

# A D-VITAMIN-PÓTLÁS HATÁSA A MORTALITÁSRA

Dr. Bakos Bence, Dr. Takács István

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az elmúlt évtizedek D-vitaminnal kapcsolatos kutatásainak előterében a hormon csontrendszeren kívüli hatásai álltak. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a megfelelő D-vitamin-státusz elengedhetetlen szinte valamennyi szövet és szerv élettani működéséhez. Hiányát összefüggésbe hozták metabolikus-, immunológiai-, fertőző-, szív-érrendszeri és daganatos megbetegedésekkel egyaránt. A nagyszámú vizsgálat ellenére a mai napig nem egyértelmű ugyanakkor az optimális D-vitamin-ellátottság pontos meghatározása, illetve a gyógyszeres D-vitamin-pótlás helye a primer- és szekunder prevencióban, valamint az egyes betegségek kezelésében. A bizonytalanság egyik legfontosabb oka a rendelkezésre álló adatok rendkívüli heterogenitása. Az egyes kutatások jelentősen különböznek többek közt a vizsgált populációk összetételében, az alaphettségben, a D-vitamin-státuszban az esetleges intervenció típusában és a vizsgált végpontokban. Az ellentmondások feloldásához az optimális D-vitamin-státusz meghatározását egyre több kutató kötné a mortalitáshoz, mint kemény végponthoz. A közlemény összefoglalja a D-vitamin-hiány és a betegség-specifikus valamint összességében a mortalitás kapcsolatát feldolgozó legfrissebb eredményeket. Az összefoglaló fogódzót szolgáltat a gyakorló klinikusnak, így segítve az eligazodást a D-vitamin-pótlás csontrendszeren kívüli hatásaival foglalkozó, sokszor ellentmondásos irodalmi eredmények között.

**Kulcsszavak:** D-vitamin, D-vitamin-hiány, mortalitás

**Bakos B, Takács I: EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON MORTALITY**

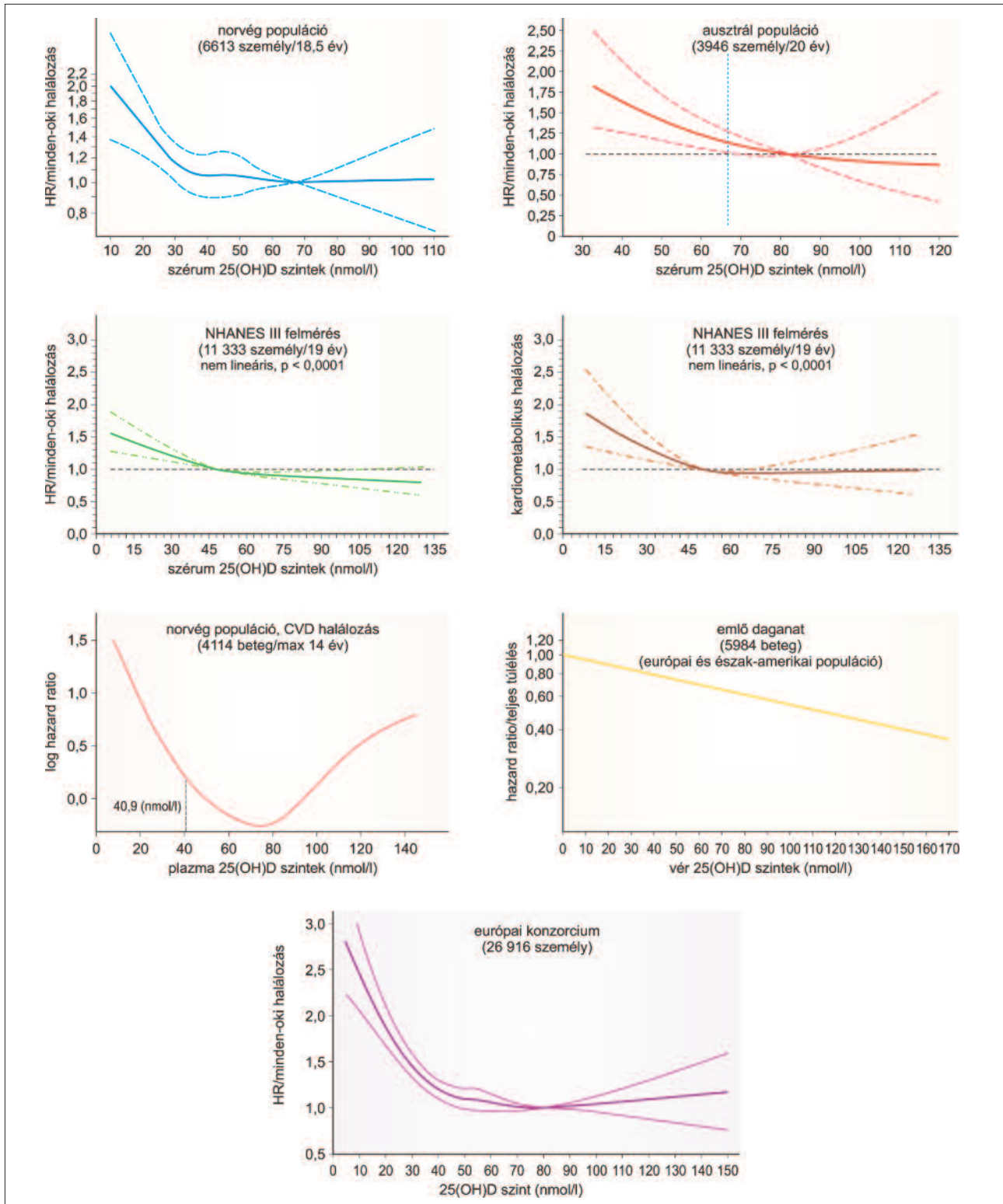
**SUMMARY:** In the past decades the extraskeletal effects of cholecalciferol has been at the forefront of vitamin D-related research. Results from these studies show that adequate vitamin D status is essential for the physiologic function of nearly all tissues and organs. Vitamin D deficiency has been associated with metabolic-, immunological-, infectious-, cardiovascular- and malignant diseases. However, despite the high number of available studies the definition of vitamin D sufficiency and the place for vitamin D supplementation in primary and secondary prevention is still unclear. The main reason for this uncertainty is found in the heterogeneity of the available data. Research varies greatly in the studied endpoints and populations, the vitamin D status of the subjects, the type of intervention and the length of follow-up. To resolve these contradictions more and more researchers suggest defining optimal vitamin D status based on data pertaining to mortality as a hard endpoint. In our paper we aim to outline the latest research on Vitamin-D deficiency and both disease specific and all-cause mortality. We hope that this review could provide a solid footing to practicing clinicians and help them make sense of oftentimes contradictory data on the extraskeletal effects of vitamin D supplementation.

**Keywords:** vitamin D, vitamin D deficiency, mortality

Magy Belorv Arch 2023; 76: 17–21.

A rosszabb D-vitamin-státusz összefüggését a nagyobb morbiditással és mortalitással az elmúlt 30 évben megjelent legtöbb epidemiológiai vizsgálat támogatta. Az ok-okozati összefüggés kérdése a vizsgálatok obszervációs jellegéből adódóan azonban többnyire tisztázatlan maradt.<sup>1</sup> Számos szerző felvetette, hogy a D-vitamin-hiányos állapot nem a betegségek közvetlen oka, hanem a rosszabb biopszichoszociális állapot kísérője lenne. Ezt a feltételezést támogatta, hogy az elmúlt másfél évtizedben több nagy randomizált intervenció vizsgálat eredményei a D-vitamin-pótlás hatástalanságát mutatták metabolikus, szív-ér rendszeri, infektológiai, immunológiai, illetve onkológiai végpontokon

egyenként.<sup>2,3</sup> A D-vitamin-pótlás csontrendszeren kívüli végpontokra gyakorolt hatásait feldolgozó tanulmányok száma exponenciálisan emelkedik, már a témában közölt metaanalízisek száma is több százra rúg. A vonatkozó irodalmat nemcsak annak mennyisége, hanem a megjelent közlemények heterogenitása miatt is heroikus feladat áttekinteni. Jelentős eltérések vannak az alkalmazott D-vitamin készítményekben (D<sub>2</sub>- vagy D<sub>3</sub>-vitamin, egyéb aktív analógok), azok dóziséban, a vizsgálat időtartamában, a vizsgálati népesség összetételében, a kezdeti- és az intervenciót követő D-vitamin-státuszában. Tovább nehezíti az értelmezést, hogy még a hasonló témában – pl. kardiovaszkuláris



**1. ábra. A D-vitamin-szint betegségspecifikus és összhalálózásra gyakorolt hatását vizsgáló kutatások eredményei (a szerzők saját ábrája a hivatkozott források alapján)**

- a) Minden oki halálozás vizsgálatának eredménye a D-vitamin-szint függvényében norvég<sup>4</sup> és b) ausztrál<sup>5</sup> populációban, c-d) NHANES III felmérés eredményei,<sup>6</sup> e) A kardiiovaszkuláris halálozás (CVD) vizsgálatának eredménye D-vitamin-szintek függvényében norvég populációban,<sup>7</sup> f) Emlődaganatos betegek túlélése a D-vitamin-szintek függvényében európai és észak-amerikai populációban<sup>8</sup> g) Minden oki halálozás vizsgálatának eredménye a D-vitamin-szint függvényében egy európai konzorciális munkában<sup>9</sup>

morbiditás – megjelent kutatások is sokszor jelentősen eltérő végpontokat vizsgálnak. A fent részletezett komplexitást részben egyszerűsítik a betegség-specifikus és összhalálózást vizsgáló kutatások. A D-vitamin kiterjedt pozitív hatásait bemutató in vitro és epidemiológiai adatok, valamint a D-vitamin-hiány és mortalitás összefüggéseit vizsgáló obszervációs<sup>4</sup> és mendeli randomizációs<sup>4</sup> vizsgálatok eredményei alapján joggal várhatnánk, hogy a D-vitamin-pótlás pozitív hatással legyen a mortalitásra, még akkor is, ha az egyes betegség-specifikus kimeneteleket illetően maradnak is elmentmondások. Az elmúlt 10 évben jó pár nagy eset-számú, jól szervezett randomizált intervenció vizsgálat és metaanalízis jelent meg a témában. Ezek eredményeit foglaljuk össze az alábbi ábrán (*1. ábra*).

## Összmortalitás

A XXI. század első évtizedében megjelent, a D-vitamin-pótlás halálózásra gyakorolt hatásait vizsgáló intervenció tanulmányok eredményeit három nagy 2014-ben megjelent metaanalízis foglalja össze.<sup>6-8</sup>

Autier és mtsai 290 obszervációs vizsgálat mellett 172 randomizált intervenció kutatás eredményeit dolgozták fel. A mortalitás csak egy volt a számos vizsgált végpont közül. Miközben sok kimenetel szempontjából az intervenció hatása semlegesnek bizonyult, az összmortalitásban a D-vitamin-kezelés mellett statisztikailag szignifikáns, 4–6%-os átlagos csökkenést igazoltak. A feldolgozott tanulmányok közül kiemelhető a WHI vizsgálat,<sup>9</sup> amely 36 282 posztmenopauzálás nő 7 éves követése után a D-vitaminnal kezelt csoportban 9%-os mortalitáscsökkenést igazolt. A metaanalízisbe beemelt publikációk nagyobbik része a WHI vizsgálat-hoz hasonlóan idős nők bevonásával készült, akiknek tekintélyes hányada otthonban lakott.

A Bjelakovic és mtsai által készített Cochrane metaanalízis kizárólag a mortalitás kérdésével foglalkozik. Az általuk feldolgozott 56 randomizált vizsgálatnak összesen 95 286 résztvevője volt. Az 56-ból 44 tanulmány idős és/vagy posztmenopauzálás önkéntesek bevonásával történt. Fontos kiemelni, hogy a vizsgáltak tekintélyes hányada az intervenció kezdetekor igazoltan D-vitamin-hiányos volt. Az átlag 4,4 éves követés során a D<sub>3</sub>-vitamin-pótlás mellett egyértelmű, 6% körüli mortalitáscsökkenés következett be. Külön elemzték a D<sub>2</sub>-vitamin-, alfacalcidol- és calcitriol-szupplementációt, amelyek nem voltak hatással a halálózásra, sőt az alsocsoportok vizsgálata kapcsán a D<sub>2</sub>-vitamin-pótlás halálózást növelő hatása is felmerült. Az elemzésből kiemelhető, hogy a D<sub>3</sub>-vitamin-pótlás hatása a mortalitásra meglehetősen egységes volt a feldolgozott tanulmányok között; nem különbözött jelentősen a kiindulási D-vitamin-szintek, a placebo típusa, a résztvevők neme vagy társbetegségei szerint.

Chowdhury és mtsai 73 obszervációs és 22 randomizált vizsgálat adatait dolgozták fel, az utóbbi csoportban 30 716 résztvevővel. A D<sub>3</sub>-vitaminnal kezelt

csoportban 11% átlagos mortalitáscsökkenés igazolódott a placebohoz képest, míg D<sub>2</sub>-kezelés kapcsán a mortalitási adatok tendenciájukban rosszabbak voltak, bár a statisztikai szignifikancia határát nem érték el.

A közlemények alapjául szolgáló vizsgálatok jelentős átfedésben vannak, ennek megfelelően a levont következtetések is hasonlóak. Már a 800 NE körüli D<sub>3</sub>-vitamin-pótlás is szignifikánsan javítja a mortalitást, különösen az idősebb populációban. A D<sub>2</sub>-vitaminnak, illetve az egyéb D-vitamin-származékoknak nincs hasonló hatása.

A fenti metaanalízisek megjelenése óta két nagy esetszámú, placebokontrollált, randomizált intervenció vizsgálat is született, amelyek közvetlenül nem támogatták a D-vitamin-pótlás mortalitáscsökkentő hatását. Ezek közül az első, a VITAL vizsgálat, amelynek eredményeit 2019-ben közzétették.<sup>10</sup> Az amerikai kutatásnak 25 871 résztvevője volt; 50 év feletti férfiak és 55 év feletti nők. Az intervenció csoport napi 2000 NE D-vitamin kezelésben részesült. Az átlagos 5,3 éves követés alatt a kezelt csoportban nem mutatkozott különbség sem az összhalálózás, sem a kardiovaszkuláris események, sem a daganatos mortalitás tekintetében. A kezelés előtt a résztvevők 60%-ában történt szérumszint meghatározás, náluk az átlagos D-vitamin-szint 77 nmol/l volt. 1644 résztvevőnél volt adat a D-vitamin-szintek változásáról; 1 év aktív kezelés kapcsán mintegy 40%-os emelkedést sikerült elérni, amely 104 nmol/l-es átlagértéknek felelt meg.

2022-ben megjelent egy sok szempontból hasonlóan szervezett és hasonló következtetéseket bemutató ausztrál tanulmány.<sup>11</sup> Neale és mtsai 21 315 hatvan évnél idősebb ausztrál résztvevőt randomizáltak havi 60 000 NE D-vitamin-kezelésre, illetve placebo-terápiára. Az 5,7 éves átlagos követés eredménye: a beavatkozás nem volt hatással sem az össz-, sem a kardiovaszkuláris-, sem a daganatos halálózásra. A placebo-csoportban az átlagos D-vitamin-szint 77 nmo/l, míg a kezelt csoportban 115 nmol/l volt.

Ez utóbbi két vizsgálat többek véleménye szerint kétségbe vonja a D-vitamin-pótlás korábban kimutatott mortalitást csökkentő hatását. Ezzel kapcsolatban azonban érdemes megjegyezni, hogy a pótlás mindkét tanulmány esetében megfelelő D-vitamin-ellátottságú populációs mintán történt, míg a korábbi eredmények többsége igazoltan D-vitamin-hiányos egyének vizsgálatával született. Az, hogy a D-vitamin-kezelésnek normál és magas D-vitamin-szintek esetén nincs további pozitív hatása, természetesen nem mond semmit a D-vitamin-hiány rendezésének előnyeiről. Fontos emellett kiemelni, hogy a VITAL és D-HEALTH vizsgálatok alanyaival szemben, a magyar lakosság körében a D-vitamin-hiány, különösen a tél végén változatlanul igen gyakori. Valamennyi vizsgálat szerint, a D-vitamin-hiány és a mortalitási kockázat összefüggése „J” vagy „U” görbével írható le. A görbe legalacsonyabb pontja, vagyis a legkisebb mortalitási kockázat a 70 nmol/l körüli régióban van. 50 és 70 nmol/l között

enyhe emelkedés, míg 25 nmol/l alatti értékeknél drámai kockázatnövekedés alakul ki. A halálzási kockázat enyhe emelkedése a görbe másik szárán 130 nmol/l körüli értéknél indul a vizsgálatok túlnyomó többségében. Kivételt talán a kardiovaszkuláris betegségben szenvedők csoportja jelent, ahol az emelkedés korábban, már 100 nmol/l körül megfigyelhető.

A bevezetőben már említettük, hogy az adatok még ellentmondásosabbak a D-vitamin-pótlás egyes betegségek előfordulására és kimenetelére gyakorolt hatásaival kapcsolatban. A továbbiakban kísérletet teszünk a leggyakrabban vizsgálat kórképek halálzásiát illető fontosabb eredmények összefoglalására.

## Daganatos halálzási

Több tanulmány alapján úgy tűnik, hogy a D-vitamin-pótlás mortalitáscsökkentő hatása legalább részben a daganatos betegségek okozta halálzási csökkenésén keresztül jön létre.

Számos obszervációs eredmény született, különösen a vastagbélrákkal kapcsolatban, amelyek javuló D-vitamin-ellátottság mellett a daganatok csökkenő incidenciáját mutatták. Az intervenciós vizsgálatok nagy részében ugyanakkor a D-vitamin-kezelésnek nem volt kimutatható hatása a daganatos betegségek előfordulására, bár feltehetőleg egy ilyen irányú hatás kimutatásához több évtizedes követésre lenne szükség. D-vitamin-pótlás mellett ugyanakkor több tanulmány és metaanalízis is csökkent daganatos halálzásiát igazolt a már kialakult tumorok esetén. A mortalitáscsökkenés nem kicsi, akár 13–15% is lehet.<sup>12, 13</sup> Egy frissen megjelent, 2022 júniusi elemzés szerint ez a hatás elsősorban napi adagolás mellett jelentkezik, míg szabálytalan időközönként alkalmazott nagy dózisú kezelés mellett kevésbé jelentős.<sup>14</sup>

## COVID-fertőzéshez társuló halálzási

A D-vitamin státusz összefüggése a légúti infekciókkal, illetve a D-vitamin-kezelés pozitív hatása a fertőző betegségek kimenetelére többszörösen igazolt. Ennek megfelelően a COVID-pandémia során a kalcifediol-(25-hidroxi-kolekalciferol) pótlás, mint lehetséges intervenció gyorsan az érdeklődés középpontjába került. A kezdeti obszervációs adatok<sup>15</sup> igen biztatóak voltak. Az intervenciós vizsgálatok száma egyelőre nem elégséges a kérdés eldöntéséhez, de az előzetes adatok<sup>16, 17</sup> azt mutatják, hogy a D-vitamin-pótlás csökkenti a COVID-infekció kockázatát, illetve jelentősen javítja a fertőzés kimenetelét, ideértve a halálzásiát is. Az eddig megjelent kb. 20 randomizált intervenciós vizsgálatban jellemzően nagy dózisú, telítő adagú D-vitamin-kezelést alkalmaztak. Az eredmények alapján a korai D-vitamin-kezelés akár 50%-kal csökkentheti a kórkép halálzásiát (<https://vdmata.com>). Ennek megfelelően hazánkban is számos kórházi protokoll tartalmazza a rutinszerű D-vitamin-telítést és kezelést a COVID-fertőzöttek ellátásában.

## Egyéb eredetű halálzási

Az obszervációs vizsgálatok pozitív eredményei komoly reményeket keltettek a D-vitamin-kezelés kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatásával kapcsolatban. Szintén számos pozitív eredmény született kritikus állapotú, intenzív osztályon kezelt betegek körében. Ezeket az eredményeket azonban randomizált körülmények között nem igazán sikerült reprodukálni. Bár néhány intervenciós vizsgálatban beszámoltak a D-vitamin-pótlás szívelégtelenség tüneteit javító hatásairól, a legtöbb tanulmány és metaanalízis nem talált pozitív hatást a kardiovaszkuláris mortalitással kapcsolatban.<sup>18</sup> Bár D-vitamin-pótlás mellett a kritikus állapotú betegek hospitalizációja, illetve légzéstámogatási igénye rövidebb volt, a mortalitás tekintetében ebben a betegcsoportban sem igazolódott szignifikáns különbség.<sup>19, 20</sup>

## Következtetések

A D-vitamin-pótlás egyes betegségekre gyakorolt specifikus hatásaival kapcsolatban sok az ellentmondásos eredmény. A jobb D-vitamin-státusz és alacsonyabb mortalitás összefüggését ugyanakkor az irodalmi adatok döntő többsége támogatja, ideértve a legfontosabb randomizált vizsgálatokat is. Ugyanakkor az is egyértelművé vált, hogy a D-vitamin-pótlás csak akkor fejti ki előnyös hatását, ha D-vitamin-hiányban adjuk. Annál nagyobb ez az előnyös hatás, minél súlyosabb hiány állapotában alkalmazzuk. Ez nem meglepő egy olyan vegyület esetében, ami a legősibb szteránvázas hormon – a D-hormon (aktivált D-vitamin) – előanyaga. Az eddigi adatok alapján, Magyarországon, ahol tél végére a népesség nagyobbik hányada D-vitamin-hiányos,<sup>21</sup> óriási népegészségügyi jelentősége van a megfelelő D-vitamin-pótlásnak.<sup>22</sup>

Ez az összefoglaló remélhetőleg segít abban, hogy a D-vitamin-kezeléssel kapcsolatos óriási mennyiségű, sokszor ellentmondó kutatási eredményt és ajánlást a hétköznapi klinikai gyakorlat szempontjából is átlásuk és helyén kezeljük.

## Irodalom

1. **Jorde R, Grimnes G:** Vitamin D and health: the need for more randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; **148:** 269-274.
2. **Bolland MJ, Grey A, Gamble GD és mtsai:** The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2:** 307-320.
3. **Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L és mtsai:** Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; **348:** g2035.
4. **Durup D, Jørgensen HL, Christensen J és mtsai:** A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *The Journal*

- of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; **97**: 2644-2652.
5. **Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE és mtsai**: Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ* 2014; 349.
  6. **Autier P, Boniol M, Pizot C és mtsai**: Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; **2(1)**: 76-89.
  7. **Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D és mtsai**: Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2014(1).
  8. **Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A és mtsai**: Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348.
  9. **LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G és mtsai**: Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**: 559-567.
  10. **Manson JE, Cook NR, Lee IM és mtsai**: Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; **380**: 33-44.
  11. **Neale RE, Baxter C, Romero BD és mtsai**: The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 120-128.
  12. **Keum N, Lee DH, Greenwood DC és mtsai**: Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019; **30**: 733-743.
  13. **Zhang Y, Fang F, Tang J és mtsai**: Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; **366**: l4673.
  14. **Keum N, Chen Q, Lee D és mtsai**: Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British J Cancer* 2022: 1-7.
  15. **Meltzer DO, Best TJ, Zhang H és mtsai**: Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e2019722.
  16. **D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C és mtsai**: Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; **17**: e0268396.
  17. **Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM és mtsai**: „Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.” *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; **203**: 105751.
  18. **Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y és mtsai**: Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; **4**: 765-776.
  19. **Peng L, Li L, Wang P és mtsai**: Association between Vitamin D supplementation and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2020; **15**: e0243768.
  20. **Singh S, Sarkar S, Gupta K és mtsai**: Vitamin D Supplementation in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; **14**: e24625.
  21. **Szabó B, Tabák ÁG, Toldy E és mtsai**: The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey. *J Bone Miner Metab* 2017; **35**: 83-90.
  22. **Takács I, Dank M, Majnik J és mtsai**: Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetil* 2022; **163**: 575-584.

Levelezési cím: Dr. Bakos Bence  
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika  
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
 e-mail: bakos.bence@med.semmelweis-univ.hu