörések gyakoribb előfordulását. Adataink szerint a D-vitaminpótlás mértéke D-vitamin hiányállapotban nem minden esetben megfelelő mértékű. Ez az eredmény mindenképpen nagy figyelmet érdemel, hiszen elégtelen pótlással a csonttörések gyakoriságát nem tudjuk csökkenteni. Az adataink továbbá megerősítik azt a korábban igazolt megfigyelést is, miszerint az alacsony csontdenzitás, azaz kisebb csontmennyiség a csonttörés egyértelmű rizikófaktora.

Egy 2008-ban megjelent tanulmány szerzői (19) D-vitamin hiány előfordulását vizsgálták reumatológiai járó-betegeken. Az osteopenia/osteoporosis csoportban, akik számára az ajánlott D vitaminkezelést előírták, mindössze a betegek 31%-ánál tapasztaltak 50 nmol/L vagy ennél jobb D-vitamin ellátottságot. Egy másik vizsgálatban (20) a szerzők a D-vitamin terápia hatását vizsgálták az ajánlott 800 NE dózissal hagyományos D-vitamin-kezelés mellett. Vizsgálatuk során a kezelést követően csupán a betegek 38%-ánál találtak 60 nmol/L feletti szérumban D-vitamin szintet. Saját adataink is hasonló eredményeket mutattak.

D-vitamin-hiány osteoporosis mellett és magában is előfordulhat. Felismerése fontos, mert kezelése egyszerű és általában sikeres, illetve a hiány egyéb megbetegedések prevalenciáját is növeli. Kezeletlen D-vitamin hiányban az antiporotikumok hatásossága elégtelen. A D-vitamin elégtelenség kezelésére nem elegendő az antiporotikumok kiegészítő szereként adott D-vitamin mennyiség. A D-vitamin-pótlás a D-vitamin elégtelen ellátottsága (25–60 nmol/L) esetén is indokolt (26,28,29). Meta-analízisek tanulsága szerint a korábban ajánlott D-vitamin dózisok nem elégségesek a jótékony hatások eléréséhez. Jobb D-vitamin-ellátottság jobb általános egészségi állapottal jár együtt (25,26, 29). Legalább 75nmol/l szérumban D-vitamin szint elérését ajánlják különösen az idősebb és az osteoporosisban szenvedő betegeknél (25,26). A nyári normál D-vitamin ellátottság mellett is felléphet hiány a téli hónapokban, ezért legalább egyszer indokolt a mérést téli időszakban is megismételni.

Mind a magunk mind pedig a mások által talált nyert eredmények azt mutatják, hogy az előírt D-vitamin-kezelés ellenére az osteoporosis miatt kezelt betegek D-vitamin ellátottsága elégtelen. Figyelembe véve ezen adatokat, átgondolásra javasolt a D-vitaminnal történő kiegészítő terápia. Javasoljuk a szérumban D-vitamin koncentráció mérését, időnkénti ellenőrzését és a betegek D-vitamin-ellátottságának személyre szabott javítását, különös tekintettel az osteoporosisban szenvedő betegek körében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük Messné Kadlecsik Lidia (PRODIA Labor Székesfehérvár) áldozatos munkáját, aki a laboratóriumi adatokat gyűjtötte.

IRODALOM

1. Speer G. A hazai D-vitamin hiányának okai és következményei: ideje felszámolni! Háziorvos Továbbképző Szemle 2005; 10:760-63.
2. Holick MF; Chen TC; Lu Z; Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story J Bone Miner Res. 2007;22 suppl:2:V28-33.
3. Holick MF. Sunlight dilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness Lancet 2001;357:4-5.
4. Nézetek, adatok a D-vitamin-hiányról, megelőzésről és a vitamin pótlásáról, tematikus tallózás. Ca és Csont 2001;4(2):77-94.
5. A D-hormon-hiány epidemiológiája és következményei A Magyar Osteoporosis és Osteoarthritis Társaság szakmai ajánlása. Szerk. Horváth Csaba. Ca és Csont 2008;11(1) 4-56.
6. Holick MF. McCollum award lecture, 1994. Vitamin D3- new horizons for the 21st century. Amer J Clin Nutr 1994;60:619-30
7. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92(1):4-8.

8. Vlimaki V, Altphan H, Lehmuskallio E. et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):76-80.
9. Holick MF. Vitamin D: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South Med J. 2005;98(10):1024-1027.
10. Ferencz V, Mészáros Sz., Lakatos P. et al.: A rövid távú kalcium- és D-vitamin-pótlás a posztmenopauzában lévő osteopeniás vagy osteoporosisos nőkre, a D-vitamin-ellátottság függvényében. Ca és Csont 2003;6(4):148-56.
11. Bishoff HA, Stahelin HN, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Min Res 2003;18:343.
12. Dharmarajan TS; Akula M; Kuppachi S; Norkus EP Vitamin D deficiency in community older adults with falls of gait imbalance: an under-recognized problem in the inner city. J Nutr Elder. 2005; 25(1):7-19.
13. Gaál J., Szegedi A., Csáthy L. et al.: A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben. Magy. Reum. 2008;49,22-27.
14. Bors K. A D-vitamin hatásai és az egyes készítmények hatékonysága LAM 2006;16(12)1059-63.
15. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F. et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24(1):27-32.
16. Zittermann A Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92(1):39-48.
17. Holick MF, Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92(1):49-59.
18. Malone R., Kessenich C. Vitamin D deficiency: implications across the lifespan J. Nurse Pract. 2008;4(6):448-456.
19. Mouyis, M., Ostor A., Crisp A., et al. Poole hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. Rheumatology. 2008;47(9):1348-1351.
20. Ryan P. Vitamin D therapy in clinical practice. One dose not fit all. Int. J Clin Pract. 2007;61(11):1894-9.
21. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006; 81(3):353-73.
22. Linnebur SA; Vondracek SF; Vande Griend JP; et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado. Am J Geriatr Pharmacother. 2007; 5(1):1-8.
23. Horváth Cs, Novothny Gy, Mészáros Sz. et al.: A D-vitamin-hiány szerepe a gondozóintézetben ápolott betegek osteopeniájában. Ca és Csont 1998;1:10-16.
24. Fischer M., Lakatos P. D-vitamin-ellátottság vizsgálata 65 év felettek körében Ca és Csont 2000;3 (1):22-24.
25. Holick MF, Chen T.: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences Am J Clin Nutr. 2008; 87(4):1080S-6S.
26. Bishoff-Ferrari H.: Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. Adv Exp Med Biol. 2008; 624:55-71.
27. Wagner R., Kiss G., Mészáros Sz., et al.: A D-vitamin-hiány gyakorisága és ossealis következményei. Ca és Csont 2004;7:10-24.
28. Lakatos P., Speer G. A D-vitamin biológiai és klinikai hatásai LAM 2001; 12 (1):8-17.
29. Bishoff-Ferrari H.; Dawson-Hughes B. Where do we stand on vitamin D? Bone 2007; 41 (1 Suppl 1): 13-19.