

Tanulmányok

100 ÉVE FEDEZTÉK FEL A D-VITAMINT

A HUNDRED YEARS OF VITAMIN D

Lakatos Péter^{1,3}, Takács István^{2,3}

¹az MTA doktora, egyetemi tanár

lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu

²az MTA doktora, egyetemi tanár

³Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A D-vitamint 100 éve fedezték fel, de az ehhez vezető út nem volt egyszerű. Jelen írásban sorra vesszük a nehézségeket és a zsenialitást, amely ehhez az igen jelentős tudományos eredményhez vezetett. Áttekintjük a D-vitamin eddigi „karrierjét”, és szót ejtünk a közeljövőben várható újabb alkalmazási lehetőségekről is.

ABSTRACT

Vitamin D was discovered 100 years ago, however, the road to this achievement was not easy. In the present work, we go through all the difficulties as well as the talents required in the work that resulted in this enormous scientific progress. We also review the ‘career’ of vitamin D, and try to guess its potential new applications in the near future.

Kulcsszavak: D-vitamin, felfedezés, anyagcsere, terápiás alkalmazás

Keywords: vitamin D, discovery, metabolism, therapeutic applications

A VITAMINOK FELFEDEZÉSÉHEZ VETŐ ÚT

Az angolkór már századok óta ismert volt, a kiváltó oka azonban homályban maradt egészen a 20. századig. Ez idő tájt az a felfogás dívott, hogy a 12% fehérjét, 5% ásványi anyagot, 10–30% zsírt és 53–73% szénhidrátot tartalmazó diéta az ideális az egészség megőrzése érdekében. Azonban egyre több adat utalt arra,

hogyan ez nem igaz. Egy vizsgálatban ezeket a tisztított komponenseket adták állatoknak, amelyek viszont elpusztultak, nem volt elegendő ez a táplálék az életben maradáshoz. Ez arra engedett következtetni, hogy valami hiányzik ezekből a tisztított anyagokból. Mindemellett több adat szólt a táplálékban található mikro-nutriensek-nyomelemek fontos szerepe mellett.

1896-ban Christiaan Eijkman a Holland Kelet-indiai-szigeteken raboskodó fegyenceket tanulmányozott, akik döntően hántolt rizst kaptak enni. Azt vette észre, hogy ha visszaadta a rizs eltávolított héját az étkezésekhez, akkor ez gyakorlatilag megszüntette az egyébként gyakori beri-beri betegséget. Sajnos, Eijkman rossz következtetést vont le mindebből. Azt feltételezte, hogy a hántolt rizsben olyan toxin található, amelyet a rizs héjában lévő valamilyen anyag neutralizál. Gerrit Grijns volt aztán az, aki rájött, hogy a rizs héjában van valami, ami nélkülözhetetlen a szervezet számára. De ekkor még nem született meg a vitamin fogalma.

Nagyjából erre az időre tehetően, Axel Hoist és Theodor Fröhlich észlelte, hogy a matrózok között gyakori skorbutot citrusos gyümölcsök fogyasztásával el lehet kerülni. A vitamin fogalmát Casimir Funk vezette be, aki azt vetette fel, hogy „vital aminoknak” kell lenniük a táplálékban, amelyek elengedhetetlenül szükségesek az egészség megőrzéséhez.

Steven Moulton Babcock, a Wisconsin Egyetem tanára nagyon nem értett egyet a fentebb említett ideális táplálék-összetétellel és ezzel az egész elmélettel. Babcock Edwin B. Harttal közösen elvégezte a „single grain” kísérletet tehéneken 1907–1911 között. Ennek az volt a lényege, hogy a tehének vagy csak kukoricát, vagy csak búzát, vagy csak zabot kaptak enni. A kukoricán tartott állatok kiválóan voltak, szaporodtak, sok tejet adtak. A búzát fogyasztók ezzel szemben nagyon leromlottak, végül elpusztultak. A zabon tartottak valahol a kettő között voltak. A kutatók – helyesen – azt gondolták, hogy kell lenni valami létfontosságúnak a kukoricában.

Ezen az eredményeken felbátorodva, Hart professzor tovább kísérletezett. Elmer McCollummal fehér patkányokon tanulmányozta a különböző diéták komponensek hatását. Aztán McCollum és Marguerite Davis patkányokon demonstrálta, hogy a vajban lévő zsírral és tőkehalolajjal megelőzhető a xeroftalmia, és a növekedés is jobban megy. Ugyanerre az eredményre jutott Thomas Burr Osborne és Lafayette Benedict Mendel a Yale Egyetemen. Ők McCollummal együtt arra következtettek, hogy van egy vízdékony faktor, amely kivédi a beri-berizhez hasonló neurológiai elváltozásokat. McCollum és Harry Steinbock elhatározta, hogy Funk javaslata alapján ezeket az anyagokat vitaminoknak fogják hívni. Az A-vitamin lett a zsírdékony és a B-vitamin a vízdékony anyag. Nem sokkal ezután fedezték fel az vízdékony C-vitamint, amellyel a skorbutot lehetett megelőzni.

A D-VITAMIN FELFEDEZÉSE

Edward Mellanbyt erősen foglalkoztatta az angolkór gyakorisága az Egyesült Királyságban. Nagy hatással volt rá McCollum munkássága, és azt vette a fejébe, hogy az angolkór is valamiféle hiánybetegség lehet. Mivel az Egyesült Királyságban és azon belül is Skóciában különösen magas volt az angolkór incidenciája, megfigyelte, hogy az ott élő emberek főként zab eredetű ételeket esznek. Mellanby is ezzel táplált kutyákat, akiket bezárva tartott, azaz napfény nem érte őket. A kutyák egy idő után az emberi betegséghez hasonló tüneteket produkáltak. A betegséget könnyedén meggyógyította tőkehalolajjal, ezért azt gondolta, hogy az A-vitamin hiánya lehet a ludas. McCollum ezt hallva megismételte a kísérletet Amerikában, de úgy, hogy a tőkehalolajon oxigént buborékoltatott keresztül, szétrombolva ezzel az A-vitamin molekuláját. Az így előkezelt olajjal nem tudta kivédeni a xeroftalmiát, azaz az A-vitamin-hiányt, de meg tudta gyógyítani a rachitist, magyar nevén angolkórt. Így 1922-ben McCollum ebből azt a helyes következtetést vonta le, hogy kell létezni egy D-vitaminnak is.

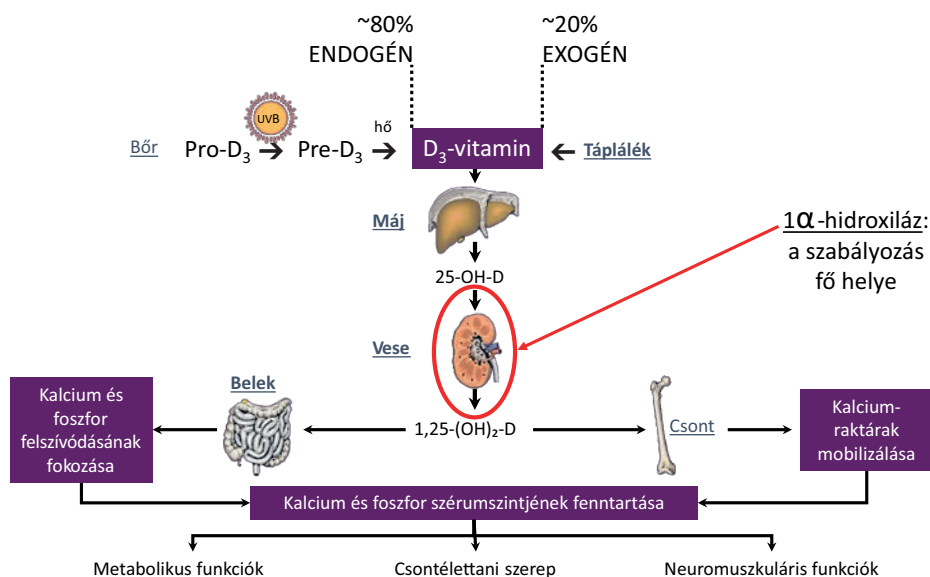
AZ UV-FÉNY SZEREPE

Eközben egy bécsi orvos, Kurt Huldshinsky és angol kollégája, Henriette Chick azt találta, hogy a rachitises gyermekeket meg lehet gyógyítani napfénnel vagy UV-fénnyel. Ezt megerősítette Alfred F. Hess és Lester J. Unger is. Harry Steenbock eközben a Wisconsini Egyetemen kecskéken azt figyelte meg, hogy a kalcium-anyagcsere egyensúlya pozitív irányba változik nyáron, amikor a szabad levegőn, azaz napon vannak az állatok, míg negatívba fordul, amikor télire behajtják őket a zárt karámokba. Felmerült benne, hogy összefüggés lehet a nap-sugárzás és a kalciumretenció között. Ezért patkányokat kezdett el UV-fénnyel besugározni, de emellett a táplálékukat és a körülöttük lévő levegőt is UV-fénnyel kezelte. Nemcsak az állatok besugárzása, de a táplálékuk UV-fénnyel történő kezelése is megelőzte a rachitist. Azon a véleményen volt, hogy van valami előanyag úgy az állatokban, mint a táplálékban, amely az UV-fény hatására aktív szubsztanciává alakul, és kivédi a rachitist. Steenbock jó üzletember is volt, mert az eljárást szabadalmaztatta, és eladta ipari felhasználóknak.

A D-VITAMIN IZOLÁLÁSA ÉS KARAKTERIZÁLÁSA

A D-vitamin kémiai szerkezetét egészen 1932-ig nem sikerült azonosítani. A D₁-vitamin csak egy artefaktum volt. A D₂-vitamint Frances Askew és munkatársai találták meg, amely a növényi D-vitaminnak felel meg, és amely így az első

felfedezett D-vitaminnak is bizonyult. 1935-ben Adolf Windaus és F. Bock izolálta a 7-dehidrokoleszterint, és ugyancsak ők írták le a D₃-vitamint is 1937-ben. Arra is rájöttek, hogy a D-vitamin a bőrben képződik UV-fény hatására 7-dehidrokoleszterinből. Windaus 1928-ban Nobel-díjat kapott. Ezek az új ismeretek azonban felvetették azt a kérdést, hogy a D-vitamin vajon valódi vitamin-e, vagy pedig csak a bőrben képződik, és nem is található meg a természetes táplálékokban. Az UV-fény szintetikus hatását valójában csak feltételezték, egészen 1978-ig, amikor is tömegspektrometriával izolálták és azonosították a D₃-vitamint. A D₃-vitamin szintézisének főbb lépéseit mutatja be az 1. ábra. Később kiderült, hogy természetesen is előfordul táplálékban, mégpedig elsősorban halakban, tojásban, sajtokban. A D₂-vitamin megtalálható bizonyos gombákban is.



Pro-D₃ = D₃-provitamin (7-dehidro-koleszterin); Pre-D₃ = D₃-previtamin

Módosítva a következők alapján: Holick MF *Osteoporos Int* 1998;8(suppl 2):S24-29.;

Macleod CC, et al. *Age Ageing* 1974;3:209-20.; Omdahl JL, et al. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1225-1233.

1. ábra. A D-vitamin metabolizmusa (saját szerkesztés)

A rachitis okozta egészségügyi probléma megoldódott. Magyarázatot nyertek olyan korábbi megfigyelések, hogy a magashegyi „kurhotelekben” miért is gyógyulnak jobban az emberek (több az UV-fény), vagy az UV-fénnyel felszerelt kórtermekben miért gyógyulnak hamarabb a betegek. Sokan azt gondolták, hogy a D₃-vitamin az aktív metabolit, azaz a molekula nem megy át további biokémiai átalakuláson. Ez a későbbiekben tévedésnek bizonyult.

MI LEHETETT AZ EREDETI SZEREPE A D-VITAMINNAK?

Az elmúlt két évtized kutatásai kiderítették, hogy a D-vitamin kb. 500 millió éve van jelen a Földön, már az egysejtű tengeri élőlényekben is megtalálható. Mi lehetett ennek a molekulának a jelentősége, hiszen nemhogy csontok, de kontinensek sem voltak még abban az időben. A mai elképzelésünk az, hogy a D-vitamin szteránváza képes elnyelni az UV-fényt, ezzel jelentős védelmet nyújtva az élőlények DNS-ének. Az ilyen módon védett szervezeteknek szelekciós előnyük van az ezzel a molekulával nem rendelkezőkkel szemben, hiszen kevésbé károsodik a DNS-ük, így sokkal hatékonyabban tudnak működni és szaporodni. Tehát, ezek a lények szaporodtak el a Földön.

A D-vitamin a teljes élővilág evolúciója során jelen volt. Ennek eredménye az, hogy a génjeink közel 10%-ában találhatunk úgynevezett D-vitamin-reszponzív elemet, azaz a D-vitamin közvetlenül befolyásolja számos gén működését. Mindez oda vezetett, hogy a D-vitamin alapvetően a sejtek proliferációját gátolja, a differenciációját pedig serkenti. Ha jól meggondoljuk, ez tulajdonképpen daganatellenes hatás. Immunmodulátor funkciója is van, és a csontokra kifejtett befolyása később csatlakozott az előbbiekhöz. Mindezeket a továbbiakban részletesebben bemutatjuk.

A D-VITAMIN METABOLIZMUSA

Neve ellenére a D-vitamin nem tartozik a vitaminok csoportjába, mert a szervezet külső bevitel nélkül is képes elegendő mennyiséget termelni belőle. A D₃-vitamin (kolekalciferol) valójában a legősibb szteroidhormon előanyaga, amely UV-B-sugárzás hatására keletkezik a bőrben 7-dehidrokoleszterolból. A D-vitamin-képzést elsősorban az UV-B-sugárzás erőssége befolyásolja, de hatással van rá a bőr pigmentációja és az életkor is. Magyarországon az ideális D-vitamin-ellátottság fenntartásához, márciustól októberig, a végtagokat, a vállat és az arcot érő, napi 15–30 perces (az UV-B-sugárzás erősségétől függően), 10 és 16 óra közötti, direkt napsugárzás elegendő (a sokak által említett, UV-sugárzás által okozott bőrkárosodáshoz napi 1–2 óra szükséges, azaz a 15–30 perc ilyen veszéllyel nem jár). A téli D-vitamin-hiány legfontosabb oka, hogy Magyarországon október közepétől márciusig a napsugárzás UV-B tartalma csekély. A nyáron–ősszel termelt és raktározott D-vitamin pedig a 3–4 hetes felezési ideje miatt nem tart ki a tél végéig. Ezért tél végére Magyarországon a D-vitamin-hiány extrém gyakori. Ekkorra a népesség 94%-ának nem ideális a D-vitamin-ellátottsága és 20%-ának súlyos D-vitamin-hiánya van (Szabó et al., 2017). Célzott diétával nem lehet ezt megelőzni, mert a szokásos magyarországi étrend alig tartalmaz D-vitamint, csupán napi 80 NE az átlagos napi bevitel (Zajkás et al., 2007). A D-vitamin döntően

egy speciális kötőfehérjéhez (DBP) kapcsolódva jut a keringésbe, és a D-vitamin származékai is ehhez kapcsolódva vannak jelen. Biológiai hatékonyságuk a nem fehérjéhez kötött formáknak van.

A D-vitamin hormonná történő aktiválódása során elsőként a májban hidroxilálódik a 25. szénatomon. A létrejövő 25-hidroxi-D-vitamin (25OHD) felezési ideje jóval hosszabb, mint a D-vitaminnak, ezért ezt határozzuk meg a D-vitamin-ellátottság megítélésére. Az aktív hormonná $(1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – kolekalciferol) alakuláshoz szükséges 1. szénatomon történő hidroxiláció részben a vesében zajlik, a kalcium-anyagcserét befolyásoló hormonok szoros kontrollja mellett. Az 1α -hidroxiláció sok más szövetben, például a bőrben, az emlőben, az immunsejtekben, a placentában, a szívizom, az erek és a vastagbél simaizomsejtjeiben is végbemehet. Ezt az enzimatis lépést azonban már más, szövet-specifikus faktorok szabályozzák. A vesén kívül keletkező D-hormon döntően autokrin-parakrin hatást fejt ki, és a sejtosztódásra, illetve differenciálódásra van hatással számos más szervspecifikus hatás mellett. Az D-hormon hatása részben genomikus – ami a gének $\sim 5\%$ -ának átíródását bizonyítottan befolyásolja –, részben nem genomikus, gyors hatás, amely a sejtmembránon és a citoszolban elhelyezkedő D-vitamin-receptoron (VDR-en) keresztül érvényesül (Eelen et al., 2004).

A D-HORMON HATÁSAI

Legrégebben a kalcium-anyagcserére gyakorolt hatások ismertek. Fokozza a kalcium aktív felszívódását a bélrendszerből, ami leginkább kalciumszegény táplálkozás esetén bír jelentőséggel. Gátolja a parathormon elválasztást. Ez a hatása 75 nmol/l-es 25-OH-D-koncentrációig figyelhető meg. A csontsejtekre közvetlen és komplex hatása van. Ez az összetett hatásmechanizmus magyarázza, hogy az extrém nagy adag D_3 -vitamin adása fokozott csonttörékenységre vezet. A D-hormon a foszfát fel- és viaszszívódását fokozza. Alapvetően a kalcium és foszfát anyagcserére gyakorolt hatása és nem a közvetlen csontsejthatás magyarázza a D-vitamin-hiányban kialakuló jellegzetes csontelváltozást, az oszteomaláciát. Habár az oszteomalácia (rachitis) klasszikus képét, a meggörbülő csontokat ritkán látjuk, a D-vitamin-hiány okozta csontelváltozás extrém gyakori, a felnőtt népesség negyedét érintheti! D-hormon-hiányban a csont mineralizálatlan állományának mennyisége megnő, foltos csontszerkezetet hozva létre, a csontminőség drámai romlásával (Priemel et al., 2010). Annak ellenére, hogy a csont mennyisége alig csökken, a csontok törékenysége kifejezetten fokozódik. A csípőtáji törést szenvedő betegek több mint 90%-a D-hormon-hiányos! A csonttörések kockázatát a kialakuló izomgyengeség és az elesések számának növekedése is fokozza.

A D-hormon az immunrendszer kiegyensúlyozott működésének fontos szabályozója. Hatása nemcsak a fertőzések elleni védekezésben, hanem az immunrendszer túlzott aktiválódásának regulációjában is bizonyított. Hiányában csökken az intracelluláris patogének és a vírusok elleni védekezés. Napjainkban a Covid19-járvány irányította a figyelmet a D-vitamin-hiány veszélyeire. Habár a koronavírus fertőzés ellen nem véd a jó D-vitamin-ellátottság, de D-vitamin-hiányban súlyosabb a betegség lefolyása, és nő az azzal kapcsolatos halálozás is. Az immunválasz szabályozásában is fontos szerepe van a D-hormonnak. Az autoimmun betegségek – 1-es típusú diabétesz mellitusz, szisztémás lupusz eritematózus, reumatoid arthritisz, Graves–Basedow-betegség – kockázata fokozódik, a betegségek tünetei súlyosbodnak D-vitamin-hiányban.

A D-hormon onkológiai hatásai nem ennyire egyértelműek. Laboratóriumi és állatkísérletek alapján D-vitamin adása gátolja a karcinogenezist, lassítja a daganat progresszióját, hatással van a sejtek differenciálódására, és gátolja az áttétképződést. Obszervációs vizsgálatok is alátámasztják az előnyös tumorelles hatást, de a D-vitamin-kezelés randomizált klinikai vizsgálatokban nem tudta egyértelműen igazolni az összefüggést a D-vitamin-bevitel és a tumorkockázat, valamint a tumoros halálozás változása között. Jelenleg a legmeggyőzőbb adatok a vastagbél-daganatokkal kapcsolatban állnak rendelkezésre. Mind a D-vitamin-bevitel, mind a vér nagyobb 25-OH-D koncentrációja egyértelműen csökkenti a colontumor kockázatát. Emellett a betegséggel összefüggő halálozás is szignifikánsan csökken nagyobb 25-OH-D-szint mellett (Huang et al., 2020). Úgy tűnik, a tumor típusától függetlenül az ideális D-vitamin-szint fenntartása, a D-vitamin-hiány megszüntetése előnyösen befolyásolhatja a halálozási kockázatot.

A női egészség fenntartásában is fontos szerepet játszik a D-hormon. Policisztás ovárium szindrómában a D-vitamin-hiány rendkívül gyakori, és ennek patogenetikai szerepe lehet, mert megfelelő D-vitamin-pótlás mellett a klinikai tünetek javulása figyelhető meg. A női infertilitásban is szerepet játszhat a D-hormon hiánya, megfelelő D-vitamin-pótlás, a D-vitamin-szint normalizálása után nő a spontán fogamzóképeség és az *in vitro* fertilizáció sikeressége is. Várandósság alatt is fontos a jó D-vitamin-ellátottság. D-vitamin-hiányos várandós nőknél fokozódik a habituális vetélésnek, a preeklampsziának, az idő előtti burokrepedésnek a kockázata.

A krónikus vesebetegségek a D-vitamin-anyagsere minden lépését előnytelenül befolyásolják. Súlyos veseelégtelenségben – a kieső vese 1-alfa hidroxilálása miatt – aktív D-vitamin, D-hormon adására van szükség. Ez a D-hormon-pótlás azonban nem alkalmas a D-vitamin-raktárak feltöltésére, ezért szöveti szinten a D-vitamin-hiány fennmarad, ami a helyi szövetekben aktiválódó és autokrin-parakrin hatást kifejtő D-hormon mennyiségének csökkenéséhez vezet. Részben ez magyarázhatja az endotél működési zavarát, a fokozott érfa kalcifikációt és a mortalitás növekedését.

A D-VITAMIN-KEZELÉS JELENE ÉS JÖVŐJE

A D-vitamin-pótlás célja a D-vitamin-hiány megszüntetése és megelőzése. Magyarországon a D-vitamin-hiány megelőzése, kezelése népegészségügyi kérdés. A világ számos országában ezt az ételek D-vitaminnal történő „dúsításával” oldják meg. Hazánkban ennek sikeressége az UV-B-sugárzás erősségének, ezáltal a D-vitamin-képzési kapacitásnak jelentős éves ingadozása miatt kérdéses, ezért inkább a téli hónapokban történő nagyobb adagú, napi 2000 NE D₃-vitaminak megfelelő mennyiségű pótlás vezethet eredményre. Az utóbbi években – részben az egységes orvosi ajánlás miatt – a téli hónapokban D-vitamint szedők aránya többszörösére nőtt. Javítja a betegek együttműködését, hogy – hosszú felezési ideje miatt – a D₃-vitamin pótlása heti, sőt havi gyakorisággal is eredményes és kockázatmentes (Takács et al., 2017). A súlyos D-vitamin-hiány kezelése orvosi kérdés, ebben az esetben telítő adag (4–6 hétig heti 2×30 000 NE D₃-vitamin) adását követően kell áttérni a fenntartó adagolásra.

Míg a D-vitamin-pótlás, így a D-hormon-hiány elkerülése egyértelmű előnyökkel jár, addig a D-hormonhoz hasonló molekulák – melyek nem befolyásolják a kalcium-anyagcserét, de a rendelkeznek a D-hormon immun- és tumorelleses hatásával – terápiás felhasználása még intenzív kutatás tárgyát képezi.

IRODALOM

- DeLuca, H. F. (2016): Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm*, 100, 1–20. DOI: 10.1016/bs.vh.2015.11.001, https://www.researchgate.net/publication/283160978_Historical_Overview_of_Vitamin_D
- Eelen, G. – Verlinden, L. – van Camp, M. et al. (2004): The Effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the Expression of DNA Replication Genes. *J Bone Miner Res*, 19, 133–146. DOI: 10.1359/jbmr.0301204, <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.0301204>
- Eijkman, C. (1897): Eine Beri Beri-ähnliche Krankheit der Hühner. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 148, 523–527. <https://zenodo.org/record/1572089/files/article.pdf>
- Huang, D. – Lei, S. – Wu, Y. et al. (2020): Additively Protective Effects of Vitamin D and Calcium Against Colorectal Adenoma Incidence, Malignant Transformation and Progression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 39, 8, 2525–2538. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.012
- McCollum, E. V. – Simmonds, M. – Becker, J. E. (1922): Studies On *Experimental Rickets*. XXI. An Experimental Demonstration of the Existence of a Vitamin Which Promotes Calcium Deposition. *The Journal of Biological Chemistry*, 53, 293–298. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)85783-0, <https://bit.ly/3AY8Es2>
- Mellanby, E. (1919): An Experimental Investigation on Rickets. *The Lancet*, 1, 407–412. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)25465-8
- Priemel, M. – von Dörmann, C. – Klatte, T. O. et al. (2010): Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating

- 25-hydroxyvitamin D in 675 Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25, 305–312. DOI: 10.1359/jbmr.090728, <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.090728>
- Szabó B. – Tabák A. G. – Toldy E. et al. (2017): 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. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35, 83–90. DOI: 10.1007/s00774-015-0729-4
- Takács I. – Tóth B. E. – Szekeres L. et al. (2017): Randomized Clinical Trial to Comparing Efficacy of Daily, Weekly and Monthly Administration of Vitamin D₃. *Endocrine*, 55, 60–65. DOI: 10.1007/s12020-016-1137-9
- Zajkás G. – Biró L. – Greiner E. et al. (2007): Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003–2004. Mikrotápanyagok: vitaminok. *Orvosi Hetilap*, 148, 15, 1593–1600. DOI: 10.1556/OH.2007.28182, <https://bit.ly/3zjIG0P>