Vitamin D

Tomić, Ida

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:113437

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

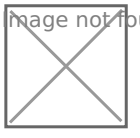


Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository







SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova “

Ida Tomić

Vitamin D

Završni rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Preddiplomski sveučilišni studij

“Biotehnologija i istraživanje lijekova “

Ida Tomić

Vitamin D

Završni rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: *izv. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj*

Diplomski rad obranjen je dana_____

pred povjerenstvom:

1._____

2._____

3._____

Rad ima 52 stranice, 13 slika, 4 tablice, 6 grafova i 47 literaturnih navoda

Sažetak

Vitamin D grupni je naziv za skupinu vitamina topivih u mastima. Smatra se jednim od najstarijih prohormona na Zemlji. Najpoznatije vrste vitamina D su vitamin D_2 (ergokalciferol) i vitamin D_3 (kolekalciferol). Izvori vitamina D_2 su biljnog porijekla dok su izvori vitamina D_3 životinjskog porijekla. Aktivni oblik vitamina D je kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol). Glavni izvor vitamina D je sunce, točnije UVB zračenje. Pritom treba naglasiti da sunčanje u svrhe sinteze vitamina D treba prakticirati bez korištenja zaštitnog faktora, a opet paziti i na to da ne bismo pocrvenili. U optimalnim uvjetima naša koža može sintetizirati od 10 000- 20 000 IU (od engl. international units, internacionalnih jedinica) vitamina D u 30 minuta, nakon čega sinteza vitamina D prestaje. Osim što igra vrlo važnu ulogu u očuvanju zdravlja kostiju i imunosnog sustava, sve više se ističe njegova korist u brojnim bolestima, a vrlo važnu ulogu ima i tijekom trudnoće i za majku i za fetus te kasnije za novorođenče. Jako puno ljudi diljem svijeta ima hipovitaminozu vitamina D, koja se dijagnosticira mjerenjem koncentracije 25-hidroksivitamina D, 25(OH)D u krvi, točnije u serumu. Radi nedostatka vitamina D u organizmu može doći do raznih komplikacija i oboljenja. S druge strane, prevelike doze vitamina D u organizmu uzrokuju hipervitaminozu pa radi toga treba paziti da se preporučena doza ne prekorači jer u suprotnom može uzrokovati neželjene nuspojave i toksičnost. Kako bi se izbjegao neželjeni utjecaj, vitamin D treba uvijek uzimati pod liječničkim nadzorom.

Ključne riječi: vitamin D, kalcitriol, 25(OH)D, UVB zračenje, hipovitaminoza vitamina D

Summary

Vitamin D is a group name for a group of vitamins which are soluble in fats. It is considered one of the oldest prohormones on earth. The most common types of vitamin D are vitamin D_2 (ergocalciferol) and vitamin D_3 (cholecalciferol). Sources of vitamin D_2 are of plant origin, whereas vitamin D_3 sources are of animal origin. The active form of vitamin D is calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol, $1,25(OH)_2D$). The main source of vitamin D is the sun, more precisely its UVB radiation. It needs to be clear that sunbathing in the means to synthesize vitamin D needs to be done without sunscreen, but avoiding sunburn. In optimal conditions our skin can synthesize from 10 000 – 20 000 IU (international units) of vitamin D in 30 minutes, after that the synthesis of vitamin D naturally stops. In addition to playing a very important role in maintaining bone and immune system health, its benefits in many diseases are increasingly emphasized and it plays a very important role during pregnancy for both mother and fetus and also later for the newborn. A lot of people around the world have vitamin D hypovitaminosis which is diagnosed by measuring the concentration of 25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D in the blood, more precisely in the serum. Due to the lack of vitamin D in the body, various complications and diseases can occur. On the other hand, overdoses of vitamin D in the body cause hypervitaminosis, so care should be taken not to exceed the recommended dose because otherwise it can cause unwanted side effects and toxicity. To avoid side effects, vitamin D should always be taken under medical supervision.

Key words: vitamin D, calcitriol, 25(OH)D, UVB radiation, hypovitaminosis of vitamin D

Sadržaj

1. Uvod……..... 1

2. Svrha rada……..... 3

3. Općenito o vitaminu D……...…. 3

3.1 Otkriće vitamina D……..... 3

3.2 Skeletni učincivitamina D i mineralizacija kostiju …….... 6

3.3 Namirnice bogate vitaminom D……... ……. 8

3.4 Vitamin D i sunčanje…….……. 9

3.5 Doze potrebne za nadoknadu nedostatka vitamina D ……. 11

3.6 Moguća toksičnost vitaminom D……. 12

3.7 Usporedba učinka vitamina D_3 i vitamina D_2……. 13

4. Sinteza i metabolizam vitamina D ……..... 15

4.1 Autokrini metabolizam vitamina D ……. 19

5. Vitamin D, trudnoća i bebe ……... 20

5.1 Metabolizam vitamina D tijekom trudnoće i laktacije..... 21

5.2 Vitamin D i epigenetika…….……..... 23

6. Pandemija hipovitaminoze vitamina D ……..... 26

6.1 Što se smatra nedostatkom vitamina D?……... 26

6.2 Skupine koje su u povećanom riziku od nedostatka vitamina D……. 30

6.3 Obogaćivanje hrane vitaminom D kao način povećanja njegove razine u krvi……... 35

7. Izdvojene bolesti povezane s nedostatkom vitamina D i njegov utjecaj na imunosni sustav……..... 36

7.1 Vitamin D i imunosni sustav…….……... 37

7.2 Osteoporoza i padovi……... 37

7.3 Karcinom…… 38

7.4 Dijabetes……. 39

7.5 Multipla skleroza i autoimune bolesti……..... 39

7.6 Gastrointestinalne bolesti…… 40

7.7 Respiratorne infekcije……. 41

7.8 COVID-19 bolest…… 42

8. Diskusija……... 44

9. Zaključak……..... 44

10. Literatura…… 46

11. Životopis……. 50

1. Uvod

Vitamin D je grupni naziv za vitamine koji su topivi u mastima (D predstavlja ili vitamin D_2 i vitamin D_3 ili samo jedan od dva vitamina). Smatra se i hormonom čija se molekula često povezuje sa homeostazom organizma čovjeka. To je jedini vitamin kojeg naše tijelo pretvara u hormon kalcitriol, aktivni hormonski oblik vitamina D. Vitamin D naziva se i "sunčani vitamin". Razlikuje se od ostalih vitamina po tome što se osim prehranom i dodacima prehrani, u organizmu može sam sintetizirati preko kože iz 7-dehidrokolesterola, putem sunčevog ultraljubičastog B zračenja (od engl. ultraviolet-B radiation, UVB). UVB zračenje ima raspon od 280-315 nm. Upravo je proizvodnja preko kože glavni izvor vitamina D, a putem prehrane se taj vitamin unosi između ostalog mliječnim proizvodima, ribom i uljem jetre ribe. Vitamin D može se u organizam unositi i kao dodatak prehrani. Postoje dvije najvažnije podjele vitamina D, a to su vitamin D_3 (kolekalciferol), koji se stvara u organizmu životinja i vitamin D_2 (ergokalciferol), koji se nalazi u biljkama. Smatra se da je vitamin D_3 učinkovitiji od vitamina D_2 *(1), (2)*. Otkriće da većina tkiva i stanica u našem tijelu imaju receptor vitamina D (od engl. Vitamin D receptor, VDR) i da nekoliko njih pomoću enzima prevode primarni oblik vitamina D, poznatiji pod nazivom 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) u aktivni oblik 1, 25-dihidroksivitamin D ($1,25(OH)_2D$), kalcitriol pružio je nove uvide u funkcije ovog vitamina.

Pronađena je poveznica između nedostatka vitamina D i puno akutnih i kroničnih bolesti, uključujući uobičajene vrste tumora, autoimune bolesti, infektivne bolesti, kardiovaskularne bolesti, multiplu sklerozu, dijabetes i neurološke poremećaje *(3)*. Poznato je da vitamin D potiče urođeni imunitet i modulira stečeni imunitet *(4)*. Također, igra imunološku regulatornu ulogu u suzbijanju adaptivnih imunoloških odgovora u respiratornim epitelnim stanicama tijekom virusnih infekcija *(5)*. Ne treba izostaviti ni činjenicu da postoje dokazi da uzimanje vitamina D štiti od akutnih respiratornih infekcija (od engl. acute respiratory infections, ARI). Bolest COVID-19 uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom coronavirus 2 (od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) je upravo vrsta ARI. Stoga nije neuobičajeno da se pojavilo pitanje postoji li poveznica između nedostatka vitamina D i težih oblika bolesti COVID-19. Iako još uvijek nema podataka koji potvrđuju da dodatak prehrani vitamina D smanjuje učestalost infekcije, nakupljaju se dokazi iz novijih studija koje su u tijeku, da se većina smrtnih slučajeva zbog infekcija virusom SARS-CoV-2 statistički može pripisati nedostatku vitamina D *(6), (7)*.

Osim što pomaže u spriječavanju brojnih bolesti, ovaj vitamin ima i brojne funkcije u organizmu. Bitan je za održavanje mišićno-koštanog sustava, održavanje metabolizma kostiju, održavanje normalne razine kalcija i fosfata kao i apsorpciju kalcija iz crijeva što je izrazito bitno u djetinstvu radi izgradnje kostiju i čvrstoće zubiju *(1)*. Procjenjuje se i da postoji mnoštvo gena koji su regulirani vitaminom D i kontroliraju druge gene u genomu *(8)*.

Problem današnjice je što je upravo nedostatak vitamina D vrlo čest u djece i odraslih. Česta bolest koja se javlja kod djece u razvoju, a tiče se nedostatka vitamina D je rahitis. Kako bi se rahitis spriječio, provodi se rutinska nadopuna vitamina D_3 tokom cijele dojenačke dobi djeteta sve do navršene prve godine. Više od milijarde ljudi u svijetu ima nedovoljnu koncentraciju vitamina D i zato se govori o pandemiji hipovitaminoze vitamina D, koja je itekako postala javnozdravstveni globalni problem pa se stoga posljedice nedostatka vitamina D ne bi trebale podcjenjivati. Osim što se uz nedostatak vitamina D vežu i lošije prognoze već spomenutih bolesti, manjak vitamina D može uzrokovati poremećaj rasta, skeletne deformacije, slabljenje i gubitak čvrstoće kostiju kao i gubitak koštane mase što može dovesti do prijeloma kostiju. Ako se nedostatak vitamina D javi u djetinstvu, može doći do pojave rahitisa, a u odraslih osoba do osteomelacije, poremećaja metabolizma kostiju kojeg karakterizira slabljenje kostiju uzrokovano gubitkom mineralnog sadržaja uz smanjenje koštane mase i osteoporoze, u kojoj dolazi do još većeg gubitka mineralnog tkiva *(1)*.

U većem riziku od nedostatka vitamina D su određene etničke skupine ljudi poput Afroamerikanaca, Latinoamerikanaca i drugih, koji imaju pojačanu pigmentaciju melanina. Melanin je polimer koji sadrži indol i proizvodi se u melanocitama koje daju koži i kosi pigmentaciju. Specifičan je po tome što smanjuje prodiranje UVB zraka, što rezultira smanjenom proizvodnjom vitamina D u koži. Ekspresija melanina povećana je u etničkim skupinama ljudi koji imaju tamnu kožu, što je stoga povezano s razlikama u sintezi vitamina D na razini cijele populacije unatoč izloženosti UVB zračenju. S druge strane, svjetlopute osobe imaju manje melanina zbog čega su u manjem deficitu vitamina D. Nedostatak vitamina D također može dodatno proizaći iz razloga kao što su vrijeme izlaganja suncu i omjer površine kože koji je izložen suncu (ovisno o odjeći). Također, tijekom zimskih mjeseci, vrijeme izlaganja suncu i sunčevo zračenje su puno manji nego tijekom ljetnih mjeseci. Dakle, osobe koje su rijetko ili nedovoljno izložene direktnoj sunčevoj svjetlosti imaju manjak vitamina D kao i trudnice, stariji ljudi i pretile osobe *(9), (10)*. Dnevna nadoknada umjerenih doza vitamina D_3 sigurna, osim u određenim rijetkim situacijama preosjetljivosti na vitamin D.

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je: 1. istaknuti zašto je vitamin D važan za održavanje zdravlja organizma, 2. istaknuti što je općenito poznato o vitamin D, 3. objasniti sintezu i metabolizam vitamina D (mehanizam pretvorbe u organizmu iz primarnog oblika vitamina D, (25(OH)D) u aktivni oblik ($1,25(OH)_2D$) i biokemijske mehanizme djelovanja vitamina D), 4. objasniti na koji način vitamin D djeluje na trudnoću, bebe i epigenetiku, 5. objasniti zašto je nedostatak vitamina D veliki problem (ukazati na to koje osobe su u povećanom riziku od nedostatka vitamina D, s čime se sve njegov nedostatak može povezati te istaknuti mogućnost njegove nadopune ukoliko postoji manjak), 6. izdvojiti bolesti koje su povezane s nedostatkom vitamina D.

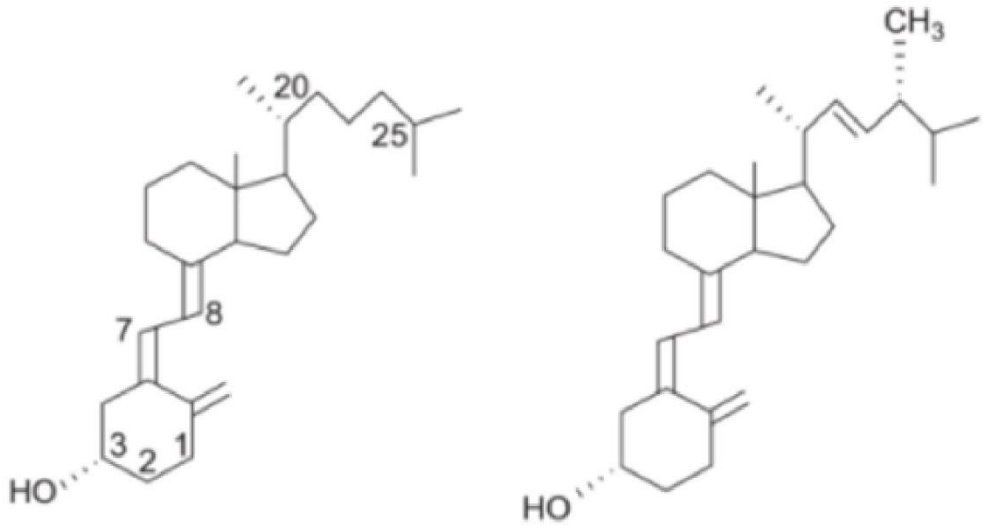
3. Općenito o vitamin D

3.1 Otkriće vitamina D

U 19. stoljeću prehrana i znanje o esencijalnim tvarima u namirnicama se znatno razlikovalo od onoga što poznajemo danas. Tadašnja prehrana većinom je sadržavala proteine, ugljikohidrate i masnoću dok su minerali bili u tragovima, a o vitaminima se nije znalo još puno. Krajem 19. stoljeća, na području Engleske bez puno sunca, rahitis se dosta proširio. Otkrićem vitamina, počela su se provoditi istraživanja da bi pojava rahitisa mogla biti uzrokovana nepravilnom prehranom. McCollum i Mellanby su koristili ulje jetre bakalara da bi izliječili ili spriječili bolest. McCollumn je zaključio da je dotad nepoznati vitamin D, koji se nalazi u ulju jetre bakalara, razlog izliječenja rahitisa. Tada je vitamin D postao poznat kao esencijalni nutrijent. Chick i suradnici su otkrili da je izlaganje suncu povezano sa ozdravljenjem djece od rahitisa, a Steenbock i Hart su 1916. otkrili važnost sunca u obnavljanju ravnoteže kalcija u koza. Ozračivanjem životinja i hrane, Steenbock i suradnici su otkrili da se može aktivirati vitamin D, a time i izliječiti rahitis. Kasnije su u drugim istraživanjima njihove teze potvrđene te je dokazano da se UV zračenjem može aktivirati dotad neaktivna tvar vitamina D.

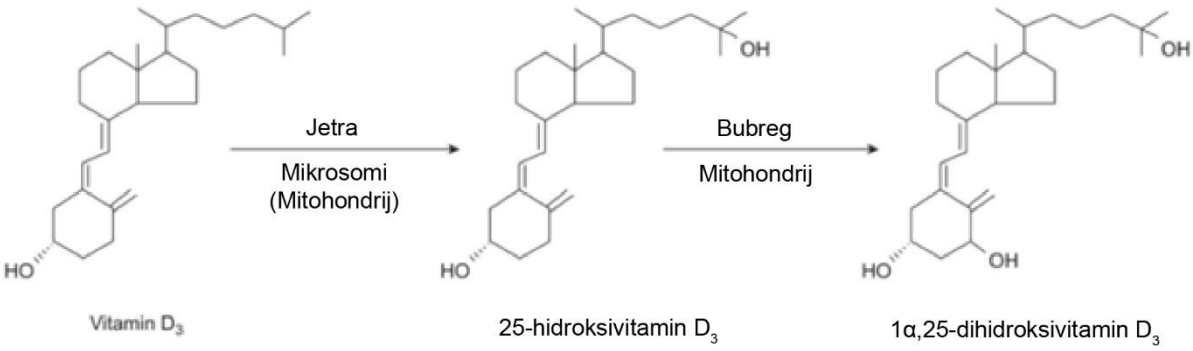
Pomoću ozračivanja mješavina biljnih sterola, Windaus i suradnici su izolirali tvar koja je aktivno liječila rahitis. Tu su tvar nazvali vitamin D_1, ali struktura nije utvrđena i kasnije je otkriveno da je isti mješavina komponenata, a ne vrsta vitamina sama po sebi. Britanska grupa

koju je predvodio Askew je izolirala i utvrdila strukturu prvog vitamina D, vitamina D_2 na sličan način, ozračenjem biljnih sterola. Windaus i Bock su izolirali prekursor vitamina D_3, 7-dehidrokolesterol iz kože. Dalje se 7-dehidrokolesterol sintetizirao i pretvorio u vitamin D_3 Time su strukture oblika vitamina D postale poznate (Slika 1). Izoliravši 7-dehidrokolesterol iz kože, Windaus i Bock dokazali su da se oblik D_3 vitamina D proizvodi u koži što je kasnije i utvrdio Esvelt. Kodicek je nakon dugogodišnjeg istraživanja zaključio da je vitamin D aktivan bez metaboličkih modifikacija i da su metaboliti vitamina D biološki inaktivni. 1967. otkriveno je da je vitamin D_3 sam po sebi aktivni oblik vitamina D i dokazana je pretvorba vitamina D u aktivne oblike. 1968. izoliran je prvi aktivni metabolit vitamina D i nazvan je 25-hidroksivitamin D_3 (engl. 25-hydroxyvitamin D_3 ($25(OH)D_3$). Nakon tog otkrića, pronađeni su polarni metaboliti vitamina D, a Kodicek i suradnici su otkrili da je glavno mjesto sinteze aktivnog oblika vitamina D bubreg. Uspjeli su sintetizirati 1α, $25(OH)_2D_3$ (Slika 2), a sinteza 1α-hidroksivitamina D_2 je uspjela tek kasnije. Nakon identifikacije $1,25(OH)_2D_3$ kao aktivnog oblika vitamina D, idući korak je bio saznanje da paratiroidni hormon aktivira 1α-hidroksilazu $25(OH)D_3$ u bubregu. Osnovni endokrini sustav vitamina D bio je istraživan u 1970-im godinama što je dovelo do otkrića VDR preko kojeg sudjeluje u regulaciji ekspresije gena *(11)*.



Kolekalciferol Ergokalciferol

Slika 1 *Strukture najpoznatijih oblika vitamina D. Lijevo na slici je prikazan vitamin D_3 (kolekalciferol), a desno vitamin D_2 (ergokalciferol). Slika je prilagođena prema „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*

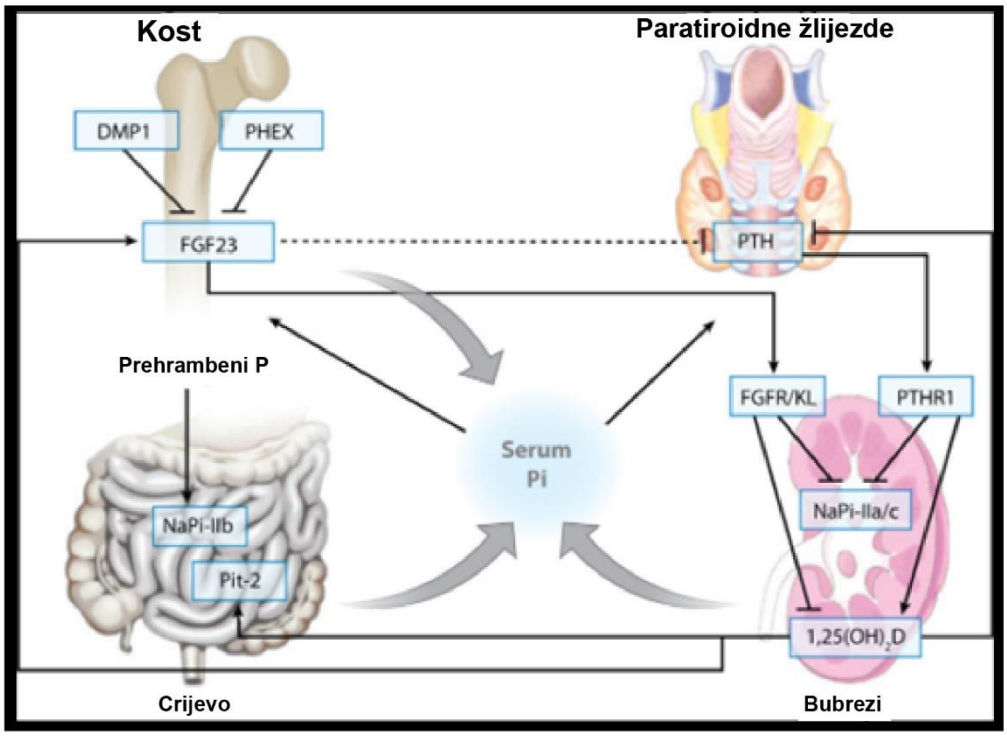


Aktivacija molekule vitamina D_3

Slika 2 *Aktivacija molekule vitamina D_3. Slika je prilagođena prema „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*

3.2 Skeletni učinci vitamina D i mineralizacija kostiju

$1,25(OH)_2D$ regulira homeostazu kalcija i fosfata djeujući na tanko crijevo, bubrege i kosti. Na pasivan način potiče mineralizaciju kostiju potičući apsorpciju crijevnog kalcija i fosfata te reapsorpciju bubrežnog tubularnog kalcija koji pomažu u održavanju dovoljnog proizvoda kalcijevog fosfata koji kristalizira u matrici kolagena. $1,25(OH)_2D$ također ima izravne učinke na kost, uključujući izazivanje ekspresije osteokalcina, koji je glavni ne-kolagenski protein u kosturu i stimulira resorpciju kostiju ovisnu o receptoru aktivatoru jezgrenog kappa-B faktora (engl. Receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK)). $1,25(OH)_2D$ tvori endokrini sustav zajedno sa paratiroidnim hormonom (od engl. Parathyroid hormone, PTH) i faktorom rasta fibroblasta (engl. Fibroblast growth factor 23, FGF23) i regulira homeostazu kalcija i fosfata. $1,25(OH)_2D$ izravno inhibira proizvodnju PTH, što dovodi do smanjenja resorpcije kostiju i povećanog izlučivanja kalcija putem mokraće te potiče proizvodnju FGF23 od strane osteocita, što dovodi do povećanog izlučivanja fosfata putem mokraće (Slika 3) *(13)*.



Slika 3 *Regulacija homeostaze fosfata. Fosfat se apsorbira iz hrane u crijevu, pohranjuje se u kostima i izlučuje se putem bubrega. 1,25(OH)$_2$D stimulira apsorpciju fosfata iz hrane. FGF23 povećava klirens bubrežnog fosfora, suprimira sintezu 1,25(OH)$_2$D i može smanjiti PTH (označen isprekidanom linijom). PTH povećava klirens bubrežnog fosfora i stimulira sintezu 1,25(OH)$_2$D. Slika je prilagođena prema „Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23 "(13).*

Bez vitamina D, apsorbira se samo od 10 - 15% kalcija iz prehrane i oko 60% fosfora. Interakcija s VDR povećava učinkovitost apsorpcije kalcija u crijevima do 40% i apsorpciju fosfora do 80%. Bez odgovarajućih razina kalcija i fosfora, smanjena je mineralizacija kolagena što može dovesti do rahitisa u djece i do osteomelacije u odraslih *(9)*.

Dugo godina se tvrdilo da vitamin D ima direktnu ulogu u mineralizaciji kostiju. Međutim, prema Howlandovom i Kramerovom istraživanju, što je kasnije utvrđeno i drugim istraživanjima, dokazano je da vitamin D nema značajnu ulogu u procesu mineralizacije kostiju, ali da se nedovoljna mineralizacija kostiju javlja zbog neadekvatnih razina kalcija i fosfora u plazmi. Bauer je među prvima otkrio da je jedna od glavnih uloga vitamina D ta da potiče mobilizaciju kalcija iz kostiju po potrebi. Ta funkcija je esencijalna za opskrbu kalcijem zbog

potrebe raznih mekih tkiva kao što je mišićno. Poznato je i da vitamin D ima važnu ulogu u resorpciji kostiju uz pomoć osteoklasta. Resorpcija kostiju je prvi i najbitniji proces u remodeliranju kostiju *(11)*.

3.3 Namirnice bogate vitaminom D

Vitamin D u tijelo možemo unijeti na nekoliko načina, sunčanjem, prehranom i dodacima prehrane tj. nadopunom prehrane. U tablici 1 su navedene namirnice koje se smatraju glavnim izvorom vitamina D u prirodi.

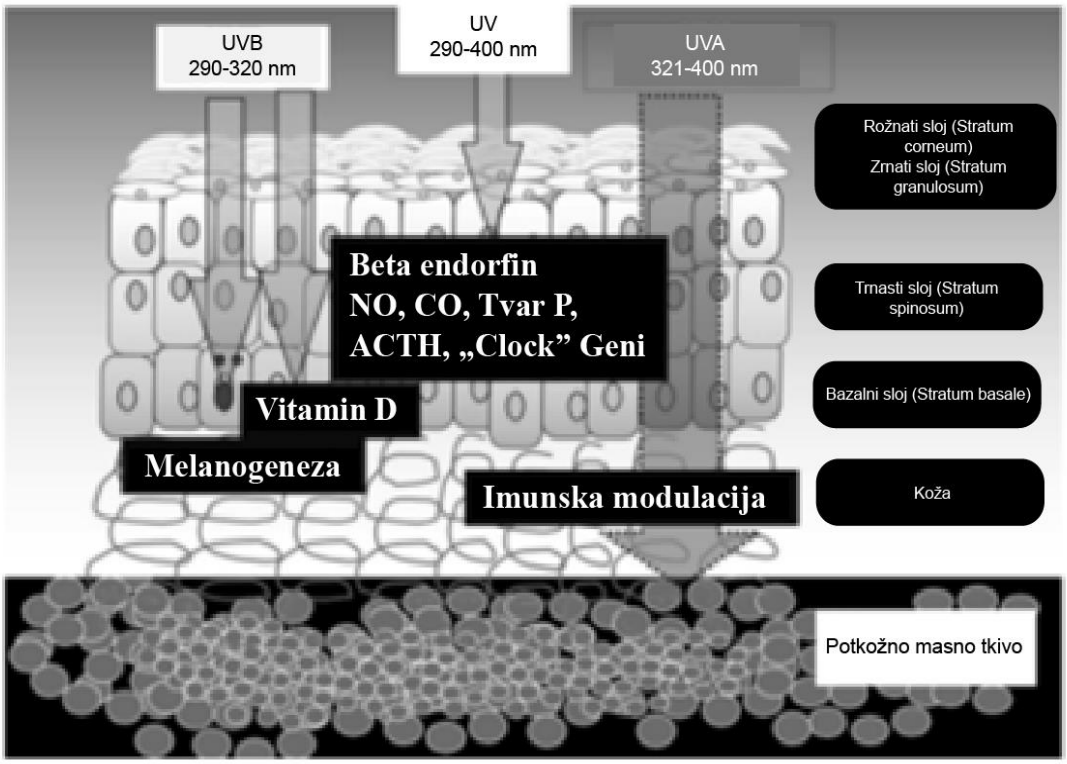
Sadržaj vitamina D u 100 g (10dkg) pojedine namirnice
izražen u mikrogramima (mcg) i internacionalnim jedinicama (IU)

Ulje jetre bakalara	250 mcg/ 10 000 IU
Dimljena jegulja	90 mcg/ 3600 IU
Jegulja i šaran	25 mcg/ 1000 IU
Haringa	25 mcg/ 1000 IU
Pastrva	20 mcg/ 800 IU
Losos	16 mcg/ 640 IU
Sabljarka	14 mcg/ 560 IU
Sardina i oslić	10 mcg/ 400 IU
Kamenice	8 mcg/ 320 IU
Teletina/Janjetina	4 -5 mcg/ 160-200 IU
Pačja/pileća/pureća mast	5 mcg/ 200 IU
Žumanjak (5 kom)	5 mcg/ 200 IU
Avokado	5 mcg/ 200 IU
Tuna	4,5 mcg/ 180 IU
Šampinjoni i vrganji	2-3 mcg/ 80-120 IU
Jetra pileća/teleća/goveđa	1,3-1,7 mcg/52-68 IU
Maslac, sir, jaja	1,0 - 3,0 mcg/40-120 IU
Mlijeko obogaćeno vitaminom D	0,75 - 1 mcg/30-40IU

Tablica 1 *Sadržaj vitamina D u 100 g (10 dkg) u pojedinim namirnicama izražen u mikrograminma (mcg) i internacionalnim jedinicama (IU). Tablica je prilagođena prema „Pravom informacijom do poboljšanja kvalitete života vitamini, minerali, antioksidansi, omega-3 masne kiseline, načini prehrane, biljke…i multipla skleroza "; Savez društava multiple skleroze Hrvatske, Zagreb, 2018. (14).*

3.4 Vitamin D i sunčanje

Glavni izvor vitamina D je sunčanje (Slika 4). Međutim, treba naglasiti da je pritom ključno koje je godišnje doba i doba dana. U našem podneblju, vrijeme za sintezu vitamina D je izlaganje suncu od travnja do rujna od 10 sati ujutro do 3 sata poslijepodne. Ljeti je sunčevo zračenje jače pa to može imati negativne posljedice za kožu, no tada nam sunčanje cijelog tijela 10 - 15 minuta može osigurati čak do 20 000 IU dnevno. Nakon 30 minuta sinteza vitamina D u tijelu se prekida pa nema mogućnosti predoziranja. Treba napomenuti da je biosinteza vitamina D sunčanjem uspješna jedino ako tih 10 - 15 minuta na kožu ne nanosimo zaštitni faktor protiv sunca koji je ≥ 15, jer on blokira > 90% sinteze vitamina D (Graf 1). Nakon tog vremenskog perioda, kožu treba zaštiti od štetnog djelovanja sunčevih zraka *(14)*.



Slika 4 *UVB zrake sunca koje su potrebne da bi se putem kože vitamin D sintetizirao prirodnim putem. Slika je prilagođena prema „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*



Graf 1 *Učinak kreme za sunčanje sa zaštitnim faktorom na status vitamina D. Graf je prilagođen prema „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*

3.5 Doze potrebne za nadoknadu nedostatka vitamina D

Kod ozbiljnog nedostatka vitamina D nisu dovoljne samo količine koje dobivamo sunčanjem u ljetnom periodu godine ili unosimo u organizam pomoću prehrane. Tada je potrebno dodatno uzimati vitamin D u dozi koju prepisuje liječnik svakom pacijentu prema njegovim potrebama nakon laboratorijskih nalaza koji upućuju na nedostatak vitamina D. Laboratorijske vrijednosti vitamina D u serumu su izražene u ng/mL ili u nmol/L. Potreba za nadoknadom vitamina D se javlja kod vrijednosti < 30 ng/mL, a ako vrijednost vitamina D u serumu prijeđe granicu od 100 ng/mL, nadopuna prehrane vitaminom D se prekida. Vrijednost razine vitamina D preporuča se provjeriti 2 puta godišnje, na proljeće i jesen. Najviša granica doze vitamina D koja je sigurna i potvrdila ju je EFSA (engl. European Food Safety Authority) iznosi 4000 IU dnevno. Od toga je dnevni iznos koji je preporučen hranom 200 IU dnevno, a dodacima prehrani 400 IU dnevno. Vrijednosti kojima se danas teži iznose otprilike 60 ng/mL. No, kod hiperkalcemije, povišene vrijednosti razine kalcija u krvi, doza vitamia D ne smije prelaziti 30 ng/mL odnosno 75 nmol/L. Kod normalnih vrijednosti kalcija u krvi, razina vitamina D koja se smatra sigurnosnom iznosi 100 ng/mL *(14).*

3.6 Moguća toksičnost vitaminom D

Intoksikacija vitaminom D je izrazito rijetka, ali može izazvati vrlo ozbiljne komplikacije u organizmu. Intoksikacija ne može nastati zbog prekomjernog sunčanja, ali može biti uzrokovana uzimanjem pretjerano visokih doza vitamina D. Vitamin D se pohranjuje u masnom tkivu i u jetri zbog čega se simptomi toksičnosti mogu pojaviti i mjesecima nakon uzimanja njegovih vrlo visokih doza, a posljedice mogu biti i opasne po život. Doze vitamina D koje su > 2000 IU dnevno su u zemljama Europske unije (EU) izrazito rijetko dozvoljene za uporabu u dodacima prehrani i može ih prepisati isključivo liječnik te se drži stroga kontrola. Do tzv. hipervitaminoze, povišene doze vitamina D, može doći tek uzimanjem > 50 000 IU vitamina D tijekom barem mjesec dana *(15)*. Doze > 50 ng/mL dnevno podižu razinu 25(OH)D na > 150 ng/mL odnosno 374 nmol/L i povezane su s hiperkalcemijom, povišenom razinom kalcija u krvi i hiperfosfatemijom, povišenom razinom fosfata u krvi.

Razina vitamina D u krvi > 150 ng/mL može uzrokovati i druge simptome koji upućuju na toksičnost; npr. mučnina, proljev, povraćanje, prekomjerna žeđ, bubrežni kamenci, oštećenja bubrega, poremećaji vrijednosti krvnog tlaka, oštećenje srca, koma. Te simptome uzrokuju doze koje su > 40 000 IU dnevno. Međutim, u studiji autora Vieth R., 2004. pokazano je da doze od 10 000 IU vitamina D_3 dnevno tijekom 5 mjeseci ne uzrokuju toksičnost *(16)*. Bolesnici s kroničnim granulomatoznim poremećajima (od engl. chronic granulomatous disorders) su više osjetljivi na razine 25(OH)D u serumu koje su > 30ng/mL zbog toga što makrofagi proizvode 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(OH)_2$) koji uzrokuje hiperkalcemiju. Međutim, razine 25(OH)D se u tih bolesnika moraju održavati na 20 - 30 ng/mL kako bi se spriječio sekundarni hiperparatireoidizam, koji nastaje uslijed povećanog lučenja PTH kao posljedica smanjene koncentracije kalcija u krvi *(17)*. Primjena vitamina D ne preporuča se niti osobama nakon kirurškog zahvata liječenja pretilosti (barijatrijske kirurgije) *(1)*. U tablici 2 navedeno je kojim se osobama ne preporučuje primjena vitamina D.

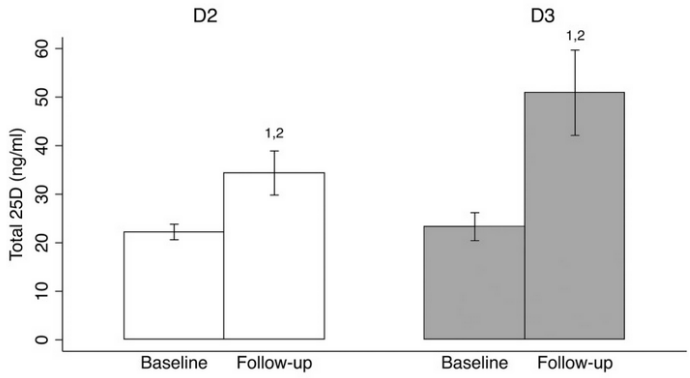
Kada se ne preporučuje primjena vitamina D? U određenim kliničkim situacijama primjena vitamina D nije djelotvorna pa se preporučuje primjena kalcitriola. Aktivni oblik kalcitriol ili analozi vitamina D primjenjuju se u sljedećim situacijama:
• u bolesnika sa zatajenjem bubrega (nefrotski sindrom i kronično zatajenje bubrega)
• u bolesnika s teškim zatajenjem jetre
• u bolesnika s prirođenim metaboličkim bolestima (nasljedna rezistencija na vitamin D)
• kod teških oblika malapsorpcije (sindrom kratkog crijeva, limfangiektazija)
• kod dugotrajne primjene glukokortikoida
• u bolesnika nakon barijatrijske kirurgije
• u osoba starije dobi s renalnom insuficijencijom

Tablica 2 *Kada se ne preporučuje primjena vitamina D. Tablica je prilagođena prema „Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih“(1).*

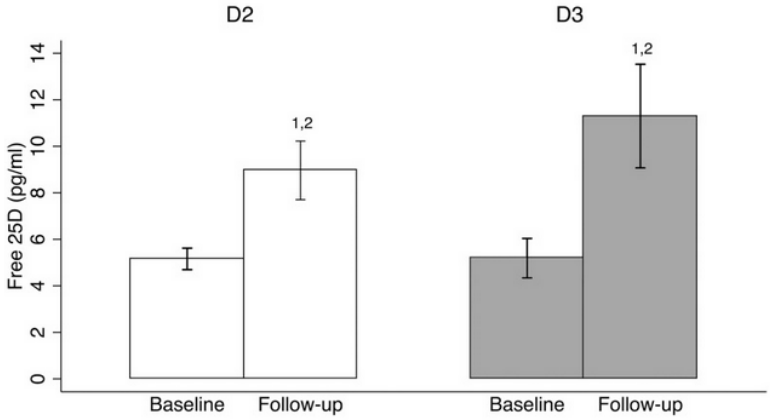
3.7 Usporedba učinka vitamina D_3 i vitamina D_2

Niski serumski 25(OH)D povezuje se s negativnim ishodima za zdravlje kostiju; dovodi do smanjene apsorpcije kalcija u crijevima, povećanog lučenja paratiroidnog hormona i povećane resorpcije kostiju. I dalje se postavlja pitanje kako najbolje obnoviti nisku razinu 25(OH)D u serumu. Kada su razine 25(OH)D niske, a to znači u koncentraciji < 30 ng/ mL, preporuča se uzimanje ili vitamina D_2 ili vitamina D_3 *(18)*. U jednom istraživanju iz 2016. godine, sudjelovalo je 38 odraslih osoba iz klinike za osteoporozu koje su imale koncentracije 25(OH)D < 30 ng/mL. 19 osoba je uzimalo vitamin D_2 i 19 ih je uzimalo vitamin D_3. Sudionici su dobivali 50 000 IU vitamina D_2 i vitamina D_3 dva puta tjedno tijekom pet tjedana, nakon čega je slijedio period uspostavljanja ravnoteže od pet tjedana. Na početku i nakon deset tjedana provedena je

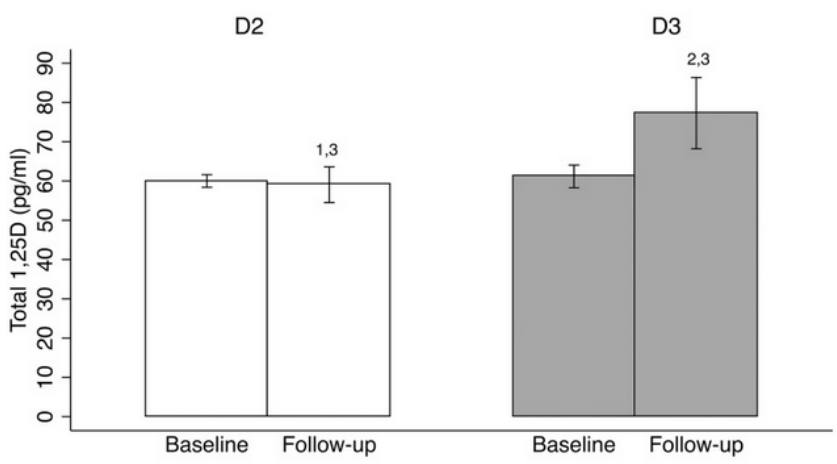
biokemijska procjena. Istraživanjem je dokazano da je vitamin D_3 povećao ukupnu i slobodnu razinu 25(OH)D u većoj mjeri od vitamina D_2 (Grafovi 2, 3 i 4) *(19)* .



Graf 2 *Učinak vitamina D_3 u usporedbi s vitaminom D_2 na ukupan 25(OH)D.*



Graf 3 *Učinak vitamina D_3 u usporedbi s vitaminom D_2 na slobodan 25(OH)D.*



Graf 4 *Učinak vitamina D_3 u usporedbi s vitaminom D_2 na ukupni 1,25(OH)$_2$D.*

Grafovi 2, 3 i 4 preuzeti su iz „ Effects of High-Dose Vitamin D2 Versus D3 on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance "(19).

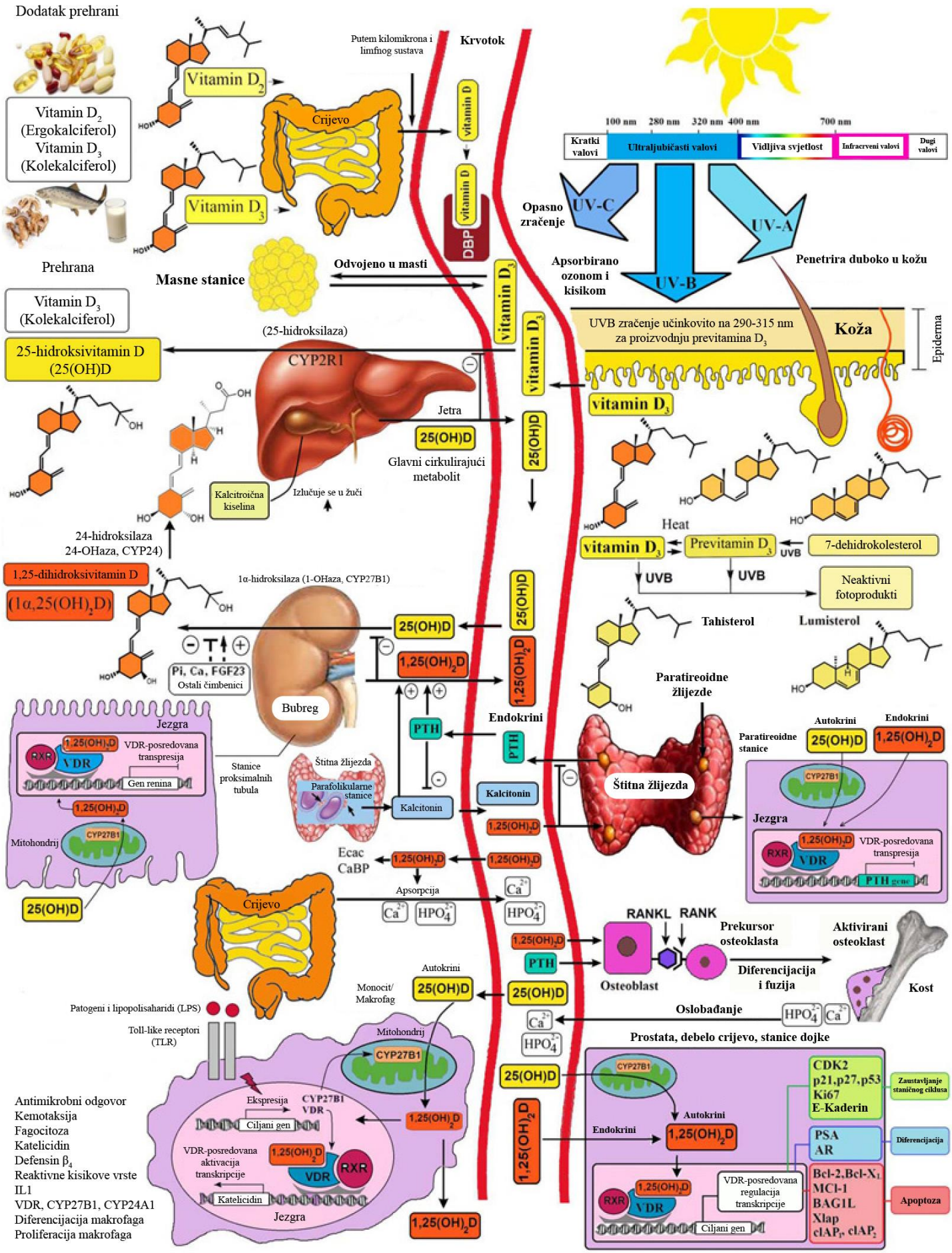
4. Sinteza i metabolizam vitamina D

Nakon ulaska u cirkulaciju, vitamin D (D_2 i D_3) metabolizira se pomoću vitamin D-25-hidroksilaze (od engl. Cytocgrome P450 2R1, CYP2R1) u jetri do 25-hidroksivitamina D [od engl. 25-hydroxy-vitamin-D, 25(OH)D]. 25(OH)D se dalje metabolizira pomoću enzima 25-hidroksivitamin-D-1 α-hidroksilaze (od engl. 1α-hydroxylase, CYP27B1) u aktivni oblik 1, 25-dihidroksivitamin D ili kalcitriol [od engl. 1,25-dihydroxycholecalciferol, 1,25(OH)2D] *(9), (36)*.

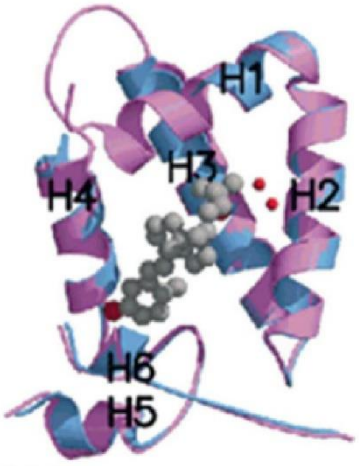
1,25 (OH)$_2$D vrši svoje fiziološke uloge u ciljnom tkivu tako što se veže za VDR u jezgri i regulira veliki broj gena *(37)*. Glavno mjesto pretvorbe 25(OH)D u 1,25(OH)$_2$D su bubrezi. CYP27B1 se izražava i u drugim tkivima što uključuje: aktivirane makrofage, paratireoidne žlijezde, mikroglija stanice, dojke, debelo crijevo i keratinocite. Proizvodi se 1,25(OH)$_2$D koji vrši svoje autokrine i parakrine funkcije *(38), (39), (40)*.

Tijekom izlaganja sunčevoj svjetlosti, 7-dehidrokolesterol se u koži pretvara u previtamin D_3. Previtamin D_3 se odmah pretvara procesom koji je ovisan o toplini u vitamin D_3. Previtamin D_3 i vitamin D_3 se dovoljnim izlaganjem sunčevoj svjetlosti razgrađuju u neaktivne fotoprodukte (od engl. photoproducts). Vitamin D_2 i vitamin D_3 iz prehrambenih proizvoda se transportiraju

limfnim sustavom u vensku cirkulaciju. Vitamin D koji je proizveden u koži ili unesen hranom u organizam se može najprije pohraniti, a zatim i osloboditi iz masnih stanica. U cirkulaciji se vitamin D veže na vitamin D-vežući protein (Slika 6) (od engl. Vitamin D-binding protein, DBP), koji ga dalje prenosi u jetru gdje se vitamin D u 25-hidroksivitamin D [od engl. 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] pomoću vitamin D-25-hidroksilaze (od engl. Cytocgrome P450 2R1, CYP2R1). Glavni cirkulirajući oblik vitamina D je 25(OH)D i koristi se za mjerenje statusa vitamina D (Slika 5).


Dodatak prehrani
Vitamin D2 (Ergokalciferol)
Vitamin D3 (Kolekalciferol)
Prehrana
Vitamin D2
Vitamin D3
Crijevo
Putem kilomikrona i limfnog sustava
Krvotok
vitamin D
DBP
Masne stanice
Odvojeno u masti
Vitamin D3 (Kolekalciferol)
(25-hidroksilaza)
25-hidroksivitamin D (25(OH)D
CYP2R1
Jetra
25(OH)D
Glavni cirkulirajući metabolit
Kalcitroična kiselina
Izlučuje se u žuči
24-hidroksilaza 24-OHaza, CYP24)
1,25-dihidroksivitamin D
(1α,25(OH)2D)
1α-hidroksilaza (1-OHaza, CYP27B1)
Pi, Ca, FGF23
Ostali čimbenici
Bubreg
Endokrini
PTH
Štitna žlijezda
Parafolikularne stanice
Kalcitonin
Stanice proksimalnih tubula
Jezgra
VDR-posredovana transpresija
Gen renina
Mitohondrij
CYP27B1
Ecac
CaBP
Apsorpcija
Crijevo
Ca2+
HPO4 2-
Opasno zračenje
100 nm 280 nm 320 nm 400 nm 700 nm
Kratki valovi
Ultraljubičasti valovi
Vidljiva svjetlost
Infracrveni valovi
Dugi valovi
UV-C
UV-B
UV-A
Apsorbirano ozonom i kisikom
Penetrira duboko u kožu
UVB zračenje učinkovito na 290-315 nm za proizvodnju previtamina D3
Koža
Epiderma
vitamin D3
Heat
Previtamin D3
UVB
7-dehidrokolesterol
Neaktivni fotoprodukti
Tahisterol
Lumisterol
Paratireoidne žlijezde
Paratireoidne stanice
Autokrini
Endokrini
Prekursor osteoklasta
RANKL
RANK
Osteoblast
Diferencijacija i fuzija
Aktivirani osteoklast
Kost
Oslobađanje
Prostata, debelo crijevo, stanice dojke
CDK2
p21,p27,p53
Ki67
E-Kaderin
Zaustavljanje staničnog ciklusa
PSA
AR
Diferencijacija
Bcl-2,Bcl-X1
MCl-1
BAG1L
Xlap
cIAP1, cIAP2
Apoptoza
VDR-posredovana regulacija transkripcije
Ciljani gen
Patogeni i lipopolisaharidi (LPS)
Toll-like receptori (TLR)
Monocit/ Makrofag
Ekspresija
Katelicidin
VDR-posredovana aktivacija transkripcije
Antimikrobni odgovor
Kemotaksija
Fagocitoza
Katelicidin
Defensin β4
Reaktivne kisikove vrste
IL1
VDR, CYP27B1, CYP24A1
Diferencijacija makrofaga
Proliferacija makrofaga

Slika 5 *Sinteza i metabolizam vitamina D za skeletnu i ne-skeletnu funkciju. Slika je prilagođena prema „ Vitamin D for Health: A Global Perspective "(10).*



Slika 6 *3D struktura Vitamin- D vezajućeg proteina (engl. Vitamin D-binding protein, DBP). Slika je preuzeta preuzeta iz „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*

Budući da je biološki neaktivan, u bubrezima se 25(OH)D pretvara pomoću 25-hidroksivitamin D-1α-hidroksilaze (od engl. 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase, 1-OHaza) u aktivni oblik vitamina D, 1, 25-dihidroksivitamin D [engl. 1,25-dihydroxyvitamin D $1,25(OH)_2D$]. 1, $25(OH)_2D_3$ se zatim preuzima ciljnim stanicama (od engl. target cells) i usmjeren je prema unutarstaničnom D-vezajućim proteinima (od engl. Intracellular D-binding proteins, IDBP) na mitohondrijsku 24-hidroksilazu (od engl. Mitochonrial 24-hydroxylase) ili na VDR. Kompleks $1,25(OH)_2D_3$-VDR i receptor retinoične kiseline (engl. Retinoic acid receptor, RXR) tvore heterodimer koji se veže na specifičnu sekvencu u regijama promotora ciljnog gena. Heterodimer koji veže DNA privlači komponente kompleksa RNA polimeraze II i transkripcijske regulatore jezgre (od engl. nuclear transcription regulators).

Fosfor u serumu, kalcijevi fibroblast faktori rasta (od engl. Calcium fibroblast growth factors, FGF-23) i drugi čimbenici mogu povećati ili smanjiti bubrežnu proizvodnju $1,25(OH)_2D$. 1, $25(OH)_2D$ mehanizmom povratne sprege regulira svoju sintezu i smanjuje sintezu izlučivanja paratiroidnog hormona (engl. Parathyroid hormone, PTH) u paratiroidnim žlijezdama. $1,25(OH)_2D$ povećava izražaj 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaze (od engl. 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase, 24-OHase) da katabolizira $1,25(OH)_2D$ u biološki

neaktivnu kalciotroičnu kiselinu koja je topljiva u vodi i izlučuje se u žuči. 1, 25$(OH)_2$D poboljšava apsorpciju kalcija unutar tankog crijeva time što stimulira ekspresiju epitelnog kalcijevog kanala (od engl. Epithelial calcium channel, ECaC) kao i kalcij-vezajućeg proteina (od engl. Calcium-binding protein, CaBP). 1,25$(OH)_2$D je prepoznat od strane svojih receptora u osteoblastima, uzrokujući povećanje ekspresije aktivatora receptora NF-kB liganda (od engl. Receptor activator of the NF-kB ligand, RANKL). Njegov receptor RANK veže RANKL na prosteoklastu što inducira prosteoklast da postane zreli osteoklast. Zreli osteoklast zatim uklanja kalcij i fosfor iz kosti kako bi se održale razine kalcija i fosfora u krvi. Odgovarajuće razine kalcija i fosfora potiču mineralizaciju kostura *(10)*.

4.1 Autokrini metabolizam vitamina D

Kada je makrofag ili monocit stimuliran pomoću „toll-like "receptora (od engl. toll-like receptor 2/1, TLR2/1) infektivnim agentom kao što je Mikobakterija tuberkuloze (od engl. Mycobacterium tuberculosis,) ili lipopolisaharid, signal regulira ekspresiju VDR-a i 1-OHaze. Razina 25(OH)D koja je ≥ 30 ng/mL osigurava odgovarajući supstrat za 1-OHazu da pretvori 25(OH)D u 1,25$(OH)_2$D u mitohondriju. 1,25$(OH)_2$D putuje u jezgru, u kojoj povećava ekspresiju katelicidina, peptida koji ima sposobnost da promiče urođeni imunitet i potiče uništavanje infektivnih agenata poput M. tuberculosis. Također je vjerojatno da će se 1,25$(OH)_2$D koji je proizveden u monocitima ili makrofazima, osloboditi lokalno kako bi djelovao na aktivirane T limfocite, koji reguliraju sintezu citokina kao i na B limfocite, koji reguliraju sintezu imunoglobulina.

Kada je razina 25(OH)D približno 30 ng/mL, smanjuje se rizik od uobičajenih vrsta tumora. Vjeruje se da proizvodnja 1,25$(OH)_2$D u dojkama, debelom crijevu, prostati i drugim tkivima regulira različite gene koji kontroliraju proliferaciju gena kao što su p21 i p27 kao i gene koji inhibiraju angiogenezu i izazivaju diferencijaciju i apoptozu. Kada 1,25$(OH)_2$D dovrši zadatak održavanja normalne stanične proliferacije i diferencijacije, izaziva ekspresiju enzima 24-OHaze koji poboljšava katabolizam 1,25$(OH)_2$D u kalcitroičnu kiselinu. Dakle, lokalno proizvedeni (autokrini) 1,25$(OH)_2$D ne ulazi u cirkulaciju i nema utjecaja na metabolizam kalcija. Paratireoidne žlijezde imaju 1-OHaznu aktivnost, a lokalna proizvodnja 1,25$(OH)_2$D inhibira ekspresiju i sintezu paratiroidnog hormona. 1,25$(OH)_2$D proizveden u bubregu ulazi u cirkulaciju i može smanjiti regulaciju proizvodnje renina u bubregu te stimulirati izlučivanje

inzulina u beta stanicama gušterače *(10)*. Procijenjeno je da ima 20 - 2000 gena koji su izravno ili neizravno regulirani pomoću 1,25$(OH)_2$D i da imaju širok raspon dokazanih bioloških djelovanja: inhibiciju stanične proliferacije, inhibiciju angiogeneze, poticanje proizvodnje inzulina, induciranje apoptoze i inhibiranje proizvodnje renina *(8)*.

5. Vitamin D, trudnoća i bebe

Vitamin D izrazito je bitan tijekom trudnoće, laktacije i za bebe. Metabolizam vitamina D povećava se tijekom trudnoće i laktacije. Posteljica se formira u 4. tjednu trudnoće. 25(OH)D prelazi preko posteljice, a koncentracija krvi iz fetalne pupkovine i majčina koncentracija 25(OH)D su u korelaciji od tada pa sve do termina. Međutim, aktivni metabolit vitamina D, 25$(OH)_2$D ne prelazi posteljicu pa fetalni bubrezi i posteljica osiguravaju fetalnu cirkulaciju 1,25$(OH)_2$D ekspresijom CYP27B1 enzima, vrstom vitamin-D povezanog citokrom p450 enzima koji vrši 1α-hidroksilaciju (od engl. Vitamin D-Related Cytochrome P450 Enzyme,1α-OHase enzyme, CYP27B11). Majčinske (od engl. decidual) i fetalne (od engl. trophoblastic) komponente imaju aktivnost enzima CYP27B1. Razine DBP-a u serumu porastu sa 46% na 103%, što upućuje na to da DBP može igrati ulogu u usmjeravanju metabolizma i funkcije vitamina D tijekom trudnoće *(41)*.

DBP ima puno veći afinitet vezanja za 25(OH)D nego za 1,25$(OH)_2$D, a u epitelnim stanicama bubrega igra ključnu ulogu u očuvanju 25(OH)D time što olakšava oporavak 25(OH)D od glomerularnog filtrata. Prijenos kalcija preko posteljice na fetus olakšan je izražavanjem ključnih posrednika metabolizma vitamina D u posteljici. Hormoni uključeni u rast fetusa i koji utječu na aktivnost CYP27B1 uključuju inzulinski faktor rasta 1 i laktogen (od engl. lactogen) posteljice u ljudi, PTHrP (od engl. PTH-related protein, PTHrP), estradiol i prolaktin. PTHrP djeluje poput kalcitonina tijekom života fetusa i tijekom laktacije. Iako točna uloga cirkulirajućih PTHrP-a u trudnoći nije poznata, njegov porast može stimulirati bubrežni CYP27B1 i doprinijeti povećanju koncentracije 1,25$(OH)_2$D i neizravno može doprinijeti supresiji razine PTH.

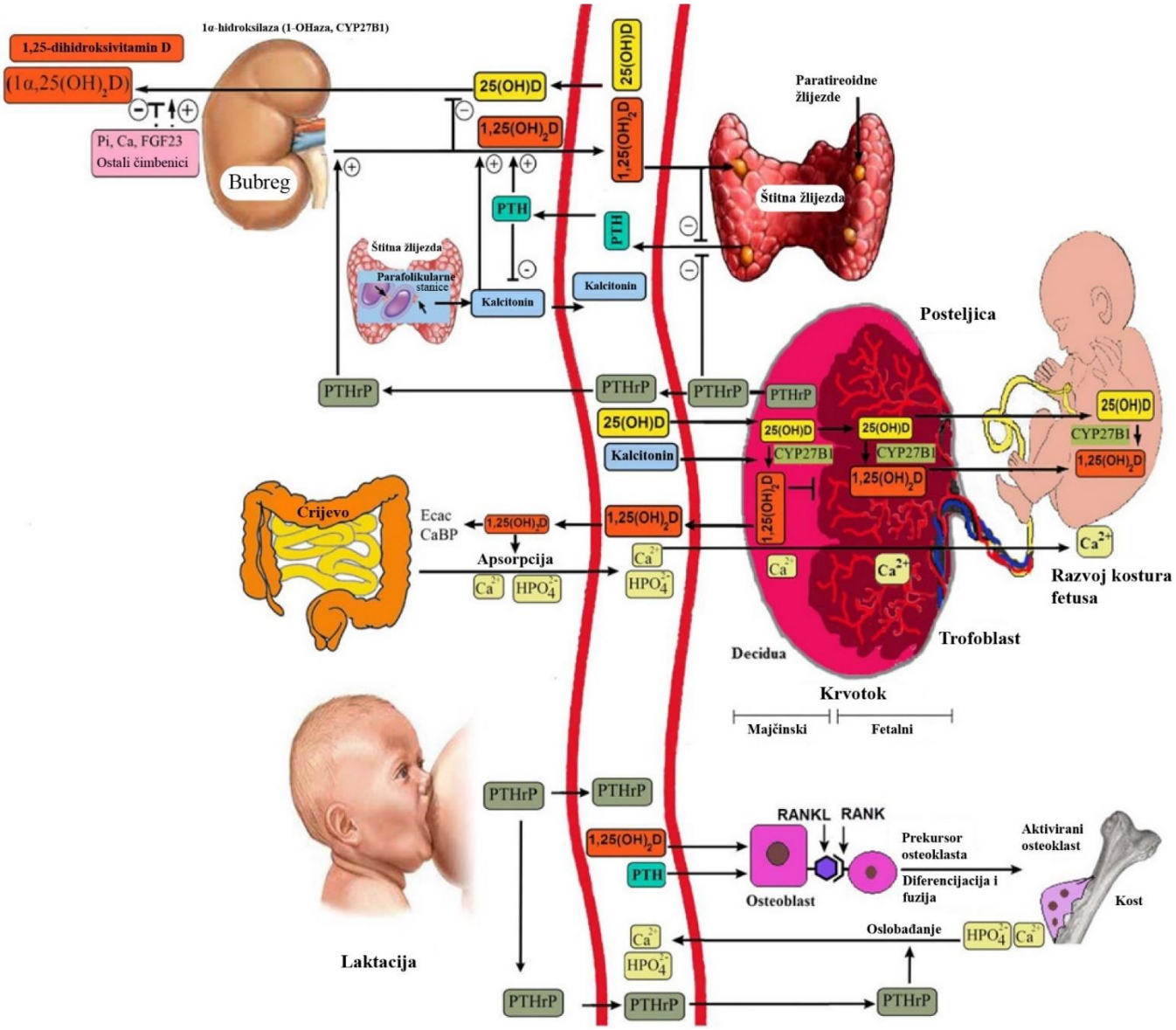
Nekoliko je uloga PTHrP-a uočeno na temelju studija provedenim na životinjama poput sazrijevanja fetalnog hondrocita, prijenosa fetalnog kalcija i stimulacije aktivnosti CYP27B1, a karboksi terminalni kraj PTHrP (osteostatin) bi mogao imati ulogu u zaštiti kostiju kod majke tijekom trudnoće *(42)*. Prema podacima raznih studija u objavljenom radu autora Holick MF.

et al. 2013. Kalcitonin kao važna sastavnica homeostaze kalcija u trudnoći, potiče transkripciju CYP27B1 i zato bi se moglo reći da je glavna odrednica za metabolizam vitamina D u posteljici. Uz druge čimbenike, kalcitonin i PTHrP uzrokuju povećane razine $1,25(OH)_2D$, koje su 2 puta više u serumu žena koje su u trećem tromjesečju u usporedbi sa ženama koje nisu trudne. Poznato je da $1,25(OH)_2D$ regulira vlastiti metabolizam putem mehanizma povratne sprege na način da povišene koncentracije potiču ekspresiju CYP24A1, uz istovremenu regulaciju CYP27B1 u drugom smjeru. Taj proces rezultira smanjenjem razina 25(OH)D i $25(OH)_2D$, ali tijekom trudnoće taj proces postaje razdvojen rezultirajući povišenim koncentracijama majčinog cirkulirajućeg $1,25(OH)_2D$ *(32)*.

5.1 Metabolizam vitamina D tijekom trudnoće i laktacije

Smatra se da majčin 25(OH)D slobodno prelazi ljudsku posteljicu. Posteljica izražava VDR i proizvodi 1-OHazu da bi pretvorila 25(OH)D u $1,25(OH)_2D$. Za razliku od 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$ ne prelazi lako posteljicu, a razine $1,25(OH)_2D$ fetusa su obično niže od razine seruma majke. Niske koncentracije $1,25(OH)_2D$ se odražavaju na fetalni PTH i na visoke koncentracije fosfora, koje potiskuju bubrežnu 1-OHazu. Iako je PTHrP povišen u cirkulaciji fetusa, ima manju mogućnost stimulacije bubrežne 1-OHaze nego PTH. Ukupne koncentracije (odnosi se na i slobodne i vezane koncentracije) $1,25(OH)_2D$ se udvostručuju ili utrostručuju u majčinoj cirkulaciji, počevši od trećeg tromjesečja prema podacima iz studija. Razlog tog povećanja je posljedica majčine sinteze putem bubrežne 1-OHaze. Vitamin D lako prelazi u majčino mlijeko, dok 1,25(OH)D prolazi u vrlo malim količinama, a $1,25(OH)_2D$ ne prolazi uopće *(8)*. Razine $1,25(OH)_2D$ drastično padaju nakon trudnoće, a tijekom vremena laktacije se vraćaju u normalu *(9)*. Dojenje tijekom 6 mjeseci obično dovodi do gubitka kalcija kod majke 4 puta više nego u trudnoći. Fosfor se može povisiti iznad normalne granice, a vjerojatan razlog tome je ubrzana resorpcija kostura. Razine PTHrP-a su više od koncentracija PTH u žena koje nisu u stanju trudnoće i pokazuju pulsiranje (od engl. pulsatility) kao odgovor na sisanje. PTHrP, koji se proizvodi u dojkama za vrijeme laktacije, u kombinaciji s niskim koncentracijama estradiola potiče glavnu fiziološku prilagodbu da se zadovolje potrebe kalcija za vrijeme laktacije. Sisanje i prolaktin inhibiraju funkciju jajnika i stimuliraju PTHrP. Zajedno, PTHrP i niske koncentracije estradiola stimuliraju resorpciju skeleta. Stope reapsorpcije bubrežnog kalcija se povećavaju, vjerojatno zbog PTHRP-a, koji oponaša radnje PTH-a na bubrežne tubule (Slika 7).

Vitamin D jedan je od prvih vitamina koji se daje bebama. Već bi novorođenčad trebala primati 400 IU dnevno i to čim prije nakon poroda jer je to jako bitno za dojenje bebe budući da majčino mlijeko gotovo ne sadrži vitamin D (osim ako majka tijekom poroda nije uzimala > 6000 IU dnevno). Dakle, ako majka nije uzimala vitamin D tijekom trudnoće, bebin nedostatak vitamina D može se nadoknaditi davanjem 2000 IU dnevno u razdoblju od 6-8 tjedana. Djeci koja u kasnijoj životnoj dobi ima manjak vitamina D, može se davati 50 000 IU dnevno jednom tjedno tijekom 6 tjedana ili 2000 IU dnevno bez straha od potencijalne toksičnosti *(18)*.

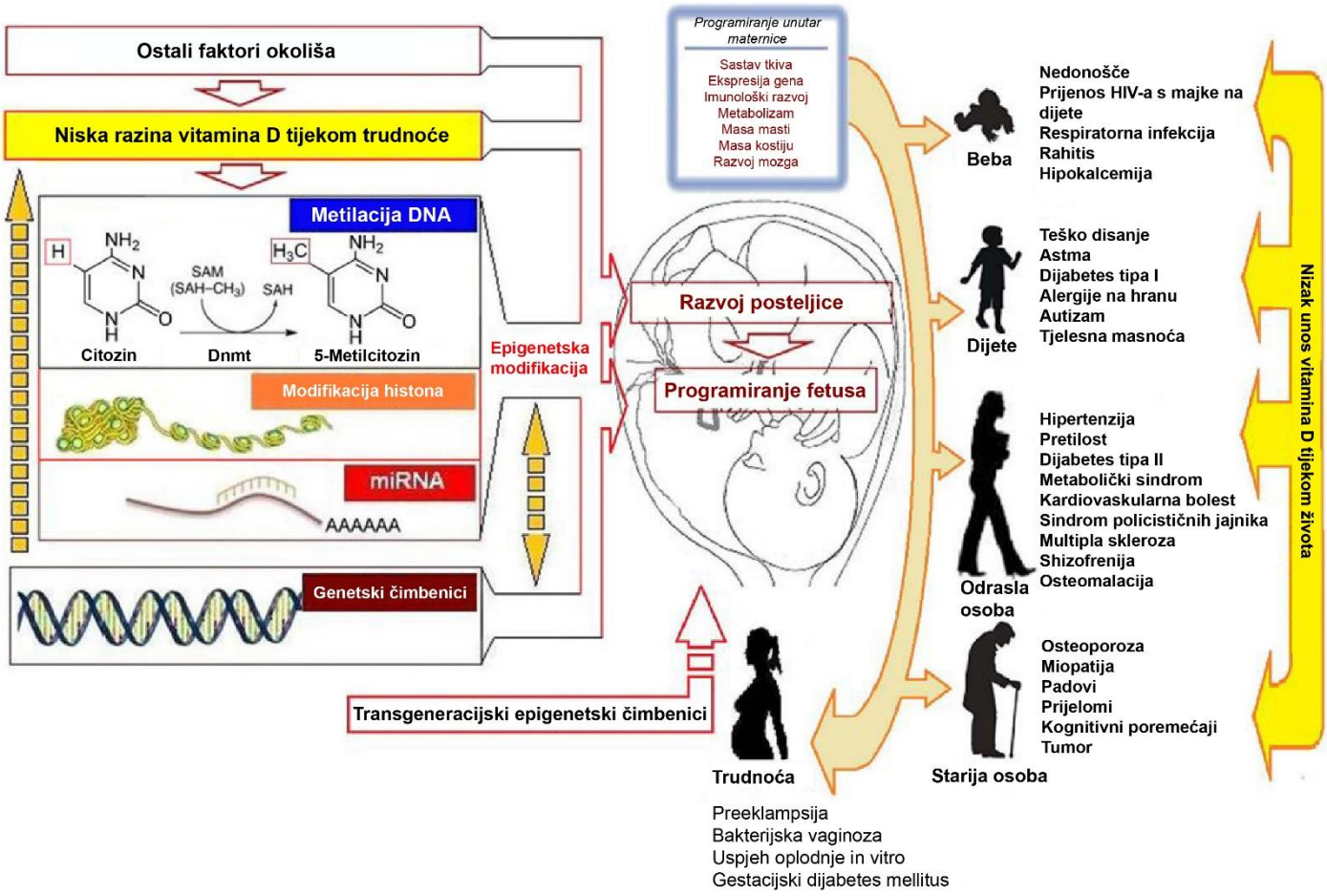


Slika 7 *Metabolizam vitamina D tijekom trudnoće i laktacije. Slika je prilagođena prema „Vitamin D for Health: A Global Perspective "(32).*

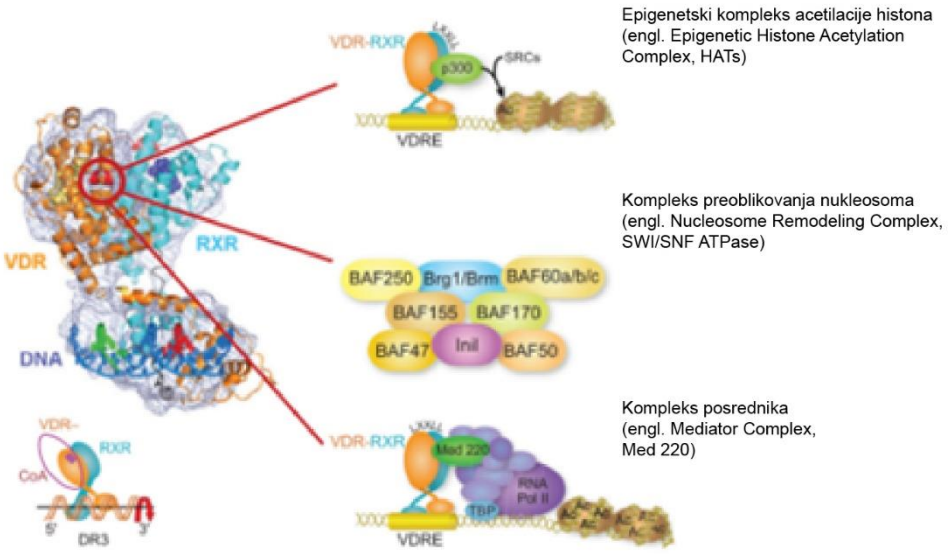
5.2 **Vitamin D i epigenetika**

Epigenetska modifikacija se odnosi na nasljedne promjene u ekspresiji gena koje nisu posredovane promjenama u DNA sekvenci. Iz tog razloga bi uloga vitamina D u epigenetskoj modifikaciji i „programiranju fetusa "(od engl. fetal programming), potencijalno mogla biti razlog zašto vitamin D ima tako široke zdravstvene koristi. Nedavno provedene studije su predložile da je modificirana ekspresija gena koji kodiraju prijenos kalcija preko posteljice pomoću epigenetske regulacije od strane $1,25(OH)_2D$ pa se javlja pretpostavka o tome da majčin status vitamina D može znatno utjecati na nakupljanje minerala u kostiju neonata. Iz tog razloga, vitamin D tijekom trudnoće ne narušava samo zdravlje majčinog kostura i stvaranje kostura fetusa, već utječe i na „imprinting "tj. genomski upis koji nije ovisan o sekvenci DNA već o čimbenicima koji reguliraju aktivnost DNA. Imprinting se događa pomoću epigenetskih modifikacija koje nastaju tijekom gametogeneze i ranog embrionanog razvoja (Slika 8).

Procjenjuje se da postoji 200 - 2000 gena za koje su postoje epidemiološki dokazi koji upućuju na vezu između okolnosti života fetusa i kasnijoj osjetljivosti na bolesti tijekom života (Slika 9). Iz tog razloga bi, „programiranje fetusa ", kao rezultat događaja tijekom trudnoće, moglo imati velike učinke na prevenciju raznih bolesti. U raznim studijama je proučena uloga vitamina D u razvoju posteljice. Razvoj posteljice igra ključnu ulogu u održavanju zdravlja tijekom trudnoće, a nedostatak vitamina D mogao bi biti povezan sa štetnim ishodima. Na primjer, u jednoj studiji u neonatalnim štakorima koji su prenatalno bili izloženi niskoj razini majčinog 25(OH)D seruma, došlo je između ostalog do usporavanja srčanog razvoja i nižeg sadržaja miofibrilarnih proteina. Osim toga, nedostatak vitamina D u štakora je stimulirao nefrogenezu tj. razvoj bubrega potomaka. Još jedan primjer je dvomjesečno dijete koje je imalo teški nedostatak vitamina D i kardiomiopatiju (od engl. dilated cardiomyopathy), a nakon dodatka vitamina D se drastično poboljšalo zdravstveno stanje djeteta *(32)*.



Slika 8 *Utjecaj vitamina D na razvoj posteljice, programiranje fetusa i epigenetske modifikacije. Slika je prilagođena prema „ Vitamin D for Health: A Global Perspective" (32).*



Slika 9 *Strukturna i funkcionalna organizacija receptora vitamina D. Slika je preuzeta iz „Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition "(12).*

6. Pandemija hipovitaminoze vitamina D

6.1 Što se smatra nedostatkom vitamina D?

Sve do 1998. godine se nedostatak vitamina D definirao se kao razina 25(OH)D u krvi, što predstavlja koncentracije 25-hidroksivitamina D_2 i 25-hidroksivitamina D_3 < od 10 ng/mL (25 nmol/L). Ta definicija se uglavnom temeljila na istraživanjima koja se odnose na razine 25(OH)D i razvoj rahitisa *(9).*Vitamin D je povezan s povećanjem razine cirkulirajućeg PTH. U istraživanju autora Mlabanan et al. 1998. godine, zdrave osobe koje su imale razinu od 25(OH)D u krvi između 11 - 25 ng/mL su dobivale 50 000 IU vitamina D_2 jednom tjedno i tijekom 8 tjedana zabilježen je statistički značajni pad razine PTH u krvi kod osoba čija je prvotna razina 25(OH)D bila između 11 - 19 ng/mL. Za razliku od toga, nije bilo značajnih promjena u razinama PTH u odraslih osoba čija je prvotna razina 25(OH)D u krvi bila između 20 - 25 ng/mL. Iz tog razloga je definicija za nedostatak vitamina D promijenjena 1998. godine na razinu 25(OH)D < 20 ng/mL *(23)*. Od 1998. bilo je nekoliko studija koje su se bavile razinama PTH i kako utječu na razinu 25(OH)D u serumu. Primjerice, u studiji su autori Thomas et al. pokazali da je razina PTH počela opadati kada je razina 25(OH)D bila oko 30 ng/mL *(24)*. Prema studiji autora Valcour et al., uočeno je da je dob imala neovisan utjecaj na razinu 25(OH)D u serumu i da je došlo do pada razine PTH čak i kada je serum 25(OH)D bio 70 ng/mL *(25)*. U tablici 3 su prikazane vrijednosti za dijagnozu nedostatka vitamina D. U tablici 4 su prikazane preporučene doze za unos vitamina D kod osoba izloženih njegovom nedostatku.

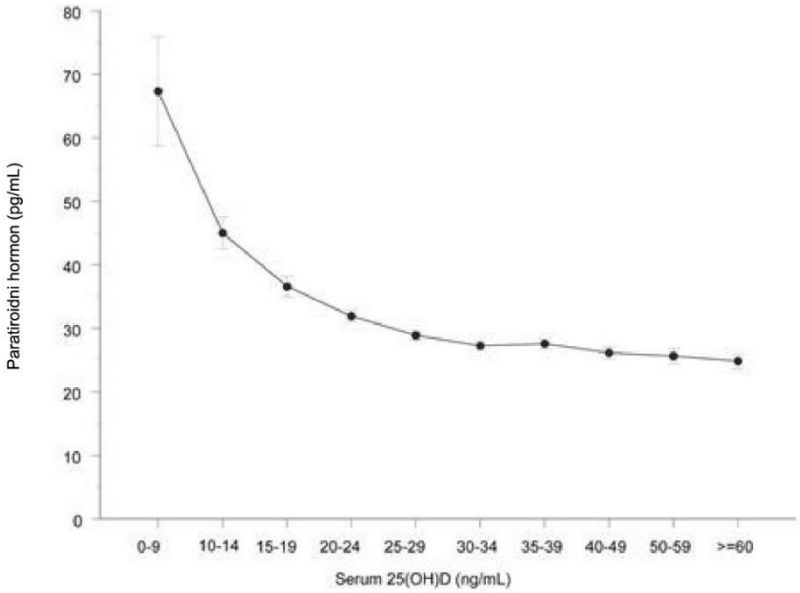
25-OH D (nmol/L)*	25-OH D (ng/mL)	Tumačenje/Interpretation
< 30 nmol/L	< 10 ng/mL	Teški nedostatak vitamina D / Extreme deficiency of vitamin D
< 50 nmol/L	< 20 ng/mL	Nedostatak (deficit) vitamina D / Deficiency of vitamin D
< 75 nmol/L	< 30 ng/mL	Manjak (insuficijencija) vitamina D / Insufficiency of vitamin D
≥ 75 nmol/L	≥ 30 ng/mL	Adekvatna razina vitamina D / Adequate level of vitamin D
100 – 125 nmol/L	40 – 50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti / Potentially beneficial effects for malignant diseases
> 250 nmol/L	> 100 ng/mL	Suvišak vitamina D** / Excess**
> 375 nmol/L	> 150 ng/mL	Intoksikacija** / Intoxication**

Tablica 3 *Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D. Tablica je preuzeta iz " Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih "(1).*

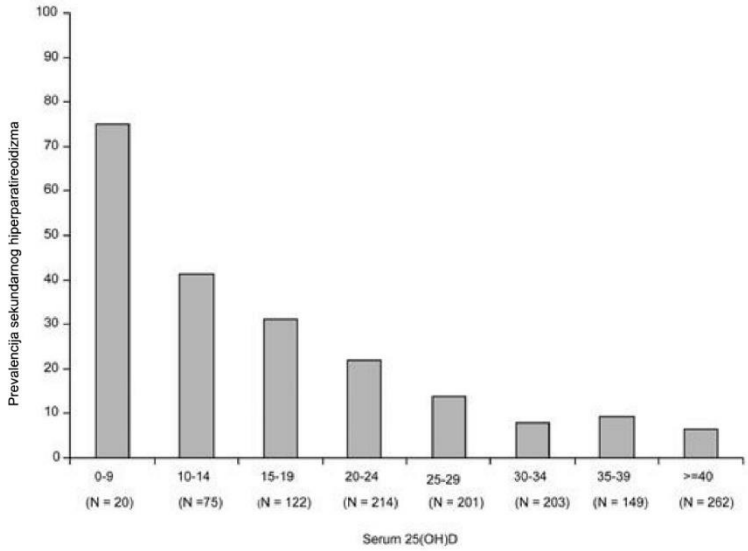
Dobna skupina	Za osobe koje su u riziku od nedostatka vitamina D		Liječenje pacijenata s nedostatkom vitamina D
	Dnevna potrebna doza	Gornja granica	
0-1 godina	400–1000 IU	2000 IU	**- 2000 IU/dan ili 50 000 IU/tjedan vitamina D_2 ili D_3 u vremenskom periodu od najmanje 6 tjedana da bi se postigla koncentracija 25(OH)D u serumu>30 ng/mL (75 nmol/L)** **- održavati terapiju u rasponu od 400-1000 IU/dan**
1-18 godina	600–1000 IU	4000 IU	**- 2000 IU/dan ili 50 000 IU/tjedan vitamina D_2 ili D_3 u vremenskom periodu od najmanje 6 tjedana da bi se postigla koncentracija 25(OH)D u serumu>30 ng/mL (75 nmol/L)** **- održavati terapiju u rasponu od 600-1000 IU/dan**
>18 godina	1500–2000 IU	**10 000 IU**	**- 6000 IU/dan ili 50 000 IU/tjedan vitamina D_2 ili D_3 u vremenskom periodu od najmanje 8 tjedana da bi se postigla koncentracija 25(OH)D u serumu>30 ng/mL (75 nmol/L)** **- održavati terapiju u rasponu od 1500-2000 IU/dan**
Pretili pacijenti i pacijenti s malapsorpcijom	4000–6000 IU	**10 000 IU**	**- dozu treba povećati 2-3 puta**

Tablica 4 *Preporučene doze za unos vitamina D kod osoba koje su izložene riziku od nedostatka vitamina D i doziranje liječenja vitaminskom terapijom za pacijente s nedostatkom vitamina D. Tablica je prilagođena prema „ Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease "(45).*

U jednoj studiji je objavljeno da su žene koje su imale razinu 25(OH)D u krvi od 21 - 24 ng/mL imale 3 puta veću vjerojatnost od sekundarnog hiperparatireoidizma u usporedbi sa ženama koje su imale razinu 25(OH)D u krvi od > 30 ng/mL (Graf 5 i 6) *(26)*.



Graf 5 *Srednje vrijednosti prosjeka (±SE) seruma PTH (pikogrami po mililitru) prikazane pomoću seruma 25(OH)D podskupine. Koncentracije PTH (pikogrami po mililitru) u odnosu na koncentracije 25(OH)D u serumu razvrstane u podskupine. Graf prikazuje da su se vrijednosti koncentracije PTH u serumu ispitanika počele povećavati s koncentracijama 25(OH)D manjim od 29, 8 ng/mL. Graf je pilagođen prema „Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy "(26).*



Graf 6 *Postotak ispitanika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom prikazan pomoću 25(OH)D razina. (PTH>40 pg/mL) razvrstan po podskupinama sa koncentracijama 25(OH)D u serumu. Graf je prilagođen prema „Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy "(26).*

Prema raznim provedenim meta analizama, uočena je poveznica između nedostatka vitamina D i osteomelacije te ostalih oblika bolesti kostiju. Odraslima se davalo najmanje 30 ng/mL 25(OH)D nakon čega nije bilo dokaza o bolesti kostiju uslijed nedostatka vitamina D. Stoga je uvedena preporuka da za zdravlje mišićno-koštanog sustava treba smatrati minimalnu dovoljnu dozu od 30 ng/mL za razinu 25(OH)D u serumu. Ta preporuka je prihvaćena i od strane velikog broja udruga, kao npr.: Međunarodne zaklade za osteoporozu (od engl. International Osteoporosis Foundation) i Nacionalne zaklade za osteoporozu (od engl. National Osteoporosis Foundation) *(10)*.

6.2 Skupine u povećanom riziku od nedostatka vitamina D

Danas je poznato da nedostatak vitamina D predstavlja globalni i zdravstveni problem koji pogađa više od milijardu djece i odraslih diljem svijeta pa se zato govori o pandemiji hipovitaminoze vitamina D koja je zavladala svijetom. U najvećem riziku od nedostatka vitamina D su trudnice, svi ljudi s povećanom pigmentacijom melanina u koži, pretila djeca i

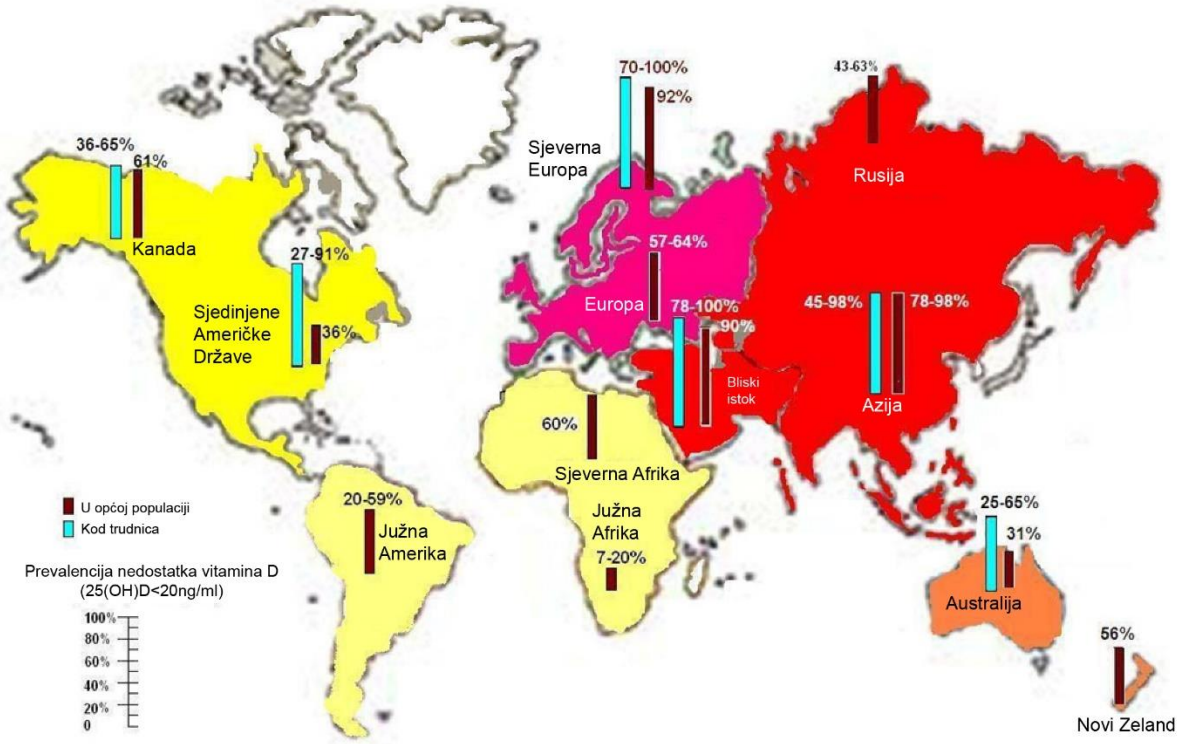
odrasli te oni ljudi koji se ne izlažu direktnom sunčevom zračenju. Prema nekoliko studija, 40 - 100% američkih i europskih muškaraca starije životne dobi imaju nedostatak vitamina D, a više od 50% žena u postmenopauzi, koje uzimaju lijekove za osteoporozu, imale su neoptimalne razine 25(OH)D < 30 ng/mL *(27), (28)*. Starenjem opada sposobnost sinteze vitamina D. Mogućnost sinteze vitamina D može se smanjiti čak za polovicu tijekom života. Djeca i adolescenti su također izloženi potencijalnom visokom riziku od nedostatka vitamina D. Primjerice, u jednoj studiji 52% Španjolaca i adolescenata tamnije puti te 48% adolescentnih djevojaka svjetlije puti su imali razinu 25(OH)D u krvi < 20 ng/mL. U drugim ispativanjima, provedenim na kraju zime, 42% djevojaka i žena (u rasponu godina 15 - 49) diljem SAD-a imale su razine 25(OH)D < 20 ng/mL, a 32% zdravih studenata, liječnika i specijalizanata u bostonskoj bolnici imali su utvrđen deficit vitamina D unatoč tome što su pili dnevno čašu mlijeka, uzimali multivitamin i jeli losos najmanje jednom tjedno *(29), (30)*.

Za razliku od hrane u Americi, u Europi je vrlo malo namirnica obogaćeno vitaminom D pa bi se iz tog razloga očekivalo da djeca i odrasli u Europi budu u još većem riziku od nedostatka vitamina D. Ljudi koji su izloženi sunčevoj svjetlosti bez zaštite od sunca i oni koji žive blizu ekvatora imaju razine 25(OH)D > 30 ng/mL. Međutim, čak i u najsunčanijim predjelima, nedostatak vitamina D čest je kada je veći dio površine kože zaštićen od sunca *(9)*. U studijama provedenim u Australiji, Turskoj, Indiji, Libanonu, Ujedinjenim Arapskim Emiratima, Saudijskoj Arabiji je 30 - 50% djece i odraslih imalo doze 25(OH)D < 2 9 ng/mL. Većem riziku bile su izložene i trudnice i dojilje, za koje se smatralo da su imune na nedostatak vitamina D budući da su uzimale dnevno prenatalni multivitamin koji sadrži 400 IU vitamina D (70% je uzimalo prenatalni vitamin, 90% je jelo ribu, a 93% žena je pilo nekoliko čaša mlijeka dnevno). Unatoč tome je 73% žena i 80% novorođenčadi imalo koncentraciju 25(OH)D < 20 ng/mL *(31)*.

Nedostatak vitamina D tijekom trudnoće povećava i rizik od preeklampsije, poremećaja koji se javlja u drugoj polovici trudnoće i može ugroziti majku i bebu jer kod težeg oblika može doći do problema jetre i bubrega. Također, uslijed nedostatka vitamina D može biti i povećana potreba za carskim rezom i povećana je mogućnost stvaranja karijesa kod novorođenčadi. Većina žena u području Kine, Indije, Bliskog istoka, Srednje i Južne Amerike te Afrike ne prima prenatalni vitamin koji obično iznosi 400 - 600 IU. Međutim, budući da 600 IU dnevno nije dovoljno za održavanje 25(OH)D u krvi > 20 ng/mL, to objašnjava i jako puno slučajeva u kojima su trudnice diljem svijeta izložene velikom riziku od deficita vitamina D iako su tijekom

trudnoće uzimale prenatalni vitamin. Prema podacima iz 2013. je u nekim zemljama čak 100% trudnica u deficitu vitamina D *(32)*.

Osim u trudnica, nedostatak vitamina D je jako čest i u djece diljem svijeta. Iako je u SAD-u slučaj da se u mlijeko, određene sokove i žitarice dodaje vitamin D, i dalje je 50% djece između 1 i 5 godina i 70% djece u dobi između 6 i 11 godina imalo razinu 25(OH)D u krvi < 30 ng/mL. Kasnije je zaključeno da je uzrok tome smanjena konzumacija mlijeka, nošenje zaštitnog faktora tokom sunčanja i povećani rizik za pretilost *(33)*, *(34)*. Visoki nedostatak vitamina D zabilježen je u Zemljama Europe, Kine, Indije, Bliskom Istoku i Južne Amerike gdje još hrana nije obogaćena vitaminom D. Čak je i u Australiji prema podacima jedne studije 73% ljudi imalo manje razinu 25(OH)D u krvi < 30 ng/ mL *(35)*. Procijenjuje se da je 30% djece i 60% odraslih diljem svijeta u manjku vitamina D (Slika 10) *(10)*. Slika 11 prikazuje rizične skupine ljudi za manjak vitamina D, a slika 12 prikazuje faktore rizika za njegov nedostatak.

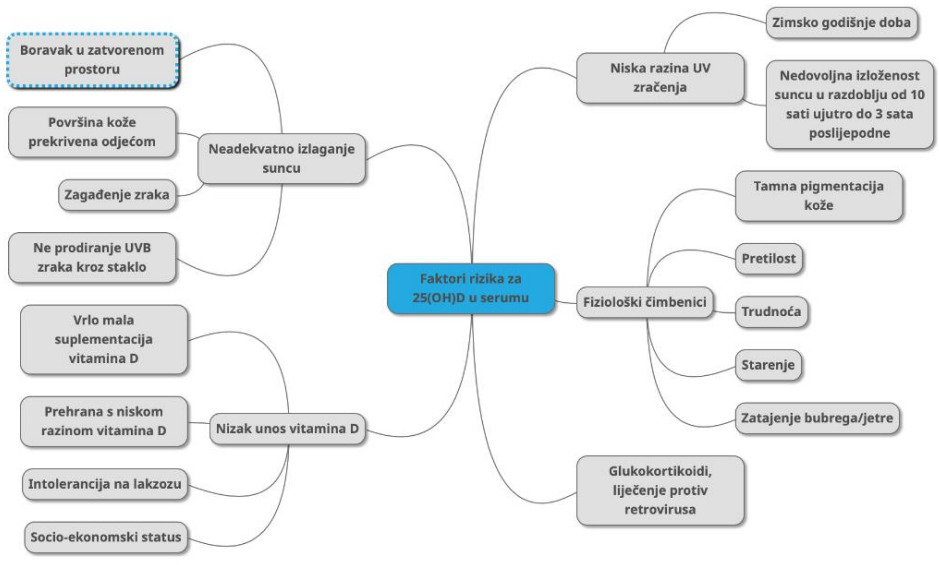


Slika 10 *Incidencija nedostatka vitamina D definiranog kao razina 25(OH)D u krvi < 20 ng/mL kod trudnica i opće populacije diljem svijeta. Slika je prilagođena prema „Vitamin D for Health: A Global Perspective "(32).*

U rizične skupine ljudi za manjak vitamina D ubrajaju se:

- trudnice i dojilje
- dojenčad, djeca i mladi
- stariji ljudi
- osobe tamne puti
- osobe prekomjerne tjelesne težine
- pušači
- osobe koje žive u područjima smogom zagađenog zraka
- osobe koje rade u smjenama noć/dan
- osobe koje iz vjerskih i drugih razloga odjećom pokrivaju veći dio tijela i lica
- kronično bolesni ljudi, osobe koje uzimaju lijekove, osobe na dugotrajnoj kućnoj ili bolničkoj njezi, bolesnici na intenzivnim odjelima
- stanovnici staračkih domova

Slika 11 *Osobe koje se ubrajaju u rizične skupine za manjak vitamina D. Slika je prilagođena prema „Pravom informacijom do poboljšanja kvalitete života vitamini, minerali, antioksidansi, omega-3 masne kiseline, načini prehrane, biljke…i multipla skleroza; Savez društava multiple skleroze Hrvatske, Zagreb, 2018. "(14).*



Slika 12 *Faktori rizika manjka vitamina D. Slika je prilagođena prema „Vitamin D for Health: A Global Perspective "(32).*

6.3 Obogaćivanje hrane vitaminom D kao način povećanja njegove razine u krvi

Jedan način za povećanje koncentracije vitamina D je konzumacija hrane koja je obogaćena vitaminom D. Prema studiji Guo et al (2017.), pokazani su novi podaci o postprandijalnim (od engl. postprandial) učincima konzumacije mliječnih napitaka obogaćenih sa 20 μg vitamina D_3 ili 20 μg 25(OH)D_3 kod muškaraca s niskim dozama vitamina D u krvi. Autori su istražili je li konzumacija mliječnih napitaka obogaćenih 25(OH)D_3 ili vitaminom D između ostalog imala različite učinke na 24-satnu cirkulirajuću koncentraciju 25(OH)D_3 u plazmi (marker statusa vitamina D). 17 muškaraca sudjelovalo je u studiji, u kojoj su nasumično podijeljeni da konzumiraju 3 različita testna obroka. Obroci su sadržavali 3 vrste mliječnih napitaka: napitak bez ikakvog dodatka (kontrola), napitak sa 20 μg 25(OH)D_3 i napitak sa 20 μg vitamina D_3. 24 sata nakon konzumiranja mliječnog napitka, određena je koncentracija 25(OH)D_3. Utvrđeno je da je napitak obogaćen s 25(OH)D_3 bio učinkovitiji u podizanju koncentracija 25(OH)D_3 u plazmi nego mliječni napitak obogaćen vitaminom D_3 *(20)*. Ideja studije je da dodatak 25(OH)D_3 u obrok koji sadrži masnoću, potencijalno može biti učinkovitija metoda da se povisi razina vitamina D nego što je dodatak prehrani.

Obzirom na nizak status vitamina D u populaciji u Europi, postoje sugestije da su mliječni proizvodi prikladni za dodatak 25(OH)D_3. Međutim, izravno dodavanje 25(OH)D_3 u ljudsku hranu trenutačno nije dopušteno u skladu s Europskim zakonodavstvom o hrani (od engl. European food legislation). No, dozvoljeno je i omogućeno dodavanje oblika vitamina D_3 i vitamina D_2. Nizak sadržaj 25(OH)D_3 pojavljuje se u nekim prehrambenim proizvodima poput govedine, svinjetine, peradi i jaja jer Direktiva Europskog vijeća (od engl. European Council Directive) omogućuje dodavanje 25(OH)D_3 životinjskoj hrani. U životinjama dolazi do inherentne konverzije (od engl. inherent conversion) vitamina D_3 u 25(OH)D_3. Ukupni udio vitamina D u mlijeku je još uvijek izrazito nizak (< 0,1 μg/100 g) i sto puta niži od količina u mlijeku iz ispitivanja Guo et al. Istraživanja koja se provode ukazuju na to da postoji potencijal za povećanje udjela vitamina D u određenoj hrani životinjskog podrijetla. To se radi pomoću procesa „ biofortifikacije “(od engl. biofortification) u kojem se životinjska hrana obogaćuje s vitaminom D_3 i 25(OH)D_3, s ciljem da se poveća ukupni sadržaj vitamina D u hrani, a da pritom razina istog ostane unutar najvećih dopuštenih granica (4000 IU) *(21)*. Postizanje 25(OH)D_3 razina, koje su slične koncentracijama istog u studiji autora Guo et al., u komercijalnom mlijeku ili u drugoj fortificiranoj hrani trenutno je nemoguće obzirom na sadašnje najveće dopuštene razine vitamina D_3 kod hranjenja stoke. S druge strane, obogaćivanje mlijeka vitaminom D_3 u

zemljama poput Finske, Kanade, Sjedinjenih Američkih Država (SAD), pokazalo se kao glavni doprinos vitamina D u tim zemljama. Obzirom na prilično ograničen kapacitet za biofortifikaciju stoke koju je Europa propisala (European maximum levels) i zbog postojećeg zakonodavstva, kojim se zabranjuje izravno dodavanje 25(OH)D_3 u hranu, vitamin D_3 ostat će izvor eventualnog dodatka vitamina D u mlijeko ili druge mliječne proizvode *(22)*.

7. Izdvojene bolesti povezane s nedostatkom vitamina D i njegov utjecaj na imunosni sustav

Dosta bolesti je na neki način povezano s nedostatkom vitamina D (Slika 13). Za neke od njih je dokazana povezanost učinka vitamina D i suzbijanja bolesti ili ona u slučaju njegove zadovoljavajuće koncentracije u krvi bude blažeg oblika. Međutim, postoje bolesti za koje se ne zna još mehanizam djelovanja vitamina D i nužna su daljnja ispitivanja da se utvrdi na koji način njegova primjena pomaže. U tijeku su studije koje upućuju na povezanost boljeg ishoda tih bolesti ako se uzima vitamin D. To su npr. kardiovaskularne bolesti, bolesti štitne žlijezde, neurološki poremećaji, shizofrenija i depresija. Primjerice, zna se da život na višim geografskim visinama povećava rizik od hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Nedostatak vitamina D povezan je sa zatajenjem srca i razinama upalnih čimbenika u krvi, uključujući interleukin i C reaktivni protein *(9)*. Dosadašnji rezultati pokazali su da bolesnici oboljeli od hipotireoze (smanjenog izlučivanja hormona štitne žlijezde) imaju nedostatak vitamina D i da je njegova razina u korelciji s TSH-om. No, nije pronađena veza između hipertireoze (prekomjernog lučenja hormona štitne žlijezde) i niske koncentracije vitamina D te nedostaju podaci o dodatku prehrani vitamina D kod osoba koje pate od bolesti štitne žlijezde *(1)*. Nedostatak vitamina D povezuje se s nizom neuroloških poremećaja i s povećanom učestalosti shizofrenije i depresije. Održavaje dovoljne razine vitamina D u maternici i tijekom ranog života kako bi se zadovoljila vitamin D transkripcijska aktivnost receptora u mozgu, može bitit itekako važno za razvoj mozga kao i za razvoj održavanja mentalne funkcije kasnije u životu *(9)*.

7.1 Vitamin D i imunosni sutav

Vitamin D regulira imunosni sustav i njegov nedostatak se povezuje s učestalosti bakterijskih i virusnih infekcija, uključujući i tuberkulozu pa se iz tog razloga govori kako igra ulogu i u stečenoj imunosti odnosno da djeluje poput imunomodulatora jer potiče i koči razne procese. Do sada je poznati učinak $1,25(OH)_2D$ na dendritičke stanice, makrofage, B limfocite i T limfocite. Vitamin D smanjuje proizvodnju proupalnih i pojačava proizvodnju protuuplanih citokina *(1)*.

7.2 Osteoporoza i padovi

Glavni preduvjet za normalnu homeostazu kostiju je intestinalna apsorpcija koju potiče vitamin D. Dosta terapijskih metoda se koristi u slučaju manjka koštane mase, pogotovo kod žena koje su u postmenopauzi i kod starijih osoba. Da bi se smanjio gubitak koštane mase jako je bitna pravilna prehrana, tjelovježba, dovoljan unos vitamina D i kalcija. Prema smjernicama koje se temelje na meta analizama i sustavnim pregledima, predlaže se dnevni unos od 800 - 1200 mg kalcija i 800 - 2000 IU vitamina D za žene s osteoporozom u menopauzi. Počinje se s uzimanjem najveće doze prva tri mjeseca, a kasnije se doze smanjuju na 800 - 1600 IU dnevno. Uz to bi se po preporuci trebala osigurati i potreba za kalcijem putem hrane. Uzimanje analoga vitamina D ili kalcitriola radi prevencije i liječenja osteoporoze preporuča se onim ljudima za koje je vitamin D_3 nedjelotvoran. Uz to je obavezno potrebna kontrola kalcija da ne bi došlo do predoziranja. Pritom se osobito pazi na osobe starije dobi te na one s kroničnim zatajenjem bubrega, oboljelima od jetrene bolesti, osobe nakon liječenja glukokortikoidima i osobe nakon transplantacije organa.

Optimalna koncentracija vitamina D u krvi je puno puta dosad ispitana u istraživanjima u kojima se između ostalog pratila i željena vrijednost gustoće kostiju, smanjena učestalosti padova i prijeloma. Prema istraživanju NHANES-III u koje uključeno je > 13 000 ispitanika, pokazalo se da postoji povezanost između koncentracije 25(OH)D u krvi i mineralne gustoće kostiju. U dosta provedenih opservacijskih studija su niske koncentracije vitamina D u krvi povezane s povećanim rizikom od pada i prijeloma kuka. Doziranje vitamina D određuje se ovisno o prirodi i težini nedostatka pa se tako visokorizičnim pacijentima koji imaju razine 25(OH)D u krvi < 50 nmol/L daje 50 000 IU vitamina D jednom tjedno u razdoblju od 6-8 tjedana, a onda im se daje doza od 800 - 2000 IU. Doza od 600 - 800 IU vitamina D_3 je dovoljna za održavanje ciljane vrijednosti ako su vrijednosti 25(OH)D u krvi od 50-75 nmol/L. Bolesnicima s malapsorpcijom doziranje i trajanje liječenja vitaminom D ovisi o mogućnosti

apsorpcije. U slučajevima malapsorpcije (nedovoljne apsorpcije hranjivih tvari) i gastrektomije (djelomičnog ili potpunog operativnog uklanjanja želuca), nekad se primjenjuju doze > 10 000 IU. Odraslim osobama koje imaju nedostatak vitamina D preporuča se uzimanje 1500 - 2000 IU dnevno tako da vrijednost 25(OH)D u krvi bude > 75 nmol/L. Da bi se srpiječili padovi u osoba starijih od 65 godina, potrebno je osigurati koncentraciju 25(OH)D u krvi od barem 60 nmol/L *(1)*.

7.3 Karcinom

Ljudi koji žive na višim geografskim visinama u povećanom su riziku za obolijevanje od Hodgkinovog limfoma, karcinoma debelog crijeva, gušterače, prostate, jajnika, dojke i ostalih vrsta karcinoma. Tvrdi se da su ti ljudi u većem riziku od smrtnog ishoda zbog istih karcinoma u usporedbi s ljudima koji žive na nižim geografskim visinama. Epidemiološka ispitivanja pokazuju da su razine 25(OH)D u krvi < 20 ng/mL povezane čak do 50% s povećanim rizikom od slučaja karcinoma debelog crijeva, prostate i dojke i sa smrtosti zbog istih *(9)*. Eksperimentalne studije na životinjama i istraživanja na kulturi stanica pokazuju da $1,25(OH)_2D$ inhibira proliferaciju vaskularnih i tumorskih stanica, potiče stanično dijeljenje i ima protuupalna i proapoptotska svojstva. Nadalje, epidemiološke studije su pokazale povezanost između više koncentracije vitamina D s nižom učestalošću karcinoma debelog crijeva. Potvrđeno je da optimalna koncentracija 25(OH)D u cilju prevencije istog karcinoma iznosi 100 nmol/L. Također, dokazano je da stanice karcinoma debelog crijeva imaju VDR preko kojeg $1,25(OH)_2D$ reducira proliferaciju i utječe na njihovu diferencijaciju. Time $1,25(OH)_2D$ utječe i na tijek maligne bolesti, a ne samo na njezinu pojavnost.

Meta analize opservacijskih studija kod muškaraca ukazale su na povećani rizik od smrtnosti od svih vrsta karcinoma, ali kod žena nisu pokazale isto. Također, meta analize opservacijskih studija upućuju na to da bi mogla postojati poveznica između viših koncentracija vitamina D u krvi i smanjenja učestalosti karcinoma kolorektuma. S druge strane, nije utvrđena poveznica između više razine vitamina D i karcinoma prostate i dojke. To je slučaj i s rjeđim vrstama karcinoma poput karcinoma endometrija, jednjaka, želuca, bubrega, jajnika, gušterače i ne-Hodgkinova limfoma, a rizik od karcinoma gušterače uočen je kod koncentracije vitamina D u krvi > 100nmol/L. U jednoj američkoj studiji je ispitivana doza iznosila 1000 IU vitamina D koje su se kombinirale s kalcijem i uočeno je značajno smanjenje rizika od karcinoma svih vrsti i ukupne smrtnosti. Prema smjernicama koje su izdali Američko društvo za rak i Američko društvo za kliničku onkologiju, pacijentice starije od 50 godina s rakom dojke bi trebale uzimati

600 - 1000 IU vitamina D dnevno, uz dodatnu nadopunu prehrani kalcijem *(1)*. Tu informaciju za dodatkom prehrani vitamina D nipošto ne treba ignorirati jer je u Hrvatskoj prema podacima iz 2017. karcinom dojke najčešće sijelo karcinoma u zemlji, a broj umrlih od karcinoma je u porastu *(43)*.

7.4 Dijabetes

Prema mnogim istraživanjima postoji povezanost između nedostatka vitamina D i povećane učestalosti dijabetesa tipa I. Nedostatak vitamina D povezan je i s višom učestalošću dijabetesa tipa II i smatra se da ima utjecaj na njegovu patogenezu. Neka istraživanja pokazala su da se učestalost dijabetesa tipa I može smanjiti nadoknadom vitamina D u ranom djetinstvu. Tako su u Finskoj djeci davali 2000 IU dnevno tijekom prve navršene godine života i rezultat toga je bio smanjen rizik od razvitka te bolesti tijekom slijedećih 30 godina života za 78%. Pretile osobe imaju niže koncentracije 25(OH)D, a dokazano je da vitamin D izravno utječe na otpuštanje inzulina iz beta stanica gušterače u odgovoru na hipoglikemiju i da vitamin D povećava osjetljivost na inzulin čime regulira ekspresiju gena inzulinskog receptora. Što se tiče povezanosti vitamina D i dijabetesa tipa II, treba istaknuti studiju autora Looker AC et al., 2002. NHANES III. Studija je pokazala da je pri višim koncentracijama vitamina D u krvi bio niži rizik od dijabetesa tipa II. U jednoj randomiziranoj studiji autora Hurst PR et al., 2010. pokazalo se da unos od 4000 IU vitamina D dnevno tijekom 6 mjeseci smanjuje inzulinsku rezistenciju i da optimalna koncentracija za smanjenje inzulinske rezistencije iznosi 80 - 119 nmol/L *(1)*.

7.5 Multipla skleroza i autoimunosne bolesti

Postoji povezanost između vitamina D u krvi i rizika obolijevanja od multiple skleroze (MS). Manjak vitamina D u serumu kao rezultat daje veći rizik od obolijevanja od ove bolesti i lošiju prognozu bolesti. Međutim, nadopuna prehrani vitamina D i više koncentracije vitamina D u krvi smanjuju rizik od obolijevanja. Neki od učinaka viših koncentracija vitamina D u serumu su: manje novih lezija, manji porast veličine lezija, manje relapsa, niža godišnja atrofija mozga i niža onesposobljenost bolesnika. Uz količinu vitamina D u organizmu, treba uzeti u obzir i njegovu iskoristivost koja ovisi o VDR. Naime, neki polimorfizmi VDR gena izmjenjuju metabolizam I biološke učinke vitamina D. Istraživanja su potvrdila da su oni češći u osoba oboljelih od MS.

Oštećenja neurona u središnjem živčanom sustavu i demijelinizacija koji su karakteristični za MS su posljedica upale izazvane autoreaktivnim imunosnim stanicama. Neke stanice

imunosnog sustava izražavaju receptore za vitamin D pa se smatra da je regulacija imunosnog odgovora mehanizam kojim vitamin D djeluje na pojavu i prognozu MS. Prema istraživanju u Norveškoj autora Cortese M et al, 2015., rizik od obolijevanja od MS koji su uzimali vitamin D u obliku ulja jetre bakalara tijekom razdoblja adolescencije je bio manji od osoba koje nisu uzimali isti. Prema studiji autora Goldberg P. et al., 1986., primjena kombinacije vitamina D (5000 IU), magnezija i kalcija u razdoblju od 1-2 godine, umanjila je pogoršanje za > 50% u usporedbi s dotadašnjom brzinom napretka bolesti. Isti vitamin (1000 IU) u kombinaciji s kalcijem je tijekom 6 mjeseci povisio razinu 25(OH)D i TGF-β1 u krvi prema studiji autora Mahon BD. et al, 2003. Iako vitamin D smanjuje rizik za pojavu MS, za uspješnost terapije još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza, ali su trenutni raspoloživi rezultati obećavajući. Klinička praksa Referentnog centra Ministarstva zdravlja RH za demijelinizacijske bolesti primjenjuje 3000 IU vitamina D kod oboljelih od MS i redovito se prate laboratorijski parametri *(1), (4).*

Polimorfizmi gena koji su zaslužni za kodiranje proteina uključenih u transport i metabolizam vitamina D utječu i na njegov status u organizmu. Polimorfizmi gena VDR su najčešće povezani s autoimunosnim i infektivnim bolestima. Bolesnici s autoimunosnim bolestima imaju visoki nedostatak vitamina D, osobito u slučaju sistemskog lupusa (SLE) i sistemske skleroze (SSc). Bolesnici oboljeli od sistemskog lupusa, koji imaju izraženiji nedostatak vitamina D, imaju i teži tijek bolesti. Bolesnici oboljeli od sistemske skleroze se prezentiraju niskim koncentracijama vitamina D u krvi. Razlog tome mogu biti oštećenja bubrega, malapsorpcija kod zahvaćenosti probavnog sustava, prisutnost neutralizirajućih antitijela na vitamin D. Bolesnici koji boluju od reumatoidnog artritisa (RA) imaju također niže koncentracije vitamina D u krvi. Uzimanje vitamina D (2 puta po 1000 IU dnevno) je pozitivno utjecalo na smanjenje broja relapsa u oboljelih s manjkom vitamina D. Iako preporuke za terapijsku dozu vitamina D kod sistemskog lupusa nisu utvrđene, istraživanje kojim se primjenjivalo 2000 IU dnevno tijekom 12 mjeseci pokazalo je veliki učinak na smanjenje markera aktivnosti iste bolesti *(1).*

7.6 Gastrointestinalne bolesti

Povećane potrebe za vitaminom D i kalcijem javljaju se u osoba s malapsorpcijom, kod raznih gastroenteroloških bolesti kao što su Chronova bolest, sindrom kratkog crijeva i neliječena celijakija te onih bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo i gušteraču. Kod osoba koje imaju poremećene gastrointestinalne funkcije i pacijenata podvrgnutih gastrektomiji i barijatrijskoj kirurgiji također se može javiti nedostatak vitamina D, a upalne promjene i smanjena

apsorpcijska površina proksimalnog dijela tankog crijeva su dodatan rizik za nedostatak vitamina D.

Istraživanja provedena na pacijentima oboljelih od upalne bolesti crijeva (IBD) rezultirala su čestim suboptimalnim koncentracijama vitamina D u krvi, što je posljedično povezano s većim rizikom od relapsa, kirurškim zahvatom i smanjenom kvalitetom života. Postotak bolesnika oboljelih od Chronove bolesti s nedostatkom vitamina D iznosi 22 - 70%, a 45% je onih bolesnika oboljelih od ulceroznog kolitisa također u deficitu vitamina D. Treba napomenuti da su osobe s upalnim bolestima crijeva u dodatnom riziku od pojave osteoporoze zbog terapije kortikosteroidima, dijete i smanjenog izlaganja suncu. U osoba koje boluju od Chronove bolesti, manjak vitamina D je uz posljedicu i uzrok upale jer se može izgubiti koštana masa putem imunosnog odgovora kojeg posreduju Th1-limfociti. Premda još nema protokola za nadopunu prehrani vitamina D kod upalnih bolesti crijeva, preporuka je da se održava razina vitamina D u krvi od 75 - 125 nmol/L, čemu bi odgovarale doze između 1800 - 10 000 IU dnevno. Veliki nedostatak vitamina D javlja se kod 1/3 bolesnika s kroničnim bolestima jetre, ali nadopuna prehrani vitamina D nije točno određena. Stručnjaci preporučaju vitamin D u dozama od 2000 - 4000 IU dnevno ovisno o vrijednostima 25(OH)D u krvi. Uglavnom se kod gastrointestinalnih bolesti rabi peroralni oblik vitamina D_3. Nekad kod teških malapsorpcija takav oblik nije djelotvoran pa se koristi aktivni oblik, kalcitriol ili analozi vitamina D *(1)*.

7.7 Respiratorne infekcije

Respiratorni virusi ulaze u respiratorni epitel putem specifičnih ulaznih receptora gdje uzrokuju oštećenja stanica i tkiva i izazivaju urođene i stečene imunološke odgovore. To zatim rezultira sistemskom upalom i u teškim slučajevima po život opasnom sepsom ili akutnim respiratornim distres sindromom. $1,25(OH)_2D$ djeluje protuvirusno i modulira upalni odgovor na virusnu infekciju stimulirajući oslobađanje katelicidina i suzbijajući prekomjernu ekspresiju proupalnih citokina. Nedavna meta analiza pokazala je da dodatak prehrani vitamina D može zaštititi od razvoja akutne infekcije dišnih puteva.

Izbijanje gripe je periodično i uglavnom se javlja tijekom zimskih mjeseci na višim geografskim visinama, a povremeno se javlja tijekom godine u tropskim područjima. Jedno od objašnjenja je da se gripa pojavljuje sezonski zbog posljedice u promjeni cirkulirajućih razina 25(OH)D koja baš zimi doseže najniže razine. Nekoliko studija je poduprlo ovu hipotezu jer su proučavale povezanost između niske razine 25(OH)D u serumu, incidencije i ozbiljnosti problema dišnih

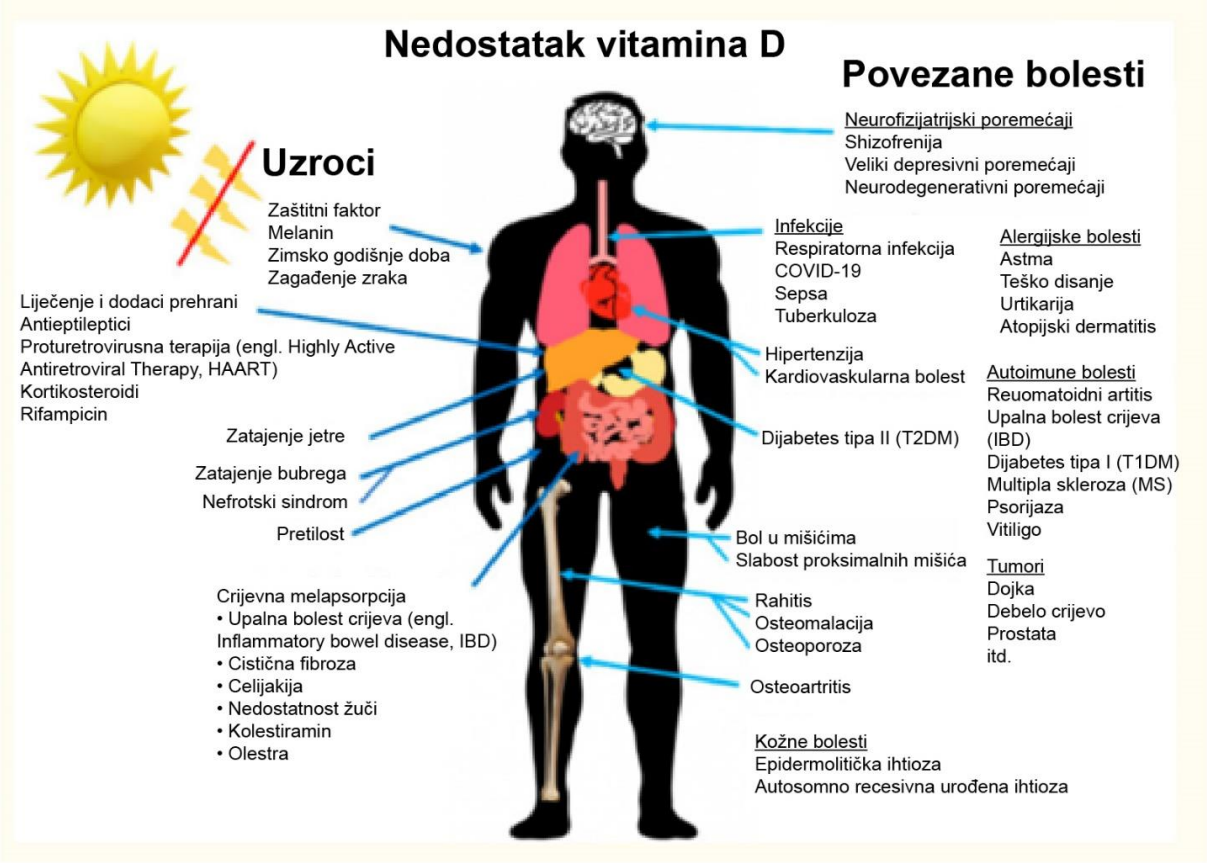
puteva u djece i odraslih. Jedna studija u kojoj su sudjelovale zdrave odrasle osobe pokazala je da je dvostruko smanjenje rizika od razvoja akutne respiratorne infekcije (engl. acute respiratory tract infection, ARI) u onih osoba s koncentracijom 25(OH)D u krvi ≥ 38 ng/mL. U jednoj studiji je bio slučaj da su djeca mlađa od 2 godine, koja su zahtijevala hospitalizaciju zbog ARI, imala znatno veći nedostatak vitamina D u usporedbi s onom djecom koja su imala blagi oblik ARI. Takav rezultat ukazuje na zaštitne učinke dovoljnog statusa vitamina D protiv respiratornih virusnih infekcija.

7.8 COVID-19 bolest

Prema 43 opservacijske studije, procjenjivala se povezanost između vitamina D i rizika od zaraze COVID-19 bolesti, ozbiljnosti tijeka bolesti i smrtnosti od infekcije. Primarni ishod studije autora bio je usporediti rizik od zaraze kod ljudi s nedostatnom količinom vitamina D u odnosu na nedeficijentne osobe. Sekundarni ishod studije bio je promatranje tijeka bolesti, ozbiljnosti infekcije (intenzivna njega, mehanička ventilacija i sl.) i promatranje stope smrtnosti u bolesnika. Ispitanici s nedostatnom razinom vitamina D imali su veći rizik od infekcije COVID-19 bolesti. Nedostatak vitamina D također je bio povezan s lošijom prognozom bolesti i većom stopom smrtnosti *(46)*.

Prema provedenoj meta analizi autora Wibowo A et al., 2021. ispitivalo se je li niska razina 25(OH)D u serumu povezana sa većom stopom zaraze od bolesti COVID-19, težom prognozom bolesti i većim smrtnim ishodima. Provelo se više istraživanja u kojima je sudjelovalo približno 1000 000 osoba. Istraživanja su pokazala da je niska razina 25(OH)D u serumu bila povezana s infekcijom bolesti COVID-19, ozbiljnijim ishodima bolesti i smrtnošću *(47)*. Stoga se nadopuna prehrani vitaminom D može smatrati preventivnom i terapijskom mjerom. Nadopuna prehrani vitamina D može biti korisna u infekciji bolesti COVID-19, ne samo kao terapijsko nego i kao preventivno sredstvo. U opservacijskim studijama pokazalo se da nedostatak vitamina D snažno korelira s rizikom od infekcije, a razlog tome je vjerojatno oslabljeni imunološki odgovor na virusnu infekciju. Starije osobe sa slabijim imunološkim sustavom i povezanim su osjetljivije na zarazu jer većina ima tešku hipovitaminozu vitamina D. Analiza gena otkrila je da se vitamin D veže sa svojim receptorom i može utjecati na 2 različita puta: (i) inhibira ekspresiju proupalnih citokina koji ometaju signalni put NFkB1 induciran TNF-om i (ii) pokreće ekspresiju gena koji stimuliraju interferon i pozivaju se na protuvirusni odgovor aktivirajući signalni put Jack-STAT induciran IFN-α. To objašnjava zašto je nedostatak vitamina D povezan sa smrtnošću i težim tijekom infekcije bolesti COVID-19. S obzirom na

navedeno, nadopuna prehranivitaminom D trebala bi biti prioritetna tijekom pandemije bolesti COVID-19 *(46)*.



Slika 13 *Uzroci nedostatka vitamina D te bolesti i poremećaji povezani s njegovim nedostatkom. Slika je prilagođena prema „Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease "(45).*

8 Diskusija

U radu se govori da vitamin D ima brojne uloge za homeostazu organizma. No, dosta ljudi diljem svijeta ima nedostatak vitamina D, iako nam je dostupan u više oblika. Premda je najbolji izvor vitamina D sunčanje, ipak treba naglasiti da je prekomjerno i neodgovorno izlaganje suncu vrlo opasno. Takvo sunčanje iz tog razloga nije dobar način za nadoknađivanje nedostatka vitamina D. Treba imati na umu da opekline od sunca s vremenom predstavljaju mogući rizik za transformaciju u maligne stanice. Određena hrana je također izvor vitamina D. Pritom treba uzeti u obzir da je unos vitamina D putem hrane vrlo malen u populaciji. Iako je hrana koja je prirodno izvor vitamina D malobrojna, postoji hrana koja sadrži značajne količine vitamina D i obogaćena hrana vitaminom D. Međutim, takva hrana je još vrlo ograničene primjene. Još jedan izvor vitamina D su dodaci prehrani, a u težim slučajevima nedostatka, vitamin D se uzima u dozi koju prepisuje liječnik. Nekim ljudima (tablica 2) se ne preporučuje primjena vitamina D, a u izrazito rijetkim slučajevima se javlja i preosjetljivost na njega. U slučajevima kada se dnevna sigurna doza višestruko premaši, mogu se pojaviti simptomi toksičnosti. U većini slučajeva nema opasnosti ukoliko se ne prelaze sigurnosne granice doze vitamina D. Zato treba pratiti vlastiti unos vitamina D i uzeti u obzir godišnje doba te kada je to potrebno posegnuti za dodatkom prehrani istog kako bismo se zaštitili od njegovog nedostatka.

9 Zaključak

Sve više se priča i istražuje o pozitivnim učincima koje vitamin D ima na organizam. Osim što pridonosi velikim dijelom normalnom funkcioniranju i izgradnji kostiju, metabolizmu kalcija i ima ulogu u imunološkom odgovoru, igra vrlo važnu ulogu u brojnim bolestima, a pojedine bolesti se prema istraživanjima mogu i spriječiti uz nadopunu prehrani vitamina D. Ta informacija je od velikog značaja pogotova sada u doba pandemije COVID-19 bolesti. Iako za neke bolesti još uvijek nedostaje podataka o mehanizmu kako točno vitamin D utječe na njih, jačanje imunosnog sustava može nam pomoći da što lakše podnesemo određene zdravstvene situacije. Možda bi se mogli i zapitati što bi bilo s razinom oboljenja u svijetu i sa brojnim smrtnosnim bolestima koje nas okružuju, ako bi nam svima imunitet bio jači i ako bi manje ljudi imalo nedostatak vitamina D. Vitamin D ima brojne uloge za organizam, no prilikom uzimanja istog treba se držati sigurnosne propisane doze jer u protivnom previsoke doze mogu ostaviti toksične posljedice i mjesecima nakon njegovog uzimanja. Također, vitamin D spada

među najjeftinije dostupne vitamine i nipošto ne treba izostaviti činjenicu da nam je u ljetnim mjesecima dovoljno sunčati se svega 10-15 minuta dnevno u doba podneva bez zaštitnog faktora kako bi kao zdravi ljudi zadovoljili svoje dnevne potrebe za istim. Budući da smo tijekom cijele godine spriječeni biti dovoljno na suncu, a i sunce nije jednako jako u ljetnim i zimskim mjesecima, treba razmotriti uzimanje vitamina D u obliku dodatka prehrani, osobito zato jer jako puno ljudi pati od hipovitaminoze vitamina D što je danas javnozdravstveni globalni problem.

10 Literatura

(1) Darija Vranešić Bender et al. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn 2016; 138:121–132.

(2) Mohan M et al. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. PLOS Pathogens 2020.

(3) Smolders J. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2019; 33(12): 1187–1199.

(4) Brighenti S et al. Vitamin D and tuberculosis: where next? J Intern Med. 2018; 284:145–162.

(5) Azrielant S et al. Vitamin D and the immune system. Isr Med Assoc J. 2017;19(8):510–511.

(6) Martineau AR et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. 2017.

(7) Brenner H, Schöttker B. Vitamin D Insufficiency May Account for Almost Nine of Ten COVID-19 Deaths: Time to Act. Comment on: "Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients". Nutrients 2020, 12, 2757.

(8) Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012 Nov; 15(6):567-79.

(9) Holick MF. Vitamin D Deficiency. New England Journal of Medicine 2007; 357(3), 266–281.

(10) Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders,2017; 18(2), 153–165.

(11) Deluca H. (2017). History, Chemistry Metabolism, circulation & regulation: Historical Overview of vitamin D. U: Hewison M. et al. Vitamin D 4th Edition. Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics. (str. 3-9). Elsevier.

(12) Hewison M et al. Vitamin D: Volume One: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition. 2021.

(13) Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu. Rev. Med. 2010;61: 91–104.

(14) Štorga Tomić D., Pravom informacijom do poboljšanja kvalitete života vitamini, minerali, antioksidansi, omega-3 masne kiseline, načini prehrane, biljke…i multipla skleroza; Savez društava multiple skleroze Hrvatske, Zagreb, 2018.

(15) Araki T et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(12):3603–8.

(16) Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:575-9.

(17) Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: Favus, MJ, ed, Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:200-2.

(18) Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1911–1930.

(19) Shieh A et al. Effects of High-Dose Vitamin D2 Versus D3 on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance, 2016.

(20) Guo J et al. A 25-hydroxycholecalciferol-fortified dairy drink is more effective at raising a marker of postprandial vitamin D status than cholecalciferol in men with suboptimal vitamin D status. J Nutr 2017;147: 2076–2082.

(21) Hayes A, Cashman KD. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. Proc Nutr Soc 2017; 76:54–63.

(22) Hill TR, Kyriazakis I. (2018). Vitamin D3, 25-Hydroxyvitamin D3, and Food Fortification. The Journal of Nutrition, 148(4), 664–665.

(23) Malabanan A et al. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet. 1998; 351:805–6.

(24) Thomas KK et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 1998; 338:777–83.

(25) Valcour A et al. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):3989–95.

(26) Holick MF et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2005); 90(6), 3215–3224.

(27) Holick MF et al. Chen E and de Papp prevalence of vitamin D in adequacy among postmenopausal north American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(6):3215–24.

(28) Lips P et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 2006; 260:245-54.

(29) Nesby-O'Dell S et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr 2002; 76:187-92.

(30) Tangpricha V et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 2002; 112:659-62.

(31) Lee JM et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46:42-4.

(32) Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013;88(7):720–55.

(33) Kumar J et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. Pediatrics. 2009;124(3): e362–70.

(34) Looker AC et al. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief. 2011;56.

(35) Daly RM et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. Clin Endocrinol. 2012; 77:26–35.

(36) Charoenngam N et al. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J. Clin. Orthop. Trauma. 2019; 10:1082–1093.

(37) Haussler MR et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. J. Endocrinol. 1997; 154: S57–S73.

(38) Prietl B et al. Vitamin D and immune function. Nutrients. 2013; 5:2502–2521.

(39) Adams JS et al. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014; 144:22–27.

(40) Aranow C. Vitamin D and the immune system. J. Investig. Med. 2011; 59:881–886.

(41) Shin JS et al. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. 2010 Dec; 31(12):1027-34.

(42) Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev. 1997 Dec; 18(6):832-72.

(43) Svjetski dan raka 2020. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-raka-2020/ . Pristupljeno: 30. 6. 2020.

(44) Bivona G et al. Vitamin D and the nervous system. Neurol Res. 2019 Sep;41(9):827-835.

(45) Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 2020 Jul; 12(7): 2097.

(46) Petrelli F et al. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies J Steroid Biochem Mol Biol. 2021 Jul; 211: 105883.

(47) Wibowo A et al. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr. 2021 Mar 29;8: 660420.

11 Životopis

OSOBNI PODACI

Ida Tomić

Datum rođenja: 01. srpnja 1999.

Državljanstvo: hrvatsko

Spol: Žensko

Kontakt: (+385) 916020017

E-mail: ida.tomic@uniri.hr, idatomic533@gmail.com

Adresa: Kozjačić 14, 10 000 Zagreb, Hrvatska

RADNO ISKUSTVO

2021- Zagreb, Hrvatska

Stručna praksa: Institut Ruđer Bošković, Zavod za molekularnu biologiju, Laboratorij za staničnu biologiju i prijenos signala

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2018-trenutačno- završna godina preddiplomskog studija "Biotehnologija i istraživanje lijekova", Odjel za biotehnologiju, Svečilište u Rijeci, Ulica Radmile Matejčić 2, 51 000 Rijeka, Hrvatska

www.biotech.uniri.hr

2014-2018-Križanićeva ulica 4a, Zagreb, Hrvatska

Završena Klasična gimnazija

JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik: Hrvatski

Drugi jezici:

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR	PISANJE
	Slušanje/ Čitanje	**Govorna produkcija**	**Govorna interakcija**	
ENGLESKI	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**
NJEMAČKI	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**
TALIJANSKI	**A2**	**A2**	**A2**	**A2**

Razine A1 i A2: temeljni korisnik; B1 i B2: samostalni korisnik; C1 i C2: iskusni korisnik

VOLONTIRANJE

2019.-trenutačno: Student mentor, Odjel za biotehnologiju, Svečilište u Rijeci

2018-trenutačno: Izrada prirodne kozmetike "Naturis", Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci

2018-trenutačno: Humanitarna akcija "Kuglice dobrih želja", Odjel za biotehnologiju, Svečulište u Rijeci

KONFERENCIJE I SEMINARI

2018: Budućnost i perspektiva studija, Odjel za biotehnologiju

DIGITALNE VJEŠTINE

Poznavanje Microsoft Office paketa (Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft PowerPoint, Microsoft Outlook)

Poznavanje programa: PyMOL, Avogadro, ChemAxon Marvin, VMD, GAMESS, MacMOLPlt