METABOLIZAM VITAMINA D U DOMAĆIH ŽIVOTINJA

Lončar, Dino

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of agriculture / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Poljoprivredni fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:151:738849

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Fakultet agrobiotehničkih znanosti Osijek

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Agrobiotechnical Sciences Osijek - Repository of the Faculty of Agrobiotechnical Sciences Osijek

zir.nsk.hr

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA

POLJOPRIVREDNI FAKULTET U OSIJEKU

Dino Lončar, apsolvent

Preddiplomski studij smjera Zootehnika

METABOLIZAM VITAMINA D U DOMAĆIH ŽIVOTINJA

Završni rad

Osijek, 2015.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA

POLJOPRIVREDNI FAKULTET U OSIJEKU

Dino Lončar, apsolvent

Preddiplomski studij smjera Zootehnika

METABOLIZAM VITAMINA D U DOMAĆIH ŽIVOTINJA

Završni rad

Povjerenstvo za ocjenu i obranu završnog rada:

1. prof. dr. sc. Marcela Šperanda, predsjednica

2. doc. dr. sc. Mislav Đidara, mentor

3. prof. dr. sc. Matija Domaćinović, član

Osijek, 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. KEMIJSKA STRUKTURA I SVOJSTVA 4

3. ANALITIČKI POSTUPCI ZA ODREĐIVANJE 5

4. APSORPCIJA I PREVOĐENJE IZ PREKURSORA 6

4.1. Prevođenje u metabolički aktivan oblik 7

4.2. Transport 10

4.3. Pohrana i placentarni prijenos 10

4.4. Izlučivanje 11

5. DJELOVANJE 12

5.1. Povezanost sa kalcijem i fosforom 13

5.2. Djelovanje u crijevima 13

5.3. Djelovanje u kostima 14

5.4. Djelovanje u bubrezima 15

5.5. Ostale funkcije vitamina D 16

5.6. Apsorpcija kalcija i fosfora kod preživača 17

6. POTREBE ZA VITAMINOM D 19

7. PRIRODNI IZVORI 22

8. NEDOSTATAK VITAMINA D 25

8.1. Posljedice nedostatka 25

8.2. Nedostatak kod preživača 26

8.3. Nedostatak kod svinja 28

8.4. Nedostatak kod peradi 29

8.5. Nedostatak kod konja 30

9. PROCJENA NEDOSTATKA VITAMINA D 31

10. PRIMJENA VITAMINA D 32

11. TOKSIČNOST 35

12. ZAKLJUČAK 39

13. POPIS LITERATURE 40

14. SAŽETAK 43

15. SUMMARY 44

16. POPIS SLIKA 45

17. POPIS TABLICA 46

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA 47

1. UVOD

Vitamini su skupina složenih organskih tvari minimalno prisutnih u prirodnim namirnicama. Ujedno su i esencijalni u normalnom metabolizmu, a njihov nedostatak u hranidbi uzrokuje bolesti. Vitamini uključuju različite skupina spojeva i međusobno nisu povezani kao što su bjelančevine, ugljikohidrati i masti. Njihova klasifikacija ne ovisi samo o kemijskim karakteristikama nego i funkciji koju mogu obavljati. Razlikuju se i od elemenata u tragovima zbog svoje organske strukture.

Vitamini su zbog zdravlja, rasta i razmnožavanja potrebni u malim količinama (mikrogramima ili miligramima po danu). Izostavljanje pojedinih vitamina u hrani dovodi do pojave znakova nedostatka ili bolesti. Mnogi vitamini imaju koenzimatsku ulogu (metabolički katalizatori), dok drugi nemaju takvu ulogu ali su svejedno potrebni za esencijalne funkcije u organizmu.

Poneki vitamini odstupaju od prethodne definicije kako bi uvijek trebali biti sastavnica obroka. Određene tvari koje se smatraju vitaminima mogu biti sintetizirane od strane bakterija u probavnom sustavu i to u količini koja zadovoljava potrebe organizma. Iako je tako, postoji jasna razlika između vitamina i tvari koji se sintetiziraju u tkivima. Askorbinska kiselina, na primjer, može biti sintetizirana u različitih vrsta životinja osim kod premladih ili životinja u uvjetima velikog stresa. Također, niacin se može sintetizirati iz aminokiseline triptofana, a vitamin D pomoću ultraljubičastih zraka i prekursora koji se prirodno nalaze u koži. Prema tome, pod određenim uvjetima i kod određenih vrsta životinja, vitamin C, niacin i vitamin D se neće uvijek uklapati u klasičnu definiciju vitamina.

Vitamini su podijeljeni u dvije skupine zasnovane na njihovoj topljivosti u mastima ili vodi. Prema tome, vitamini topljivi u mastima uključuju A, D, E i K vitamin, dok su vitamini B-kompleksa i vitamin C klasificirani kao vitamini topljivi u vodi. Vitamini topljivi u mastima nalaze se u namirnicama bogatim lipidima. Liposolubilni vitamini apsorbiraju se istim mehanizmom kao kod klasične apsorpcije masti. Pogodni uvjeti za apsorpciju masti pogoduju apsorpciji liposolubilnih vitamina (Scott i sur., 1982.). Hidrosolubilni vitamini nemaju veze sa mastima i promjene u apsorpciji masti ne utječu na njihovu apsorpciju. Tri od četiri liposolubilna vitamina (A, D i E) znatno se bolje pohranjuju u tijelu životinja. Osim vitamina B_{12}, drugi hidrosolubilni vitamini ne mogu se pohraniti u tijelu životinja, a višak

istih se veoma brzo izlučuje iz organizma. Kako bi se izbjegli nedostatci vitamina K i hidrosolubilnih vitamina potrebna je kontinuirana opskrba istima. Vitamini topljivi u mastima primarno se izlučuju pomoću žući i fecesa, dok se u vodi topljivi vitamini izlučuju urinom. Vitamini topljivi u vodi su netoksični, dok višak liposolubilnih vitamina poput A i D, može prouzročiti velike probleme. Vitamini topljivi u mastima sastoje se od ugljika, vodika i kisika, dok se u strukturi nekih hidrosolubilnih vitamina nalaze dušik, sumpor ili kobalt.

Izraz „vitamin“ koristi se i za spojeve koji se ne podudaraju s definicijom vitamina. Od poznatih vitamina, kolin je uvjetno klasificiran kao jedan od vitamina B-kompleksa. Za razliku od drugih vitamina B-kompleksa, kolin se može sintetizirati u tijelu, potreban je u velikim količinama i očigledno funkcionira kao strukturalni spoj, a ne samo kao koenzim.

Prvi otkriveni vitamini izolirani su iz različitih vrsta namirnica. Tijekom tih ranih godina otkrića, kemijska struktura ovih esencijalnih tvari je još uvijek bila nepoznanica, pa su se zato označavali slovima abecede. Sustav nomenklature slovima abecede postao je kompliciran kada je otkriveno da aktivnost pojedinih vitamina uključuje aktivnost nekoliko vitamina. Upravo tada se pojavilo označavanje skupina vitamina (vitamini B skupine). Dodatna kemijska istraživanja pokazala su da postoje različitosti u kemijskoj strukturi spojeva koji imaju istu vitaminsku aktivnost u različitih vrsta životinja. Povodom tog otkrića, uveden je sustav označavanja sufiksima (vitamin D_2 i D_3). Prvotna nomenklatura slovima abecede zatim je postala još kompliciranija.

Određivanjem kemijske strukture pojedinih vitamina označavanje slovima zamijenjeno je imenima kemijskih struktura (tiamin, riboflavin, niacin). Također, vitamini su se identificirali i opisivanjem svoje funkcije ili izvora. Izraz „vitamin H“ (biotin) je korišten jer štiti „*haut*“, što na njemačkom jeziku znači „koža“.

Svi vitamini jednako su važni u održavanju homeostaze životinjskog organizma. Vitamin D poznat je još kao „vitamin Sunca“ ili „Sunčani vitamin“ jer se sintetizira iz različitih spojeva koji su izloženi sunčevoj svjetlosti.

Dva glavna prirodna izvora vitamina D su kolekalciferol (vitamin D_3) koji se pojavljuje u životinja, te ergokalciferol (vitamin D_2) koji se pojavljuje u biljaka. U ovom radu, termin vitamin D u odsutnosti indeksnog broja pojavljivat će se govoreći o bilo kojem od ovih vitamina.

Pod uvjetima modernog uzgoja na farmama, životinje naročito svinje i perad uzgajaju se u potpunoj ograničenosti sa malo ili niti malo izloženosti prirodnoj sunčevoj svjetlosti. Sa adekvatnom izloženosti sunčevoj svjetlosti, vitamin D nije potrebno konzumirati hranom pa se zato uklapa u definiciju vitamina u svakom smislu. Često se vitamin D povezuje sa ulogom u metabolizmu kalcija, a posljednjih godina su pronađeni receptori vitamina D u tkivima koja nisu povezana sa tradicionalnom ulogom metabolizma kalcija. Kako se vitamin D sintetizira iz prekursora koji se prirodno nalaze u koži moguće je pomisliti da se prekomjernim izlaganjem sunčevom zračenju može oboljeti od hipervitaminoze D, no to nije tako. Vitaminom D moguće se predozirati u slučaju prekomjernog konzumiranja pripravaka koji sadrže velike količine ovog vitamina. Nedostatak ovog vitamina može uzrokovati ozbiljne zdravstvene smetnje, a najčešća od njih je rahitis, pa se vitamin D smatra i antirahitičnim vitaminom. Dodatne uloge vitamina D još trebaju biti objašnjene u budućnosti.

2. KEMIJSKA STRUKTURA I SVOJSTVA

Vitamin D označava skupinu usko povezanih tvari koje posjeduju antirahitičnu aktivnost. Može biti osiguran putem hrane ili zračenjem tijela UV-zrakama. Postoji oko 10 provitamina koji, nakon zračenja tvore tvari različitih antirahitičnih aktivnosti. Dva istaknuta i najvažnija člana ove grupe su ergokalciferol (vitamin D_2) i kolekalciferol (vitamin D_3).

Prekursor ergokalciferola je 7-dehidrokolesterol. Svi steroli koji posjeduju aktivnost vitamina D imaju istu steroidnu jezgru. Jedina razlika među njima jest priroda postranog lanca spojenog na sedamnaesti ugljikov atom (C17). Ergokalciferol je izveden iz biljnog steroida ergosterola i uobičajen je hranidbeni izvor vitamina D. Kolekalciferol isključivo nastaje iz životinjskih proizvoda. 7-dehidrokolesterol izveden je iz kolesterola ili skvalena koji se u velikim količinama sintetiziraju u koži i crijevima te drugim tkivima. Prekursori vitamina D nemaju antirahitičnu aktivnost dok se ß-prsten ne otvori između 9. i 10. pozicije kao rezultat zračenja, te se stvara dvostruka veza između 10. i 19. ugljikovog atoma kako bi se stvorio vitamin D.

Vitamin D u čistom obliku ima oblik bezbojnih kristalića netopljivih u vodi, ali vrlo brzo topljivih u alkoholu i drugim organskim otapalima. Manje je topljiv u biljnom ulju. Kolekalciferol kristalizira u obliku bijelih iglica u prisutnosti razvodnjenog acetona dok je njegova točka topljenja između 84 i 85 °C. Vitamin D može biti uništen zbog prekomjernog zračenja UV-zrakama te peroksidacijom u prisutnosti polinezasićenih masnih kiselina. Poput vitamina A i E, osim ako je stabiliziran vitamin D_3 može biti uništen oksidacijom. Njegova oksidativna destrukcija pojačava se toplinom, vlagom i mineralima u tragovima. Manja destrukcija vitamina D_3 javlja se u liofiliziranom ribljem mesu tijekom sušenja vjerojatno zbog manje prisutnosti atmosferskog kisika. Neznatan gubitak pojavljuje se na godinu dana u jantaru pohranjenih kristalića kolekalciferola, te u hladnjaku pohranjenih kristalića ergokalciferola. Otopina pohranjena u kukuruznom ulju ne pokazuje gubitak aktivnosti vitamina i do 30 mjeseci. Prekomjerno zračenje ergokalciferola ili kolekalciferola stvara proizvode zračenja poput tahisterola, supra-sterola 1 i 2 i dr. Neki od navedenih imaju parcijalnu aktivnost vitamina D, neki su toksični, dok su neki dobri antagonisti vitaminu D (Scott i sur., 1982.).

3. ANALITIČKI POSTUPCI ZA ODREĐIVANJE

Metode analize za vitamin D su složene i često teške zato jer postoji velik broj izomera među kojima nisu svi biološki aktivni. Standardna metoda za dokazivanje zaliha vitamina D je biološki test. Aktivnost vitamina D može se izraziti u jedinicama biološkog testa u štakora i pilića oboljelih od nedostatka vitamina D. Ergokalciferol i kolekalciferol ispitivani u rahitičnih štakora imaju aktivnost od 40 000 jedinica/mg čistog steroida. U pilića i drugih ptica ergokalciferol ima samo jednu desetinu aktivnosti kolekalciferola (Quaterman i sur, 1964.). Jedna internacionalna jedinica vitamina D definirana je aktivnošću 0,025 μg vitamina D_3.

Jedna metoda uključuje izazivanje rahitisa u mladih štakora i pilića kojima se postupno daje nepoznata količina vitamina i standardna količina vitamina D u obrok tijekom 7 dana. To se provodi tzv. „linijskim testom“ u kojem se srebrovim nitratom ($AgNO_3$) oboji dio metafize proksimalnog kraja tibije kako bi se vidjelo taloženje kalcijevih soli. Nakon toga se kosti ocjenjuju po stupnju kalcifikacije. Osim linijskog testa može se koristiti i rendgen. Kemijske i fizikalne metode analiziranja vitamina D nisu u mogućnosti pokazati male količine vitamina D, pa se koriste za dokazivanje većih količina vitamina D (Collins i Norman, 1991.).

Fizikalne i kemijske metode analize vitamina D uključuju UV apsorpciju, kolorimetrijske postupke, fluorescentnu spektroskopiju, plinsku kromatografiju, testove kompeticijskog povezivanja te visokotlačnu tekuću kromatografiju (Bikle i sur., 1995.).

4. APSORPCIJA I METABOLIZAM

Vitamin D koji se konzumira biva apsorbiran intestinalnim putem. Iako još uvijek nije utvrđeno koji dio tankog crijeva najbolje apsorbira najveću količinu vitamina. Najveći broj istraživača pretpostavlja da najveći dio vitamina D biva apsorbiran u vitom crijevu (lat. *ileum*) koji predstavlja zadnji dio tankog crijeva. Razlog tomu jest taj što se hrana duže zadržava u distalnim dijelovima probavne cijevi (Norman i DeLuca, 1963.).

Kao i u slučaju drugih liposolubilnih vitamina, i vitamin D se iz probavnog sustava apsorbira zajedno sa mastima. Zbog apsorpcije s mastima i apsorpcija vitamina D zahtjeva prisutnost žučnih soli. Kako je liposolubilan, vitamin D se apsorbira zajedno s neutralnim lipidima putem hilomikrona, tj. lipoproteina koji su zaduženi za transport tvari između epitela tankog crijeva i limfnih žila ako je riječ o sisavcima ili krvnih žila ako je riječ o pticama i ribama. Znanstvenici su u različitim istraživanjima dokazali da se samo polovina vitamina D apsorbira u probavnom sustavu. Ako se uzme u obzir da se veća količina vitamina D dobije izlaganjem sunčevoj svjetlosti nije ni iznenađujuće da evolucijom nije nastao učinkovitiji način apsorpcije vitamina D iz obroka (Collins i Norman, 1991.).

Kolekalciferol se proizvodi zračenjem 7-dehidrokolesterola UV-zrakama, bilo da je riječ o prirodnom izvoru UV-zraka od Sunca ili putem umjetnog izvora. Kolekalciferol se sintetizira u vanjskim dijelovima kože. Prisutnost provitamina 7-dehidrokolesterola u epidermisu kože i njegova sekrecija iz lojnih žlijezda je već dobro poznata. Vitamin D se sintetizira u koži većine biljojeda i svejeda uključujući ljude, štakore, svinje, konje, perad, ovce i goveda. Nešto manje provitamina D 7-dehidrokolesterola pronađeno je u koži mesojeda poput mačaka i pasa i njima sličnih mesojeda, pa se u njih vitamin D stvara u koži tek u malim, neznatnim količinama (How i sur., 1995.).

Tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, visokoenergetski ultraljubičasti fotoni valne duljine između 290 i 315 nm (nanometara) prodiru kroz epidermis i fotoliziraju provitamin 7-dehidrokolesterol nakon čega nastaje provitamin D_3. Nastali provitamin D_3 prolazi kroz termički induciranu izomerizaciju te kroz 2 do 3 dana prelazi u gotov, biološki aktivan vitamin D_3 (Holick, 1987.).

Provitamin D_3 je labilan na sunčevom svjetlu i jednom kada se formira počinje fotolizirati u druge produkte koje nastaju svjetlosnim zračenjem, koji se najčešće prevede u

luminsterol i tahisterol. Produženo izlaganje sunčevoj svjetlosti neće značajno povećati koncetraciju provitamina D_3 (Holick, 1987.).

Više od 90 % sinteze vitamina D_3 se događa u epidermisu kože. Kolekalciferol nastao zbog zračenja 7-dehidrokolesterola UV-zrakama biva apsorbiran putem kože u cirkulaciju koja raznosi vitamine do lipida u cijelom tijelu. Ponešto novonastalog vitamina D_3 u epidermisu i na koži završi u probavnom sustavu jer ga životinje koje liže svoju kožu i dlaku na taj način konzumiraju (Xue i Fleet, 2009.)

4.1. Prevođenje u metabolički aktivan oblik

DeLuca je 1979. godine sa svojim suradnicima demonstrirao da vitamin D prolazi višestruke transformacije i interakcije u živih životinja. Bilo da se radi o alimentarnom vitaminu ili fotokemijski stvorenom u koži, te kemijske promjene se pojavljuju prije bilo kakvog biološkog odgovora u crijevima ili kostima. Proizvodnja i metabolizam vitamina D mora aktivirati ciljne organe poput crijeva, kostiju, jetre ili bubrega.

Jednom kada vitamin D (ergokalciferol ili kolekalciferol, ili oboje) uđe u krvotok cirkulira u malim koncentracijama, a to je posljedica njegove brze akumulacije u jetri. Kada se nađe u jetri, započinju prve transformacije gdje mikrosomalni sustav hidroksilira 25. ugljikov atom (C25) u lancu kako bi nastao 25-OH vitamin D. Ovaj metabolit je glavni cirkulirajući oblik vitamina D pri normalnim uvjetima i pri suvišku vitamina D (Littledike i Horst, 1982.).

Prijetvorba u 25-OH vitamin D osim u mikrosomima događa se i u mitohondrijima. Jetra je glavno mjesto hidroksilacije 25. ugljikova atoma (C25), ali se 25-OH vitamin D može proizvesti u crijevima i bubrezima, ali ne u tolikim količinama kao u jetri (Tucker i sur., 1973.). U pilića, enzim D-25-hidroksilaza postoji u tkivima izvan jetre, uključujući crijeva i bubrege, ali u sisavaca, jetra je dominantno mjesto tog vitamina.

Nakon proizvodnje u jetri, 25-OH vitamin D odlazi u bubrege pomoću globulinskog prijenosnika vitamina D, te se tamo prevodi u razne tvari od kojih je najvažniji 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 poznatiji kao kalcitriol (DeLuca, 1990.). Ova reakcija događa se u mitohondrijima, a katalizirana je od strane nekoliko komponenti, multifunkcionalne monooksigenaze uključujući NADPH (1), molekularni kisik (2), flavoprotein (3), te citokrom P-450 (4)

(Braithwaite i sur., 1972.). 1,25-$(OH)_2$ vitamin D proizveden u bubrezima se zatim prenosi u crijeva, kosti ili na drugo mjesto u bubrezima gdje je uključen u metabolizam kalcija i fosfora. Hormonalni oblik je metabolički aktivan oblik vitamina koji funkcionira u crijevima i kostima, gdje 25-OH vitamin D i vitamin D pod fiziološkim uvjetima ne funkcioniraju (DeLuca, 1990.).

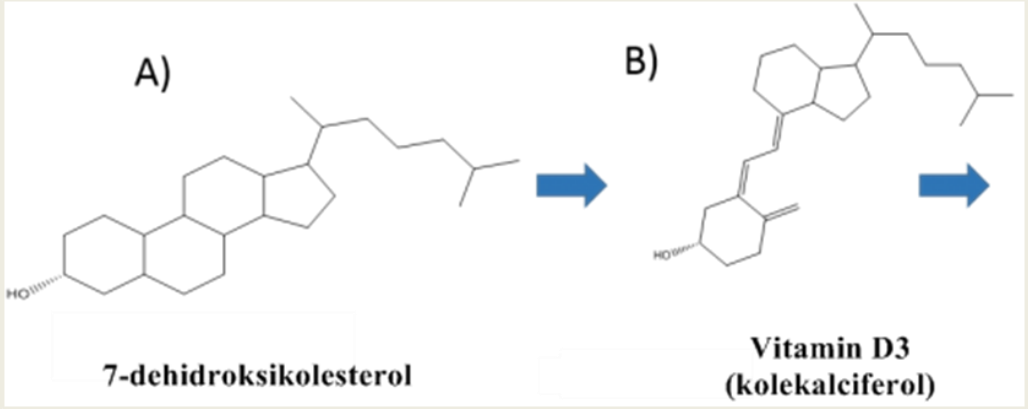
Proizvodnja 1,25-$(OH)_2$ vitamina D je pažljivo regulirana paratiroidnim hormonom kao odgovor na serumske koncentracije kalcija i fosfata. Uklanjanjem paratiroidne žlijezde rezultira nemogućnošću prilagodbe životinje na različite koncentracije kalcija i povećanja crijevne apsorpcije kalcija. Danas je poznato da je najvažnija regulacijska točka u endokrinom sustavu vitamina D strogo vezana za aktivnost bubrežne hidroksilaze-1. Na ovaj način, proizvodnja 1,25-$(OH)_2$ vitamina D može biti korigirana s obzirom na potrebu organizma za kalcijem (Collins i Norman, 1991.). Poznati čimbenici koji utječu na aktivnost hidroksilaze-1 uključuju kalcij, paratiroidni hormon i status vitamina D. Obje, i crijevna i serumska koncentracija 1,25-(OH)2 vitamina D i aktivnost hidroksilaze-1 povezani su sa hranidbenim i serumskim koncentracijama kalcija (Norman, 1995.).

Epidermalne stanice (keratinociti) proizvode vitamin D, metaboliziraju ga u biološki najaktivniji oblik, 1,25-$(OH)_2$ vitamin D. Kao odgovor na 1,25-$(OH)_2$ vitamin D smanjuje se proliferacija, a povećava diferencijacija tih stanica (Bikle i sur., 1995.). Proizvodnja 1,25-$(OH)_2$ vitamin D u keratinocitima je striktno kontrolirana i mijenja se kako se stanica diferencira, povećava se prilikom ranijih faza diferencijacije, a smanjuje se kako dolazi do završne faze diferencijacije.

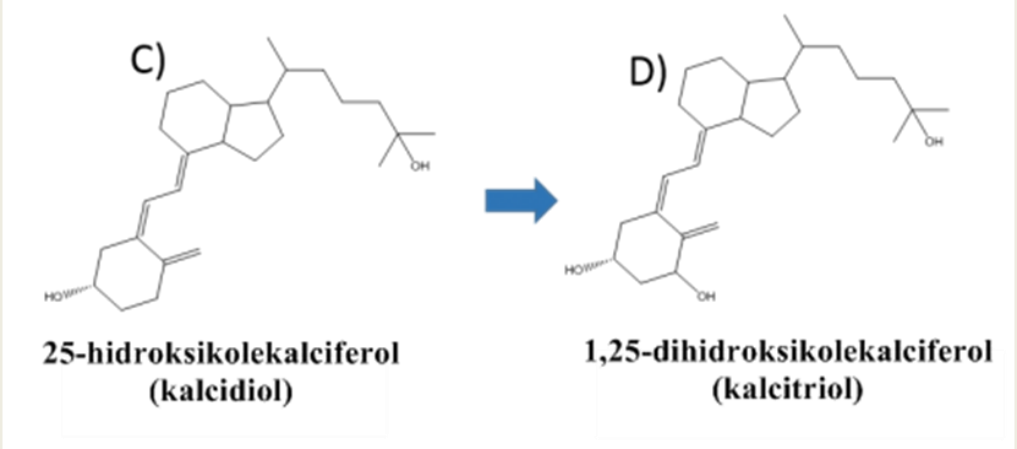
Osim 1,25-$(OH)_2$ vitamina D, bubrezi također prevode 25-OH vitamin D u druge poznate spojeve, uključujući 24,25-$(OH)_2$ vitamin D, 25-26-$(OH)_2$ vitamin D, te 1,24,25-$(OH)_2$ vitamin D. Uloga ovih spojeva u funkciji ili inaktivaciji vitamina D još nije procijenjena, a značajnije fiziološke uloge se još moraju otkriti. Pretpostavlja se da je 24,25-$(OH)_2$ vitamin D odgovoran za mineralizaciju kostiju te prestanak sekrecije paratiroidnog hormona. McDowell i suradnici (1977.) pokazali su da je 24,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 sa 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 potreban za normalno izlječenje osteomalacije. Hormonska uloga spomenutog oblika je samo privremena. Dokazano je da se 24-hidroksilacija javlja prilikom mineralizacije kostiju, te se također vjeruje da je povezana sa eliminacijskim putem za 25-OH i 1,25-dihidroksi vitamin D.

Horst i suradnici (1978.) dokazali su da je valivost kokošjih jaja smanjena u jaja koje potječu od kokoši koje su imale nedostatak vitamina D kada su bile hranjene 1,25-$(OH)_2$ vitaminom D_3. Bez vitamina D u pilića se ne može razviti gornji dio kljuna što im onemogućuje oslobađanje iz ljuske, a to rezultira povećanim uginućem. Pretpostavljalo se da je uginuće rezultat nedostatka 24,25-$(OH)_2$ vitamina D, no pravi razlog ugibanja pilića bio je pad koncentracije 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 u kokoši te posljedični nedostatak u jajetu.

Slika 1. prikazuje pretvorbu 7-dehidroksikolesterola u provitamin D_3 pod utjecajem UV-zračenja, nakon čega se taj produkt izomerizira u pravi oblik vitamina D_3 ili kolekalciferol. Kolekalciferol odlazi u jetru i tamo se hidroksilacijom pretvara u 25-hidroksikalciferol ili kalcidiol (Slika 2.), koji se pohranjuje dok u organizmu ne zatreba vitamina D_3. Zbog potrebe za vitaminom D_3, kalcidiol odlazi u bubrege gdje hidroksilacijom prelazi u biološki najaktivniji oblik 1,25-dihidroksikalciferol ili kalcitriol.



Slika 1. Pretvorba 7-dehidroksikolesterola u vitamin D_3



Slika 2. Pretvorba kalcidiola u kalcitriol

4.2. Transport

Vitamin D u plazmi, bilo da potječe iz kože ili iz hrane, u jetru se prenosi pomoću proteina plazme nazvanog vitamin D-vezujući protein (eng. *Vitamin D-binding protein (DBP))* poznatiji i kao transkalciferin, a sintetizira se u jetri. U sisavaca, vitamin D, 25-OH vitamin D i vjerojatno 1,25-$(OH)_2$ vitamin D i 24,25-$(OH)_2$ vitamin D se prenose putem DBP-a. Molekularna masa ovog proteina je između 50 000 – 60 000 te se pojavljuje kao samostalni polipeptidni lanac. Vezujući protein ima najveći afinitet prema 25-OH vitaminu D (glavni cirkulirajući metabolit), a tek onda veže vitamin D ili 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (Colston i sur., 1981.).

Pomoću radioaktivno markiranih metabolita, Maynard i suradnici (1979.) dokazali su da su metabolite vitamina D povezane sa pokretljivim proteinom α-globulinom. Istraživanja su dokazala slične mehanizme i u riba koštunjača, reptila, te nekih vrsta ptica. S druge strane, za nekoliko vrsta sisavaca i četiri vrste ptica dokazano je da se 25-OH vitamin D prenosi albuminom ili proteinom sličnim albuminu.

4.3. Pohrana i placentarni transport

Za razliku od životinjskih vrsta koje žive u vodi, a vitamin D pohranjuju u značajnijim količinama u jetri, kopnene životinje ne pohranjuju značajne količine vitamina. Tijelo ima sposobnost pohrane vitamina D, ali u puno manjoj količini u usporedbi sa vitaminom A. Glavna skladišta vitamina D su krv i jetra, a u manjoj mjeri pluća i bubrezi. Pošto je bilo poznato da je jetra veliko skladište vitamina A, isto se mislilo i za vitamin D. Na kraju se pokazalo da je najveća koncentracija vitamina D u krvi u usporedbi s ostalim tkivima, naročito u svinja gdje je koncentracija vitamina D u krvi nekoliko puta veća nego u jetri (Quaterman i sur., 1964.).

Perzistencija vitamina D u tijelu tijekom dužeg vremenskog razdoblja deficita može se objasniti sporim otpuštanjem manjih količina vitamina D iz određenih tkiva kao što su koža ili masno tkivo. Tijekom vremena oskudijevanja, vitamin D u tkivima se otpušta izrazito sporo kako bi se zalihe vitamina održale što duže (Collins i Norman, 1991.).

Transplacentarno kretanje kalcija dramatično se povećava tijekom zadnjih dana gravidnosti u svih vrsta životinja. U većini vrsta sisavaca utvrđena je viša koncentracija

kalcija u krvnoj plazmi fetusa u odnosu na majku. U ovaca je pasivna difuzija zaslužna za manji prijenos kalcija preko placente, dok je mehanizam aktivnog transporta zaslužan za više od 90% prijenosa (Braithwaite i sur., 1972.). U gravidnih štakora 1,25-$(OH)_2$ vitamin D je kritični čimbenik za održavanje veće koncentracije kalcija u majke i prijenos na fetus što igra veliku ulogu u normalnom razvoju kostura ploda (Cade i Norman, 1986.). Iako ne postoji velik prijenos preko placente, adekvatna konzumacija tijekom gravidnosti smanjuje rizik od pojave ranog rahitisa kod potomstva. Tretman kolekalciferolom u krmača pred prasenje pokazao je mehanizam opskrbe sisajuće prasadi kolekalciferolom putem mlijeka (Goff i sur., 1984.).

4.4. Izlučivanje

Primarno se vitamin D i njegovi metaboliti izlučuju fecesom uz pomoć žučnih soli. Izrazito malo vitamina D se nalazi u mokraći. Scott i McLean (1980.) sugerirali su da metabolit 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3-26,23-lakton predstavlja jedan od prvih koraka katabolizma 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3. Kako vrijeme poluraspada metabolita 25,26-$(OH)_2$ vitamina D u serumu traje 10 dana, taj metabolit vjerojatno ima ekskretornu ulogu.

5. DJELOVANJE

Glavna funkcija vitamina D je regulacija koncentracije kalcija i fosfora u plazmi na razinu pri kojoj će omogućavati mineralizaciju kostiju i normalno funkcioniranje drugih tkiva. Aktivni oblik vitamina D, 1,25-$(OH)_2$ vitamin D funkcionira kao steroidni hormon. Nakon nastanka 1,25-(OH)2 vitamin D prelazi u krv i tamo se veže za proteinski nosač DBP, te biva transportiran u ciljna tkiva.

U ciljnim tkivima hormon ulazi u stanice i veže se za receptore u citosolu ili jezgri. 1,25-$(OH)_2$ vitamin D regulira gensku ekspresiju nakon vezanja za specifične tkivne receptore, a putem interakcije između receptora na koji se veže i molekule DNA (Collins i Norman, 1991.). Kompleks receptor-hormon odlazi u jezgru gdje se veže za kromatin i stimulira transkripciju određenih gena, kako bi se proizvele mRNA koje kodiraju sintezu specifičnih proteina. Dokaz za regulaciju transkripcije nekog gena uključuje 1,25-$(OH)_2$ vitamin D induciranu modulaciju mRNA (Hannah i Norman, 1994.). Nedavna istraživanja dokazala su da uz nuklearne receptore postoje i ciljni receptori na membrani (Bronner i Stein, 1995.).

Aleli gena za zajedničke receptore vitamina D pridonose genetskoj varijabilnosti koštane mase i rasta unatoč tome što nisu dokazani fiziološki mehanizmi. Aleli za receptore vitamina D povezani su sa razlikama endokrinog sustava vitamina D i mogu imati važnu ulogu u patofiziologiji osteoporoze (Bikle i sur., 1995.).

Istraživanjima su identificirani heterodimer D vitaminskih receptora (VDR) i A vitaminskih receptora (RXR) unutar stanične jezgre koji služi kao posrednik za pozitivne transkripcijske učinke 1,25-$(OH)_2$ vitamina D. Kompleks koji se veže za te elemente zapravo se sastoji od tri jasna elementa: 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 hormonskog liganda, D vitaminskog receptora (VDR) te jednog A (retinoidnog) vitaminskog X receptora (RXR) (Kliewer i sur., 1992.).

Ranija istraživanja pokazala su da 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 ima potencijal izazivanja bioloških akcija putem mehanizma neovisnog o regulaciji genske transkripcije (Norman, 1995.). Istraživanja su pokazala da 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 također može izazvati biološke odgovore putem mehanizama koji su neovisni o jezgrinim D vitaminskim receptorima, te su to nazvali negenomskim putevima. Negenomski odgovor može uključivati stimulaciju prometa membranskih lipida, aktivaciju kalcijevih prolaza te povišenje unutarstaničnih koncentracija Ca^{2+}. Napredak je postignut prilikom identificiranja i pročišćavanja integralnog

proteina lateralne bazalne membrane, a koji može biti receptor za 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (Elaroussi i sur., 1995.). Istraživanja su dokazala određene korelacije između vezanja za topljivi membranski receptor i brze hormonalne stimulacije transporta kalcija (Machlin i Sauberlich, 1994.).

5.1. Povezanost sa homeostazom kalcija i fosfora

Tetanus se u životinja pojavljuje ako razina kalcija u plazmi padne ispod normale. Djelovanje hormona, tirokalcitonina (kalcitonin) i paratiroidnog hormona (PTH) vezano je uz funkcioniranje 1,25-$(OH)_2$ vitamina D i kontrolu koncentracije kalcija i fosfora u krvi. Kalcitonin regulira razinu kalcija u serumu pomoću (1) smanjenja crijevne apsorpcije, (2) zaustavljanja demineralizacije kostiju i (3) reapsorpcije u bubrezima. Vitamin D uzrokuje podizanje koncentracije kalcija i fosfora u plazmi tako što stimulira specifične mehanizme u crijevima, kostima i bubrezima. Ta tri izvora kalcija i fosfora na taj način pridonose rezervama koji dopuštaju vitaminu D povećanje koncentracije Ca i P u krvi na razinu koja je potrebna za normalnu mineralizaciju kostiju i druge funkcije pripisane kalciju.

5.2. Djelovanje u crijevima

Dobro je poznato da vitamin D stimulira aktivni transport Ca i P putem crijevnog epitela. Ta stimulacija uključuje paratiroidni hormon i aktivni oblik vitamina D. Paratiroidni hormon indirektno stimulira crijevnu apsorpciju kalcija tako što stimulira proizvodnju 1,25-$(OH)_2$ vitamina D u uvjetima hipokalcemije. U uvjetima nedostatka vitamina D efikasnost crijevne apsorpcije se smanjuje od približno 30 do 50% na svega 15%.

Mehanizam putem kojega vitamin D stimulira apsorpciju Ca i P nije u potpunosti istražen. Dokazi (Scott i McLean, 1981.) ukazuju da se 1,25-$(OH)_2$ vitamin D transportira u jezgru crijevnih stanica. Kao odgovor na 1,25-$(OH)_2$ vitamin D, u jezgri transkripcijom nastaju mRNA pomoću kojih se u ribosomima sintetiziraju specifični proteini, koji omogućavaju povećanu apsorpciju kalcija i fosfora (Scott i sur., 1982.). U crijevima, 1,25-$(OH)_2$ vitamin D dovodi do sinteze proteina za vezanje kalcija (kalbindin) i drugih proteina koji stimuliraju apsorpciju kalcija i fosfora.

Najmanje su dva proteina ovisna o vitaminu D, a to su kalbindin i protein za vezanje kalcija u staničnoj membrani (IMCal). IMCal je membranska komponenta transportnih mehanizama (Colston i sur., 1981.). Pretpostavlja se da primarni mehanizam pomoću kojeg 1,25-$(OH)_2$ vitamin D regulira transport Ca kroz eneterocite obuhvaća promjene u sadržaju i strukturi membrane što povećava njenu fluidnost te posljedično povećava promet kalcija.

Veličina resica i mikroresica se povećava uz prisutnost 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3. Sastav i struktura proteina i lipida četkastoga poruba na površini enterocita također se mijenjaju pod utjecajem 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 (Collins i Norman, 1991.). Uz to što povećava količinu kalbindina i IMCal, 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 povećava razinu i nekoliko drugih proteina u sluznici crijeva poput alkalne fosfataze, kalcijem stimulirane ATP-aze i fitaze (Collins i Norman, 1991.). Nakon što se kalcij transportira do bazolateralne membrane on se transportira iz stanice protiv 1000 puta većeg gradijenta pomoću kalcijeve ATP-aze ovisne o magneziju, čiji se broj u membrani enterocita također povećava zbog djelovanja 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 (Goff i sur., 1984.).

Prvotno se nije vjerovalo da vitamin D igra ulogu u transportu i apsorpciji fosfora, ali je 1964. potvrđeno da vitamin D ipak ima ulogu u tome (Quaterman i sur, 1964.). Malo toga je poznato o pravom mehanizmu transporta fosfora, ali se fosfati transportiraju suprotno elektrokemijskom gradijentu koji uključuje natrij, a kao posljedica djelovanja 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3.

5.3. Djelovanje u kostima

Vitamin D ima ulogu u mineralizaciji, demineralizaciji i mobilizaciji minerala kostiju. 1,25-$(OH)_2$ vitamin D je jedan od čimbenika, koji kontroliraju ravnotežu između izgradnje kostiju i resorpcije koštanoga tkiva. U mladih životinja tijekom formiranja kostiju minerali se pohranjuju u koštanom matriksu. Taj mehanizam potpomognut je krvnim žilama koje omogućuju dostavljanje minerala u trabekularnu kost, što omogućava produljenje kostiju. Tijekom hipovitaminoze D vitamina, organski matriks se ne može mineralizirati što uzrokuje rahitis u mladih životinja, te osteomalaciju u starijih. 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 pridonosi mineralizaciji koštanog matriksa, te su Braithwaite i sur. (1972.) otkrili da je 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 lokaliziran u jezgri osteocita.

Vitamin D također ima ulogu u mobilizaciji kalcija iz kosti u odjeljak izvanstanične tekućine (Tucker i sur., 1973.). Malo se zna o mehanizmu reapsorpcije, iako je on vjerojatno identičan ili sličan sustavu transporta u sluznici crijeva. To je aktivan proces za koji je potrebna metabolička energija, te on prenosi kalcij i fosfate djelujući na osteocite i osteoklaste.

Brza, akutna regulacija kalcija u plazmi rezultat je interakcije kalcija sa mjestima za vezanje kalcija u koštanog matriksu. Promjene u koncentraciji kalcija u plazmi događaju se zbog promjena u količini mjesta sa visokim ili niskim afinitetom za vezanje kalcija, a što reguliraju osteoklasti i osteoblasti (Bronner i Stein, 1995.). Kao odgovor na hormonske signale, te stanice mijenjaju oblik. Kontrakcija osteoklasta i odgovarajuće proširenje osteoblasta tvore više veznih mjesta s visokim afinitetom, dok kontrakcija osteoblasta i proširenje osteoklasta dovodi do povećanja veznih mjesta sa niskim afinitetom. Upravo to dovodi do smanjenja ili povećanja razine kalcija u krvi.

Smatra se da vitamin D ima ulogu i u biosintezi kolagena u pripremi za mineralizaciji (Horst i sur., 1978.). Nedostatak vitamina D uzrokuje neadekvatno povezivanje vlakana kolagena kao rezultat niske aktivnosti lizil-oksidaze u reakcijama kondenzacije.

5.4. Djelovanje u bubrezima

Postoje dokazi da funkcija vitamina D u distalnim bubrežnim tubulima potpomaže reapsorpciju kalcija pod utjecajem kalbindina (Bronner i Stein, 1995.). Poznato je da 99% filtriranog kalcija biva reapsorbirano u odsutnosti vitamina D i paratiroidnog hormona. Ostatak od 1% je pod kontrolom ta dva hormona, iako nije poznato djeluju li oni sinergistički. Dokazano je da 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 funkcionira u poboljšanju bubrežne reapsorpcije kalcija (Cunha, 1978.). Sa normalno funkcionirajućim paratiroidnim žlijezdama i bez vitamina D reapsorpcija anorganskog fosfata u bubrežnim tubulima se smanjuje, što dovodi do hipofosfatemije bez obzira što parathormon održava normalnu razinu kalcija u plazmi. Adekvatna opskrba vitaminom D omogućava bolju reapsorpciju fosfora u bubrežnim tubulima. Uklanjanjem paratiroidnih žlijezda, vitamin D povećava gubitak bubrežnog fosfora.

5.5. Ostale funkcije vitamina D

Dobro poznati efekti vitamina D odnose se na biokemijske promjene u crijevima, kostima i bubrezima. Također, vitamin D potreban je u embrionalnom razvoju pilića. 1,25-$(OH)_2$ vitamin D je ujedno i esencijalan za transport kalcija potrebnog za ljusku putem korioalantoisne membrane (Elaroussi i sur., 1994.).

Vitamin D zadužen je za puno više od svoje uloge u metabolizmu kalcija. Receptori aktivnog metabolita 1,25-$(OH)_2$ vitamin D izolirani su iz gušterače, paratiroidne žlijezde, koštane srži, određenih stanica jajnika i mozga, endokrinih stanica želuca, epitela mliječne žlijezde, kožnih fibroblasta te keratinocita, što znači da 1,25-$(OH)_2$ vitamin D ima dodatne funkcije u različitim stanicama, žlijezdama i organima (Machlin i Sauberlich, 1994.). U gušterači je 1,25-$(OH)_2$ vitamin D potreban za normalno izlučivanje inzulina (Cade i Norman, 1986.). Za više od 50 gena potvrđeno je da im je transkripcija regulirana metabolitom 1,25-$(OH)_2$ vitamin D (Hannah i Norman, 1994.).

Aktivnost 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 utvrđena je i prilikom regulacije rasta i diferencijacije različitih tipova stanica, uključujući hematopoetski i imunosni sustav (Lemire, 1992.). Istraživanja su otkrila da je metabolit 1,25-$(OH)_2$ vitamina D imunoregulacijski hormon. 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 također inhibira rast određenih malignih tipova stanica te inhibira njihovu diferencijaciju (Colston i sur., 1981.; DeLuca, 1990.). Osim toga, potvrđeno je da 1,25-$(OH)_2$ vitamin D inhibira proliferaciju leukocita, te potiče proliferaciju stanica raka mliječne žlijezde, te kolorektalne stanice raka. Također, 1,25-$(OH)_2$ vitamin D i njegovi analozi mogu biti učinkoviti u liječenju psorijaze.

Epidermalne stanice (keratinociti) stvaraju 1,25-$(OH)_2$ vitamin D i zbog tog metabolita dolazi do smanjenja proliferacije i porasta diferencijacije stanica (Bikle i sur., 1995.). Proizvodnja 1,25-$(OH)_2$ vitamina D u keratinocitima, usko je kontrolirana i mijenja se kako stanica diferencira, povećava se u ranijim stadijima diferencijacije te smanjuje prilikom završne faze diferencijacije.

5.6. Apsorpcija kalcija i fosfora kod preživača

Dokazano je da ovce i goveda apsorbiraju kalcij iz crijeva prema svojim potrebama te mogu izmijeniti efikasnost apsorpcije u skladu s potrebama. Braithwaite i suradnici (1972.) dokazali su da mlade ovce sa visokim potrebama za kalcijem apsorbiraju isti u većoj mjeri i efikasnije nego je to slučaj u starijih životinja sa manjim potrebama. Poboljšanje u apsorpciji i efikasnost apsorpcije pojavljuje se i u starijih životinja za vrijeme gravidnosti i laktacije te u razdoblju nedostatka kalcija u organizmu (Braithwaite i sur, 1972.).

Istraživanja na govedima dala su iste rezultate kao i u ovaca. Efikasnost apsorpcije kalcija u tankom crijevu mliječnih krava poboljšava se u razdoblju laktacije uslijed redukcije kalcija u obroku (Scott i McLean, 1981.). Apsorpcija kalcija direktno je povezana sa proizvodnjom mlijeka. U ranoj laktaciji kada su zahtjevi za kalcijem najveći, povišenje apsorpcije nije dostatno s obzirom na potrebe pa se razlika nadoknađuje korištenjem rezervi iz kostiju (Braithwaite i sur., 1972.).

Smanjenje koncentracije kalcija u plazmi javlja se jer je kalcij potrebniji na važnijim mjestima, što ujedno dovodi do povećanog otpuštanja paratiroidnog hormona. Paratiroidni hormon stimulira bubrege na veću proizvodnju 1,25-$(OH)_2$ vitamina D, koji u crijevima povećava proizvodnju kalbindina i time dolazi do veće i brže apsorpcije kalcija. U obrnutom slučaju kada dođe do povećanja koncentracije kalcija u plazmi, zaustavlja se otpuštanje paratiroidnog hormona, te redukcije u proizvodnji 1,25-$(OH)_2$ vitamina D, a time i reducirane apsorpcije kalcija. Iako ovaj sustav u preživača nije potpuno razjašnjen, izgleda da povećanje koncentracije 1,25-$(OH)_2$ vitamina D u cirkulaciji prethodi povećanju apsorpcije kalcija što se događa u goveda nedugo nakon teljenja (Horst i sur., 1978.).

Ovce koje se hrane voluminoznim krmivima uobičajeno izlučuju malo fosfora u urinu (Scott i McLean, 1981.), pa kontrola ravnoteže fosfora mora biti postignuta u crijevima bilo da se radi o apsorpciji ili ekskreciji. Slina je najveći izvor fosfora u crijevima. Apsorpcija fosfora slabo je izražena u predželucima i debelom crijevu, a generalno je prihvaćeno da je glavno mjesto apsorpcije u kranijalnim dijelovima tankog crijeva. Istraživanja na ovcama sa ugrađenom kanulom pokazala su da je sekrecija fosfora prije pilorusa (slina) izjednačena s apsorpcijom istog u tankom crijevu.

Sekrecija fosfora u slini promatrala se samo u kontekstu uloge pufera za niže masne kiseline proizvedene u buragu. Dokazano je da slinske žlijezde, pored svoje uloge kao izvora

pufera, igraju važnu ulogu u homeostazi fosfora kontrolirajući količinu fosfora izlučenog u probavni sustav (Tucker i sur., 1974.).

Krmiva loše kvalitete osim što imaju nisku probavljivu vrijednost, sadrže jako malo fosfora (McDowell, 1977.). Koncentrirana krmiva, a naročito ona sa ribljim komponentama, sadrže više fosfora nego voluminozna krmiva tako da se njihovom konzumacijom može izjednačiti ili nadići količinu u slini. Povećanje konzumacije fosfora hranom dovodi do povećanja apsorpcije i povećanja ekskrecije fosfora mokraćom. Također, povećanje količine paratiroidnog hormona dovodi do reduciranja ekskrecije fosfora izmetom (Scott i McLean, 1981.).

6. POTREBE ZA VITAMINOM D

Većina životinja nema hranidbenih potreba za vitaminom D ukoliko imaju dostupnost sunčevoj svjetlosti, s obzirom da se vitamin D_3 proizvodi u koži uslijed djelovanja ultraljubičastih zraka na 7-dehidrokolesterol.

Za razliku od ljudi, štakora, peradi i stoke, psi i mačke (vjerojatno i ostali karnivori) imaju hranidbenu potrebu za vitaminom D čak i kada imaju dostupnu sunčevu svjetlost, jer se vitamin D_3 ne proizvodi aktivnošću ultraljubičastog zračenja na 7-dehidrokolesterol (How i sur., 1995.). U koži pasa i mačaka nema dovoljno 7-dehidrokolesterola, pa se prekursori nedovoljno prevode u vitamin D. Smatra se da karnivori nemaju potrebu proizvoditi vlastiti vitamin D jer masno tkivo, jetra i krv njihova plijena može ispuniti njihove potrebe (How i sur., 1995.).

Vitamin D postaje nutritivno važan tijekom nedostatka sunčeva svjetla. Sunčeva svjetlost koja prodire kroz staklo nedovoljna je za proizvodnju vitamina D u koži jer staklo ne dopušta prolazak UV zraka. Zračenje koje dopire do Zemlje sadrži samo mali udio UV zraka.

Osim geografskih i sezonskih razlika, sunčeva svjetlost može biti blokirana od strane različitih razloga. Jakost UV zračenja ovisi o promjenama u atmosferi te se zbog oblaka, magle ili dima može smanjiti. Zračno zagađenje predstavljalo je velik problem za vrijeme industrijske revolucije kada je rahitis bio velik problem u industrijskim gradovima. Zato se rahitis danas smatra bolešću uzrokovanom zagađenjem zraka. Životinje koje se drže zatvorene u staji ili nekom zatvorenom prostoru moraju zadovoljiti potrebe za vitaminom D iz hrane. U modernoj poljoprivrednoj proizvodnji to se posebno odnosi na intenzivni uzgoj svinja i peradi.

Boja krzna i kože također ima ulogu u primanju UV zraka. UV zračenje ima veći učinak na izloženoj koži nego na onoj prekrivenoj gustom dlakom ili krznom. Zračenje je također manje učinkovito kod tamno pigmentirane kože, što se dobro očituje kod bijelih i crnih svinja. Bijelim svinjama treba znatno duže da bi pokazale znakove nedostatka vitamina D, nego je to slučaj s crnim svinjama (Cunha, 1977.).

Starenje također ima ulogu u kožnoj proizvodnji vitamina D_3. U ljudi starijih od 20 godina, debljina kože se linearno smanjuje s vremenom. Usporedba količine provitamina D_3

pohranjenog u koži mlađih i starijih ispitanika pokazala je da starenje može dvostruko smanjiti kapacitet proizvodnje provitamina D_3 u koži (Holick, 1987.).

Potreba za vitaminom D ovisi u velikom opsegu o količinama, ali i omjera kalcija i fosfora (Pierens i Fraser, 2014). Bilo da se radi o većem ili manjem omjeru od optimalnog, povećava se i potreba za vitaminom D. Suha tvar obroka za rastuće mlade životinje treba sadržavati približno 0,6 do 1,2% kalcija, sa odnosom kalcija i fosfora 1,2:1 do 1,5:1. Za odrasle životinje moguće su manje koncentracije kalcija i veći odnosa kalcija i fosfora. U takvim situacijama potrebe za vitaminom D su minimalne, a rizik nedostatka vitamina D je manje vjerojatan (Abrams, 1978.).

Potrebe za vitaminom D u različitih vrsta domaćih životinja (Tablica 1.), ukoliko obrok sadrži preporučene količine kalcija i fosfora, formirane su na način da se omogući normalan rast, kalcifikacija, proizvodnja i reprodukcija u odsutnosti sunčeva svjetla. Postoje značajne razlike u potrebama za vitaminom D između različitih vrsta domaćih životinja. Purani imaju veće potrebe od pilića.

- Tablica 1. Potrebe za vitaminom D u različitih vrsta domaćih životinja

Životinja	**Svrha ili skupina**	**Zahtjevi** (IJ/kg TM)
Goveda	Junad	300
	Krave u laktaciji	1 000
	Telad na mliječnoj zamjenici	300
Koze	Sve skupine	1 400
Kokoši	Nesilice do 18. tjedna	
	Nesilice	200
	Brojleri	300
		200
Guske	Sve kategorije	200
Pure	Sve kategorije	1 100
Ovce	Odrasli (IJ/100 kg TM)	555
Svinje	Prasad 5-10 kg	220
	Tovljenici 20-120 kg	150
	Krmače i nerastovi	200
Konji	Ždrebad	800
	Radni konji	300
	Gravidne i kobile u laktaciji	600

Izvor: Scott i sur. (1982.)

7. PRIRODNI IZVORI

Prirodni izvori vitamina D su prirodna krmiva, masne tvari koju životinje liže sa kože ili dlake, te proizvodi zračenja nastali na ili u koži.

Izvori vitamina D u prirodi su jako ograničeni, dok provitamina D ima daleko više. Krmiva za domaće životinje poput žitarica, korijenja i uljarica kao i njihovi nusproizvodi sadrže neznatne količine vitamina D. Osim nekoliko iznimaka, vitamin D_3 ne može se naći u biljkama. Iznimke uključuju vrste *Solanum malacoxylon, Cestrum diurnum,* te *Trisetumflavescens*, u kojima se vitamin D pojavljuje kao vodotopivi ß-glikozid vitamina D_3, 25-OH vitamin D_3 i 1, 25-$(OH)_2$ vitamin D_3.

Tipična zelena krmiva su iznimno siromašna vitaminom D. Kada trave počinju venuti i kada su im uveli listovi izloženi sunčevom svjetlu, malo vitamina D_2 ipak se uspije formirati. Sličan slučaj je i sa vitaminom D u sijenu, osobito ako se suši brzo bez direktnog sunčeva svjetla ili se balira dok je još zeleno, pri čemu je potencijal za nastanak vitamina D vrlo nizak.

Glavni izvor antirahitičnih čimbenika u hrani farmskih životinja nastaje djelovanjem UV zraka na ergosterol koji se nalazi u krmivima. Sijeno leguminoza koje je konzervirano na način da je sačuvalo većinu svojih listova i zelenu boju sadrži priličnu količinu vitamina D. Primjerice, lucerna može sadržavati od 650 do 2200 IJ/kg (Maynard i sur., 1979.) dok trave sadrže manju količinu. Prosušeno sijeno kojem nedostaje lišće i zelena boja i koje je bilo izloženo minimalnom sunčevom svjetlu može sadržavati malo ili nimalo vitamina bilo da se radi o leguminozama ili neleguminozama. Antirahitična vrijednost lucerne povećava se starenjem uslijed povećanja mase lista (Tatara i sur., 2011.)

Umjetno sušeno sijeno i sijeno sušeno u štali sadrži manje vitamina D nego sijeno pravilno osušeno na sunčevom svjetlu. No čak i sijeno, koje je odmah nakon košnje, sušeno u mraku sadrži određenu količinu vitamina, tako da se određena količina vitamina D nalazi i u kukuruznoj silaži (Maynard i sur., 1979.). U normalnim uvjetima čak i sjenaža leguminoza može osigurati određenu količinu vitamina D.

Za životinje koje se ne hrane voluminoznim krmivima, vitamin D se osigurava iz izvora koje sadrže životinjske proizvode. Morske ribe poput haringe, lososa i sardina sadrže pozamašnu količinu vitamina D, a riblja jetra predstavlja jako bogat izvor vitamina D.

Porijeklo vitamina D u ribljoj jetri vjerojatno je rezultat hranidbenog lanca čiji početak je bio plankton (Lemire, 1991.).

Teletina, govedina, mlijeko i maslac sadrže samo manje količine vitamina D. U životinjskim proizvodima, žumanjak jajeta je vrlo dobar izvor, ako je hrana za nesilice bila bogata vitaminom D. Mlijeko sadrži različitu količinu vitamina u masnoj frakciji (5 do 40 IJ). Kravlje mlijeko proizvedeno tijekom ljeta sadrži više vitamina D nego ono proizvedeno zimi.

Za samo nekoliko vrsta životinja je dokazano da je vitamin D_2 jednako potentan kao vitamin D_3. Vitamin D_3 može biti 30 puta efektivniji od vitamina D_2 kod peradi pa se zato kod njih biljna krmiva koja sadrže vitamin D_2 ne koriste kao izvor vitamina D. Pretpostavka da kod sisavaca ne postoji razlika u metabolizmu dva izvora vitamina D pokazala se netočnom. Istraživanja na svinjama (Horst i sur., 1978.) i preživačima (Colston i sur., 1981.) pokazala su da postoji razlika u metabolizmu vitamina D_2 i D_3 i to u korist vitamina D_3 kao poželjnijeg supstrata. Svinjama kojima je aplicirana oralna doza mješavine vitamina D_2 i D_3 imale su znatno više koncentracije vitamina D_3 u plazmi kao i 25-OH vitamina D_3; 24,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 i 1,25-$(OH)_2$ vitamina D nego svinje kojima je apliciran samo vitamin D_2.

Colston i sur. (1981.) dokazali su da je koncentracija 1,25-$(OH)_2$ vitamina D u plazmi teladi suplementirane ergokalciferolom za polovicu do četvrtinu manja nego u onih suplementiranih kolekalciferolom. Lošiji rezultati u istraživanjima sa vitaminom D_2 u preživača možda su posljedica degradacije vitamina D od strane mikroorganizama ili smanjene apsorpcije u tankom crijevu. Littledike i Horst (1982.) utvrdili su da je vitamin D_3 toksičniji za konje nego što je to vitamin D_2. Utvrđeno je da je vitamin D_3 barem tri puta efikasniji od vitamina D_2 u zadovoljavanju potreba za vitaminom D u pastrva.

- Tablica 2. Sadržaj vitamina D_2 u krmivima biljnog porijekla

Krmivo	**Ergokalciferola (D_2)** (IJ/100 g)
Svježa lucerna	4,6
Sijeno lucerne	142
Silaža lucerne	12
Prosušena silaža lucerne	60
Slama ječma	60
Kukuruz zrno	0
Kukuruzna silaža	13
Melasa šećerne repe	58
Svježa crvena djetelina	4,7
Prosušena crvena djetelina	192

Izvor: Scott i sur. (1982.)

- Tablica 3. Sadržaj vitamina D_3 u krmivima životinjskog porijekla

Krmivo	**Kolekalciferola (D_3)** (IJ/100 g)
Ulje jetre plave tune	4 000 000
Ulje jetre bakalara	10 000
Jaja	100
Ulje jetre iverka	120 000
Ulje haringe	10 000
Ulje velike haringe	5 000
Cjelovito kravlje mlijeko (ljeto)	4
Cjelovito kravlje mlijeko (zima)	1
Ulje sardine	8 000
Ulje jetre sabljarke	1 000 000

Izvor: Scott i sur. (1982.)

8. NEDOSTATAK VITAMINA D

8.1. Posljedice nedostatka

Najpoznatija bolest koja nastaje uslijed nedostatka vitamina D je rahitis, uglavnom karakteriziran smanjenom koncentracijom kalcija i fosfora u organskom matriksu hrskavice i kostiju. Znakovi i simptomi su jednaki onima kod nedostatka kalcija ili fosfora ili oboje, jer svi oni sudjeluju u formiranju kostiju Godfrey i sur., 2005.). U odraslih, osteomalacija je karakterizirana smanjenom koncentracijom kalcija i fosfora u koštanom matriksu. Osteoporoza je definirana kao smanjenje količine koštanog tkiva (krhke kosti) te dovodi do prijeloma nakon manjih trauma. Kada koštana masa postane preslaba, mehanička potpora i integritet kostura se ne mogu održati normalnim pa i najmanja trauma dovodi do prijeloma kosti.

Klinički znakovi nedostatka vitamina D najvidljiviji su u mladih životinja. Glavne posljedice nedostatka mogu se očitovati u vidu sprječavanju normalnog rasta, gubitka težine te smanjenog ili izgubljenog apetita, prije nego se pojave ozbiljne posljedice, koje zahvaćaju koštani sustav. Uloga vitamina D u odraslih jedinki manje je važna osim tijekom reprodukcije i laktacije. Kongenitalne malformacije novorođenčadi rezultat su ekstremnog nedostatka u hranidbi majke tijekom gravidnosti.

Prestanak normalnih procesa prilikom oblikovanja kostiju za vrijeme nedostatka vitamina D uključuje slijedeće karakteristike (Tucker i sur., 1973.):

1. Nemogućnost pohrane kalcijevih soli u matriksu hrskavice
2. Nemogućnost sazrijevanja hondrocita što dovodi do njihovog nakupljanja
3. Sabijanje proliferacijskih hondrocita
4. Produženje, oteknuće i degeneracija proliferativne hrskavice
5. Nenormalno stvaranje kapilara u hrskavici

Vanjski znakovi rahitisa obuhvaćaju slijedeće promjene kostura:

1. Slabljenje kosti uzrokuje zakrivljenje i savijanje kostiju

2. Povećanje zglobova

3. Tendencija povlačenja stražnjih nogu

4. Deformacije rebara i prsnoga koša

Unatoč svemu, postoji razlika među pojavama degenerativnih promjena u različitih vrsta s obzirom na razlike u tjelesnoj konformaciji pojedinih životinja (Abrams, 1978.). Prvo i najizraženije bivaju zahvaćeni spužvasti dijelovi kostiju. Kao i pri nedostatku kalcija, kosti glave i kralješci trpe zbog najvećeg stupnja resorpcije. Slijede ih lopatica, prsna kost i rebra. Najotpornije su metatarzalne kosti te dijafize dugih kostiju.

8.2. Nedostatak kod preživača

Klinički znakovi nedostatka vitamina D u preživača su smanjen apetit i rast, probavne smetnje, rahitis, ukočen hod, teško disanje, razdražljivost, slabost te ponekad tetanus i grčevi. Pojavljuje se i povećanje kostiju, savijanje leđa, savijanje nogu, zajedno sa erozijom zglobnih površina što uzrokuje poteškoće pri kretanju. Mladunčad preživača može biti mrtvorođena, slaba ili deformirana.

Klinički znakovi vezani za kosti počinju oticanjem i zadebljavanjem metakarpalnih i metatarzalnih kostiju. Kako bolest napreduje, prednji ekstremiteti se naginju prema naprijed ili u stranu. U ozbiljnijim i dužim slučajevima nedostatka vitamina D zategnutost mišića može uzrokovati naginjanje ili zakretanje dugih kostiju što dovodi do deformacije kosti. Dolazi do zadebljanja i omekšanja mandibule te u težim slučajevima dolazi do poteškoća u konzumaciji hrane. Telad intenzivno slini zbog nemogućnosti zatvaranja usta, te plazi jezik. Zglobovi, naročito koljeni i skočni, postaju natečeni i kruti, putice ravne, a vrat grbav. Uslijed frakture kralješka može doći do paralize stražnjeg dijela tijela. Teži stadiji bolesti očituju se ukočenim hodom, vučenjem zadnjih nogu, razdražljivošću, tetanusom, dispnejom, tahipnejom, slabošću, anoreksijom te zaostajanjem u rastu. Telad može biti rođena mrtva, preslaba ili deformirana (Bikle i sur., 1995.).

Klinički znakovi nedostatka vitamina D u ovaca i koza slični su onima u goveda uključujući rahitis u mlađih i osteomalaciju u odraslih životinja (Rosenberg i sur., 2007.). Novorođena janjad može primiti dovoljno vitamina D od majki kako ne bi oboljela od ranog rahitisa ukoliko majka ima adekvatne rezerve vitamina D (Hannah i Norman, 1994.). Janjad se rađa sa rahitisom ako majka nije imala dovoljno vitamina D tijekom gravidnosti.

U starijih životinja pri nedostatku vitamina D kosti postaju slabe i lako se lome te može doći do paralize stražnjeg dijela tijela zbog lomljenja kralježaka. U mliječnih krava proizvodnja mlijeka može opasti, a estrus biti inhibiran u nedostatku vitamina D. Krave hranjene obrokom bez dovoljno vitamina D i držane u zatvorenom bez izlaganja sunčevoj svjetlosti pokazuju nedostatak vitamina D kroz 6 do 10 mjeseci (DeLuca, 1990.). Vitamin D je osobito važan pri visokoj proizvodnji mlijeka i gravidnosti, naročito zadnjih nekoliko mjeseci prije teljenja. Vidljivi znakovi hipovitaminoze D u krava jednaki su rahitisu u teladi. Životinje pokazuju ukočenost ekstremiteta i zglobova što otežava hodanje, lijeganje i ustajanje. Koljena, skočni zglobovi i drugi zglobovi otiču te postaju meki i ukočeni. Dlaka postaje gruba i čupava i životinje izgledaju neugledno (Braithwaite i sur, 1972.). Kako nedostatak napreduje leđa postaju meka, grbava i povijena. U stadima gdje postoji nedostatak vitamina D postoji manji broj teljenja, a telad se rađa mrtva ili preslaba za život.

Mliječna groznica (porođajna pareza) je metabolička bolest kod visokoproizvodnih krava uzrokovana hipokalcemijom neposredno pred porod ili početkom laktacije. Mliječna groznica nastaje uslijed preniske koncentracije kalcija zbog slabe apsorpcije kalcija ili nefunkcioniranja hormonskog oblika vitamina D (1,25-$(OH)_2$ vitamin D) i paratiroidnog hormona (PTH).

Mliječna groznica uglavnom se pojavljuje 72 sata nakon partusa, a očituje se kolapsom krvotoka, generalnom parezom te smanjenjem svijesti. Najočigledniji poremećaj je akutna hipokalcemija gdje se koncentracija kalcija u krvnom serumu smanjuje sa 8-10 mg/dL na 3-7mg/dL (prosječno 5 mg/dL). U ranijim stadijima javlja se gubitak ravnoteže tijekom hoda. Još je češći slučaj da krava leži na prsnoj kosti sa glavom zabačenom u stranu ili je pak izvaljena na boku. Oči su izbuljene i tupe, a zjenice proširene. Ukoliko se pravovremeno ne pristupi liječenju životinja može pasti u komu, koja može završiti uginućem.

Postporođajna pareza se pojavljuje i u ovaca. Predstavlja smetnje u metabolizmu tijekom gravidnosti pa ovce u laktaciji karakterizira akutna hipokalcemija i brzi razvoj

preosjetljivosti, ataksija, pareza, koma i uginuće (Saun, 2004.). Bolest se može pojaviti od 5 tjedana prije do 10 tjedana nakon janjenja. Početak postporođajne pareze može se dogoditi zbog nagle promjene hranidbe, iznenadne promjene vremena te kratkotrajnih stresora poput striže i transporta. Značajnost nedostatka vitamina D u metabolizmu kalcija kod ove bolesti ovaca još nije dovoljno razjašnjena.

Nedostatak vitamina D pojavljuje se u preživača koji se stalno drže u zatvorenim prostorima i koji ne konzumiraju „osunčano" krmno bilje. Kod preživača koji se drže na pašnjacima i normalno su izloženi sunčevoj svjetlosti i kada im se obrok sastoji od „osunčanoga" krmnog bilja, mala je vjerojatnost za pojavu nedostatka vitamina D. U godišnjim dobima kada je sunčevo svjetlo na minimumu, hrana umjetno osušena, ovce pod neostriženom vunom, životinje bez mogućnosti izlaska na sunce ili konzumacije krmiva izloženih sunčevom svjetlu, te kod visokoproduktivnih mliječnih krava držanim u zatvorenom prostoru i hranjenim neadekvatnim krmivima potrebno je osigurati dodatne izvore vitamina D.

8.3. Nedostatak kod svinja

U svinja, hipovitaminoza D uzrokuje loš rast, ukočenost, hromost, ukočen hod, padavicu ili paralizu udova, česte frakture, mekoću kostiju, koštane deformitete, ispupčenost rebara, povećanje i eroziju zglobova te opću neurednost (Cunha, 1977.). Kosti mogu biti deformirane zbog težine životinje te zbog ukočenosti mišića tijela.

Svinje sa ozbiljnijim nedostatkom vitamina D mogu pokazivati znakove nedostatka kalcija i magnezija, uključujući i tetanus. Nakon 4 do 6 mjeseci hranidbe svinja sa obrokom u kojem je nedostatna količina vitamina D očituju se znakovi hipovitaminoze (Quarterman i sur., 1964.). Držanje svinja u zatvorenim prostorima povećava važnost dodavanja adekvatne količine vitamina D u obrok. Goff i sur. (1984.) zaključili su da subklinički rahitis može postati veliki problem s obzirom da je proizvodnja svinja organizirana u zatvorenim sustavima držanja što sprječava krmače i prasad da budu na izvoru UV zračenja koje im je potrebno za endogenu proizvodnju kolekalciferola. Istraživanja su pokazala da sunčevo svjetlo nije uvijek dostatno da se zadovolje potrebe za vitaminom D u mladih ili starijih svinja tijekom zime osobito u sjevernim zemljama (Steven i sur., 2012.).

Od svih vitamina koji se koriste u hranidbi svinja, vitamin D i B_{12} su oni kojih najčešće nedostaje. Hrana bazirana samo na žitaricama ili soji ne sadrži ni malo vitamina. Pošto trend držanja svinja u zatvorenom prostoru eliminira UV zračenje kao izvor vitamina D, potrebno je osigurati zalihu vitamina D kod svih svinja koje se drže na takav način.

8.4. Nedostatak kod peradi

Uz zaostajanje u rastu, prvi pokazatelj nedostatka vitamina D u pilića je rahitis koji se očituje ozbiljnom slabošću nogu. Tijekom hipovitaminoze D kod mladih pilenki se očituje hipokalcemija, što uzrokuje zastoj razvoja koštanog sustava i proširenje hrskavice na epifizama dugih kostiju te oslabljenu osovinu kostiju. Mlade pilenke u rastu i pure imaju tendenciju odmaranja u zgrčenom položaju, nerado hodaju, te imaju šepav i ukočen hod. Kljun i kandže postaju mekani i gipki tijekom drugog i trećeg tjedna života. Najkarakterističniji unutarnji znak nedostatka vitamina D u pilića je ispupčenost i vidljivost rebara na spoju sa kralješnicom (Scott i sur., 1982.).

Pri kroničnom nedostatku vitamina D koštani poremećaji postaju vidljivi (Scott i sur., 1982.), kralježnica se u križnom dijelu savija prema dolje. Prsna kost uglavnom pokazuje lateralno savijanje blizu sredine prsa. Te promjene smanjuju veličinu trupa što dovodi do zbijanja vitalnih organa.

Bolesno stanje poznato kao endohondronalni defekt osifikacije dovodi do deformacije kostiju, fraktura, hromosti u brojlera tijekom prvih dana života nakon valjenja (Elaroussi i sur., 1994.). Kao i kod mnogih drugih hranidbenih bolesti peradi, perje počinje biti nakostriješeno i neuredno. U crvenih pasmina peradi, nedostatak vitamina D uzrokuje nenormalnu crnu pigmentaciju perja, naročito u području krila. Ako se nedostatak potraje duže vrijeme, može doći do pigmentacije svog perja.

Kod nesilica koje se drže u zatvorenom, znakovi nedostatka vitamina D počinju se javljati 1-2 mjeseca nakon prestanka dodavanja vitamina D u hranu. Prvi znakovi nedostatka vitamina D je stanjenje ljuske. Komercijalne nesilice nastavit će nesti jaja sa oslabljenom ljuskom još tjednima. Ako se iz hrane u potpunosti ukloni vitamin D_3 proizvodnja jaja znatno opada, a jaja koja se proizvode imat će jako tanku ljusku ili neće imati ljusku uopće. U

nesilica, čvrstoća ljuske jajeta opada starenjem. Opadanje čvrstoće ljuske jajeta može biti rezultat smanjenja mogućnosti sinteze 1,25-$(OH)_2$ vitamina D.

Uslijed nedostatka vitamina D valivost je značajno smanjena, a embriji ugibaju pri starosti od 18-19 dana. Ti embriji imali su kraći gornji dio kljuna ili nepotpuno formiranu bazu kljuna. Individualne kokoši katkad pokazuju slabost nogu no nakon nesenja jajeta koje uobičajeno bude bez ljuske, dolazi do oporavka (Scott i sur., 1982.). Tijekom perioda ekstremne slabosti nogu kod kokoši se javlja karakterističan stav nogu koji je opisan kao pingvinski.

Kako se trend držanja u zatvorenom prostoru sve više širi i time eliminira mogućnost djelovanja UV zračenja na stvaranje vitamina, potrebno je osigurati adekvatni izvor vitamina D za bilo koju kategoriju peradi koja se drži u zatvorenom cijeli život.

8.5. Nedostatak kod konja

Nedostatak kalcija, fosfora ili vitamina D može uzrokovati koštane deformacije kod konja uzrokovane težinom životinje te kontrakcijom mišića koji se drže za porozne kosti. Nedostatak vitamina D očituje se reduciranom kalcifikacijom kostiju, ukočenim i nateknutim zglobovima, ukočenim hodom, deformacijom kostiju, čestim prijelomima te smanjenjem koncentracije kalcija i fosfora u krvnom serumu. Maynard i sur. (1979.) otkrili su da rani rahitis u ponija izaziva smanjenje kortikalnog područja i gustoće kostiju.

Mladi šetlandski poniji držani na otvorenom u Floridi nemaju potrebu za vitaminom D u obroku (Maynard i sur., 1979.), no nakon što im se uskrati sunčeva svjetlost i vitamin D u hrani, poniji gube apetit imaju poteškoća prilikom stajanja.

Konji na pašnjaku ili konji koji redovito treniraju na otvorenom te konzumiraju sijeno sušeno na suncu imaju dostatne količine vitamina D, no ako je izloženost sunčevom svjetlu ograničena držanjem u zatvorenom, sijeno neće uvijek zadovoljiti potrebe za vitaminom D (Abrams, 1978.).

9. PROCJENA NEDOSTATKA VITAMINA D

Kako bi se procijenila dostatnost količine vitamina D koristi se nekoliko metoda. Loša proizvodnja i koštane abnormalnosti glavni su indikatori nedostatka vitamina D, ali i toga da je on već dugotrajan. Nepotpuna kalcifikacija kostura lako se može otkriti rendgenskim korištenjem x-zraka, ali kao i drugi znakovi vezani za proizvodnju i taj pokazatelj nije specifičan samo za nedostatak vitamina D, nego to može značiti i nedostatak nekih drugih tvari u organizmu.

Niska koncentracija serumskog kalcija u rasponu od 5 do 7 mg/100 ml te visoka aktivnost alkalne fosfataze u serumu može se iskoristiti kako bi se dijagnosticirao rahitis i osteomalacija. Također, značajno smanjenje koncentracije 1,25-$(OH)_2$ vitamina D u cirkulaciji javlja se u životinja kojima je dijagnosticirana osteomalacija. Koncentracija plazmatskog 25-OH vitamina D ukazuje na opskrbljenost vitaminom D u životinja. Također, koncentracija plazmatskog 25-OH vitamina D koji predstavlja oblik vitamina D u plazmi, je 10 do 500 puta veća od koncentracije 24,25-$(OH)_2$ vitamina D i 1,25-$(OH)_2$ vitamina D (Goff i sur, 1984.).

Koncentracija 25-OH vitamina D u cirkulaciji je dobar pokazatelj efikasnosti sunčeva svjetla u sintezi vitamina D_3 u koži, te dostupnosti vitamina u hrani (Goff i sur, 1984.). Horst i sur. (1978.) hranili su pse obrokom kojem je nedostajalo vitamina D. Nakon 3 mjeseca snizila se razina serumskog kalcija na približno 2 mg/dL i razina serumskog 25-$(OH)_2$ vitamina D_3 na manje od 0,4 ng/ml.

Toksičnost uzrokovana viškom vitamina D također je povezana sa plazmatskim 25-OH vitaminom D; koncentracije veće od 400 ng/ml pronađeni su prilikom hipervitaminoze D (Goff i sur., 1984.). U usporedbi s normalnim jedinkama kod oboljelih od hipervitaminoze D koncentracija 25-OH vitamina D u plazmi je bila 15 puta veća.

Osteokalcin se također može koristiti za procjenu statusa mineralizacije kostiju. How i sur. (1995.) tvrde da je serumski osteokalcin i 1,25-$(OH)_2$ vitamin D bolji pokazatelj mineralizacije kostiju u svinja nego što je to serumska alkalna fosfataza.

10. DODACI VITAMINA D

U modernom uzgoju peradi, svinja i mliječnih krava, životinje se uglavnom drže u zatvorenim sustavima bez pristupa sunčevoj svjetlosti. Pod takvim intenzivnim uvjetima mora im se osigurati dodatni vitamin D u hrani. Primjena dodatka vitamina D izrazito je važna za pse i mačke je oni nemaju značajniju korist od sinteze vitamina D u koži putem UV zračenja (How i sur., 1995.).

Mlijeko nije osobito bogato vitaminom D, ali mlade životinje mogu dobiti dovoljne količine provodeći 1-2 sata dnevno na sunčevom svjetlu. Najbolji prirodni izvor vitamina D su krmiva izložena sunčevom svjetlu. Čak i sjenaža ima određenu količinu vitamina D potrebnog za mlade životinje u razvoju koje se drže u zatvorenom. Mladoj teladi treba osigurati dodatne količine vitamina D putem mliječne zamjenice ili u starter smjesama dok ne postanu sposobni konzumirati adekvatna krmiva. Dodatnu opskrbu kalcijem i fosforom treba osigurati visokoproizvodnim mliječnim kravama kako se ne bi javila mliječna groznica (postporođajna pareza).

Dodatak vitamina D već se godinama koristi kako bi spriječio postpartusnu parezu. Dodatak visokih koncentracija vitamina D pokazalo se uspješnim, no postoji i problem toksičnosti, a katkada se postpartusna pareza javi kao posljedica dodatka vitamina D. Zbog ekstremne toksičnosti vitamina D_3 u gravidnih krava teško je odrediti injekcionu dozu vitamina D_3 koja će spriječiti mliječnu groznicu, a neće ju izazvati. Goff i sur. (1984.) koristili su kombinaciju 25-OH vitamina D_3 i 1α-hidroksikolekalciferola kako bi smanjili pojavu mliječne groznice u mliječnih krava koje su hranjene sa visokom razinom kalcija u hrani. Učestalost pojave bolesti smanjila se sa 33 na 8%.

Komercijalno je vitamin D_3 dostupan u obliku smole koja uobičajeno sadrži 24-26 milijuna IJ/g i koristi se kao izvor vitamina D u različitim vitaminskim pripravcima. Proizvodi vitamina D_3 za hranu uključuju želatinozne zrnate kapsule (sa vitaminom A), uljne otopine, apsorbate, emulzije te sušene praške. Rezultati testova pokazali su da želatinozne zrnate kapsule pružaju optimalnu stabilizaciju proizvoda i opskrbu vitaminom D_3. Komercijalni proizvodi vitamina D sadrže stabiliziran, visoko pročišćen vitamin D koji se koristi u hrani ili vodi, kako bi se osiguralo da razina vitamina D koja je potrebna za smanjenje nedostatka i normalno funkcioniranje organizma bude optimalna.

Stabilizacija vitamina može biti postignuta (1) brzom kompresijom krmiva, primjerice u kocke, tako da se istisne sav zrak, (2) skladištenje krmiva u hladnim, suhim i mračnim uvjetima, (3) sprječavanje kontakta između vitamina i metala kao katalizatora oksidacije, primjerice mangana, te (4) uključivanje prirodnih ili umjetnih antioksidansa u smjesu. Osim toga, vitamin se može zaštititi zatvaranjem u želatinozne kapsule. Stabilnost je relativna u takvim slučajevima jer toplina i vlaga omekšavaju želatinu dok temperature ispod 10°C uzrokuju tvrdoću, lomljivost i trošenje (Abrams, 1978.).

Kristali čistog vitamina D_3 ili vitamin D u smoli mogu se oštetiti prilikom izlaganja toplini ili u kontaktu s mineralima. Suhi i stabilizirani dodatci ostaju upotrebljivi duže i mogu se koristiti s ostalim mineralnim dodatcima. Dokazano je da je vitamin D_3 daleko stabilniji od vitamina D_2 u hrani koja sadrži minerale. Kada nezaštićeni vitamin u obliku praška dođe u kontakt sa mineralima u smjesi, njegov životni vijek u skladištu nije duži od jednog mjeseca. U vitaminsko-mineralnim premiksima Norman (1995.) zabilježio je gubitak aktivnosti od 10-30% nakon skladištenja na 22°C u trajanju od 4-6 mjeseci.

Stabilnost suhih dodataka vitamina D uglavnom biva narušena zbog visokih temperatura, vlage te kontakta sa mikroelementima poput željezo sulfata ili mangan oksida. Nestabiliziran proizvod vitamina D_3 pomiješan sa premiksom elemenata u tragovima nakon 6 tjedana gubi 66% aktivnosti.

Osim opskrbe vitaminom D putem hrane i vode, dostupni su i injekcioni izvori. Parenteralno davanje vitamina D_3 krmačama pred prasenje osigurava dodatni izvor vitamina D_3 za prasad prolaskom dihidroksimetabolitima vitamina D_3 kroz posteljicu i putem krmačina mlijeka (Goff i sur., 1984.).

Prirodne izvore vitamina D koji se koriste u hranidbi treba sačuvati od propadanja. Loše rukovanje sijenom koje bi inače bilo važan izvor vitamina D i drugih hranjivih tvari, dovodi do gubitka lišća koje je puno bogatije vitaminom D nego stabljike, koje ostane nakon gubitka lišća. Životinje hranjene žitaricama, silažom ili sijenom koje je loše pripremljeno ili uskladišteno, sklonije su hipovitaminozama bilo kojeg vitamina (Abrams, 1978.).

Osim neadekvatne količine vitamina D u obroku, nedostatak se može javiti zbog (1) pogrešaka u dodavanju vitamina u obrok, (2) neadekvatnog miješanja i raspodjele u obroku, (3) odvajanja čestica vitamina D nakon miješanja, (4) nestabilnosti vitamina u dodatku koji se

koristi, te (5) predugog perioda skladištenja hrane u okolišnim uvjetima koji dovode do gubitka vitamina D (Lemire, 1992.).

Određivanje količine dodatka vitamina D ovise i o drugim komponentama obroka. Potrebe za vitaminom D_3 povećavaju se za nekoliko puta ako postoji neadekvatna razina kalcija i fosfora u obroku ili je njihov odnos nepovoljan. Dodatak vitamina D poboljšava iskorištavanje i dostupnost kalcija i fosfora iz krmiva u kojima ima fitata, ali ne može pokriti negativne posljedice kakvu fitati imaju na metabolizam minerala (Mayer i sur., 1968.). Druga istraživanja dokazala su da plijesan u hrani utječe na vitamin D (Cunha, 1977.), primjerice kukuruz koji sadrži plijesan *Fusarium roseum* sprječava apsorpciju vitamina D_3 u crijevima pilića. Druge plijesni također mogu izazvati veliki postotak koštanih poremećaja kod pilića.

Ostali čimbenici koji utječu na status vitamina D su bolesti endokrinog sustava, crijevni poremećaji, poremećaji u funkciji jetre, bubrežni poremećaji te primjena lijekova. Poremećena funkcija jetre ograničava proizvodnju aktivnog oblika vitamina, dok crijevni poremećaji reduciraju apsorpciju. Bolesti bubrega smanjuju mogućnost sinteze 1,25-$(OH)_2$ vitamina D (Collins i Norman, 1991.).

Cunha (1977.) tvrdi da životinje kod određenih bolesti ili teških invazija unutarnjih parazita, ne mogu sintetizirati metabolički aktivne oblike vitamina D kao rezultat oštećenja jetre i bubrega. Nepoznati čimbenici u obroku također mogu izazvati velike potrebe za vitaminom D. Primjerice, postoji dokaz da toksini u raži i soji mogu dovesti do poremećaja u procesu apsorpcije vitamina u crijevima (Cade i Norman, 1986.).

11. TOKSIČNOST

Višak konzumacije vitamina A uzrokuje intoksikaciju. Poslije vitamina A, vitamin D je slijedeći na listi vitamina, koji se često konzumira u prevelikim količinama i dovodi do istog rezultata, bilo da se radi o ljudima ili životinjama. Konzumiranje vitamina D u suvišku donosi različite posljedice povezane sa nenormalnim povišenjem kalcija u krvi. Povišena koncentracija kalcija u krvi uzorkovana je velikom resorpcijom kostiju kao i povećanjem crijevne apsorpcije kalcija.

Glavna patološka posljedica intoksikacije vitaminom D je prekomjerna kalcifikacija mekih tkiva. Patološke promjene u tim tkivima očituju se upalom, staničnom degeneracijom i kalcifikacijom. Difuzna kalcifikacija pogađa zglobove, sinovijalne membrane, bubrege, miokard, plućne alveole, paratiroidnu žlijezdu, gušteraču, limfne žlijezde, arterije, konjuktive te rožinu. Teži slučajevi dovode do povećanog rasta hrskavice. Nenormalna kalcifikacija dovodi smanjenja rasta bubrega ili njihova zatajenja. Šteta na bubrezima rezultat je taloženja kalcija u distalnim tubulima što uzrokuju upalu, a kasnije i začepljenje istih te hipertenziju i popratna patološka stanja. Koštani sustav, kako je i za očekivati, prolazi istovremenu demineralizaciju, koja uzrokuje slabljenje kostiju.

Znakova intoksikacije vitaminom D su anoreksija (gubitak apetita), prevelik gubitak tjelesne mase, povišenje koncentracije kalcija u krvi te smanjenje koncentracije fosfata u krvi. Krave kojima se peroralno daje vitamin D_2 u koncentraciji od 30 milijuna IJ kroz 11 dana razvijaju anoreksiju, depresiju, preuranjenu sistolu klijetki te bradikardiju. (Razzaque, 2010.)

Intoksikacija vitaminom D kod primata rezultira gubitkom težine, anoreksijom, povišenjem ureje u krvi, proljevom, anemijom te infekcijama gornjih dišnih puteva. U svinja, ti znakovi su anoreksija, ukočenost, hromost, savijanje leđa, poliurija i afonija. Kod pasa se razvija anoreksija, poliurija, krvavi proljev, polidipsija i kalcifikacija pluća (Norman i DeLuca, 1963.).

U peradi višak vitamina D uzrokuje povišenje koncentracije 1,25-$(OH)_2$ vitamina D sa hiperkalcemijom i mineralizacijom mekih tkiva. Problemi s nogama pojavljuju se u mladih ptica u razvoju zbog gubitka kalcija u kostima (Colston i sur., 1981.). Toksične razine vitamina D mogu se prenijeti na jaje, pa se isti problemi pojavljuju kod embrija (Littledike i Horst, 1982.).

Cade i Norman (1986.) proučavali su toksičnost vitamina D_2 i D_3 u konja. Znakovi toksičnosti uključivali su gubitak težine, hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju i kalcifikaciju kardiovaskularnoga sustava.

Različite posljedice i patogene lezije uslijed intoksikacije vitaminom D ovise o čimbenicima kao što su tip vitamina D (D_2 ili D_3), doziranje, funkcionalno stanje bubrega te sastav obroka. Istraživanja su pokazala da je vitamin D_3 10 do 20 puta toksičniji od vitamina D_2. Kada se jednake količine vitamina D_3 i D_2 zajedno dodaju u obrok, dominantni metabolit u krvotoku je 25-OH vitamin D_3 u odnosu na 25-OH vitamin D_2. U istraživanjima toksičnosti vitamina D, metabolit 25-OH vitamina D_2 utvrđen je u nižim koncentracijama u plazmi u odnosu na metabolit 25-OH vitamina D_3 (Cade i Norman, 1986.).

Toksičnost vitamina D povećava se pri velikim količinama kalcija i fosfora u obroku, a smanjuje se smanjenjem količine kalcija u obroku. Također, toksičnost se smanjuje ako se vitamin D uzima u pratnji vitamina A i injekcijama tiroksina (Braithwaithe i sur., 1972.).

Toksičnosti također ovisi o načinu uzimanja. Parenteralnim načinom uzimanja 15 milijuna IJ vitamina D_3 od jednom, uzrokuje intoksikaciju i uginuće u većine gravidnih mliječnih krava (Littledike i Horst, 1982.). S druge strane, oralno uzimanje 20 do 30 milijuna IJ vitamina D_2 dnevno kroz 7 dana rezultira slabom ili nikakvom intoksikacijom u gravidnih mliječnih krava (Mayer i sur., 1968.). Mikroorganizmi u buragu su sposobni metabolizirati vitamin D u neaktivni spoj, što djelomično objašnjava razliku između toksičnosti oralnog i paretneralnog vitamina D. Toksične doze vitamina D značajno variraju, pa su zabilježene varijacije u toleranciji među individualnim jedinkama. Neke vrste su manje osjetljive na toksičnost vitamina D zbog razlike u metabolizmu (Scott i sur., 1982.).

Iako se pretpostavlja da žive biljke ne sadrže vitamin D_2, poneke biljke sadrže spojeve koje imaju aktivnost jednaku vitaminu D (Goff i Horst, 1997.). Kod životinjskih vrsta koje žive na pašnjacima u nekim dijelovima svijeta dolazi do pojave kalcinoze odnosno stanja karakteriziranog skladištenjem kalcija u mekim tkivima (McDowell, 1977.; Holick, 1987.). Kada životinje na pašnjaku konzumiraju lišće grma *Solanum malacoxylon* pojavljuje se enzootska kalcinoza (Abrams, 1978.).

Biljka *Cestrium diurnum* (velika ukrasna biljka) uzrokuje kalcinozu u pašnjačkih životinja na Floridi, dok je trava *Trisetum flavescens* glavni uzročnik kalcinoze u alpskim regijama u Europi. *Solanum torvum* uzrokuje kalcinozu goveda na Novoj Gvineji (Horst i

sur., 1997.). Kalcinogeni čimbenik u *S. malacoxylon* i *C. diurnum* je u vodi topiv glikozid metabolita 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3. Probavni sustav životinja otpušta sterol koji povećava apsorpciju kalcija i fosfora iz hrane pa dolazi do kalcifikacije mekog tkiva. Vitamin D_3 pronađen je u *T. flavescens*, ali u takvim koncentracijama koje ne mogu biti kalcinogene.

Tijekom razvoja kalcinoze uzrokovane biljkama pojavi se destrukcija vezivnog tkiva koja prethodi mineralizaciji u kojoj se magnezij veže jednako koliko kalcij i fosfati. Klinički znakovi bolesti su ukočen i bolan hod sa progresivnim gubitkom težine. Ako se životinje u ranoj fazi maknu sa područja pogođenog kalcinozom, dolazi do brzog oporavka, no ako se pravovremeno ne maknu s takvog područja, može doći do uginuća. U težim slučajevima zglobovi gube gipkost, a životinja hoda savijenih leđa noseći svoju težinu na prednjim udovima.

Životinje kojima je dijagnosticirana kalcinoza mogu pokazivati znakove akutne srčane i plućne insuficijencije. Postmortalne pretrage pokazale su kalcifikacijske metastaze krvožilnoga sustava i mekih tkiva. Srce i aorta trpe najviše oštećenja, dok se kalcifikacija u plućima razvija nakon one u krvožilnom sustavu. U težim slučajevima, hrskavica je razorena te su zglobovi gotovo ogoljeni i bez hrskavice. Bubrezi također mogu pokazivati znakove kalcifikacije. Životinje koje pasu u području gdje se pojavljuje kalcinoza imaju visoku razinu anorganskog fosfora i kalcija u serumu. Svi klinički znakovi su isti kao oni koji se pojavljuju prilikom intoksikacije vitamina D (Mayer i sur., 1968.).

Osim iznimaka životinja na paši koje konzumiraju biljke koje sadrže 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3, intoksikacija vitaminom D nije moguća iz prirodnih izvora. Iako jetra i tjelesna ulja određenih riba predstavljaju dobar prirodan izvor vitamina D, koncentracije ipak nisu toliko velike da bi se izazvala intoksikacija. Međutim, opasnost od toksikoze vitaminom D postoji prilikom korištenja dodataka vitamina D u obroku. Prekomjerna izloženost zračenju UV zraka po cijelom tijelu neće rezultirati toksikozom. Intoksikacijom vitaminom D putem obroka koncentracije metabolita 25-OH vitamina D rastu do 400 ng/ml, dok pretjerano zračenje UV zrakama povećava koncentraciju istog metabolita tek do 40-80 ng/ml (Scott i sur., 1982.).

Za većinu vrsta sigurnosna doza vitamina D_3 za dugoročnu hranidbu (više od 60 dana) predstavlja 4-10 puta veću koncentraciju od normalnih hranidbenih potreba. Prilikom

kratkoročne hranidbe (manje od 60 dana) većina vrsta može podnijeti 100 puta veću količinu od potrebne.

Glodavci su osjetljivi na toksičnost vitamina D i njihova letalna doza kolekalciferola iznosi oko 43 mg/kg tjelesne mase za razliku od pasa čija je letalna doza između 88-200 mg/kg tjelesne mase (Kliewer i sur., 1992.). Kolekalciferol predstavlja efektan rodenticid sa niskom oralnom toksičnošću za vrste koji nisu glodavci.

U ranijim stadijima intoksikacije vitaminom D, učinci su uglavnom reverzibilni. Liječenje se sastoji od povlačenja vitamina D i smanjenja kalcija u obroku dok se koncentracija kalcija u serumu ne snizi. Međutim, taj postupak nije uspješan istog trenutka zbog dugog poluraspada vitamina D u plazmi (5-7 dana), 25-OH vitamina D (20-30 dana), za razliku od kratkog poluraspada metabolita 1α-OH vitamin D_3 (1-2 dana) i 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 (4-8 sati). Za pomoć pri intoksikaciji vitaminom D dobar se pokazao natrijev fitat koji reducira crijevnu apsorpciju kalcija u monogastričnih životinja. Takvo liječenje neće imati svoju svrhu u preživača zbog fitaza porijeklom od mikroorganizama koji se nalaze u buragu. Također, postoje i dokazi da je terapija kalcitoninom, glukagonom i glukokortikoidima dobra za snižavanje razine kalcija u serumu koji je nastao intoksikacijom vitaminom D.

12. ZAKLJUČAK

Vitamin D spada u skupinu liposolubilnih vitamina gdje spadaju i vitamini A, E i K. Nastaje djelovanjem ultraljubičastih zraka na prekursor vitamina D_3 (7-dehidrokolesterol) koji se normalno nalazi u stanicama kože (keratinociti) životinja. Dva su glavna izvora vitamina D, a to su: kolekalciferol (vitamin D_3) koji se pojavljuje u životinja, te ergokalciferol (vitamin D_2) koji se pojavljuje u biljaka. Vitamin D_2 životinje primaju u organizam putem hranidbe krmivima biljnog porijekla. Nakon djelovanja ultraljubičastih zraka na prekursore vitamina D_3 nastaju metaboliti vitamina D koji se u organizmu pretvaraju u aktivni oblik. Najvažniji metaboliti vitamina D su 25-OH vitamin D_3 (kalcidiol) i 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (kalcitriol); Vitamin D u prevelikim (hipervitaminoza D) kao ni u premalim (hipovitaminoza D) količinama nema povoljan utjecaj na metaboličke procese. Hipervitaminoza ovog vitamina je rijetka pojava, ali nije nemoguća i često se javlja prilikom prevelike konzumacije vitaminskih preparata koji sadrže vitamin D u značajnijim količinama. Funkcija vitamina D povezana je s apsorpcijom kalcija i fosfora, pa nedostatak vitamina D često dovodi do poremećaja lokomotornog sustava poput: rahitisa, osteomalacije, osteoporoze, te raznih drugih fizioloških poremećaja poput smanjenog apetita, probavnih smetnji, ukočenog hoda, razdražljivosti, slabosti, hromosti i sl. Hormonski oblik vitamina D odlazi u crijeva i kosti gdje mu je najvažnija funkcija reguliranje metabolizma kalcija i fosfora. Osim u crijevima i kostima, vitamina D ima posvuda u tijelu u nešto manjim količinama, pa su zbog toga i njegove uloge različite ovisno u kojem se dijelu tijela nalazi. Zahtjevi za vitaminom D razlikuju se ovisno o vrsti životinje. Izlaganje sunčevoj svjetlosti dovodi do stvaranja dostatne količine vitamina D u organizmu, a ukoliko životinje nemaju mogućnost izlaska na sunčevu svjetlost potrebno je voditi računa o adekvatnim i uravnoteženim obrocima koji sadržavaju dovoljnu količinu vitamina D. Mesojedi poput mačaka i pasa nemaju dovoljnu količinu prekursora u koži, pa je hipovitaminoza D veoma česta pojava u tih životinja. Najniže i najviše granice koncentracije vitamina D u hrani propisane su za svaku životinjsku vrstu odnosno proizvodnu kategoriju.

13. POPIS LITERATURE

1. Abrams, J.T. (1978.): Handbook Series in Nutrition and Food; Nutritional Disorders, 2: 179-191. CRC Press, Boca Raton, Florida.
2. Bikle, D.D., Blunt, J.W., Bordier, P. (1995.): Vitamin D and skin cancer. Journal of Nutrition, 125: 1709-1714.
3. Braithwaite, G.D., Glascock, R.F., Riazuddin, S.H. (1972.): Studies on the transfer of the calcium across the ovine placenta and incorporation into the foetal skeleton. British Journal of Nutrition, 27: 417-424.
4. Bronner, F., Stein, W.D. (1995.): Calcium homeostasis – and old problem revisited. Journal of Nutrition, 125: 1987-1995.
5. Cade, C., Norman, A.W. (1986): Endocrinology 119, 84-90. Boston, Massachusetts.
6. Collins, E.D., Norman, A.W. (1991.): Handbook of vitamins, 59-68. Marcel Dekker, New York.
7. Colston, K., Colston, M.J., Feldman, D. (1981.): Endocrinology 108, 1083-1086. Boston, Massachusetts.
8. Cunha, T.J. (1977.): Swine Feeding and Nutrition. Academic Press, New York.
9. DeLuca, H.F. (1990.): Proceedings 1990 of the National Feed Ingredients Association Nutrition Institute: Developments in Vitamin Nutrition and Health Applications. Kansas City, Missouri. National Feed Ingredients Assciation (NFIA), Des Moines, Iowa.
10. Elaroussi, M.A., Uhland-Smith, A., Hellwig, W., DeLuca, H.F. (1994.): The role of vitamin D in chorioallantoic membrane calcium transport. Biochim Biophys Acta 1192: 1-6.
11. Godfrey, D.R., Anderson, R.M., Barber, P.J., Hewison, M. (2005.): Vitamin D-dependent rickets type II in a cat. Journal of Small Animals Practice 46: 440-444. USA.
12. Goff, J.P., Horst, R.L., Littledike, E.T. (1984).: Effect of sow vitamin D status at parturition on the vitamin D status of neonatal piglets. Journal of Nutrition, 114: 163-169.
13. Goff, J.P., Horst, R.L. (1997.): Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. Journal of Diary Science, 80: 1260-1268.
14. Hannah, S.S., Norman, A.W. (1994.): 1 alpha, 25(OH)2 vitamin D3- regulated expression of the eukayotic genome. Nutritional Reviews Journal, 52: 376-382.

15. Holick, M.F. (1987.): Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. Federation of American societies for Experimental Biology, 46: 1876-1882.
16. Horst, R.L., DeLuca, H.F., Jorgensen, N.A. (1978.): Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in paretic dairy cows. American Journal of Physiology, 235: 634-637.
17. Horst, R.L., Goff, J.P., Reinhardt, T.A., Buxton, D.R. (1997.): Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. Journal of Dairy Science, 80: 1269-1280.
18. How, K.L., Hazewinkel, H.A.W., Mol, J.A. (1995.): Photosynthesis of vitamin D in the skin of dogs, cats and rats. Proceedings Voorjaarsdagen Congress, Amsterdam, 17: 29.
19. Kliewer, S.A., Umesono, K., Mangelsdorf, D.J., Evans, R.M. (1992.): Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retionic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. Nature, 355: 446-449.
20. Lemire, J.M. (1992.): Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Journal of Cell Biochemistry, 49: 26-31.
21. Littledike, E.T., Horst, R.L. (1982.): Vitamin D3 toxicity in dairy cows. Journal of Diary Science, 65: 749-759.
22. Machlin, L.J., Sauberlich, H.E. (1994.): New views on the function and health effects of vitamins. Nutririon, 10: 25.
23. Mayer, G.P., Ramberg, C.F., Kronfeld, D.S. (1968.): Parathyroid influences upon phosphorus balnce and homeostasis in cows. Journal of Nutrition, 95: 202-206.
24. Maynard, L.A., Loosli, J.K., Hintz, H.F., Warner, R.G. (1979.): Animal nutrition, 7. izdanje. McGraw-Hill, New York.
25. McDowell, L.R. (1997.): Minerals for Grazing Ruminants in Tropical Regions. University of Florida, Gainsville.
26. Norman, A.W., DeLuca, H.F. (1963.): The preparation of H3- vitamins, D2 and D3- Their localization in the rat. Biochemistry, 2: 1160-1168.
27. Norman, A.W. (1995.): Pleiotropic Actions of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3: an overview. Journal of Nutrition, 125: 1687-1689.
28. NRC (1978.-1998.): Nutrient Requirements of Domestic Animals. National Academy of Sciences-National Research Council, Washington, D.C.

29. Pierens, S.L., Fraser, D.R. (2014.): The origin and metabolism of vitamin D in rainbow trout. Journal of Steroid biochemical molecular biology 145: 58-64; Australia.
30. Quaterman, J., Dalgarno, A.C., Adam, A., Fell, B.F., Boyne, R. (1964.): The distribution of vitamin D between the blood and liver in the pig, and observations on the pathology of vitamin D toxicity. British Journal of Nutrition, 18: 65-77.
31. Razzaque, M.S. (2010.): The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. Department of oral medicine, Harvard School of Dental Medicine, Boston. Kidney International 79 (7), 708-714.
32. Rosenberg, S., Wehr, U., Bachmann, H. (2007.): Effect of vitamin D-containing plant extracts on osteoporotic bone. Journal of Steroid biochemistry and molecular biology 103: 596-600, Germany.
33. Saun, R.J. (2004.): Vitamin D-responsive rickets in neonathal lambs. Canadian Veterinary Journal 45: 841-844; Oregon, USA.
34. Scott, D., McLean, A.F. (1981.): Control of mineral absorption in ruminants. Proceeding of Nutritional Societies, 40: 257-266.
35. Scott, M.L., Neshim, M.C., Young, R.J. (1982.): Nutrition of the Chicken. Scott, Ithaca, New York.
36. Steven, J.P., Steven, C.H., Rovira, A., Morrison, R.B. (2012.): Effect of oral vitamin D_3 supplementation on growth and serum 25-hydroxy vitamin D levels of pigs up to 7 weeks of age. Journal of Swine Health Production 21: 94-98, Kansas, USA.
37. Tatara, M.R., Krupski, W., Jankowski, M., Zduńczyk, J., Jankovski, J., Studziński, T. (2011.): Effects of dietary calcium content and vitamin D source on skeletal properties in growing turkeys. Department of Animal Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Lublin, Poland. British Poultry Science 52 (6), 718-729.
38. Tucker, G., Gagnon, R.E., Hassler, M.R. (1973.): Vitamin D3-25-hydroxylase: tissue occurrence and apparent lack of regulation. Archives of Biochemistry and Biophysics, 155: 47-57.
39. Xue, Y., Fleet, J.C. (2009.): Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. Gastroenterology 136; 1317-1327. Department of Foods and Nutrition, Purdue University, Indiana.

14. SAŽETAK

Vitamin D se pojavljuje u dva oblika. Vitamin D_2 ili ergokalciferol nalazimo u biljkama, dok vitamin D_3 ili kolekalciferol nalazimo u životinjskom organizmu. Životinje su sposobne sintetizirati vitamin D_3 pomoću sunčevih ultraljubičastih zraka. Tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, visokoenergetski ultraljubičastifotoni prodiru kroz epidermis i fotoliziraju provitamin 7-dehidrokolesterol nakon čega nastaje predvitamin D_3. 7-dehidrokolesterol je derivat kolesterola i prirodno se nalazi u kožnim stanicama (keratinociti) životinja i ljudi. Nastali predvitamin D_3 prolazi kroz termički induciranu izomerizaciju i na taj način prelazi u biološki aktivan oblik vitamina D_3. Aktivni oblik vitamina D_3 ulazi u krvotok i odlazi u jetru gdje hidroksilacijom nastaje 25-OH vitamin D, te kao takvoga ga globularni prijenosnici vitamina D prenose u bubrege gdje pomoću multifunkcionalne monooksigenaze nastaje 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (kalcitriol) ili hormonski oblik vitamina D_3. Hormonski oblik vitamina D odlazi u crijeva i kosti gdje mu je najvažnija funkcija reguliranje metabolizma kalcija i fosfora. Vitamin D se također može primiti i pomoću hranidbe (ergokalciferol). Od biljnih krmiva, ergokalciferolom su bogata voluminozna krmiva poput sijena lucerne, crvene djeteline, silaže lucerne i ječma i sl., a od životinjskih krmiva (kolekalciferol) različita ulja tune, bakalara, sabljarke, itd. Višak vitamina D u organizmu domaćih životinja je rijetka pojava zbog dobre regulacije. Nedostatak vitamina D dovodi do rahitisa, zaostajanja u rastu, učestalih prijeloma, te erozija raznih zglobova.

Ključne riječi: vitamin D, metabolizam, apsorpcija, izvori, nedostatak

15. SUMMARY

There are two forms of vitamin D. Vitamin D_2 or ergocalciferol can be found in plants while vitamin D_3 or colecalciferol have presence in animal organism. Animals are able to synthesize vitamin D_3 by ultraviolet sunlight. During exposure to sunlight, high-energy ultraviolet photons penetrate trough epidermis and photolyse provitamin 7-dehydrocholesterol and the previtamin D_3 is created. 7-dehydrocholesterol is a cholesterol derivative and normally can be found in animal and human skin cells (keratinocytes). Created previtamin D_3 undergoes termally induced isomerization and thus become biologically active form of vitamin D_3. That active form enters the blood stream to the liver where runs trough hydroxylation and 25-OH vitamin D occurs. 25-OH vitamin D travel to kidney via globular carriers where 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (calcitriol) or hormonal form of vitamin D_3 occurs using multifunctional monooxygenase. After that hormonal form of vitamin D travel to digestive tract and bones where its lead role is regulation metabolism of calcium and phosphorus. Also, vitamin D can be taken by feed (ergocalciferol). Among plant fodder, high concetration of ergocalciferol can be found in voluminous fodders like alfalfa hay, red clover, alfalfa silage and barley, etc. In animal feedstuff (colecalciferol) various fish oils like tuna oil, cod, swordfish, etc. Excess of vitamin D in animal organism is rare because of good regulation. Defiance of vitamin D leads to rickets, growth retardation, frequent fractures and joint erosions.

Key words: vitamin D metabolism, absorption, source, deficiency

16. POPIS SLIKA

Slika 1. Pretvorba 7-dehidroksikolesterola u vitamin D_3 9

Slika 2. Pretvorba kalcidiola u kalcitriol 9

17. POPIS TABLICA

Tablica 1: Potrebe za vitaminom D u različitih vrsta domaćih životinja.....21
Tablica 2: Sadržaj vitamina D_2 u krmivima biljnog porijekla.....24
Tablica 3: Sadržaj vitamina D_3 u krmivima životinjskog porijekla.....24

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Poljoprivredni fakultet u Osijeku

Završni rad

METABOLIZAM VITAMINA D U DOMAĆIH ŽIVOTINJA

METABOLISM OF VITAMIN D IN DOMESTIC ANIMALS

Dino Lončar

Sažetak: Vitamin D se pojavljuje u dva oblika. Vitamin D_2 ili ergokalciferol nalazimo u biljkama, dok vitamin D_3 ili kolekalciferol nalazimo u životinjskom organizmu. Životinje su sposobne sintetizirati vitamin D_3 pomoću sunčevih ultraljubičastih zraka. Tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, visokoenergetski ultraljubičastifotoni prodiru kroz epidermis i fotoliziraju provitamin 7-dehidrokolesterol nakon čega nastaje predvitamin D_3. 7-dehidrokolesterol je derivat kolesterola i prirodno se nalazi u koži životinja i ljudi. Nastali predvitamin D_3 prolazi kroz termički induciranu izomerizaciju i na taj način prelazi u biološki aktivan oblik vitamina D_3. Aktivni oblik vitamina D_3 ulazi u krvotok i odlazi u jetru gdje hidroksilacijom nastaje 25-OH vitamin D, te kao takvoga ga globularni prijenosnici vitamina D prenose u bubrege gdje pomoću multifunkcionalne monooksigenaze nastaje 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (kalcitriol) ili hormonski oblik vitamina D_3. Hormonski oblik vitamina D odlazi u crijeva i kosti gdje mu je najvažnija funkcija reguliranje metabolizma kalcija i fosfora. Vitamin D se također može primiti i pomoću hranidbe (ergokalciferol). Od biljnih krmiva, ergokalciferolom su bogata voluminozna krmiva poput sijena lucerne, crvene djeteline, silaže lucerne i ječma i sl., a od životinjskih krmiva (kolekalciferol) različita ulja tune, bakalara, sabljarke, itd. Višak vitamina D u organizmu domaćih životinja je rijetka pojava zbog dobre regulacije. Nedostatak vitamina D dovodi do rahitisa, zaostajanja u rastu, učestalih prijeloma, te erozija raznih zglobova.

Ključne riječi: vitamin D, metabolizam, apsorpcija, izvori, nedostatak

Summary: There are two forms of vitamin D. Vitamin D_2 or ergocalciferol can be found in plants while vitamin D_3 or colecalciferol have presence in animal organism. Animals are able to synthesize vitamin D_3 by ultraviolet sunlight. During exposure to sunlight, high-energy ultraviolet photons penetrate trough epidermis and photolyse provitamin 7-dehydrocholesterol and the previtamin D_3 is created. 7-dehydrocholesterol is a cholesterol derivative and normally can be found in animal and human skin. Created previtamin D_3 undergoes termally induced isomerization and thus become biologically active form of vitamin D_3. That active form enters the blood stream to the liver where runs trough hydroxylation and 25-OH vitamin D occurs. 25-OH vitamin D travel to kidney via globular carriers where 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 (calcitriol) or hormonal form of vitamin D_3 occurs using multifunctional monooxygenase. After that hormonal form of vitamin D travel to digestive tract and bones where its lead role is regulation metabolism of calcium and phosphorus. Also, vitamin D can be taken by feed (ergocalciferol). Among plant fodder, high concetration of ergocalciferol can be found in voluminous fodders like alfalfa hay, red clover, alfalfa silage and barley, etc. In animal feedstuff (colecalciferol) various fish oils like tuna oil, cod, swordfish, etc. Excess of vitamin D in animal organism is rare because of good regulation. Defiance of vitamin D leads to rickets, growth retardation, frequent fractures and joint erosions.

Key words: vitamin D metabolism, absorption, source, deficiency

Datum obrane: