

## Válasz Prof. Dr. Szántó Sándor bírálataira

Köszönöm Professzor Úr elismerő szavait, dolgozatomat részletesen bírálatát, kritikai észrevételeit, értékes kérdéseit és hogy dolgozatomat alkalmasnak találta a nyilvános vitára. A formai kritikát is köszönöm, valóban szerencsés lett volna kiemelni a számmal nem jelölt fejezeteket, Professzor Úrnak az elütésekre és a rövidítések helyenként következtelen alkalmazására vonatkozó kritikája rávilágít arra, hogy milyen fontossággal bír a disszertáció formai megjelenése is.

A Professzor Úr által megfogalmazott kérdésekre a következőket válaszolom:

- 1. A sclerodermás betegek myocardium scintigraphias vizsgálata során csak az életkorral találtak szignifikáns összefüggést. Tapasztalható-e fokozott radiofarmakon felvétel sclerodermában nem szenvedő idősebb egyének esetén fiatalabb személyekkel összehasonlítva?*

A myocardium radiofarmakon felvételét az idősebb és későbbi betegség kezdettel jellemezhető sclerodermás betegekben találtuk fokozottnak. A sclerodermában nem szenvedő kontroll populációban fokozott radiofarmakon felvételt nem lehetett kimutatni sem a fiatal, sem az idősebb korcsoportban.

- 2. Mely előnyei és hátrányai vannak a nyelőcső scintigraphias vizsgálatnak a hagyományos röntgen kontrasztos nyeletéses vizsgálathoz képest? A scintigraphiának a beteg fekvő helyzetében való végzése nem befolyásolja-e az eredmények alkalmazhatóságát, megbízhatóságát?*

A hagyományos röntgen kontrasztos nyeletéses vizsgálat ugyan alkalmas a motilitászavarok vizsgálatára is, de alapvetően egyéb olyan betegségek (diverticulumok, perforációk, ulcusok, malignómák, sérülések, hiatus hernia, stricturák) diagnosztikájára alkalmazzák, ahol a nyelőcső anatómiai rendellenességeinek megítélésére is szükség van (1). A dysphagiás betegek diagnosztikájában (az endoszkópos vizsgálat után) a másodvonalban alkalmazott nyeletéses Rtg vizsgálat összességében 50% körüli szenzitivitású (2). A nyelőcső szcintigráfia a nyelőcső motilitászavarait 95% körüli szenzitivitással és specificitással képes kimutatni (3,4). A nyeletéses röntgenvizsgálathoz képest előnyei, hogy minimális sugárterheléssel jár, gyorsan kivitelezhető, kvantifikálható és reprodukálható, mentes a vizsgálok szubjektivitásától, nem invazív, olcsó, korlátlanul ismételhető, az egyes, különböző

időpontban elvégzett vizsgálatok eredményei jól összehasonlíthatók, így követhető az alkalmazott terápia hatása. Hátránya, hogy anatómiai leképezésre nem alkalmas és ilyen módon csak a motilitászavar kimutatására és mértékére nézve ad információt, a valószínűsíthető okra nézve nem.

A nyelés alapvetően az oropharyngeális fázist követően már automatikusan összerendezett folyamat, melyben a pharyngoesophageális és oesophageális fázis a nyelőcső izomzatának akarattól független működésének megfelelően megy végbe. A függőleges testhelyzet valamelyest javítja a vizsgálat specificitását, a fekvő helyzet emeli a vizsgálat szenzitivitását anélkül, hogy a specificitását befolyásolná (5). Az intra-individuális variabilitás mind fekvő, mind ülő helyzetben minimális, folyékony anyagot használva a nyelőcső clearance mindkét testhelyzetben tökéletesen megítélhető (6).

1. Chen A, Tafti D, Tuma F. Barium Swallow StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jan 7.
2. Sachdeva K, Kaul V. Correlation of Radiological and Endoscopic Findings in Patients Presenting with Dysphagia Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Mar; 69(1): 72–76.
3. Mughal MM, Marples M, Bancewicz J. Scintigraphic assessment of esophageal motility: what does it show and how reliable is it? Gut. 1986;27:946–953.
4. Tatsch K, Voderholzer WA, Weiss MJ, Schrottle W, Hahn K. Re-appraisal of quantitative esophageal scintigraphy by optimizing results with ROC analyses. J Nucl Med. 1996;37:1799–1805.
5. Klein HA. Improving esophageal transit scintigraphy. J Nucl Med. 1991;32(7):1371-1374.
6. Fisher RS, Malmud LS, Applegate G, Rock E, Lorber SH. Effect of bolus composition on esophageal transit: concise communication. J Nucl Med. 1982;23(10):878-882.

### *3. Rheumatoid arthritisben a jelzett leukocyttal végzett scintigraphias vizsgálat helyettesíthető-e más izotóppal vagy módszerrel, mely szükségtelenné teszi a leukocyt izolálás elvégzését?*

Az autológ leukocyt jelzéses technika valóban technikailag kissé bonyolultabb, az autológ fehérvérsejtek reinjektálás előtti előkészítése (ülepítés, centrifugálás, jelzés, életképesség vizsgálat, dózis mérés) időigényesebb, bár gyakorlott kézben gördülékenyen kivitelezhető. Ennek ésszerű alternatívája az anti-granulocyt szcintigráfia, amely azonban egy nagyságrenddel költségesebb. A különféle egyéb, a gyakorlatban más betegségek (pl. protézis kilazulás, RDS) diagnosztikájában elterjedt

gyulladás szcintigráfias módszerek a gyulladásos folyamat egyéb aspektusait képesek leképezni. A Tc99m jelzéses módszerek közül az értágulat, hyperaemia kimutatására használatos a háromfázisú csontszcintigráfia, a macrophagok fagocita funkciójára a nanokolloid szcintigráfia, szintén a macrofág akkumulációt vizualizálja a polyclonális immunglobulin szcintigráfia. Az egyéb radiofarmakonok közül használatos még a Ga67-citrát szcintigráfia, mely a fokozott vasmetabolizmus helyeit teszi láthatóvá, a jelzett ciprofloxacinnal pedig kifejezetten a baktériumokhoz kötődve jelöli meg az infektív góccokat. Emellett kísérleti fázisban van számos, egyéb antitest és receptor szcintigráfias módszer, melyek egyéb pathogenetikai folyamatot képesek megjeleníteni (endothel aktiváció, adhézións molekulák, somatostatin receptor, cytokinek elleni antitestek stb.) a gyulladásban részt vevő. A leukocita emigrációnak, mint az RA aktív fázisának jellemző pathogenetikai momentumának leképezésére azonban mindmáig a leukocita jelzéses technikák tűnnek legalkalmasabbnak (1).

1. Put S, Westhoven R, Lahoutte T, Matthys P. Molecular imaging of rheumatoid arthritis: emerging markers, tools, and techniques *Arthritis Research Ther* 2014; 16:208.
4. *Rheumatoid arthritisben az MRI-vel kimutatható gyulladás és a betegség-specifikus antitestek magasabb szintje prediktív értékkel bír a betegség kimenetele szempontjából. Az MRI vizsgálatok egyre szélesebb körben hozzáférhetőek. Hol látja ennek fényében a scintigraphias módszerek használhatóságát a betegségkimenetel megítélése vagy a terápia döntések meghozatala szempontjából?*

Az MRI használata az RA diagnosztikájában a 2010-es évek elején komoly felfutásnak indult és úgy tűnt, hogy az eróziók, a synovitis és a csontvelő oedema kimutatása jelentős szerepet fog kapni az RA diagnosztikájában. A későbbiekben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy az MRI esetében sem jelentéktelen az álpozitivitás aránya, egészséges kontrollok 65%-ában mutatható ki legalább egy erózió a kezek kis ízületeiben, ezek gyakorisága az életkorral növekszik (1,2). A legalább egy erózió megléte 90%-os szenzitivitással és 35%-os specificitással utal RA-ra, a csontvelő oedema kimutatásának szenzitivitása 82,5%, specificitása 65% RA-ra nézve. A csontvelő oedema tehát már jellegzetesebb az RA-ra, de nem diagnosztikus. Az MRI esetében jelentős az inter-observer variabilitás (46%-85% közötti egyezés) és a non-erozív formák megítélésében az MRI könnyen tévútra vezetheti a klinikust (3). Olyan

adatok is napvilágot láttak, melyek szerint az MRI vizsgálat egészséges egyének 44,5%-ában talált synovitisre jellegzetes eltéréseket (4).

A prognózis szempontjából az MRI értéke lényegesen nagyobb, biztosan RA-s betegeken a radiológiai progresszió egyik legfontosabb prognosztikai jelzője az eróziók korai kialakulása. Ennek megfelelően az MR prognosztikai értéke RA-s betegeken lényegesen jobb a csak a gyulladásos aktivitást reprezentáló szcintigráfiáénál (5).

A napi rutin során az ízületi aktivitást klinikai adatok alapján állapítjuk meg, ez az esetek döntő többségében összhangban van a betegek szubjektív tüneteivel és a laboratóriumi leletekkel. Olyan esetekben azonban, amikor az ízületi fájdalom mértéke, kiterjedtsége az objektív eltérésekkel (duzzanat, labor) nem korrelál, fontos annak eldöntése, hogy a polyarthralgia hátterében valódi gyulladásos aktivitás áll-e, hiszen ez esetben a terápia módosítandó, kiegészítendő, esetleg továbblépés indokolt a terápiában. A synovitis objektív képi megjelenítése és kvantifikálása ilyen módon bizonyos esetekben befolyásolhatja a terápiás döntéseket. A leukocytá migráció szcintigráfiás kimutatása alkalmas az ízületi aktivitás kimutatására és azon polyarthralgiás betegek kiemelésére, akik esetén kimutatható a synovitis, ennek megfelelően a terápia módosítandó és hatékonysága követhető.

1. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1097–106.
2. Olech E, Crues JV 3rd, Yocum DE, Merrill JT. Bone marrow edema is the most specific finding for rheumatoid arthritis (RA) on noncontrast magnetic resonance imaging of the hands and wrists: a comparison of patients with RA and healthy controls. *J Rheumatol.* 2010;37(2):265–74.
3. Rubin DA. MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2019 May;48(5):677-695
4. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1097–106.

- van Nies JA, van Steenbergen HW, Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, Reijnen M, et al. Evaluating processes underlying the predictive value of baseline erosions for future radiological damage in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):883–9.

- Az aktív D-vitamin gátolja a myeloid prekursorok dendritikus sejtje differenciálódását, csökkenti az antigénprezentációban szerepet játszó sejtfelszíni molekulák expresszióját. Mivel magyarázható, hogy ennek ellenére nem fokozódik a fertőzések iránti fogékonyság?*

Az aktív D<sub>3</sub> vitamin valóban gátolja a DC-k antigén prezentációját, ugyanakkor a myeloid prekursorok differenciálódását monocytá és granulocytá irányba tereli (1). Ezzel együtt fokozza a monocyták és macrophagok antimikrobiális peptid (cathelicidin, defenzin) termelését, kemotaxisát és fagocytá funkcióját is (2-4). Mindezek mellett csökkenti az infekciók kialakulását és a már bejutott a kórokozók terjedését a neutrofil extracelluláris trap (NET) képződés fokozásával (5). Az antibakteriális peptid termelés fokozásával az aktív D<sub>3</sub> vitamin a mucosalis immunitást is javítja, csökkentve ezzel a légúti infekciók kialakulásának esélyét. Mindezek eredményeképpen a veleszületett immunitásnak, mint a fertőzések elleni első védelem első vonalának aktivitásának fokozásával hozzájárul az infektív ágensek elleni védelemhez. Több munkacsoport adatai szerint a D<sub>3</sub> vitamin gátolja az endothel IL-6, IL-8 és a RANTES produkcióját, ezáltal kontrollálja a különféle ágensek által elindított inflammatorikus folyamatokat illetve hozzájárul a légúti epithel sejtek közötti tight junction-ok fenntartásához. Többek között ennek is köszönhető, hogy a napjainkban terjedő COVID járvány kezelésében is kiterjedten alkalmazzák a D<sub>3</sub> vitamin származékokat (6,7).

- Novershtern, N.; Subramanian, A.; Lawton, L.N.; Mak, R.H.; Haining, W.N.; McConkey, M.E.; Habib, N.; Yosef, N.; Chang, C.Y.; Shay, T.; et al. Densely interconnected transcriptional circuits control cell states in human hematopoiesis. *Cell* 2011, 144, 296–309.
- Gombart, A.F.; Borregaard, N.; Koeffler, H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *FASEB J.* 2005, 19, 1067–1077.
- Sassi, F.; Tamone, C.; D'Amelio, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018, 10, 1656.
- Sly, L.M.; Lopez, M.; Nauseef, W.M.; Reiner, N.E. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced monocyte antimicrobial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 35482–35493.

5. Agraz-Cibrian, J.M.; Giraldo, D.M.; Urcuqui-Inchima, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces formation of neutrophil extracellular trap-like structures and modulates the transcription of genes whose products are neutrophil extracellular trap-associated proteins: A pilot study. *Steroids* 2019, 141, 14–22.
6. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2005;143:58-64.
7. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:988.

6. *Az osteoporosis kezelés egyik nagy kihívása –mint dolgozatában említi- a betegek compliance-ének csökkenése. Hogyan ellenőrizhető ez? Véleménye szerint elegendő a rákérdezés vagy célszerű lenne rendszeres laboratóriumi vizsgálatot (pl. 25-OH-D3 meghatározás) végezni?*

A betegek gyógyszereszedési fegyelme (adherencia) a krónikus betegségek közül az osteoporosis esetében a legalacsonyabb (1). Az orális biszfoszfonát terápian lévő betegeknek csak 30%-a szedi megfelelő compliance-el a gyógyszereit 12 hónap elteltével (2). A megfelelő adherencia ellenőrzése természetesen kikérdezés vagy kérdőívek felhasználásával is megvalósítható, de a csontanyagcsere biokémiai markereinek rendszeres ellenőrzése objektívebb képet nyújt az adherenciára nézve. A csontresorptio biokémiai markereinek (szérum CTX, P1NP, AP) vagy a parathormon, illetve a 25-OH-D3 vitamin szintnek az ellenőrzése első közelítésben jó képet ad az antirezorptív szerekkel és a D3 vitaminnal kapcsolatos adherenciáról, ez a napi gyakorlatban különösebb nehézség nélkül megvalósítható (3). Az antirezorptív kezelés elhagyása vagy elégtelen compliance melletti alkalmazása a csont turnover megemelkedésével, így a csontforgalmi markerek emelkedett szintjével jár, így nagy biztonsággal megítélhető a betegek gyógyszereszedési fegyelme (4).

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310.
2. Weycker, D., Macarios, D., Edelsberg, J., & Oster, G. (2006). Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 17(11), 1645-1652.
3. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1117-1123.

4. Roberts J, Castro C, Moore AEB, Fogelman I, Hampson G. Changes in bone mineral density and bone turnover in patients on 'drug holiday' following bisphosphonate therapy: real-life clinic setting *Clinical Endocrinology* (2016) 84, 509–515.

7. *Eredményei alapján javasolná-e az alfacalcidol rutinszerű alkalmazását osteoporosis kezelésében a hagyományos D-vitamin pótlás helyett? Az alfacalcidol és kalcium együttes alkalmazása nem növeli-e a vesekövesség veszélyét?*

Az osteoporosis kezelése nem valósítható meg eredményesen a megfelelő kalcium pótlás és a D3 vitamin status rendezése nélkül. Ez alapesetben szükséges és elégséges feltétel a specifikus antiporotikus kezelés megfelelő hatékonyságához. A jelenlegi ajánlások szerint napi 1000 mg kalcium és 800-2000 IU D3 vitamin a minimálisan elvárt bevitel postmenopausális nők és 50 év feletti férfiak esetében, ez képezi a biztonságos háttérrel a speciális antiporotikus szerek hatékonyságához (1). Vannak azonban olyan helyzetek, amikor a D3 vitamin kalcium anyagcseréjére gyakorolt hatása nem érvényesül megfelelően, jellemzően ilyen a felszívódási vagy a vesefunkció csökkenés miatti D3 vitamin aktiváció zavar, de előfordul, hogy a kalcium pótlás nem valósítható meg mellékhatások vagy intolerancia miatt.

Speciális eset az időskori osteoporosis, melynek pathogenezise a postmenopauzális osteoporosisal összehasonlítva számos eltérő jellegzetességgel bír. A csökkent csontdenzitást ez esetben elsősorban a kortikális csont mennyiségének csökkenése okozza. Az alapvető mechanizmus az alacsony turnoverű, az osteoblastok számának csökkenése és azok öregedése miatti formációs elégtelenség, melyhez az időskorban csökkenő izomerő által alacsonyra állított csontátépülés is hozzájárul (2). Mindezekhez hozzájárul az intesztinális hámsejtekben csökkenő calbindin-D<sub>9k</sub> aktivitás, ami rontja a kalcium felszívódását, ennek oka az időskorban törvényszerűen romló renális hydroxyláció következtében alacsony kalcitriol szint. Az elégtelen kalcium ellátottság hosszú távon szekunder hyperparathyreosishoz vezet, annak minden káros csonthatásával együtt (3). Sokban hasonlít ehhez a steroid indukált osteoporosis, melynek mechanizmusa kevert, de szintén nagy szerepet benne a különféle mechanizmusokon keresztül kialakult kalcium veszteség és a másodlagosan emelkedett parathormon szint. (4).

Az alfacalcidol antiporotikus és törésprevenációs hatása hatása több szinten érvényesül. Az izomerő, a mozgáskoordináció és a kognitív funkciók javításával csökkenti az elesések számát (5,6), fokozza a kalcium intestinális felszívódását és renális reabszorpcióját (7), csökkenti a mellékpajzsirigy parathormon termelését (8), fokozza az osteoblastok anabolikus aktivitását, ezzel együtt csökkenti az osteoclast aktivitást (9), csökkenti a TNF $\alpha$  osteoblastokra gyakorolt proapoptotikus, 25 hydroxiláz aktivitást gátló hatását, valamint TNF $\alpha$  illetve az IL-17 RANKL indukáló hatását (10).

Összességében az alfacalcidol terápia felszívódási zavarokban, a D3 vitamin aktiválás zavarával járó kórképekben, steroid indukálta és időskori osteoporosisban a konvencionális D3 vitamin ésszerű alternatívája lehet, valamint megfontolandó olyan esetekben is, ahol a megfelelően alkalmazott antiporotikus terápia nem eléggé hatékony.

Az aktivált D3 vitaminok adása joggal veti fel a iatrogén hypercalcaemia és az ezzel kapcsolatos szövődmények lehetőségét. A kérdéskört átfogóan tisztázta a Cochrane kollaboráció keretében elvégzett nagy metaanalízis, melynek eredményei szerint konvencionális D3 vitamin adása mellett az eddigi adatok szerint a hypercalcaemia relatív rizikója 1,54, az alfacalcidol adása mellett 1,52, calcitriol adása mellett pedig 14,94. Ez utóbbi jelenség azzal magyarázható, hogy a már aktív hormon calcitriol bevétele után rögtön a lumen felőli oldalon direkt stimulálja és azonnal többszörösére emeli a bélhámsejtek kalcium felszívó képességét, míg az alfacalcidol esetében ez csak a hepatikus aktiválódás után lassan, fokozatosan következik be, ilyen módon nem okoz rohamszerű hyperabszorpciót. és hypercalcaemiát (11). Természetesen a kalcium és alfacalcidol együttes adása mellett rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kalcium szintet és a renális kalcium ürítést.

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
2. Almeida M.J O'Brien CA Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 October; 68(10): 1197–1208.
3. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):319-32.
4. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2001 Dec;29(6):498-505.



5. Ito S., Harada A, Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Feb;14 Suppl 1:122-8.
6. Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study *Arzneimittelforschung.* 2011;61(1):40-54.
7. Brandi L. Alfacalcidol in CKD-MBD - a fresh look. *J Clin Nephrol Res* 2017; 4(2):1061.
8. Francis RMB, Boyle IT, Moniz C, Sutcliffe AM, Davis BS, Beastall GH, Cowan RA, Downes N A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D2 supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1996;6:284–290.
9. van Driel M, van Leeuwen JP. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep* 2014; 3:493.
10. Zöld, É., Szodoray, P., Nakken, B., Baráth, S., Kappelmayer, J., Csáthy, L., Hajas, Á. H., Sipka, S., Gyimesi, E., Gaál, J., Barta, Z., Hallay, J., Szegedi, G., Bodolay, E.: Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10 (3), 155-162.
11. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Ditamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;3; No:CD000227

#### 8. *Mi lehet a magyarázata túlsúlyos egyéneknél az alacsony D-vitamin szintnek?*

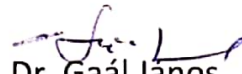
A túlsúlyos betegekben észlelt alacsonyabb 25OHD3 szintet több, egymástól függetlenül is bizonyított ok is magyarázza.

Az elhízott betegek jellemzően ülő életmódot folytatnak, szabadban és napfénynek kitett helyeken kevesebb időt töltenek és jóval nagyobb mértékben fedik el a testüket a nap elől, ilyen módon esetükben maga az endogén D3 vitamin termelés is kisebb mértékű (1). Ennél vélhetően fontosabb, hogy a zsírszövet a szervezet legnagyobb D3 vitamin raktára, amely a szervezetbe jutott vitamin egy részét kivonja a keringésből, csökkentve ezzel a D3 vitamin biológiai hozzáférhetőségét (2,3), ez a volumetriás hígulás annál nagyobb mértékű, minél jelentősebb a zsírszövet tömege (4). Végül pedig arra is vannak adatok, hogy az elhízáshoz gyakran társuló nem alkoholos steatosis csökkentheti a máj 25-hydroxilációs kapacitását, ezzel a keringő 25OHD3 szintet, mely az aktív D3 vitamin előanyaga, így a klinikai hatást kiváltó aktív hormon szintje is csökken (5).

1. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013;10(2):e1001383.
2. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. Clin Sci. 1972;43(3):413–31
3. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):690–3.
4. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. Obesity (Silver Spring). 2012;20(7):1444–8.
5. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(3):246–54.

Tisztelettel köszönöm Dr. Szántó Sándor Professzor Úr bírálatát és hogy dolgozatom elfogadását javasolta. Bízom benne, hogy kérdéseire adott válaszaimat is megfelelőnek találja.

Debrecen, 2021. március 15.

  
Dr. Gaál János