

Uloga D vitamina u prevenciji i liječenju kroničnih bolesti

Mataić, Fedor

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:178265>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Fedor Mataić

**ULOGA VITAMINA D U PREVENCIJI I
LIJEČENJU KRONIČNIH BOLESTI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Vedrina Dragojević

Specijalistički rad obranjen je dana 5. lipnja 2020. godine, u 11:00 sati na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Marulićev trg 20/II, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. dr. sc. Irena Vedrina Dragojević, red. prof. u mir.
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 57 listova

Predgovor

Ovaj specijalistički rad izrađen je pod stručnim mentorstvom prof.dr.sc. Irene Vedrina Dragojević u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Fitofarmacija s dijetoterapijom“ Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Ireni Vedrina Dragojević na nesebičnoj pomoći, strpljenju, stručnim savjetima i vremenu koje mi je pružila tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog teorijskog rada je prikupiti i objediniti novije podatke iz literature o kompleksnim funkcijama vitamina D, s osvrtom na fiziologiju i patofiziologiju ovog vitamina, te o njegovoj povezanosti s različitim oboljenjima, anemijom, multiplom sklerozom, psorijazom, oboljenjima endokrinog sustava i drugih. Krajnji cilj jest na temelju pregleda raznih istraživanja zaključiti je li dodatni unos vitamina D potreban, je li dovoljan i učinkovit kako kod zdrave populacije tako i kod osoba s kroničnim bolestima, te što bi trebalo učiniti da se potencijali suplementacije vitamina D bolje iskoriste u prevenciji i liječenju.

Materijal i metode: Za ovaj teorijski specijalistički rad korištena je stručna medicinska literatura kao i znanstvena istraživanja provedena na humanoj populaciji. U pretraživanju su korišteni rezultati elektronske mrežne stanice i bibliografske baze podataka.

Rezultati: Osobe s multiplom sklerozom imaju niže prosječne vrijednosti vitamina 25(OH)D u krvnoj plazmi u odnosu na osobe iz kontrolnih skupina, što ih čini sklonijima razvoju osteoporoze i prijelomima kostiju te ranijim prelaskom oboljelih iz faze relapsa i remisije u fazu sekundarne progresije. Primjenom vitamina D kod psorijaze postignuto je značajno smanjenje kožnih lezija. Suplementacija visokim dozama vitamina D značajno smanjuje vrijeme hospitalizacije pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Studija koja je proučavala učinke intermitentnog davanja vitamina D₃ na mišićnu snagu i metaboličke parametre kod žena u menopauzi s diabetes mellitusom (DM), pokazali su značajno poboljšanje mišićne snage kod skupine žena u menopauzi s DM tip 2 koje su primale vitamin D₃. Većina epidemioloških studija potvrdila je pozitivnu povezanost više koncentracije vitamina D i njegova većeg unosa s nižom incidencijom karcinoma debelog crijeva.

Zaključak: Rezultati novijih kliničkih istraživanja predstavljenih u ovom radu ukazuju na vrlo visoku prevalenciju nedostatka vitamina D u različitim dobnim skupinama diljem svijeta. Deficit vitamina D je danas prepoznat kao globalni zdravstveni problem. Suplementacija od 2000 do 4000 IU, koja se najčešće danas najčešće savjetuje, preniska je da bi iskoristila potencijale koje vitamin D pruža u prevenciji i liječenju mnogih kroničnih bolesti.

SUMMARY

Objectives: The purpose of this theoretical research paper is to collect and integrate data from the latest literature on complex functions of vitamin D, with reference to physiology and pathophysiology of this vitamin and its relation to various diseases, anemia, multiple sclerosis, psoriasis, endocrine disorders and others. The primary goal is to, on the basis of a review of various studies, find out whether additional intake of vitamin D is needed, whether it is sufficient and effective for healthy people and people with chronic diseases, and what should be done to further utilize the benefits of vitamin D supplementation in prevention and treatment.

Material and Methods: For this theory-specialist paper, professional medical literature, as well as scientific research involving human subjects were used. For search, the results of electronic network cell and bibliographic database were used.

Results: People with multiple sclerosis have lower average vitamin 25(OH)D blood levels compared to those in a controled group, making them more likely to develop osteoporosis and bone fractures and earlier transition from the relapse and remission phase to the secondary progression phase. Use of vitamin D in treatment of psoriasis shows a significant reduction in skin lesions. High-dose vitamin D significantly decreases the length of hospital stay of intensive care unit (ICU) patients. A study that investigated the effects of intermittent application of vitamin D₃ on muscle strength and metabolic parameters in menopausal women with diabetes mellitus (DM) showed significant improvement in muscle strength in the group of women with DM tipe 2 in menopausal period, who were taking vitamin D₃. Most epidemiological studies have demonstrated a positive association between higher concentrations of vitamin D and its higher dosages and lower incidence of colon cancer.

Conclusion: The results of recent clinical studies presented in this paper indicate a very high prevalence of vitamin D deficiency in different age groups around the world. It is now generally accepted that vitamin D deficiency is a global health problem. The 2000 to 4000 IU supplement that is the most commonly advised today is too low to utilize the potential that vitamin D might provide in prevention and treatment of many chronic diseases.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Vitamin D, sinteza i aktivacija	1
1.2. Sinteza vitamina D u koži	2
1.3. Aktivacija vitamina D	4
1.4. Enzimi koji sudjeluju u aktivaciji i razgradnji vitamina D	6
1.5. Djelovanje vitamina D	8
1.6. Endokrina, parakrina i intrakrina funkcija vitamina D	11
1.7. Patofiziologija vitamina D i koštanih bolesti	13
1.8. Patofiziologija paratiroidnih žlijezda	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	21
3. MATERIJALI I METODE	22
4. REZULTATI I RASPRAVA	23
4.1. Primjena visokih doza vitamina D kod anemije	24
4.2. Primjena visokih doza vitamina D kod rizično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)	26
4.3. Manjak vitamina D kod adolescenata	28
4.3.1. Preporuke i doziranja za prevenciju i liječenje deficita vitamina D	30
4.3.2. Liječenje deficita vitamina D kod adolescenata	31
4.4. Istraživanje utjecaja visokih doza vitamina D ₂ i vitamina D ₃ na razinu slobodnog 25-hidroksivitamina D i pokazatelje balansa kalcija	32
4.5. Učinak suplementacije vitaminom D i paratiroidektomije kod pacijenata s primarnim hiperparatiroidizmom	35
4.6. Utjecaj visokih doza vitamina D na kakvoću života pacijenata oboljelih od relapsirajućeg remitentnog oblika multiple skleroze (RRMS)	36
4.7. Primjena visokih doza vitamina D kod vitiliga i psorijaze	37
4.8. Učinci intermitentnog davanja vitamina D ₃ na mišićnu snagu i metaboličke parametre kod žena u menopauzi s diabetes mellitusom (DM)	39
4.9. Djelotvornost i sigurnost visoke doze vitamina D kod trudnica s gestacijskim diabetes mellitusom (GDM)	41
4.10. Djelotvornost visoke doze vitamina D kod trudnica s multiplom sklerozom kod kojih je utvrđen deficit vitamina D	43
5. ZAKLJUČAK	45
6. LITERATURA	47
7. ŽIVOTOPIS	58

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Tijekom posljednjih godina, deficit vitamina D ponovno je prepoznat kao globalni zdravstveni problem. Pažnju privlače i brojni laboratorijski dokazi i istraživanja koja ukazuju da hormonski aktivna forma vitamina D $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, (1,25-dihidroksivitamin D_3) ima mnogobrojne izvanskeletne funkcije.

Rezultati sve većeg broja istraživanja upućuju na to da je vitamin D bitan za biokemijske procese u mnogim stanicama i tkivima, a ne samo za rast i razvoj koštanog sustava i održavanje homeostaze kalcija i fosfata. Tome u prilog govori činjenica da je gen za receptor vitamina D posvuda eksprimiran u živim stanicama te da je oko 3% ljudskoga genoma pod kontrolom vitamina D.

Najvažniji izvanskeletni učinci vitamina D odnose se na imunološki sustav, skeletne mišiće, kardiovaskularni sustav te incidenciju malignih bolesti i dijabetesa. Stoga vitamin D zaslužen potiče daljnje rasprave i istraživanja. Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravstvo.

Ovaj rad je pregled istraživanja i objedinjenih znanja stručne medicinske literature o kompleksnosti funkcija vitamina D, povezanosti nedostatka vitamina D i različitih oboljenja, kao i utjecaja primjenjivanih doza vitamina D u prevenciji i liječenju različitih bolesti.

1.1. Vitamin D, sinteza i aktivacija

Poljski liječnik Sniadecki primijetio je još 1822. godine važnost izlaganja sunčevoj svjetlosti u prevenciji i liječenju rahitisa (1). Primijetio je da djeca koja žive u gradu imaju veću učestalost rahitisa od djece koja žive u ruralnim sredinama. Liječnik Niels Ryberg Finsen dobio je 1903 g. Nobelovu nagradu za otkriće *koncentrirane svjetlosne radijacije* u liječenju bolesti, posebno u liječenju lupus vulgarisa (2). S time je otvorio novo područje istraživanja i liječenja u medicini. Mellanby i sur. (3) uspjeli su spriječiti rahitis kod eksperimentalnih životinja davanjem ulja iz jetre bakalara, dok su

McCollum i sur. (4) nazvali ovaj nutritivni faktor iz ulja bakalara vitamin D i opisali njegovo djelovanje na fiziološkom nivou. Dakle, početkom dvadesetog stoljeća supstanca danas poznata kao vitamin D, klasificirana je kao vitamin, da bi nakon što je bolje upoznata u drugoj polovici prošlog stoljeća klasificirana kao prohormon (5,6).

1.2. Sinteza vitamina D u koži

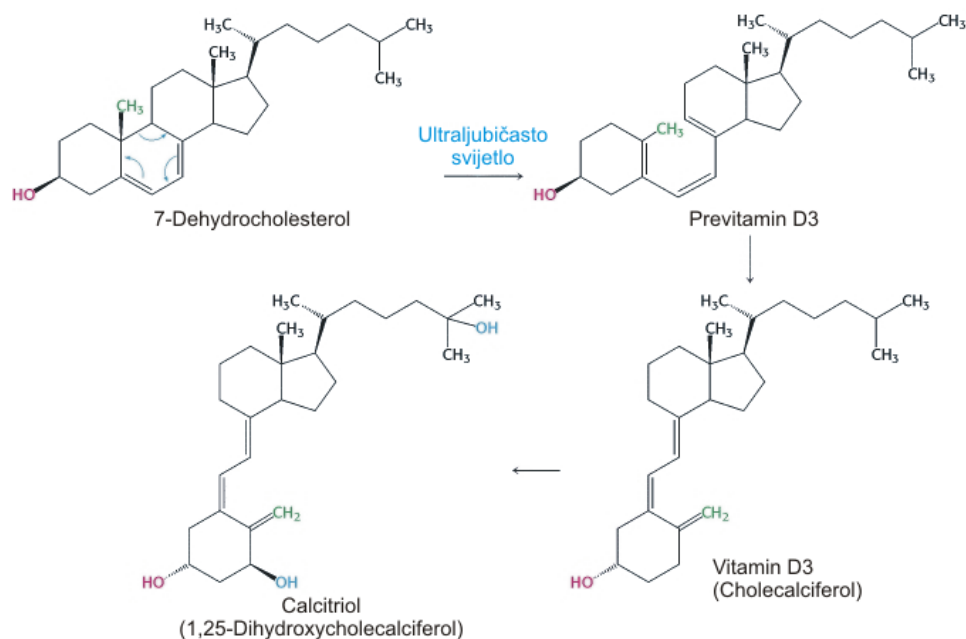
Vitamin D je po svojoj strukturi sekosteroid (7). Količinu od oko 95 % tijelo dobiva putem fotosinteze u koži. Ostatak se unosi hranom, u kojoj se vitamin D nalazi u dva oblika: D₂, prisutan u biljkama i D₃, prisutan u namirnicama životinjskog podrijetla (najviše u ribljem ulju lososa i skuše) (8).

Sinteza vitamina D₃ (Slika 1) započinje djelovanjem sunčeve svjetlosti valne duljine 290-315 nm na 7-dehidrokolesterol u koži, pretvarajući ga u provitamin D₃ (7). Kada se formira, provitamin D₃ podliježe izomerizaciji u vitamin D₃ i kroz membranu, čija se propustljivost povećava na višim temperaturama, dospijeva u cirkulaciju gdje se veže za vezujući protein vitamina D (engl. *vitamin D binding protein - DBP*) (7).

Iako je sam proces djelovanja iradijacije na 7-dehidrokolesterol u nastajanju pred-vitamina D₃ dobro poznat, o lumisterolu i tahisterolu (Slika 2), kao i njihovoj fiziološkoj regulaciji nije se mnogo znalo sve do studije koju su objavili Holick i sur. (9 -11). Oni su dokazali da nastajanje pred-D₃ pod utjecajem UV svjetlosti na 7-dehidrokolesterol, dostiže svoj maksimum unutar nekoliko sati. Pri dužem izlaganju svjetlosti pred-D₃ se pretvara u lumisterol i tahisterol. Ako razina pred-D₃ dostigne svoj maksimum, a izlaganje suncu se nastavi, stvara se lumisterol.

Za razliku od tahisterola i pred-D₃ koji se ne pohranjuju, lumisterol je reverzibilna tvorevina i može se pretvoriti u pred-D₃ kada počne padati razina pred-D₃. Na 0 °C, vitamin D₃ se ne sintetizira iz pred-D₃, ali na 37 °C pred-D₃ se polako pretvara u vitamin D₃. Pri kratkom izlaganju sunčevoj svjetlosti dolazi do produljenog stvaranja vitamina D₃ u koži uslijed spore termalne konverzije provitamin D₃ u D₃ i konverzije lumisterola u provitamin D₃ (Slika 2). Pri dugotrajnoj izloženosti sunčevoj svjetlosti neće

doći do stvaranja toksičnih razina vitamina D₃ upravo zbog fotokonverzije provitamina D₃ u lumisterol i tahisterol (Slika 2), kao i fotokonverzije samog D₃ u suprasterole I i II i 5,6 transvitamin D₃ (12).

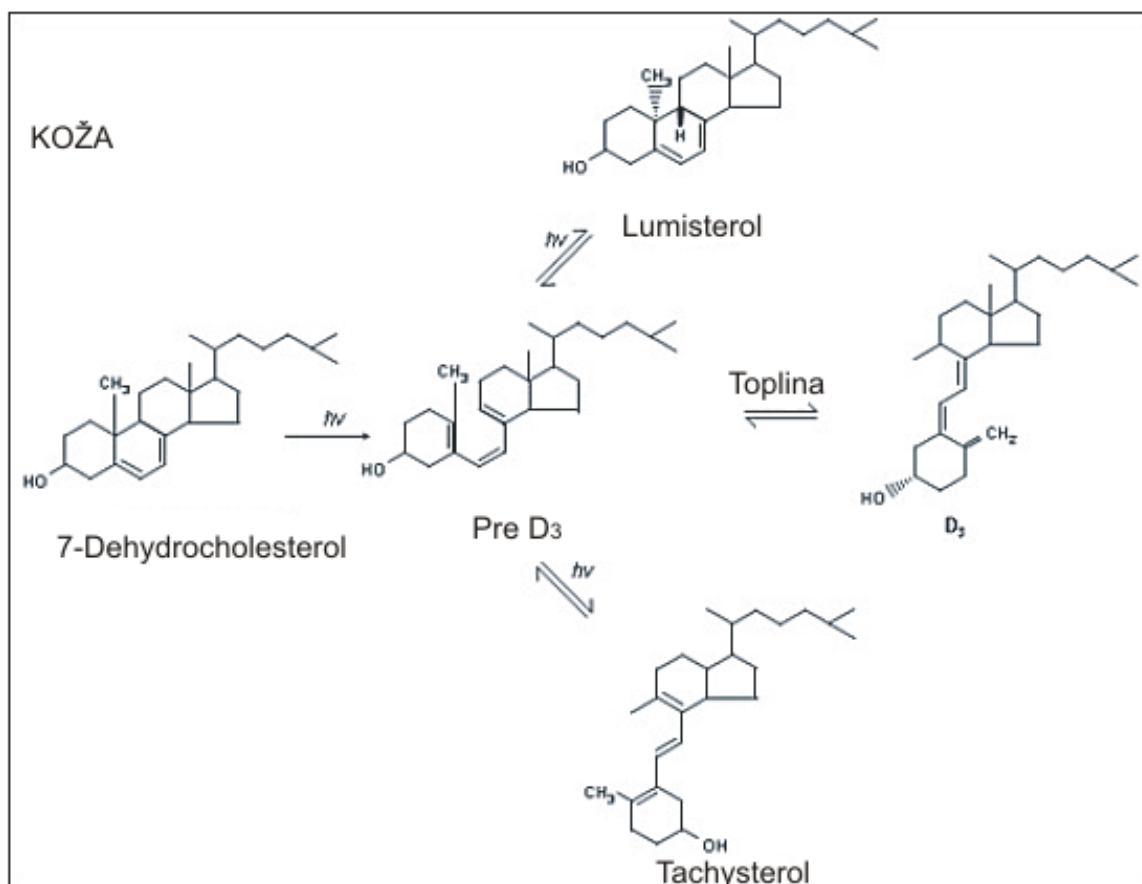


Slika 1. Metaboličke konverzije vitamina D

Nanošenje krema sa zaštitnim faktorom 30 smanjuje sintezu vitamina D u koži za više od 95% (13). Osobe tamnije puti imaju prirodnu zaštitu od sunca i potrebno im je tri do pet puta dulje vrijeme izloženosti sunčevoj svjetlosti da bi se sintetizirala ista količina vitamina D kao kod osobe svijetle puti (14,15). Također, postoji inverzna povezanost između koncentracije serumskog 25(OH)D i indeksa tjelesne mase (BMI) većeg od 30 kg/m². To znači da je pretilost češće povezana s nedostatkom vitamina D (16).

1.3. Aktivacija vitamina D

Vitamin D značajno povećava apsorpciju kalcija iz probavnog sustava. Također ima važne učinke na stvaranje kostiju kao i na njihovu apsorpciju (17). Međutim, sam po sebi nije djelatna tvar koja izaziva sve te učinke, nego se najprije nizom reakcija u jetri i bubrežima mora pretvoriti u aktivnu molekulu 1,25(OH)₂D₃ (Slika 3). Prvi korak u aktivaciji kolekalciferola je pretvorba u 25(OH)D₃, 25-hidroksikolekalciferol, što se događa u jetri. Taj proces je sam po sebi ograničen jer 25-hidroksikolekalciferol povratnom spregom inhibira reakciju pretvorbe. Učinak te povratne sprege vrlo je važan iz dva razloga. Prvo, mehanizam povratne sprege vrlo točno nadzire koncentraciju 25-hidroksikolekalciferola u



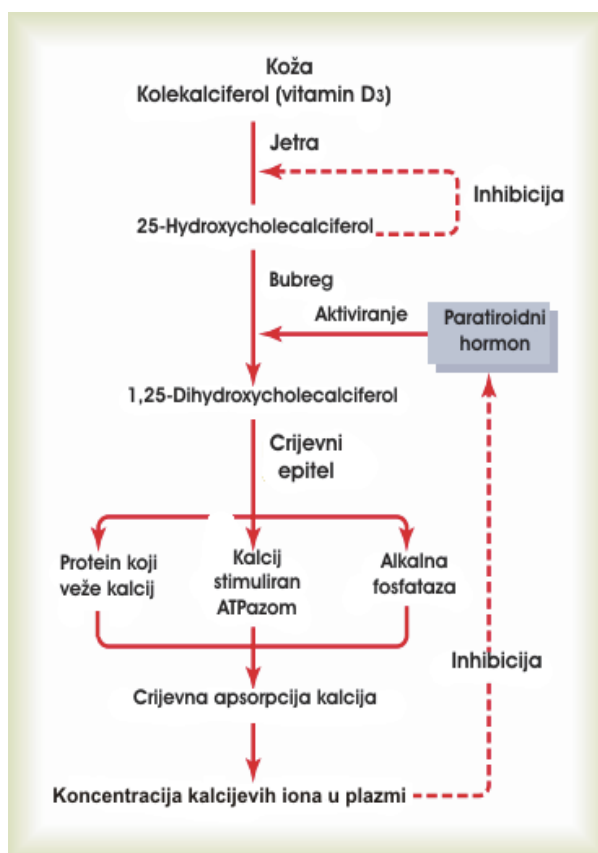
Slika 2. Sintetski put vitamina D iz 7-dehidrokolesterola u epidermisu (prema 12)

plazmi, što je prikazano na Slici 3. Važno je da se unos vitamina D₃ može višestruko promijeniti, a da koncentracija 25-hidroksikolekalciferola pri tome ostane približno normalna.

Drugo, kontrolirana pretvorba vitamina D₃ u 25-hidroksikolekalciferol štedi taj vitamin, koji je pohranjen u jetri, za buduću uporabu. Naime, kad se vitamin D₃ jednom pretvori u 25-hidroksikolekalciferol, on ostaje u tijelu samo nekoliko tjedana za razliku od kolekalciferola koji može u jetri ostati pohranjen više mjeseci.

Pretvorba 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol događa se u proksimalnim kanalčićima bubrega. To je najaktivniji oblik vitamina D, jer D₃ i 25(OH)D imaju manje od 1/1000 učinka 1,25-dihidroksikolekalciferola. Kad nema bubrega, na primjer zbog odstranjenja operacijom, vitamin D₃ koji je neaktivan ne može se pretvoriti u aktivni oblik 1,25(OH)₂D₃ pa vitamin D gubi gotovo svu svoju djelotvornost. Za pretvorbu 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol potreban je paratiroidni hormon (PTH). Kad nema tog hormona, stvaranje 1,25-dihidroksikolekalciferola gotovo potpuno prestaje. Dakle, PTH snažno utječe na funkcionalne učinke vitamina D u organizmu.

Koncentracija kalcija koja nadzire proizvodnju 1,25-dihidroksikolekalciferola u plazmi,



Slika 3. Aktivacijski put vitamina D i njegova uloga pri apsorpciji kalcija u crijevnom epitelu (prema 18)

obrnuto je razmjerna plazmatskoj koncentraciji 1,25-dihidroksikolekalciferola. Za to postoje dva razloga. Prvo, sami kalcijevi ioni djeluju tako da sprječavaju pretvorbu 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol. Drugo, i važnije, jest to da povećanje plazmatske koncentracije kalcija iznad razine 2,25 do 2,50 mmol/L uvelike koči lučenje PTH. Zato pri koncentraciji kalcija manjoj od 2,25 do 2,50 mmol/L PTH pospješuje u bubrezima pretvorbu 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol. Pri većim koncentracijama ioniziranog kalcija, kad je sekrecija paratireoidnog hormona zakočena zbog izostanka djelovanja PTH kao aktivatora pretvorbe 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol, 25-hidroksikolekalciferol pretvara se u 24,25-dihidroksikolekalciferol, spoj koji praktički ne djeluje kao vitamin D. To znači da se pri visokim koncentracijama kalcija u plazmi snažno inhibira stvaranje 1,25-dihidroksikolekalciferola. Njegova koncentracija se smanjuje, pa se smanjuje i apsorpcija kalcija iz crijeva, iz kostiju i iz bubrežnih kanalića, što rezultira smanjenjem koncentracije kalcija prema normalnoj razini (17).

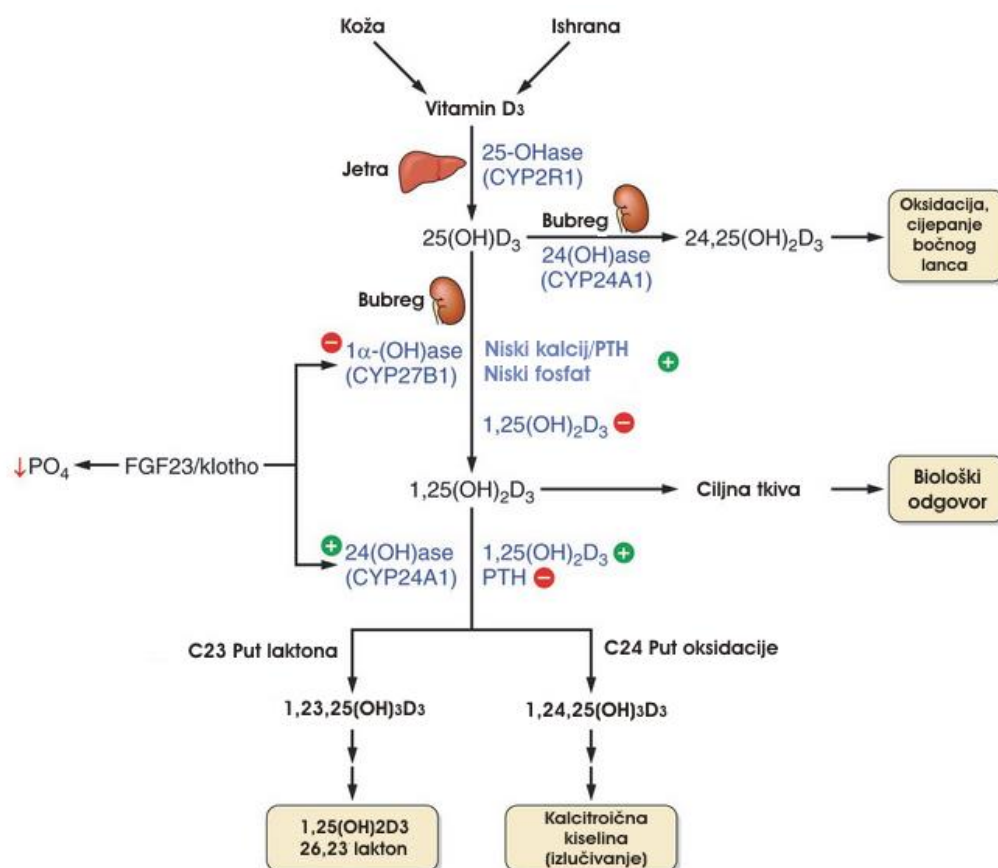
1.4. Enzimi koji sudjeluju u aktivaciji i razgradnji vitamina D

Kao što je već rečeno, vitamin D, kao i njegovi metaboliti, krvlju se prenose vezani za protein sve do jetre, gdje se odvija proces hidroksilacije vitamina D na mjestu C-25 (Slika 4). Tako nastaje 25-hidroksivitamin D₃ [25(OH)D₃], glavna cirkulirajuća forma vitamina D. Upravo serumska koncentracija ove forme vitamina D, to jest 25(OH)D₃, predstavlja jedan od najpouzdanijih biokemijskih markera za procjenu statusa vitamina D (18-20). Nekoliko enzima ključnih u sintezi i metabolizmu vitamina D (Slika 4) citokrom P-450 sistema (CYP), kao što su npr. CYP2R1, CYP27A1 i CYP2D25, imaju aktivnost 25-hidroksilaze, odnosno mogu vršiti konverziju vitamina D u 25(OH)D₃ (21). Pacijenti s mutacijom gena za enzim CYP2R1 razvijaju deficit 25(OH)D₃ što bi impliciralo da je taj enzim ključna 25-hidroksilaza jer bez njega pacijenti razvijaju vitamin D-zavisni rahitis (22 - 26). Ovo je jedini tip rahitisa koji je uzrokovan nedostatkom 25-hidroksilaze. Osim toga, CYP2R1 je sveprisutan u tkivima, što potvrđuju nalazi ljudi s poremećenom funkcijom jetre jer u tom slučaju ostaje skoro nepromijenjena sposobnost stvaranja 25(OH)D₃ (27). Zatim se 25(OH)D₃ metabolizira u 1,25(OH)₂D₃ uglavnom u

bubrezima, djelovanjem enzima CYP27B1 [25(OH)D-1 α -hidroksilaza], iako i druga tkiva pored bubrega sadrže ovaj enzim kao npr. stanice epitela, paratireoidna žlijezda i imunološke stanice (27).

Glavna hormonalna forma vitamina D, odgovorna za većinu njegovih bioloških funkcija kao što je već rečeno, je 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (28). Pretpostavljalo se da je kod zdravih ljudi CYP27B1 prisutan u bubrezima, i tijekom trudnoće u placenti (29). Međutim, osim u bubrezima, rezultati istraživanja su pokazali prisutnost CYP27B1 u brojnim drugim tkivima. Izvanbubrežna produkcija CYP27B1 uvjerljivo je prikazana kod pacijenata sa sarkoidozom (30, 31). Makrofagi su identificirani kao izvor izvanbubrežnog stvaranja 1,25(OH) $_2$ D $_3$, što rezultira pojavom hiperkalcijemije i hiperkalciurije kod ovih pacijenata. Osim sarkoidoze, hiperkalcijemija je primijećena i kod oboljelih od Chronove bolesti. Pretpostavlja se da su aktivirani makrofagi unutar granuloma odgovorni za hiperkalcijemiju kod Chronove bolesti (32).

Reakcija hidroksilacije 25(OH)D i 1,25(OH) $_2$ D na mjestu C-24, koju katalizira enzim CYP24A1, dovodi do stvaranja 24,25(OH) $_2$ D, odnosno 1,24,25(OH) $_3$ D. To je prvi korak u katabolizmu ovih aktivnih metabolita do finalnih produkata kalcitrične kiseline (Slika 4). Također, CYP24A1 ima aktivnost i 23-hidroksilaze i tako se stvaraju drugi produkti (Slika 4). 1,25(OH) $_2$ D potiče aktivnost enzima CYP24A1, (28) čineći važan mehanizam povratne sprege kojim se izbjegava toksičnost vitamina D. Stvaranje 1,25(OH) $_2$ D $_3$ u bubrezima je stimulirano od strane PTH, a inhibirano kalcijem, fosfatima i faktorom rasta fibroblasta – FGF23 (eng. *fibroblast growth factor 23*), kao što je prikazano na Slici 4. Razina 1,25(OH) $_2$ D $_3$ smanjuje se unutar stanica ili smanjenjem vlastite produkcije ili stimuliranjem vlastitog katabolizma tako što inducira aktivnost CYP24A1 (24-hidroksilaza).



Slika 4. Metabolički put vitamina D: 24-hidroksilaza (CYP24A1) i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ igraju ključnu ulogu u regulaciji optimalnih razina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH - paratireoidni hormon, FGF – čimbenik rasta fibroblasta, FGF23/klotho - enzim koji potpomaže interakciju FGF23 i FGF receptora (prema 29)

1.5. Djelovanje vitamina D

Kalcitriol ($1,25$ -dihidroksikolekalciferol) je aktivna forma vitamina D. Djeluje na više načina na crijeva, bubrege i kosti pospješujući apsorpciju kalcija i fosfata u izvanstaničnu tekućinu. Time sudjeluje u nadzoru nad tvarima povratnom spregom (17). Metaboliti vitamina D se transportiraju u krvi primarno vezani za vezujući protein vitamina D (DBP) (85-88%) i albumin (12-15%) (33-35). Koncentracije DBP-a u krvi su daleko iznad koncentracija metabolita vitamina D, tako da je samo oko 2% DBP-a zasićeno. DBP ima najveći afinitet prema $25(\text{OH})\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, a nešto manji prema $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i vitaminu D, tako da je u normalnim uvjetima otprilike samo 0.03% $25(\text{OH})\text{D}$ i $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ i 0.4% $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ prisutno u slobodnom obliku (34-36).

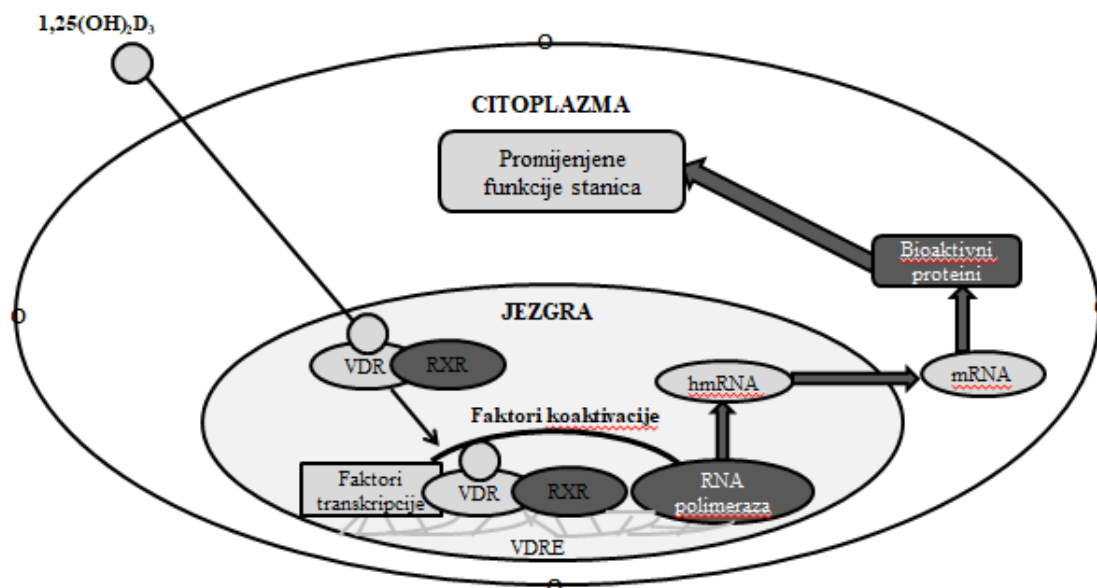
Receptor za vitamin D (VDR) je unutarstanični receptor koji prvo vezuje za sebe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i potom stvara heterodimerni kompleks s drugim unutarstaničnim receptorom, retinskim receptorom X (RXR). Tek kao dio ovog kompleksa vitamin D djeluje kao hormon na ekspresiju gena. Detaljnije, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ koji je u cirkulaciji vezan za DBP, odvaja se od njega kako bi ušao u staničnu jezgru gdje stupa u interakciju s receptorom vitamina D (VDR). Samo vezivanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ za VDR inicira kofaktore koji dovode do formiranja kompleksa s RXR-om (VDR - RXR) te se taj kompleks veže za određene domene DNA (engl. *VDRE-Vitamin D-responsive element*) potičući i regulirajući transkripciju (37). Detaljnija pojašnjenja su opisana na Slici 5.

Sam po sebi, 1,25-dihidroksikolekalciferol djeluje kao hormon koji pospješuje apsorpciju kalcija u crijevima (17). To postiže uglavnom tako što tijekom približno dva dana u crijevnim epitelnim stanicama pospješuje stvaranje karbindina - vezne bjelančevine za kalcij. Ta bjelančevina djeluje u četkastoj prevlaci epitelnih stanica i prenosi kalcij u staničnu citoplazmu, a zatim kalcij prolazi kroz bazolateralnu membranu stanica olakšanom difuzijom. Veličina apsorpcije kalcija upravo je proporcionalna količini te bjelančevine koja vezuje kalcij. Nadalje, ta bjelančevina ostaje u stanicama još nekoliko tjedana pošto se 1,25-dihidroksikolekalciferol ukloni iz tijela, pa se time produljuje utjecaj na apsorpciju kalcija.

Ostala djelovanja 1,25-dihidroksikolekalciferola, koja bi mogla pospješivati apsorpciju kalcija, jesu: stvaranje kalcij-ATPaze u četkastoj prevlaci epitelnih stanica i stvaranje alkalne fosfataze u epitelnim stanicama. Pojednosti tih djelovanja još nisu poznate (17).

Fosfat se najčešće apsorbira razmjerno lako, no vitamin D ipak pospješuje prolaz fosfata kroz probavni epitel. Smatra se da je to izravni učinak 1,25-dihidroksikolekalciferola, ali možda učinak nastaje i kao posljedica djelovanja tog hormona na apsorpciju kalcija, pri čemu bi kalcij služio kao posrednik u prijenosu fosfata (17).

Vitamin D pospješuje apsorpciju kalcija i fosfata i kroz epitel bubrežnih kanalića pa smanjuje njihovo izlučivanje urinom. No taj učinak je slab i nije osobito važan za nadzor nad koncentracijom kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini (17).



Slika 5. Interakcija receptora za vitamin D (VDR), koji je prethodno vezao za sebe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, s drugim unutarstaničnim receptorom - retinskim receptorom X (RXR), te stvaranje dimera VDR-RXR, koji se vezuje za sekvence DNA (engl. VDRE-Vitamin D-responsive element). Te sekvence stimuliraju dio gena koji su regulirani od strane vitamina D. (prema 38)

Koštano tkivo se kontinuirano remodelira tijekom života (38). Proces remodeliranja kosti uključuje sljedeće:

- aktivnost dvije vrste stanica: osteoblasta koji izlučuju novi koštani matriks i osteoklasta koji razaraju postojeći
- Djelujući zajedno, ove dvije vrste stanica formiraju osnovnu multicelularnu jedinicu (engl. *basic multicellular unit* - BMU). Neophodna je bliska suradnja ova dva tipa stanica, pri čemu osteoblasti svojom aktivnošću pokreću proces i u neposrednom, međustaničnom kontaktu s osteoklastima kontroliraju njihov proces diferencijacije
- Djelovanje različitih citokina npr. faktor rasta sličan inzulinu (IGF), transformirajući faktor rasta- β (TGF- β) i IL-6
- Promet koštanih mineralnih tvari, prije svega kalcija i fosfata
- Djelovanje nekoliko hormona: PTH, vitamina D grupe, hormona rasta, steroidnih hormona i kalcitonina

Glavni hormoni uključeni u metabolizam kostiju i procese remodeliranja su PTH, vitamin D i kalcitonin (38). Mobilizacija kalcija iz kostiju od strane PTH odigrava se, barem dijelom, preko stimulacije i privlačenja osteoklasta. Ako se PTH daje u terapijske svrhe u malim, intermitentnim dozama, paradoksalno stimulira osteoblastnu aktivnost i povećava izgradnju kosti. Glavni faktor kontrole sekrecije PTH je razina kalcija u plazmi. Stanice paratiroidne žlijezde posjeduju na svojim membranama senzore za kalcij i vezivanje kalcija za te receptore automatski inhibira sekreciju PTH.

Svojim djelovanjem na kosti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pomaže sazrijevanju osteoklasta indirektno stimulirajući njihovu aktivnost. S druge strane, djelovanjem na osteoblaste, klasičnim putem kao i svi steroidi (vezivanje za unutarstanične receptore i poslijedično tome direktan učinak na nuklearnu DNA), smanjuje osteoblastnu sintezu kolagena. Ipak, učinak vitamina D na kosti je kompleksan i ne može se jasno sagledati njegovo direktno djelovanje u mobilizaciji kalcija, osim što se u kliničkoj slici avitaminoze vitamina D može vidjeti loša mineralizacija kostiju, što se popravljja primjenom vitamina D. Jedno od objašnjenja leži u činjenici da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulira sintezu osteokalcina, koji je vezujući protein za kalcij u koštanom matriksu (38). Kalcitonin je hormon kojeg luče posebne „C“ stanice tireoidne žlijezde i njegovo glavno mjesto djelovanja je kost. On inhibira koštanu resorpciju vezivanjem za specifične receptore na osteoklastima, što inhibira njihovu aktivnost čime se štiti kost od gubitka kalcija (38).

1.6. Endokrina, parakrina i intrakrina funkcija vitamina D

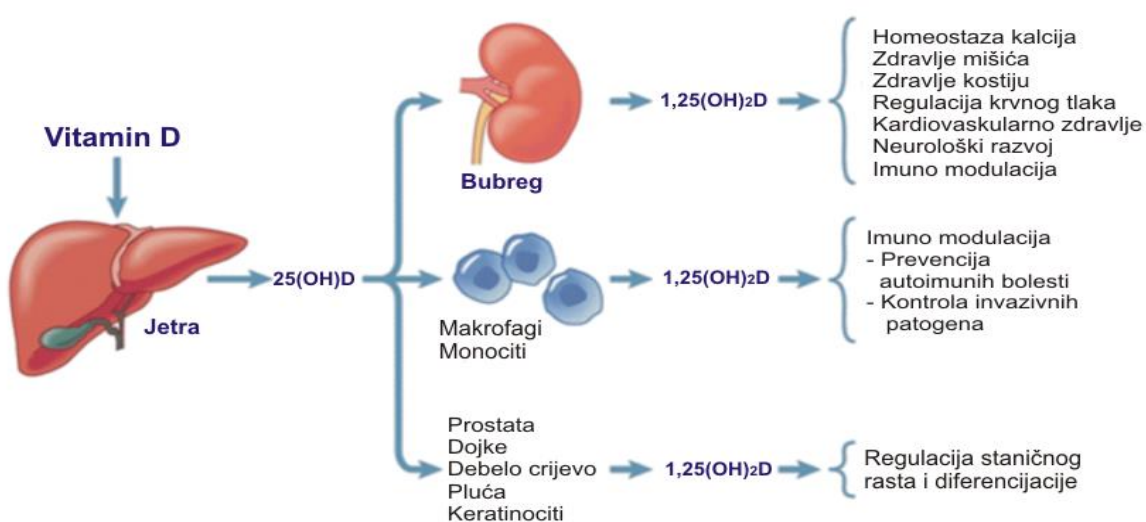
Nova istraživanja pokazuju da aktivna forma vitamina D ima utjecaj na inhibiciju rasta zloćudnih stanica raka dojke, debelog crijeva i prostate, utjecaj na kardiovaskularni sustav, zaštitnu ulogu kod autoimunih oboljenja poput multiple skleroze (MS) i upalnih bolesti crijeva (IBD) (39). Deficit vitamina D povećava rizik od razvijanja malignih bolesti, oboljenja krvožilnog sustava, reumatoidnog artritisa i DM tipa 1. Održavajući razinu $25(\text{OH})\text{D}$ iznad 80 nmol/L ($\sim 30 \text{ ng/mL}$), tijelu se omogućava ne samo maksimalna apsorpcija kalcija u crijevima, već i dovoljna količina za djelovanje izvanrenalne 1α -hidroksilaze u različitim organima, pri čemu se stvara $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (40). Iako se već godinama zna za

postojanje ektopične ekspresije 1α -hidroksilaze, preciznija izvanbubrežna funkcija ovog enzima ostaje otvorena za daljnja istraživanja.

Najviše pažnje privukle su sljedeće karakteristike izvanrenalne 1α -hidroksilaze:

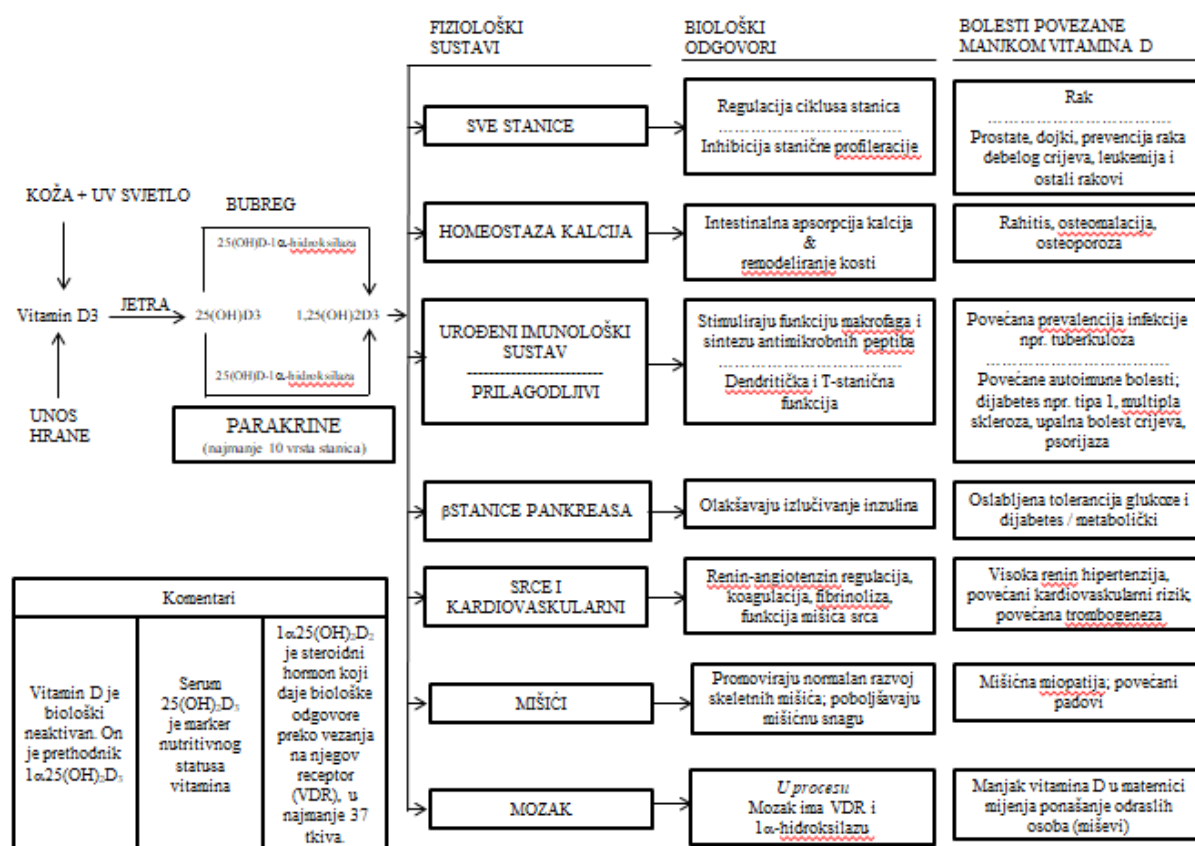
- 1) Ekspresija i regulacija na razini različitih organa u normalnim fiziološkim uvjetima
- 2) Utjecaj na imunitet i inflamatorna oboljenja
- 3) Ekspresija i funkcija kod tumora

Naime, imunohistokemija i analiza mRNA pokazale su ekspresiju 1α -hidroksilaze u različitim organima, uključujući probavni trakt, kožu, vaskularni sustav i placentu. Upravo ova saznanja su unaprijedila ideju o autokrinoj/parakrinoj sintezi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i njenom utjecaju na fiziologiju tijela, što je prikazano na Slici 6 (41). Vitamin D nakon konverzije u $25(\text{OH})\text{D}_3$ u jetri, ulazi u sistemsku cirkulaciju i pretvara se u $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ u različitim ciljnim organima. Kao što vidimo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ igra ulogu u regulaciji brojnih sustava. Štoviše, nedavna istraživanja značajno potvrđuju da bi se suplementacija vitaminom D mogla korisno upotrijebiti u terapiji, posebno kod Th1 posredovanih autoimunih poremećaja. Neka izvješća čak upućuju na moguću preventivnu ulogu vitamina D kod određenih oboljenja kao što su MS i DM tip 2 (42).



Slika 6. Endokrina, parakrina i intrakrina funkcija vitamina D (prema 38)

Rezultati istraživanja funkcija vitamina D koje se odnose na homeostazu kalcija prikazani su na Slici 7. Ova istraživanja provedena su kod bijele populacije. Različite populacije ljudi, s obzirom na boju njihove kože i izloženost suncu imaju različitu potrebu za suplementacijom vitaminom D₃. Zbog toga je važno provoditi odgovarajuće interventne studije kod različitih etničkih grupa, da bi se identificirali odgovarajući unosi vitamina D₃ u korelaciji s njihovom razinom 25(OH)D₃, kao prevenciju navedenih oboljenja koja nastaju pri deficitu vitamina D (43,44).



Slika 7. Fiziološki sustavi, biološki odgovori i bolesti povezane s manjkom vitamina D (prema 44)

1.7. Patofiziologija vitamina D i koštanih bolesti

Prva publikacija o rahitisu kao kliničkoj bolesti objavljena je godine 1645., a potpisuje je Daniel Whistler (45). Sustavnu primjenu sunčanja kao prevenciju rahitisa promovirao je Palm1890 (46). Trideset godina poslije, Huldschinsky je objavio da se kod djece oboljele od rahitisa, pokazalo znatno poboljšanje na radiološkim snimkama, nakon izlaganja svjetlosti živinih žarulja. Njegovo izuzetno

zapažanje bilo je da izlaganjem jedne ruke svjetlosti živine žarulje dolazi i do velikih radioloških poboljšanja druge ruke koja nije bila izložena. Stoga je pravilno zaključio da se nešto stvara u koži i putem cirkulacije djeluje na kosti i doprinosi poboljšanju cjelokupnog koštanog sustava (47, 48). I konačno, 1921. godine u New Yorku, liječnici Hess i Unger su djecu oboljelu od rahitisa liječili izlaganjem sunčevoj svjetlosti i pokazali velika radiološka poboljšanja. Spoznali su također da djeca crne rase imaju veći faktor rizika od rahitisa i da je za njih potrebno dulje izlaganje suncu, kako za prevenciju tako i za liječenje rahitisa (49,50). Rahitis se pojavljuje uglavnom u djece (48). Posljedica je manjka kalcija ili fosfata u izvanstaničnoj tekućini, što obično nastaje zbog manjka vitamina D. Djeca koja su pretežito zimi u kući ne primaju dovoljnu količinu vitamina D ako se hrani ne dodaje ovaj vitamin. Sklonost rahitisu pojavljuje se osobito u proljetnim mjesecima. Naime, vitamin D stvoren tijekom prethodnog ljeta ostaje pohranjen u jetri samo nekoliko mjeseci i može se koristiti tijekom ranih zimskih mjeseci. Osim toga, apsorpcija kalcija i fosfata iz kostiju može spriječiti pojavu kliničkih znakova rahitisa tijekom prvih mjeseci manjka vitamina D.

Plazmatska koncentracija kalcija u oboljelih od rahitisa samo je malo smanjena, dok je razina fosfata izrazito smanjena (48). Razlog je to što paratireoidne žlijezde sprječavaju smanjenje razine kalcija time što pospješuje apsorpciju kosti kad se razina kalcija počne smanjivati. Međutim, ne postoji dobar regulacijski sustav koji bi sprječavao smanjenje razine fosfata, a pojačana djelatnost paratireoidnih žlijezda zapravo povećava izlučivanje fosfata urinom jer povećani PTH smanjuje reapsorpciju fosfora u bubrezima. Pri dugotrajnom rahitisu izrazito povećano kompenzacijsko lučenje PTH izaziva pretjeranu osteoklastičnu apsorpciju kostiju. Zbog toga kosti postaju sve slabije, što izrazito pojačava njihovo fizičko opterećenje, pa se povećava i aktivnost osteoblasta. Osteoblasti odlažu velike količine osteoida, no on se zbog nedostatka kalcij-fosfatnih iona ne kalcificira. Krajnja je posljedica da novostvoreni, nekalcificirani i slabi osteoid potpuno zauzima mjesto stare kosti, koja biva apsorbirana (48).

U ranom stadiju rahitisa tetanija se gotovo nikad ne pojavljuje. Tek kad je razina kalcija u krvi manja od 1,75 mmol/L, pojave se uobičajeni znaci tetanije (48).

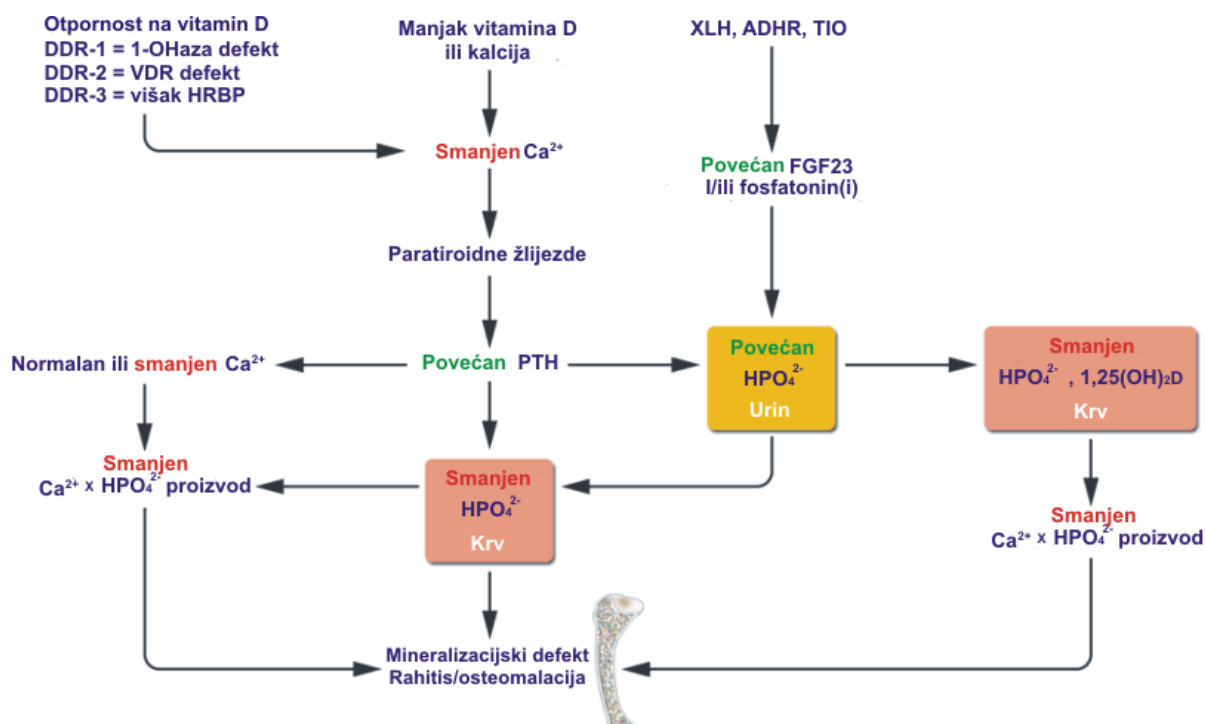
U liječenju rahitisa važno je hranom priskrbiti dovoljne količine kalcija i fosfata. Isto je tako važno davati velike količine vitamina D. Ako se ne dodaje vitamin D, samo će se malo kalcija i fosfora apsorbirati u crijevima od ukupne količine koju se hranom unosi (48).

Količina vitamina D ili kalcija koju zdravi odrasli ljudi primaju hranom rijetko kada je nedostatna jer odraslim ljudima, za razliku od djece, nije potrebna velika količina kalcija za rast kostiju. No veliki manjak i vitamina D i kalcija katkad nastaje kao posljedica steatoreje odnosno nesposobnosti apsorpcije masti, jer je vitamin D topljiv u mastima, a kalcij s mastima tvori netopljive sapune. Zbog toga se pri steatoreji i vitamin D i kalcij gube fecesom. U takvim uvjetima apsorpcija kalcija i fosfata u odrasla čovjeka ponekad je toliko slaba da se može pojaviti rahitis odraslih osoba. Kod njih rahitis nikad ne napreduje do stupnja tetanije, ali često izaziva teško oštećenje kostiju (48).

Jedna vrsta osteomalacije naziva se renalni rahitis, a nastaje zbog dugotrajnog oštećenja bubrega. Naziva se renalni rahitis poglavito zato što oštećeni bubrezi ne mogu stvarati 1,25-dihidroksikolekalciferol, odnosno aktivni oblik vitamina D. U bolesnika kojima su bubrezi oštećeni ili uklonjeni i koji se liječe hemodijalizom, bubrežni rahitis često je vrlo veliki problem (48).

Druga vrsta bubrežne bolesti koja izaziva rahitis i osteomalaciju jest kongenitalna hipofosfatemija, koja nastaje zato što je reapsorpcija fosfata u bubrežnim kanalićima prirođeno smanjena. Taj se oblik rahitisa mora liječiti fosfatnim spojevima, a ne kalcijem i vitaminom D, pa se zove rahitis rezistentan na vitamin D (48).

Svi mogući relevantni uzroci rahitisa i osteomalacije prikazani su na Slici 8 kao i biokemijske promjene koje se tada događaju.



Slika 8. Biokemijske promjene metabolizma koje dovode do rahitisa ili osteomalacije (FGF23 - čimbenik rasta fibroblasta 23, XLH - X vezana hipofosfatemija, ADHR - autosomno dominantni hipofosfateični rahitis, TIO - osteomalacija inducirana tumorom, DDR-1,-2 i 3 vitamin D - zavisni rahitis tip I ,II i III, 1-OHase -1 α -hidroksilaza, VDR - receptor vitamina D, HRBP - vezujući protein za element hormonskog odgovora) (prema 49)

Dakle, deficit vitamina D i/ili kalcija dovodi do smanjenih razina ioniziranog kalcija (Ca^{2+}), što rezultira povećanjem PTH (51). PTH povećava reapsorpciju kalcija u tubulima kako bi se nadoknadio manjak serumskog kalcija i doveo ga na normalne vrijednosti. Pa ipak, kod velikih deficita kalcija i vitamina D, razine kalcija u serumu su ispod normalnih vrijednosti. Također, povećani PTH izaziva gubitak fosfata putem urina, a rezultat je smanjenje serumskog HPO_4^{2-} . Nedovoljno stvaranje spoja ($\text{Ca}^{2+} \times \text{HPO}_4^{2-}$) dovodi do manjkave koštane mineralizacije, što uzrokuje rahitis kod djece i osteomalaciju kod odraslih. Također, postoje razni nasljedni poremećaji koji mogu remetiti metabolizam kalcija i fosfora i isto tako dovesti do nepravilne mineralizacije kostiju. Moguća su 3 nasljedna sindroma kod kojih dolazi do rezistencije na vitamin D. Prvi je vitamin D-zavisni rahitis tip 1 (engl. *vitamin D-dependent rickets type 1* DDR-1) koji nastaje uslijed mutacije enzima 1-OHaze. Mutacija gena za VDR rezultira neprepoznavanjem 1,25 (OH) $_2\text{D}$, uzrokujući DDR-2 ,vitamin D-zavisni rahitis tip 2. Genetska greška koja ima za rezultat pretjeranu produkciju vezujućeg proteina za element hormonskog odgovora (HRBP)

dovodi do nemogućnosti stvaranja interakcije između $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ s VDR, i to je DDR-3 (vitamin D-zavisni rahitis tip 3).

Postoje i nasljedni poremećaji, o čemu je bilo riječi ranije u tekstu, koji uzrokuju tešku hipofosfatemiju i smanjuju bubrežnu produkciju $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ti stečeni poremećaji, X-vezani hipofosfatemični rahitis (engl. *X-linked hypophosphatemic rickets XLH*) i ADHR, autosomno dominantni hipofosfatemični rahitis (engl. *autosomal dominant hypophosphatemic rickets - ADHR*), su uzrokovani povećanom produkcijom ili smanjenom destrukcijom fosfatona koji uključuje faktor rasta fibroblasta (engl. *fibroblast growing factor - FGF23*) (52). Dugo traženi humoralni faktor kojega izlučuju tumori i uzrokuje osteomalaciju Stewler pronalazi u FGF23 (52).

Kao što je već rečeno, osteoporoza je najčešća koštana bolest u odraslih, pogotovo u starijoj dobi (53). Razlikuje se od osteomalacije i rahitisa time što nastaje zbog smanjenja organskog matriksa kosti, a ne zbog njegove slabe kalcifikacije. Pri osteoporozi aktivnost je osteoblasta u kostima obično smanjena, pa je zato smanjeno i odlaganje osteoida u kosti. No katkada, primjerice pri hiperparatireozu, uzrok je smanjenja koštanog tkiva prekomjerna aktivnost osteoklasta.

Brojni su uzroci osteoporoze:

- 1) Nedostatak fizičkoga opterećenja kosti zbog neaktivnosti
- 2) Velika pothranjenost zbog koje se ne može dostatno stvarati bjelančevinski matriks
- 3) Manjak vitamina C koji je prijeko potreban osteoblastima za lučenje osteoida
- 4) Prestanak lučenja estrogena nakon menopauze, jer estrogeni smanjuju broj i aktivnost osteoklasta
- 5) Starosna dob, obzirom da se znatno smanjuje količina hormona rasta, a mnoge anaboličke funkcije bjelančevina su smanjene
- 6) Cushingov sindrom, jer izvanredno velike količine glukokortikoida smanjuju odlaganje bjelančevina po cijelom tijelu, pojačavaju katabolizam bjelančevina i koče djelatnost osteoblasta

Dakle, osteoporozi mogu izazvati mnogi poremećaji metabolizma bjelančevina (51).

Piramidalni pristup terapiji osteoporoze prikazan je na Slici 9. Jedan od primarnih ciljeva u liječenju osteoporoze je održavanje zdravog koštanog tkiva i sprječavanje gubitka koštanog matriksa. Drugi cilj

bio bi smanjenje rizika od pada, jer tada najčešće dolazi do fraktura. Najbolji način za realiziranje spomenutih ciljeva je upravo kombinirana primjena različitih načina prevencije i terapije. Upravo to predstavlja piramidalni pristup, održavanje zdravlja kostiju i prevencija fraktura (54). Uzimanje adekvatnih doza vitamina D i kalcija, kao i tjelovježba bez obzira na godine, čine osnovu ove piramide. Preporuka sadašnjih smjernica je dnevni unos 400 do 800 IU vitamina D. Dostatnost unosa vitamina D u organizam procjenjuje se na osnovi koncentracije 25(OH)D₃ u serumu. Novije spoznaje pokazuju da su potrebne znatno veće vrijednosti u serumu od prihvaćenih normi (> 75 nmol/L), te da je u cjelokupnoj populaciji, a ne samo bolesnika s osteoporozom, prisutan manjak vitamina D (54).



Slika 9. Piramidalni prikaz prevencije i liječenja osteoporoze (prema 52)

Već i manji nedostatak vitamina D uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam i ubrzanu koštanu pregradnju, što rezultira gubitkom koštane mase i povećanim rizikom za nastanak prijeloma (54). Od nedostatka vitamina D posebno su ugrožene starije osobe, osobito one nedovoljno izložene suncu, kao i osobe s neadekvatnom prehranom, malapsorpcijom te kroničnim bolestima jetre i bubrega. Aktivni oblik vitamina D, kalcitriol u dozi od 0,25–0,5 mg primjenjuje se poglavito u prevenciji i liječenju sekundarne osteoporoze (55).

Drugi nivo piramide u prevenciji i liječenju osteoporoze odnosi se na otkrivanje sekundarnih uzroka osteoporoze. Na primjer, liječenjem hiperparatireoidizma kada je došlo do značajnog poboljšanja koštane mineralne gustoće (engl. *bone mineral density* - *BMD*) te epidemiološke studije koje, su pokazale znatno smanjenje stope prijeloma nakon prekida terapije glukokortikoidima (56, 57).

Treći nivo piramide obuhvaća primjenu lijekova koji djeluju na kost. Tu ubrajamo dvije vrste. Prva je grupa antiresorptivnih lijekova, bisfosfonata, estrogena, selektivnih modulatora estrogenskih receptora – SERM i kalcitonina, koji reduciraju razgradnju kosti, dok druga grupa uključuje anaboličke lijekove, kao što je sintetska forma PTH, koji su u današnje vrijeme dostupni za one pacijente koji su imali prijelome usprkos prevenciji i primjeni antiresorptivne terapije (54). Rekombinantni oblik parathormona naziva se teriparatid (TPT) i koristi se kao lijek, s tim da je u Europi uz njega registriran i parathormon pune duljine PTH1-84 (58). Kontinuirana endogena produkcija paratiroidnog hormona, kao što je slučaj u primarnom ili sekundarnom hiperparatiroidizmu, rezultira povećanjem koštane pregradnje i gubitkom koštane mase. Međutim, primjena PTH (npr. supkutanim injekcijama) rezultira povećanjem broja i aktivnosti osteoblasta, što vodi povećanju koštane mase i poboljšanju koštane strukture, a što se posebno očituje na trabekularnoj kosti aksijalnog skeleta (59). Taj anabolički učinak posredovan je stvaranjem peptidnih koštanih čimbenika rasta, kao što su inzulinu sličan čimbenik rasta IGF i TGF- β (57).

1.8. Patofiziologija paratiroidnih žlijezda

Kad paratiroidne žlijezde ne luče dostatnu količinu PTH, smanjuje se osteocitna apsorpcija izmjenljivoga kalcija, a osteoklasti postanu gotovo posve neaktivni (58). Kao posljedica toga, apsorpcija kalcija iz kostiju toliko se uspori da se snizi razina kalcija u tjelesnim tekućinama. Budući da se kalcij i fosfati ne apsorbiraju iz kosti, kost obično ostaje čvrsta.

Uklone li se odjednom sve paratiroidne žlijezde, razina kalcija u krvi za 2 do 3 dana smanji se s normalne vrijednosti 2,4 mmol/L na 1,75 mmol/L do 1,5 mmol/L, a koncentracija fosfora u krvi može se udvostručiti. Kad se dosegne ta niska razina kalcija, pojave se uobičajeni simptomi tetanije. Mišići grkljana ubrajaju se u mišiće tijela koji su osobito osjetljivi na tetaničke grčeve. Spazam tih mišića sprječava disanje, što je obično uzrok smrti pri tetaniji, ako se ne primijeni odgovarajuće liječenje (18).

PTH se katkad koristi za liječenje hipoparatiroidoze. No taj je hormon skup, njegov učinak traje najviše nekoliko sati, a organizam na njega stvara protutijela, pa se njegovo djelovanje ubrzo smanjuje. Zbog

svega toga hipoparatiroidizma se obično ne liječi davanjem PTH. U većine bolesnika s hipoparatiroidizmom primjena vrlo velikih količina vitamina D, čak do 100.000 jedinica na dan, uz uzimanje 25 do 50 mmol kalcija, održava koncentraciju kalcijevih iona u normalnim granicama. Katkad je umjesto 25(OH)D potrebno davati 1,25-dihidroksikolekalciferol, jer je njegovo fiziološko djelovanje mnogo snažnije i brže (18). Pri sekundarnoj hiperparatiroidizmu visoka se razina PTH pojavljuje kao kompenzacijska reakcija na hipokalcijemiju, a ne zbog primarnog poremećaja paratiroidnih žlijezda (18). Suprotno tome, u primarnoj hiperparatiroidizmu pridružena je hiperkalcijemija. Sekundarna hiperparatiroidizma može se razviti zbog nedostatka vitamina D ili pri kroničnoj bubrežnoj bolesti, kad bubrezi ne mogu proizvoditi dostatne količine aktivnog oblika vitamina D, a to je 1,25-dihidroksikolekalciferol. Pri nedostatku vitamina D razvija se osteomalacija odnosno neprimjerena mineralizacija kostiju, a visoka razina PTH uzrokuje apsorpciju kostiju (18).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Nalazi sve većeg broja istraživanja upućuju na to da je vitamin D bitan za mnoge procese u stanicama i tkivima, a ne samo za rast i razvoj koštanog sustava i održavanje homeostaze kalcija i fosfata.

Stoga je cilj ovog teorijskog rada objediniti i prikupiti novije podatke iz literature o kompleksnosti funkcija vitamina D, s osvrtom na fiziologiju i patofiziologiju ovog vitamina. Također je cilj prikupiti saznanja iz znanstvenih i stručnih članaka o povezanosti nedostatka vitamina D i različitih oboljenja i stanja, anemije, pacijenata na intenzivnom liječenju, nedostatka vitamina D kod adolescenata, kod paraidektomije i pacijenata s primarnom hiperparatireozom, multiple skleroze, vitiligom, psorijazom, učinaka vitamina D na mišićnu snagu i metaboličke parametre kod žena u menopauzi sa diabetes mellitusom, općeg psihofizičkog stanja organizma, djelotvornost visokih doza vitamina D kod trudnica sa gestacijskim dijabetes mellitusom te utjecaj i efikasnost vitamina D kod trudnica sa multiplom sklerozom (MS). Krajnji cilj jest na temelju pregleda istraživanja sagledati kako mogućnosti terapije vitaminom D još bolje iskoristiti u prevenciji i liječenju.

3. MATERIJALI I METODE

Podaci koji se nalaze u ovom teorijskom specijalističkom radu, s podacima u tablicama kao i slike potječu iz stručnih i znanstvenih članaka i originalnih studija vezanih uz primjenu visokih doza vitamina D kod osoba s prisutnim deficitom ovog vitamina kao i pacijenata s bolestima miškulaturno skeletne funkcije, imunološkog, endokrinog i neurološkog sustava. Za pretraživanje su korištene različite baze podataka.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih su objavljene od Povjerenstva za osobe s povećanim rizikom za deficit vitamina (44) 2016. godine. Zaključci smjernica su sljedeći:

- Preporučene koncentracije 25-OH D u krvi u populaciji jesu 75 – 125 nmol/L. Koncentracije koje upućuju na manjak (insuficijenciju) iznose ≤ 75 nmol/L, a vrijednosti koje upućuju na nedostatak (deficit) jesu < 50 nmol/L. Teški nedostatak javlja se kod vrijednosti < 30 nmol/L (razina dokaza B, preporuka visoka).
- Ne preporučuje se određivanje koncentracije vitamina D u krvi zdravoj populaciji koja nije u riziku od nedostatka vitamina D. Kod rizičnih skupina preporučuje se određivanje koncentracije 25-OH D i prema potrebi ponovljeno mjerenje tri mjeseca nakon uvođenja nadomjesne terapije (razina dokaza B, preporuka visoka).
- Niske koncentracije vitamina D u krvi opažaju se kod raznih bolesti lokomotornog sustava, malapsorpcija različitih etiologija, autoimune bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, onkoloških, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti te kod primjene glukokortikoida, antiepileptika i diuretika (razina dokaza C, preporuka visoka).
- Preventivna primjena vitamina D u zdravih odraslih osoba provodi se u dozama od 600 IJ za odrasle osobe (18 – 70 godina) i 800 IJ za osobe starije dobi (> 70 godina) (razina dokaza C, preporuka visoka).
- Preventivna primjena vitamina D za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D provodi se u dozi od 1500 do 2000 IJ. Gornja granica dopuštenog unosa iznosi 4000 IJ (razina dokaza C, preporuka visoka).
- Terapijska primjena kod dokazanog nedostatka vitamina D podrazumijeva primjenu vitamina D u dozi od 6000 IJ tijekom 8 tjedana i potom prelazak na dozu održavanja od 1500 do 2000 IJ (razina dokaza C, preporuka visoka).

- Svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima (u trajanju od 3 mjeseca i dulje) savjetuje se dnevni unos kalcija i vitamina D u ovim dozama: 1200 – 1500 mg kalcija i 800 – 1000 IJ vitamina D (razina dokaza C, preporuka visoka).
- Za žene u postmenopauzi s osteoporozom preporučuje se primjena 800 – 2000 IJ vitamina D uz 1000 – 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani) (razina dokaza B, preporuka visoka).
- Klinička stanja kod kojih može biti korisna nadomjesna primjena vitamina D zbog izvanskeletnih učinaka jesu: autoimune bolesti, onkološke bolesti, multipla skleroza, dijabetes, hipertenzija, upalne bolesti crijeva te kod osoba starije dobi radi smanjenja rizika od padova (razina dokaza C, preporuka visoka).

4.1. Primjena visokih doza vitamina D kod anemije

Anemija kao i nedostatak vitamina D, predstavljaju značajne zdravstvene probleme suvremenog doba. Ljudi koji su anemični imaju smanjenu sposobnost rada i ukupna kvaliteta života im je poremećena budući njihova tkiva pate zbog nedostatka kisika. Istraživanjima tijekom 2010 g. procijenjeno je da skoro 1/3 globalne populacije pati od anemije (60, 61). Nedavno je deficit vitamina D identificiran kao potencijalni faktor rizika za anemiju, posebno za anemiju koja se javlja kod kroničnih upalnih stanja, odnosno kroničnih bolesti (62-64). Anemija kod kronične bolesti može se razviti sekundarno zbog poremećaja u procesu kruženja željeza, gdje povećane razine proupalnih citokina induciraju povećano stvaranje hepcidina u jetri, koji je glavni regulatorni hormon željeza. Hepcidin smanjuje duodenalnu apsorpciju željeza i blokira oslobađanje željeza iz makrofaga. To ima za posljedicu stvaranje kronične anemije. Nedavne *in vitro* studije su pokazale da vitamin D smanjuje oslobađanje proupalnih citokina (IL-6 i IL-1 β) i inhibira ekspresiju mRNA hepcidina (65, 66).

Provedeno je istraživanje (67) o djelovanju pojedinačne visoke doze vitamina D na razinu hepcidina, proupalnih citokina (IL-1 β , IL-6, IL-8) i feritina u plazmi. Ova pilotska, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana nasumična studija obuhvatila je 28 zdravih odraslih osoba. Ispitanici su nasumično primili jednokratnu dozu vitamina D (250 000 IU) ili placebo. Na početku studije plazmatske razine 25(OH)D, hepcidina, pro-inflamatornih citokina i koncentracija feritina nisu se razlikovale u dvije istraživane

grupe. Više od 70 % subjekata u obje skupine bili su vitamin D insuficijentni, $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/mL}$. Poslije sedam dana koncentracija hepcidina u plazmi kod grupe koja je primala vitamin D, smanjila se za 73%. Kod grupe koja je primila placebo nije bilo značajne promjene. Razina citokina i feritina u plazmi nije se značajno promijenila ni u jednoj grupi.

Prednosti ove studije su:

- a) sam njen dizajn - pilotska dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana randomizirana studija
- b) obuhvaća zdravu populaciju

Ograničenja ove studije su :

- a) kratko trajanje istraživanja
- b) relativno mali uzorak
- c) nemogućnost mjerenja hemoglobina i željeza

U kratkom vremenskom periodu od samo jedan tjedan došlo je do značajnog smanjenja razine hepcidina kao odgovor na primjenu visokih doza vitamina D. Ovo ukazuje na ogroman utjecaj vitamina D na razine hepcidina i daje veliku vrijednost ovoj studiji.

Rezultati ove studije su pokazala da se početne izmjerene razine $25(\text{OH})\text{D}$, hepcidina, proupalnih citokina i feritina nisu značajno razlikovale između dvije grupe ispitanika. Nakon jednog tjedna, kod ispitanika koji su primili vitamin D smanjila se razina hepcidina za 73% u odnosu na početne vrijednosti. U placebo grupi nije bilo značajne promjene u vrijednostima hepcidina, dok su plazmatske koncentracije citokina i feritina ostale nepromijenjene u obje skupine. Kao zaključak ovog istraživanja može se reći da jednokratna visoka doza vitamina D u dozi od 250 000 IU značajno smanjuje koncentraciju cirkulirajućeg hepcidina, nezavisno od promjena upalnih citokina.

U istraživanju (68) koje je provedeno na 133 djece starosti od 1-16 godina koja su imala kronične bolesti bubrega, uspoređivana je koncentracija hepcidina i hemoglobina. Rezultati su pokazali da je koncentracija hemoglobina manja kod veće koncentracije hepcidina. Ovakva povezanost osobito je naglašena kod osoba sa nižom glomerularnom filtracijom.

Kao rezultat smanjenja razine hepcidina povećava se raspoloživost željeza, sprječava njegova sekvestracija u makrofagima i otklanja smanjena i nepravilna apsorpcija željeza (69).

U svezi učinaka vitamina D na anemiju, vrijedi spomenuti i druga istraživanja (70-73) s pozitivnim rezultatima. Tako npr. studija koja je pokazala da kod pacijenata sa kroničnim bubrežnim bolestima (CKD) primjena vitamina D ili analoga povećava koncentraciju hemoglobina. Također, u jednoj opservacijskoj studiji (74) rezultati su pokazali da postoji značajna pozitivna povezanost između razine vitamina D i razine željeza i hemoglobina kod zdravih odraslih osoba, dok se razine feritina nisu razlikovale između grupe koja je imala deficit i grupe koja je imala normalnu razinu vitamina D.

4.2. Primjena visokih doza vitamina D kod kritično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)

Pacijenti koji su smješteni u jedinicama intenzivnog liječenja izolirani su od UVB zraka te se razina njihovog vitamina D postepeno smanjuje. Veliki broj njih je bolovao već kod kuće te su mnogi i tada bili nedovoljno izloženi suncu. S toga su opravdano vršena istraživanja o razini njihovog vitamina D, kao i utjecaju istog na njihovo zdravlje.

Nekoliko studija (75-83) provedenih u jedinicama intenzivnog liječenja pokazalo je povezanost nedostatka vitamina D sa značajnim kliničkim pojavama kao što su produljenje i ponovne hospitalizacije, sepse i mortaliteta.

Pilotska, randomizirana, dvostruko slijepa kontrolirana studija (84) provedena je kod umjetno ventiliranih pacijenata u JIL-u. Studija je obuhvaćala 31 osobu od kojih je 13 osoba (43%) kod dolaska imalo deficit vitamina D, [(25(OH)D razina < 20ng/mL]. Formirane su tri grupe od kojih je dnevno jedna grupa primala placebo, druga 50 000 IU vitamina D₃, a treća 100 000 IU vitamina D₃. Nakon tjedan dana mjerene su: a) razine 25(OH)D u plazmi, b) razine katelicidina (LL-37) c) vrijeme hospitalizacije d) trajanje umjetne ventilacije e) smrtnost nakon dvanaest tjedana i f) učestalost nazokomijalne infekcije. Nakon tjedan dana, kod obje grupe ispitanika koje su primale vitamin D₃ došlo je do značajnog povećanja razine 25(OH)D u plazmi, $p < 0.001$; vrijednosti su porasle na 45.7 ± 19.6

ng/mL (u grupi koja je primila 250 000 IU vitamina D₃) i 55.2 ± 14.4 ng/mL (u grupi koja je primila 500 000 IU vitamina D₃), u usporedbi s placebo grupom gdje nije bilo promjena (21 ± 11.2 ng/ mL). Nakon sedam i četrnaest dana nije došlo do statistički značajnih promjena u serumskoj razini LL-37. Inače, katelicidin (LL-37) glavni je antimikrobni protein protiv gram-pozitivnih/gram-negativnih bakterija, gljivica i virusa. 1,25(OH)₂D₃ regulira i povećava ekspresiju mRNA humanog kationskog antimikrobnog proteina (hCAP-18), koji se razdjeljuje i stvara katelicidin (LL-37) (85-87). Ostali rezultati su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz rezultata mjerenih kliničkih ishoda kod kritično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Rezultati su prikazani u obliku izračunate aritmetičke sredine uz navedenu standardnu devijaciju i dobivene p vrijednosti (prema 84)

	Placebo	Vitamin D ₃ 250 000 IU	Vitamin D ₃ 500 000 IU	p vrijednost grupa dan po dan
Duljina boravka u bolnici, prosječno u danima	36(19)	25(14)	18(11)	0.03*
Duljina boravka u IJ, prosječno u danima	23(14)	17(14)	15(10)	0.30
Ventilacija, prosječno u danima	20(15)	12(10)	14(10)	0.29
Promjena SOFA rezultata u odnosu na poč. vrijednosti, prosječno dana	-2(3)	-3(3)	-2(3)	0.72
Bolnička infekcija (N%)	3(30)	3(33)	2(18)	0.77
Bolnička smrtnost (N%)	1 (10)	0	1(10)	0.76
Smrtnost na 84. dan (N%)	2(20)	1(11)	4(36)	0.33

*p < 0.05 (N=30)

Rezultati studije (89) pokazuju da primjena visokih doza vitamina D povećava serumske koncentracije 25(OH)D bez opasnosti. Podaci također ukazuju da suplementacija visokim dozama vitamina D značajno smanjuje vrijeme hospitalizacij, što nadopunjuje najnovija otkrića Quraishi i sur.(78) da je serumska razina 25(OH)D obrnuto proporcionalna produljenoj hospitalizaciji operiranih pacijenata u JIL. Dancer i sur. (88) otkrili su da je prisutnost deficita vitamina D skoro univerzalna u razvoju akutnog respiratornog distres sindroma, kao što su otkrili i povezanost nedostatka vitamina D s mehanizmom nastanka upale pluća i oštećenja alveola. Najnovija velika randomizirana studija, koju su proveli Amrein i sur. (89), pokazala je smanjenje smrtnosti u grupi pacijenata sa teškim deficitom vitamina D (< 12 ng/mL) nakon enteralnog davanja jednokratne doze od 540 000 IU kolekalciferola.

4.3. Manjak vitamina D kod adolescenata

Današnji adolescenti mnogo vremena provode za televizorom i kompjuterom igrajući različite igrice, koriste se njime za učenje ili komunikaciju sa vršnjacima. U razvijenim zemljama velika većina njih ne pomaže starijima u radu na otvorenom. Također se vrlo malo vremena igraju u prirodi. Od malena ih se čuva od sunca na mnogo načina. S toga je opravdano pitanje kakva je razina vitamina D kod njih te kakav utjecaj to ima na njihovo zdravlje.

Općenito, serumska koncentracija 25(OH)D manja od 25 nmol/L (odnosno 10 ng/mL) je koristan marker u procjeni rizika kliničkog deficita vitamina D, ali terminologija i granične vrijednosti koje se koriste da bi se definiralo stanje kada je razina 25(OH)D manja od željenih vrijednosti statusa vitamina D dosta su kontroverzne. Koriste se termini kao npr. insuficijencija, nedovoljna razina ili deficit vitamina D, ali bez obzira na naziv, D hipovitaminoza može dovesti do subkliničkih stanja s kroničnim latentnim manifestacijama, od kojih je najčešće prepoznata osteoporoza. Definirana granična vrijednost 25(OH)D u serumu po smjernicama društva za endokrinologiju (engl. *The Endocrine Society Guidelines*) iznosi 30 ng/mL (75 nmol/L) (90, 91). Ta vrijednost je potvrđena u istraživanju koje je provela radna skupina za nutricionizam (engl. *International Osteoporosis Foundation - IOF*). Hipovitaminoza vitamina D je definirana kao razina 25(OH)D ispod 30 ng/mL (75 nmol/L).

Stanje hipovitaminoze je često pronađeno u cijelom svijetu, a pri tome su razine ispod 10 ng/mL (25 nmol/L) bile najzastupljenije u Južnoj Aziji i na Srednjem istoku (92).

Mnogobrojna istraživanja (93-96) su vezana uz ovu temu od kojih se mogu izdvojiti slijedeće studije:

Randomizira dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija koju su proveli Soliman i sur. (93) uključila je 210 adolescenata (od 14-20 godina) s manjkom vitamina D. Ispitanici su bili podijeljeni u tri grupe od po 70 ispitanika. Prva grupa, grupa A je primala oralno 50 000 IU kolekalciferola 1x mjesečno (to je jednako dozi od 1600 IU/ na dan), grupa B je primala je 50 000 IU svaka 2 mjeseca (to odgovara dozi od 800 IU/ na dan) i grupa C je primala placebo tijekom šest mjeseci. Klinička slika nedostatka vitamina D kod adolescenata varira. Mogući su bolovi u zglobovima i leđima, poteškoće pri

penjanju uz stepenice ili ustajanju iz položaja čučnja, grčevi u mišićima. Bol koja se javlja je simetrična, bez radijacije, sa pridruženom osjetljivosti kostiju oko bolnog zgloba. Nedostatak vitamina D može biti asimptomatski pa često ostaje neprepoznat. Rezultati su pokazali da jednokratna mjesečna doza od 50 000 IU vitamina D značajno povećava serumsku razinu 25(OH)D bez hiperkalcijurije, ali je još uvijek nedovoljna doza da poboljša stanje i ublaži simptome nedostatka vitamina D, posebno kod djevojčica.

Shakinba i sur. (94) pokazali su da u zemljama visoke prevalencije manjka vitamina D (veće od 50%) preporučene doze od 400 i 800 IU/dan su nedovoljne da održe optimalnu serumsku razinu vitamina D. Međutim, nakon terapije sa 300 000 IU vitamina D, doze od 1000 ili 2000 IU/dan održavaju serumске razine 25(OH)D veće od 20 ng/mL kod svih adolescenata tijekom godine, bez obzira na spol. Ako je cilj razina iznad 30 ng/mL, tada se preporučuju veće doze.

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija, El-Hajj Fuleihan i sur. (95) istraživala je djelovanje tjedne doze od 1400 IU (ekvivalentno 200 IU/dan) i 14 000 IU (ekvivalentno 2 000 IU/dan) kod djevojčica. U grupi koja je primala 14 000 IU/tjedno udio minerala u kosti (engl. *BMC - Bone Mineral Content*) se značajno povećao za razliku od grupe koja je primala 1 400 IU jednom nedjeljno. Rezultati studije koju su proveli Soliman i sur. (96) pokazuju da kod adolescenata sa teškim deficitom vitamina D, liječenje mega dozom od 300 000 IU/im svaka 3 mjeseca, dovodi do mineralizacije osteoida, nestanka osteopenije i smanjenja radioloških promjena u epifizi, metafizi i dijafizi kosti.

4.3.1. Preporuke i doziranja za prevenciju i liječenje deficita vitamina D

S obzirom na veliki broj različitih istraživanja koja su provedena o utjecaju vitamina D, postoji potreba za smjernicama pri njegovoj upotrebi u terapiji. Navedene su dvije preporuke za upotrebu vitamina D za prevenciju i liječenje od Medicinskog instituta (Tablica 2).

Tablica 2. Doze za prevenciju nastanka deficita vitamina D, kod zdravih i osoba s povećanim rizikom – preporuke Medicinskog instituta i Povjerenstva za osobe s povećanim rizikom za deficit vitamina D (prema 97)

(AI - odgovarajući unos, EAR - procijenjene dnevne potrebe; RDA - preporučeni dnevni unos; UL - gornja razina

Dobne skupine	Preporuke Medicinskog instituta				Preporuke Povjerenstva za osobe s povećanim rizikom za deficit vitamina D	
	AI IU (µg)	EAR IU (µg)	RDA IU (µg)	UL	Dnevne potrebe IU	UL IU
Dojenčad						
0 do 6 mjeseci	400 (10)			1,000 (25)	400 – 1000	2000
6 do 12 mjeseci	400 (10)			1500 (38)	400 – 1000	2000
Djeca						
1–3 godine		400 (10)	600 (15)	2500 (63)	600 – 1000	4000
4–8 godina		400 (10)	600 (15)	3000 (75)	600 – 1000	4000
Muškarci						
9–18 godina		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600 – 1000	4000
19 +		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500 – 2000	10 000
Žene						
9–18 godina		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	600 – 1000	4000
19 +		400 (10)	600 (15)	4000 (100)	1500 – 2000	10 000
Trudnoća						
14–18 godina		400 (10)	600 (15)	4 000 (100)	600 – 1000	4000
19–50 godina		400 (10)	600 (15)	4 000 (100)	1500 – 2000	10 000
Dojenje*						
14–18 godina		400 (10)	600 (15)	4 000 (100)	600–1000	4,000
19–50 godina		400 (10)	600 (15)	4 000 (100)	1500–2000	10000

prihvatljive doze)

*Majčine potrebe su 4000-6000 IU/dan (u slučaju da dijete ne prima 400 IU/dan).

Preporučene terapijske doze vitamina D (trajanje tretmana od 1-3 mjeseca) za središnju Europu (98)

- Za novorođenčad (na primjer mlađe od jednog mjeseca) sa koncentracijom 25(OH)D nižom od 20 ng/mL (50 nmol/L), 1000 IU/dan (25µg/dan)
- Za novorođenčad od 1-12 mjeseci sa koncentracijom 25(OH)D nižom od 20 ng/mL (50 nmol/L), 1000 – 3000 IU/dan (25-75 µg dan), ovisno o tjelesnoj težini
- Za djecu i adolescente od 1-18 godina sa koncentracijom 25(OH)D nižom od 20 ng/mL (50 nmol/L), 3000-5000 IU/dan (75-125 µg/dan), ovisno o tjelesnoj težini
- Za odrasle i starije sa koncentracijom 25(OH)D nižom od 20ng/mL (50 nmol/L), 7000-10 000 IU/dan (175-250 µg/dan), ovisno o tjelesnoj težini, ili 50 000 IU /tjedno (1 250 µg/tjedno)

4.3.2. Liječenje deficita vitamina D kod adolescenata

Navedene su preporuke za liječenje nedostatka vitamina D kod adolescenata te doze održavanja razine vitamina D (95,96).

1. Preporučene doze za liječenje nedostatka vitamina D

- a) Ukupna doza od 300 000 IU, podijeljena je u tjedne ili dnevne doze:
 - 50 000 IU kapsule, jedna tjedno tijekom 6 tjedana (300 000 IU)
 - 20 000 IU kapsule, 2 x tjedno jedna kapsula tijekom 7 tjedana (280 000 IU)
 - 800 IU kapsule, 5 kapsula/dan tijekom 10 tjedana (280 000 IU)
- b) Druga preporuka dokazane sigurnosti i efikasnosti temelji se na oralnoj dozi od 50 000 IU vitamina D₂ ili D₃ (jednom tjedno tijekom 8 tjedana). Zatim nastaviti sa dnevnom dozom od 1500-2000 IU
- c) Mega doza (300 000 IU svaka 3-4 mjeseca) je također još jedan siguran izbor

2. Doze održavanja razine vitamina D

Mjesec dana nakon početka primjene gore navedenih shema, donosi se odluka o dozi održavanja. Najčešće se biraju doze u rasponu od 1000 do 2000 IU/dan (ponekad i do 4 000 IU /dan), primijenjene dnevno ili povremeno u visokoj ekvivalentnoj dozi.

Rezultati nekih studija (99,100) pokazuju da nije neophodno provoditi probir serumskih razina 25(OH)D kod opće populacije, osim kod pacijenata sa nespecifičnim bolovima mišića i kostiju, kao i kod pacijenata sa povišenom serumskom alkalnom fosfatazom (npr. ALP kod djece i adolescenata 500-1000 IU/L).

Vrlo je važno spomenuti da je određivanje serumskih razina 25(OH)D opravdano kod skupina s visokim rizikom za nastanak deficita vitamina D i kod kojih se može očekivati poboljšanje statusa D vitamina (nadmjesnom terapijom vitamina D₃) (Tablica 4) (101-106). Preporuča se korištenje serumске razine 25(OH)D, koja je pouzdani test za procjenu statusa vitamina D kod pacijenata koji imaju rizik za deficit vitamina D (106).

Također, vezano za nedostatak vitamina D može se izdvojiti veliko istraživanje (107) provedeno u SAD-u. Manjak vitamina D na uzorku od 4495 odraslih osoba starijih od 20 godina pronađen je kod 41.6% osoba. Deficit vitamina D u ovom je istraživanju definiran kao razina 25(OH)D u krvi manja od 50 nmol/L (neki znanstvenici kao donju granicu koriste razinu od 75 nmol/L).

4.4. Istraživanje utjecaja visokih doza vitamina D₂ i vitamina D₃ na razinu slobodnog 25-hidroksivitamina D i pokazatelje balansa kalcija

U praksi se često postavlja pitanje na koji način se može najbolje postići suplementacija vitaminom D. Da li korištenjem vitamina D₂ ili D₃, te kako oni utječu na razinu kalcija u krvi obzirom da intoksikacija kalcijem predstavlja opasnost pri suplementaciji vitaminom D.

Randomizirana, kontrolirana studija (108) uspoređuje učinkovitost visokih doza vitamina D₂ i vitamina D₃ na razini slobodnog 25(OH)D, isto tako utvrđuje postoji li značajna povezanost između promjene PTH i promjene razine ukupnog ili slobodnog 25(OH)D. Cilj ove studije bio je utvrditi:

- a) kako najbolje podići nisku serumsku razinu 25(OH)D (da li je učinkovitija primjena vitamina D₂ ili vitamina D₃)
- b) na koji način najbolje definirati status vitamina D da li mjereći ukupni vitamin D ili slobodni 25(OH)D
- c) kako najbolje procijeniti bioaktivnost slobodnog 25(OH)D

U studiji je sudjelovalo 38 ispitanika podijeljenih u dvije skupine po 19 osoba – odnosno skupinu koja je primala vitamin D₂ i skupinu koja je primala vitamin D₃. Obje skupine su primale 50 000 IU D₂ ili D₃ dva puta tjedno tijekom 5 tjedana. Biokemijska procjena je bila na početku studije i nakon 10 tjedana. Osobe su bile starije od 18 godina sa serumskom razinom 25(OH)D, iznad 30ng/mL mjerenom na početku studije.

Parametri za procjenu učinkovitosti bili su:

- a) ukupni 25(OH)D
- b) slobodni 25(OH)D
- c) 1,25(OH)₂ D₃
- d) kalcij
- e) intact PTH (iPTH)
- f) omjer kalcij/kreatinin u urinu.

Tablica 3. Indikacije za mjerenje serumskih razina 25(OH)D - kandidati za probir na deficit vitamina D (prema 97)

Osteomalacija	Post iradijacijski enteritis	Afro-Američka i Latino djeca i odrasli	Histoplazmoza
Osteoporoza	Hiperparatiroidizam	Trudne žene i dojilje	Kokcidomikoze
Kronične bolesti bubrega	Lijekovi:	Starije odrasle osobe s poviješću pada	Berilioze
Zatajenje jetre	Lijekovi protiv nesvijesti	Starije odrasle osobe s anamnezom netraumatskih fraktura	Neki limfomi
Sindromi malapsorpcije	Glukokortikoidi	Pretila djeca i odrasli (BMI > 30 kg/m ²)	
Cistična fibroza	AIDS lijekovi	Poremećaji formiranja granuloma	
Upalne bolesti crijeva	Antifungici, npr. ketokonazol	Sarkoidoza	
Crohnova bolest	Kolestiramin	Tuberkuloza	

Početne razine 25(OH)D ukupnog (22.2 ± 3.3 i 23.3 ± 7.2 ng/mL, $p = 0.5$) i slobodnog (5.4 ± 0.8 i 5.3 ± 1.7 ng/mL, $p = 0.8$) bile su slične između grupe koja je primala D₂ i grupe koja je primala vitamin D₃. Povećanje razine ukupnog vitamina 25(OH)D ($+27.6$ ng/mL i $+12.2$ ng/mL, $p = 0.001$) i slobodnog vitamina 25(OH)D ($+3.6$ ng/mL i $+6.2$ ng/mL, $p = 0.02$) bilo je veće kod grupe ispitanika koji su primali vitamin D₃. Rezultati pokazuju da su promjene serumskog PTH značajno povezane s promjenama razina slobodnog, ali ne ukupnog 25(OH)D, nezavisno od serumskih promjena razina kalcija i 1,25(OH)₂D. Rezultati također pokazuju da je slobodni 25(OH)D zaista korisniji marker i pokazatelj bioaktivnosti vitamina D kod ljudi (108). Razina PTH nije značajno pala kod ispitanika liječenih vitaminom D₃ i vitaminom D₂, iako su se povećale vrijednosti i ukupnog i slobodnog 25(OH)D. Pretpostavlja se da je potrebno provoditi dulje vrijeme terapije. Ova studija trajala je 10 tjedana. Ranija istraživanja (109) su

pokazala da kod pacijenata s deficitom vitamina D i sekundarnim hiperparatiroidizmom, visoke vrijednosti PTH perzistiraju i do sedamnaest mjeseci nakon početka terapije vitaminom D.

4.5. Učinak suplementacije vitaminom D i paratiroidektomije kod pacijenata s primarnim hiperparatiroidizmom

Kardiološko-metaboličke bolesti su posljednjih desetljeća u velikom porastu, kao i insuficijencija vitaminom D. Ova dva faktora udružena kod pacijenata sa hiperparatiroidizmom, mogu predstavljati ozbiljnu opasnost u slučaju neadekvatne suplementacije vitaminom D. To je stoga što se pri hiperparatiroidizmu proizvodnja PTH povećava, što uzrokuje povećanje razine kalcija u krvi. Suplementacija vitaminom D također može podizati razinu kalcija u krvi pa ova dva faktora djeluju sinergijski.

Zbog svega toga insuficijencija vitamina D može predstavljati faktor rizika za kardiološko-metaboličke komplikacije kod pacijenata s primarnim hiperparatiroidizmom. Brojna istraživanja (110) pokazala su da nedostatak vitamina D može biti faktor rizika i za kardiološko-metaboličke komplikacije kod pacijenata s primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT). Provedena je randomizirana dvostruko slijepa klinička studija u Švedskoj (110) na 150 pacijenata s PHPT nakon kirurškog uklanjanja paratiroidne žlijezde (PTX). Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine tijekom godine dana. Jedna skupina je primala samo kalcij-karbonat u količini od 1000 mg/na dan, dok je druga skupina uzimala također kalcij-karbonat u istoj količini i kolekalciferol (1600 IU/dan) tijekom jedne godine. Cilj ove studije bio je odrediti status vitamina D i znakove metaboličkog sindroma kod pacijenata s primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT), isto tako istražiti učinke suplementacije vitaminom D nakon kirurškog uklanjanja paratiroidne žlijezde (PTX).

Analizirani parametri bili su:

- a) promjene metaboličkog profila
- b) promjene krvnog tlaka

Rezultati ove studije pokazuju da je, prije odstranjivanja paratiroidne žlijezde, razina 25(OH) D bila ispod 50 nmol/L kod 75% pacijenata, što je granična razina i u tim slučajevima, i tada se preporuča prema internacionalnim smjernicama suplementacija vitaminom D (111, 112). Nakon odstranjivanja paratiroidne žlijezde, razine glukoze, inzulina i inzulinu sličnog faktora rasta (IGF) su se smanjile, dok su se razine 25(OH)D i IGF-vezujućeg proteina nakon završetka studije povećale ili ostale nepromijenjene. Primjena suplemenata vitamina D tijekom jedne godine rezultirala je nižim razinama paratiroidnog hormona PTH [(40 (34-52) i 49 (38-66) ng/L] i višim 25(OH)D [(76 (65-93) i 49 (40-62) nmol/L; $p < 0,05$]. Ostali laboratorijski parametri su ostali nepromijenjeni (glukoza, inzulin, IGF 1 i IGF-vezujući protein). U obje skupine došlo je do smanjenja sistoličnog krvnog tlaka i bolje mineralizacije kostiju, ali nije utvrđena međusobna povezanost između razine vitamina D i navedenih promjena. Osim očekivanog smanjenja razine PTH, suplementacija vitaminom D nije dovela do nikakvih dodatnih učinaka. Međutim, dokazana je učinkovitost odstranjenja paratiroidne žlijezde u smanjenju inzulinske rezistencije (110).

4.6. Utjecaj visokih doza vitamina D na kakvoću života pacijenata oboljelih od relapsirajuće-remitentnog oblika multiple skleroze (RRMS)

Multipla skleroza jest bolest koja je u posljednje vrijeme u velikom porastu. Što je uzrok tome pokušavaju pronaći brojne studije. Budući je to autoimuna bolest, mnoga istraživanja tražila su odgovor da li je ona povezana sa razinama vitamina D koji jest važan faktor u održavanju zdravog imuniteta.

Ova studija (113) obuhvaća 94 pacijenta oboljelih od relapsirajuće-remitentnog oblika multiple skleroze, koji su metodom slučajnog odabira podijeljeni u dvije grupe. Jedna grupa je primala pojedinačnu dozu vitamina D od 50 000 IU svakih pet dana, tijekom 3 mjeseca. Druga grupa je primala placebo. U obje grupe terapija interferonom- β nije se prekidala.

Cilj ove randomizirane, dvostruko-slijepe, placebo-kontrolirane kliničke studije bio je ispitati učinke visokih doza vitamina D na kvalitetu života pacijenata sa RRMS. Kvaliteta života procijenjena je na početku i na kraju studije korištenjem Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire – MSQoL-54.

(114). Na početku studije nije bilo značajnije razlike u rezultatima bodovanja.. Nakon 3 mjeseca, kod grupe pacijenata koji su uzimali visoke doze vitamina D, konkretno u prosjeku 10 000 IU na dan, mentalno stanje se značajno popravilo u usporedbi s placebo grupom 62.41 ± 13.99 i 60.99 ± 17.99 ($p = 0.041$) mjereno u bodovima Quality of Life (QOL).

Ova studija je pokazala da je grupa pacijenata koji su primali vitamin D u odnosu na grupu koja je primala placebo imala značajno poboljšanje mentalnog QOL nakon primjene visokih doza vitamina D tijekom 3 mjeseca (114).

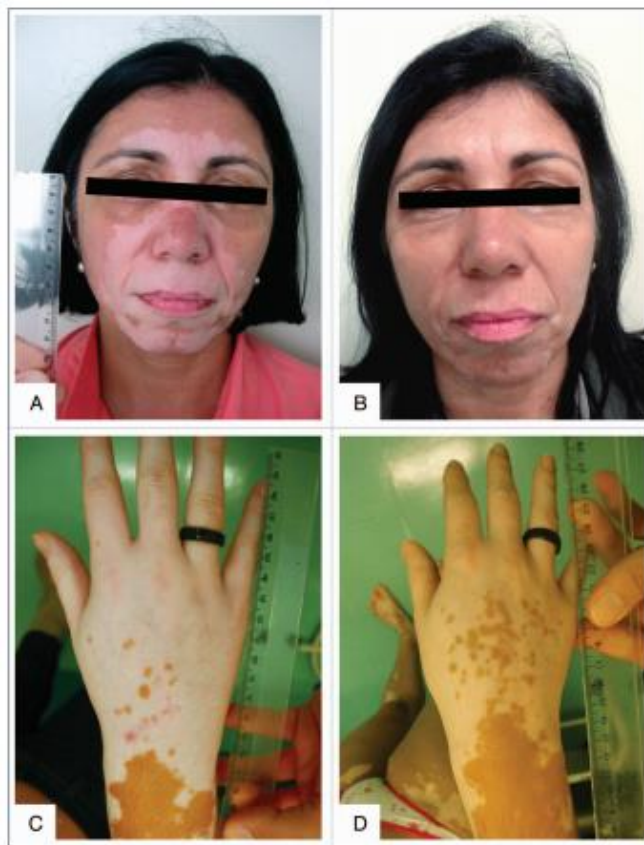
Ova istraživanja mogu se usporediti s rezultatima nekih drugih studija (115) pri kojima se mjerila koncentracije 25(OH)D u krvnoj plazmi i koja su pokazala da osobe s MS-om imaju niže prosječne vrijednosti 25(OH)D u odnosu prema kontroli što ih čini sklonijima razvoju osteoporoze i prijelomima kostiju. Smanjena razina cirkulirajućeg 25(OH)D također je povezana s ranijim prelaskom oboljelih iz faze relapsa i remisije u fazu sekundarne progresije. Primjer je istraživanje (116) u kojem je status vitamina D osoba u fazi sekundarne progresije bio značajno niži (38 nmol/L) nego u osoba koje nisu ušle u tu fazu (55 nmol/L).

4.7. Primjene visokih doza vitamina D kod vitiliga i psorijaze

Psorijaza i vitiligo klasificirani su kao autoimune bolesti što sugerira njihovu korelaciju sa razinom vitamina kod pacijenata koji su oboljeli od njih. Dok je vitiligo estetki problema koji može narušavati i psihičku dobrobit pacijenta, psorijaza osim estetke komponente može stvarati svrbež i bol te izazivati pucanje kože sa dodatnim komplikacijama. Sve to može značajno narušavati kvalitetu života pacijenta.

Cilj studije (117) bio je procjena učinkovitosti i sigurnosti kod prolongirane primjene visokih doza vitamina D kod oboljelih od vitiliga i psorijaze. Niski status vitamina D zabilježen je kod svih ispitanika na početku studije. Studija je obuhvaćala 9 pacijenata sa psorijazom i 16 pacijenata s vitiligom. Svi ispitanici su primali dnevno vitamin D₃ u dozi od 35 000 IU tijekom 6 mjeseci. Pridržavali su se dijeta s niskim unosom kalcija. Izbjegavali su mliječne proizvode, kao i proizvode obogaćene kalcijem. Pili su minimalno 2,5 L vode na dan. Svi pacijenti s vitiligom bodovani su prema PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), prije i na kraju studije. Po završetku studije razine 25(OH)D₃ su se značajno

povećale (sa 14.9 ± 7.4 na 106.3 ± 31.9 ng/mL i sa 18.4 ± 8.9 na 132.5 ± 37.0 ng/mL), a razine PTH su se značajno smanjile (sa 57.8 ± 16.7 na 28.9 ± 8.2 pg/mL i sa 55.3 ± 25.0 na 25.4 ± 10.7 pg/mL) kod pacijenata sa psorijazom i s vitiligom.



Slika 10. Pacijentica sa vitiligom na licu, 50 godina, prije terapije (A) i poslije šest mjeseci nakon primjene vitamina D (35000 IU), došlo je do repigmentacije između 51% i 75% (B). Njena serumska razina 25(OH)D₃ bila je na početku 12.5 ng/mL, a nakon šest mjeseci 92.4 ng/mL. Druga pacijentica, 36 godina, prije terapije (C) i nakon primjene šestomjesečne terapije postignuta repigmentacija iznosila je između 1 i 25% (D). Serumska razina 25(OH)D₃ iznosila je na početku 12.0 ng/mL, a nakon šest mjeseci 92.5 ng/mL (prema 117).

Kod četrnaest od šesnaest pacijenata sa vitiligom dogodilo se 25 do 75 % repigmentacije. Serumske vrijednosti uree, kreatinina i kalcija (ukupnog i ioniziranog) nisu se mijenjale, dok se kalcij u urinu povećao i ostao unutar referentnih vrijednosti. U ovom istraživanju najviša serumska koncentracija 25(OH)D₃ bila je 202.2 ng/mL i nije bilo nuspojava. Ova saznanja su u skladu sa stajalištem da serumska koncentracija 25(OH)D niža od 300 ng/mL rijetko izaziva toksičnost (118). Također ova studija je pokazala da je primjena visokih doza vitamina D kod psorijaze i vitiliga sigurna i djelotvorna (117).



Slika 11. Pacijent s psorijazom (A i B) te drugi pacijent s psorijazom (C i D) šest mjeseci nakon primjene 35 000 IU vitamina D na dan). Pacijent, 59 godina (A i B), s BMI 24.8, prema indeksu veličine površine kože i ozbiljnosti lezija psorijaze (engl. *Psoriasis and Adrea Severity Index -PASI score*) imao je 31 bod prije tretmana. Nakon šest mjeseci terapije ima 18.2 boda. Njegova serumska razina 25(OH)D₃ bila je na početku 22.8 ng/mL, a nakon šestomjesečne terapije 127.5 ng/mL. Pacijent, 60 godina (C i D), s BMI 33.6 i PASI bodovima 40.4 na početku. Nakon šest mjeseci PASI index je 12.4. Njegova serumska razina 25(OH)D₃ bila je na početku 5.6 ng/mL, a nakon šestomjesečne terapije 103.2 ng/mL (prema 35, 117).

4.8. Učinci intermitentnog davanja vitamina D₃ na mišićnu snagu i metaboličke parametre kod žena u menopauzi s diabetes mellitusom (DM)

Pacijenti sa DM imaju mnogo komplikacija s obzirom da su njihove stanice nedovoljno opskrbljene energijom. Jedan od glavnih problema sa kojim se susreću jest umor što se odražava na njihovu kvalitetu života. Zanimljivo jest da li bi suplementacija vitaminom D mogla doprinijeti da se osjećaju bolje. Pri

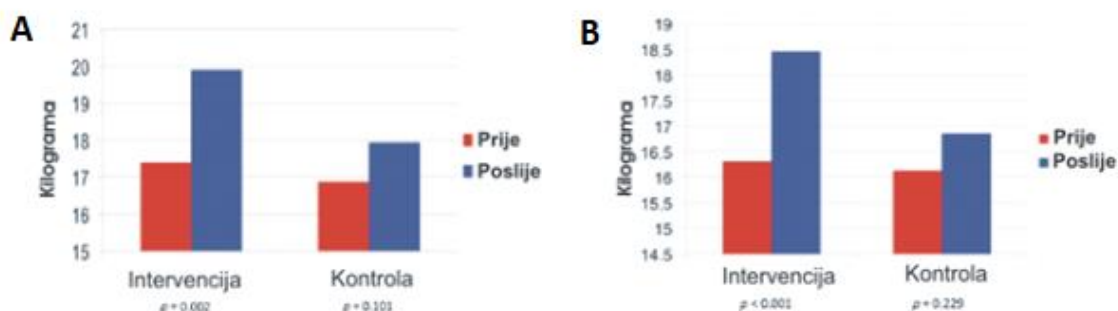
tome treba paziti na moguće promjene u metabolizmu s obzirom da vitamin D djeluje na veliki broj gena, a pacijenti sa DM imaju metaboličke poremećaje

Cilj ove randomizirane kontrolirane studije (119) bio je da se procjene učinci tjedne doze vitamina D₃ (6600 IU) na mišićnu snagu i metaboličke parametre kod žena u postmenopauzi sa DM2. Istraživanje je obuhvaćalo 38 pacijenatica sa serumskom razinom 25(OH)D manjom od 30 nmol/L i snagom podizanja tereta rukom manjom od 20 kg. Metodom slučajnog odabira ispitanice su podijeljene u dvije skupine. Prva skupina je primala dozu od 6600 IU/ tjedno u

2 mL ulja, dok je druga skupina primala 2 mL maslinovog ulja/tjedno tijekom 3 mjeseca. Određena razina značajnosti je $\alpha=0,05$, odnosno $p < 0,05$. Rezultati su pokazali da je, nakon 3 mjeseca, u grupi koja je primala vitamin D u dozi od 6600 IU tjedno došlo do statistički neznačajnog povećanja serumskog 25(OH)D na 22.98 ± 4.23 ng/mL, dok je u kontrolnoj grupi došlo do statistički neznačajnog pada serumskog 25(OH)D na 22.84 ± 3.88 . U interventnoj skupini je 26%, a u kontrolnoj skupini 48% imalo 25(OH)D < 20 ng/mL.

Kod obje skupine, nisu zabilježene nikakve abnormalnosti zglobova. Kod skupine koja je primala vitamin D nije bilo značajnih promjena u regulaciji glikemije natašte (od 155.5 ± 67.4 na 163.4 ± 87.9 mg/dL, $p = 0.7$), postprandijalne glukoze (PPG) (od 213.5 ± 87.7 na 210.7 ± 68.8 mg/dL, $p = 0.8$), razine HbA1c (od 8.18 ± 2.13 na 8.67 ± 2.41 %, $p = 0.1$), serumskih triglicerida (sa 175.68 ± 86.5 na 169.63 ± 62.17 mg/dL, $p = 0.9$) kao ni dijastoličkog krvnog tlaka (DBP) (s 81.3 ± 7.4 na 83.0 ± 10.0 mmHg, $p = 0.4$). Sistolički krvni tlak se značajno povećao u kontrolnoj grupi koja je primala maslinovo ulje, s 136.6 ± 18.6 na 141.4 ± 17.6 mmHg ($p = 0.04$). Ova studija je pokazala značajno poboljšanje mišićne snage kod skupine koja je primala vitamin D₃ kod žena u postmenopauzi s DM2, ali bez učinka na razinu glukoze u krvi. Prosječna dnevna doza vitamina D bila je 943 IU.

Rezultati drugih autora (120) također su pokazali da nije došlo do poboljšanja glikemijskih parametara pri primjeni suplemenata vitamina D. Istraživana je primjena 40 000 IU 25(OH)D tjedno nasuprot placebo tijekom 6 mjeseci. Rezultati nisu pokazali poboljšanje sekrecije inzulina kao ni smanjenje HbA1c kod pacijenata s DM2.



Slika 12. Prikaz rezultata mjerenja mišićne snage desne ruke (A) i lijeve ruke (B), prije i nakon suplementacije vitaminom D kod pokusne i kontrolne skupine (prema 119)

4.9. Djelotvornost i sigurnost visoke doze vitamina D kod trudnica s gestacijskim diabetes mellitusom (GDM)

Tijekom trudnoće i laktacije događaju se velike promjene u metabolizmu vitamina D u tijelu žene. Žene sa DM još su u većem riziku za potencijalne metaboličke poremećaje, pa je stoga važno znati je li suplementacija vitaminom D korisna, neophodna ili štetna za njih.

Cilj ove studije (121) bio je da procjeni efikasnost doze od 300 000 IU vitamina D, koja je primjenjena intramuskularno (*i.m.*) kod trudnica kojima je nedavno dijagnosticiran GDM. P- vrijednost ≤ 0.05 uzeta je kao statistički značajna. Ova randomizirana klinička studija uključila je period praćenja od 3 mjeseca. Obuhvatila je 45 ispitanica koji su nasumično podijeljene u interventnu grupu i kontrolnu grupu. Interventna grupa je primila *i.m.* 300 000 IU vitamina D.

Mjereni parametri bili su :

- a) glikirani hemoglobin A1c (HBA1c); b) serumski 25(OH) D; c) PTH; d) serumski kalcij; e) fosfor.

Od 45 ispitanica 24 osobe su bile u interventnoj grupi, s prosjekom godina 30.7 ± 6.2 , a 21 osoba s prosjekom godina 29.5 ± 4.0 bila je uključena u kontrolnu grupu. Nakon 3 mjeseca došlo je do statistički značajnog povećanja serumske razine 25(OH)D kod interventne grupe u odnosu na kontrolnu grupu, a razina PTH se značajno smanjila u interventnoj grupi. Interesantno je da se u kontrolnoj grupi koja nije

primala vitamin D, nakon završetka tretmana značajno povisila serumska razina kalcija, dok kod interventne grupe nije bilo značajne razlike u razini kalcija, prije i po završetku istraživanja (Tablica 4).

Tablica 4. Djelotvornost i sigurnost visoke doze vitamina D kod trudnica s gestacijskim diabetes mellitusom. Prikaz svih mjerenih parametara kod ispitanika u interventnoj (IG) i kontrolnoj grupi (CG), prije i nakon završetka istraživanja (prema 121)

Varijable	IG	CG	p vrijednost
25(OH)D₃(nmol/L)			
prije	24.25 (13.3-202.4)*	25.30 (12.8-137.2)	0.44
poslije	62.10 (31.7-278.9)	24.10 (18.0-191.7)	< 0.001
p vrijednost	< 0.001	0.02	
Paratireoidni hormon (mmol/L)			
prije	3.42±1.08	3.6±1.05	0.6
poslije	2.88±1.06	4.78±2.40	0.003
p vrijednost	0.001	0.1	
Serumski kalcij (mg/dL)			
prije	9.01±0.2	8.90±0.10	0.1
poslije	9.17±0.35	9.12±0.45	0.7
p vrijednost	0.07	0.013	
Serumski fosfor (mg/dL)			
prije	3.37±0.45	3.61±0.39	0.07
poslije	3.25±0.3	3.41±0.36	0.3
p vrijednost	0.5	0.5	
Indeks tjelesne mase (kg/m²)			
prije	29.15±5	27.9±3.6	0.4
poslije	29.0±5.6	27.4±3.7	0.1
p vrijednost	0.35	0.25	
HbA1C (%)			
prije	5.48±0.6	5.20±0.73	0.1
poslije	5.58±1.2	5.21±0.52	0.2
p vrijednost	0.73	0.67	

* sredina (minimalno - maksimalno)

Rezultati ove studije pokazuju da se jednokratna doza od 300 000 IU i.m vitamina D pokazala efikasnom i sigurnom. Ova jednokratna doza vitamina D brzo popravlja status vitamina D kod trudnica s gestacijskim DM.

4.10. Djelotvornost visoke doze vitamina D kod trudnica s multiplom sklerozom, kod kojih je utvrđen deficit vitamina D

Randomizirana, klinički kontrolirana pilotska preliminarna studija (122) o djelotvornosti visokih doza vitamina D kod trudnica s multiplom sklerozom (MS), provedena je u Iranu . Cilj je bio procijeniti sigurnost i učinkovitost visoke oralne doze vitamina D tijekom trudnoće kod žena s MS-om. Studija je uključila 15 trudnica (faza I/II) s potvrđenom dijagnozom MS i niskom serumskom razinom 25(OH)D. Nasumično su određene trudnice koje će primati 50 000 IU/tjedno vitamina D₃, kao i one koje će biti rutinski praćene od 12-15 tjedna trudnoće pa sve do porođaja.

Bili su mjereni slijedeći parametri:

- a) serumske razine 25(OH)D
- b) proširena skala statusa disfunkcionalnosti (EDSS)
- c) broj relapsa tijekom trudnoće i šest mjeseci nakon porođaja.

Rezultat ove studije pokazuje da se dodatak suplemenata vitamina D₃ u visokim dozama tijekom trudnoće kod trudnica s MS, u usporedbi s onim trudnicama koje nisu dobivale suplementaciju, ima značajan pozitivan učinak na serumske razine 25(OH)D , značajno se smanjuje disfunkcionalnosti (EDSS), kao i broj relapsa tijekom trudnoće (Tablica 5) i 6 mjeseci nakon porođaja (Tablica 6).

Tablica 5. Prikaz karakteristika trudnica s multiplom sklerozom (MS) koje su primile visoku dozu vitamina D₃ ili rutinsku njegu na početku (prema 122)

Karakteristike	Na početku liječenja				p*
	Vitamin D ₃ (n=6)		Rutinska njega (n=9)		
	Prosjek ± SD	n(%)	Prosjek ± SD	n(%)	
Dob (godine)	27.7 ± 2.4		30.0 ±3.9		NS
Dob u trudnoći (godine)	25.3±2.4		27.9±3.9		NS
Početak MS za trudnoću (godina)	3.3±2.2		5.0±3.9		NS
Stopa recidiv/godina prije trudnoće	1.3±0.5		1.1±0.4		NS
EDSS prije trudnoće	1.2±0.3		1.3±0.4		NS
Serum razina (5(OH)D razina (ng/mL)	15.3±2.9		18.3±1.9		<0.05
Relapsi tijekom trudnoće		0.0 (0.0)		5.0 (55.6)	<0.05
6-7 mjeseci		-		2.0 (22.2)	NS
7-8 mjeseci		-		3.0 (33.3)	NS
Relapsi do 6 mjeseci nakon poroda		0.0 (0.0)		4.0 (44.4)	NS
0-1 mjesec		-		1.0 (11.1)	NS
2-3 mjeseca		-		1.0 (11.1)	NS
3-4 mjeseca		-		2.0 (22.2)	NS

* razlike srednjih vrijednosti (Mann-Whitney U test) ili postotak (Fischer-ov test) vrijednosti varijabli između vitamina D₃ i rutinske skrbi (NS - bez značaja, MS - multipla skleroza, EDSS - proširena skala statusa invaliditeta, SD - standardna devijacija)

Tablica 6. Usporedba razine 25(OH)D u serumu, proširena skala statusa invaliditeta (EDSS) i relaps kod 15 trudnica s multiplom sklerozom prije i 6 mjeseci nakon poroda s dodatkom vitamina D₃ i rutinskom njegom (prema 122)

Liječenje	N	Osnovica (sredina ± SD)	6 mjeseci nakon poroda (sredina ± SD)	p*
Razina seruma 25(OH)D				
Vitamin D ₃	6	15.3 ± 2.9	33.7 ± 15.2	<0.05
Rutinska njega	9	18.3 ± 1.9	14.6 ± 1.3	<0.001
p**	-	<0.05	<0.01	-
EDSS				
Vitamin D ₃	6	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.2	NS
Rutinska njega	9	1.3 ± 0.4	1.7 ± 0.6	NS
p**	-	NS	<0.05	-
Recidivi				
Vitamin D ₃	6	1.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0	<0.01
Rutinska njega	9	1.1 ± 0.4	0.4 ± 0.5	<0.01
p**	-	NS	NS	-

*razlike u srednjim vrijednostima varijabli između polazne vrijednosti i 6 mjeseci nakon poroda (Wilcoxonov rang test); ** razlike u srednjim vrijednostima varijabli između vitamina D₃ i rutinske skrbi (Mann-Whitney U test) (EDSS - proširena skala statusa invalidnosti, NS - bez značaja, SD - standardna devijacija, 25(OH)D - 25-hidroksivitamin)

5. ZAKLJUČAK

Rezultati predstavljenih kliničkih studija ukazuju na vrlo visoku prevalenciju nedostatka vitamina D u različitim populacijama i dobnim skupinama diljem svijeta. Deficit vitamina D ponovo je prepoznat kao globalni zdravstveni problem.

Zbog smanjenja zaštitnog ozonskog omotača zemlje i pojačanog sunčevog zračenja, liječnici i masovni mediji gotovo svim ljudima savjetuju izbjegavanje izlaganju suncu, osobito u vremenu od 10 do 17 h, što je upravo vrijeme kada sunčeve zrake potiču kožu na stvaranje vitamina D. Povećanje kuta padanja sunčevih zraka za vrijeme zime i ranog jutra te kasno poslije podne rezultiraju dužim putem kroz atmosferu za sunčeve UVB fotone. Zbog toga ih atmosfera u velikoj mjeri apsorbira. Velika većina liječnika svojim pacijentima, koji su ih poslušali te izbjegavaju sunce, ne savjetuje da provjere razinu vitamina D te da ga suplementiraju u odgovarajućoj količini ako je to potrebno. Na ovaj način se stvara jedna ogromna rizična skupina ljudi sa nedostatkom vitamina D. To otvara put nastajanju mnogih bolesti. Ako pacijent ima veliki deficit vitamina D i počne sa suplementacijom, te ako nakon kraćeg vremena izmjerimo razinu vitamina D u krvi, pokazat će se da je ona zadovoljavajuća. Međutim vitamina D ima dovoljno u krvi, ali sve stanice tijela koje su u velikom deficitu nisu već stigle nadoknaditi taj manjak. U jednoj studiji nakon uzimanja veće doze vitamina D, doza održavanja bila je 2000 IU vitamina D na dan uz koju je vrijednost vitamina D₃ pala na 20.38 ng/L što pokazuje da je ova doza nedovoljna za održavanje odgovarajuće razine vitamina D u krvi.

Ljudsko tijelo je građeno da proizvede oko 25 000 IU vitamina D na dan. Izlaganje suncu ruku i nogu, ili šaka, ruku i lica 5-10 minuta dva do tri puta tjedno i povećani unos vitamina D hranom i suplementima su racionalan pristup koji osigurava dostatnost vitamina D.

Pri primjeni vitamina D (35 000 IU) dnevno kod pacijenata sa psorijazom i s vitiligom pokazalo se da se serumske vrijednosti uree, kreatinina i kalcija (ukupnog i ioniziranog) nisu mijenjale. Obzirom da su u ovom istraživanju korištene veće dnevne doze vitamina D, a nije došlo do poremećaja kalcija, to pokazuje da je moguće sigurno koristiti mnogo veće doze vitamina D nego što su prihvaćene smjernice. U nekim znanstvenim istraživanjima pacijenti su dobivali i do 540 000 IU vitamina D jednokratno intravenozno, što nije uzrokovalo poremećaj u razini kalcija u krvi.

Do intoksikacije dolazi tek kad se postigne koncentracija vitamina D u krvi od 750 nmol/L (200 ng/L) što se vidjelo kod slučajnog prekomjernog unosa vitamina D.

Jedan dio populacije stvara nedovoljno vitamina D i kada su dovoljno izloženi UVB zračenju. Tijekom vremena kod njih se najčešće razvijaju autoimune bolesti. Najjednostavniji način prevencije je mjerenje razine vitamina D osobama u čijim obiteljima postoje autoimune bolesti i po potrebi uvede suplementacija.

Stoga smatram da su preporučene dnevne doze suplementacije premale i ne mogu postići sav mogući učinak u prevenciji i liječenju.

Uzevši u obzir ova znanstvena saznanja nameće se naša potreba i obveza za provođenjem javno zdravstvenih mjera u cilju poboljšanja razine vitamina D kod svih dobnih skupina preko sistematskog praćenja razine vitamina D te pojačane suplementacije kad je to potrebno.

6. LITERATURA

1. Sniadecki J. Jerdrzej Sniadecki (1768–1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W. Mozolowski. *Nature* 1939;143:121–124.
2. Gøtzsche PE. Niels Finsen's treatment for lupus vulgaris. *J R Soc Med* 2011;104(1): 41-42.
3. Mellanby T. The part played by an "accessory factor" in the production of experimental rickets. *J Physiol* 1918;52:11–14.
4. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293–312.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–281.
6. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S–1696S.
7. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296–307.
8. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanisms of action, and clinical applications. U: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th ed. Vol. 87. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2006; str. 129-37
9. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D3. *Science* 1981; 211:590-593.
10. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB i sur. Photosynthesis of previtamin D3 in human and the physiologic consequences. *Science* 1980;210:203-205.
11. Holick MF, Richtand NM, McNeill SC i sur. Isolation and identification of previtamin D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry* 1979;18(6): 1003-1008.
12. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(5): 882-887.
13. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165–1168.

14. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982;1:74–76.
15. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008;138:1482–1490.
16. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–693.
17. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
18. Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, metabolism, mechanism of action, and clinical requirements, U: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* 8th ed. ur. Rosen CJ, Chicago: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). 2013; str. 235-248.
19. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009; 28:252–256.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
21. Zhu J, DeLuca HF. Vitamin D 25-hydroxylase: four decades of searching, are we there yet? *Arch Biochem Biophys* 2012;523:30–36.
22. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2022–E2025.
23. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison HE. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 1994;124:929–932.
24. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:7711–7715.
25. Dong Q, Miller WL. Vitamin D 25-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004;83:197–198.

26. Levine MA, Dang A, Ding C, Fischer PR, Singh R, Thacher T. Tropical rickets in Nigeria: mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D 25-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets. *Bone* 2007;40:60–61.
27. Strushkevich N, Usanov SA, Plotnikov AN, Jones G, Park HW. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D3. *J Mol Biol* 2008;380:96–106.
28. Bikle D. Vitamin D: Production, metabolism, and mechanisms of action. Ur. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, i sur. South Dartmouth (MA), Free online endocrinology books: 2000.
29. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66:S73–S87.
30. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983;72:1856–1860.
31. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981;305:440–443.
32. Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1061–1065.
33. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989;10(3):294-307.
34. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984;74(6):1966-1971.
35. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(5):969-975.
36. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(4):954-959.
37. Min B. Vitamin D on blood pressure and endothelial function. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013;17(5):385–392.

38. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
39. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
40. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80:1678S-1688S.
41. Hewison M et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:316–321.
42. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aethiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007;66:1137-1142.
43. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Exp Biol Med (Maywood) 2010;235(9):1034-1045.
44. Vrandešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječnički vjesnik 2016; 138:121-132.
45. Polyander a Kerckhoven J, Whistler D. Disputatio medica inaugurales de morbo puerili Anglorum quem patrio idiômate indiginae vocant the rickets: quam Deo suppetias ferente. Londini Ex Typis Thomæ Flesher: 1684.
46. Palm TA. The geographical distribution and etiology of rickets. Practitioner 1890;45:270–342.
47. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. Dtsch Med Wochenschr 1919;45:712–713.
48. Huldschinsky K. The ultra-violet light treatment of rickets. New Jersey: Alpine Press, 1928; str. 3–19.
49. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116:2062–2072.
50. Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by sunlight. J Am Med Assoc 1921;77:39-41.
51. Office of the Surgeon General (US). Bone health and osteoporosis: A report of the Surgeon General. Rockville (MD), 2004.
52. Strewler GJ. FGF23, hypophosphatemia, and rickets: Has phosphatonin been found? Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(11):5945-5946.

53. Binkley N, Novotny R, Krueger D, i sur. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130–2135.
54. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, i sur. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-561.
55. Klobučar MS, Crnčević OŽ, Jurišić ED, Vlahović PV, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. *Medicina Fluminensis* 2011;47(3):233-245.
56. Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, i sur. Short term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium receptor agonist in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337(21):1506–1510.
57. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993–1000.
58. Sato M, Westmore M, Ma YL, Schmidt A, i sur. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res* 2004;19:623-629.
59. Misof BM, Roschger P, Cosman F, i sur. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1150–1156.
60. Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr* 2012;142:498-507.
61. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, i sur. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615-624.
62. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood* 2011;117:2800-2806.

63. Smith EM, Alvarez JA, Martin GS, Zughaier SM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort. *Br J Nutr* 2015;113:1732-1740.
64. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:671-681.
65. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:19-25.
66. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, i sur. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:564-572.
67. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, i sur. High-dose vitamin D3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr* 2017;36(4):980-985.
68. Atkinson MA, Kim JY, Roy CN, Warady BA, White CT, Furth SL. Heparidin and risk of anemia in CKD: a cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD cohort. *Pediatr Nephrol* 2015;30:635-643.
69. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:432-438.
70. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Capuano I, Migliaccio S, Andreucci M, Pisani A. Effect of paricalcitol vs calcitriol on hemoglobin levels in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *PLoS One* 2015;10:e0118174.
71. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Schohn D, Chuet C. High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:514-518.
72. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez-Campdera F, Perez-Garcia R, Valderrabano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23-27.
73. Lin CL, Hung CC, Yang CT, Huang CC. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004;26:289-295.

74. Smith EM, Alvarez JA, Martin GS, Zughaier SM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort. *Br J Nutr* 2015;113:1732-1740.
75. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(6):713–720.
76. Nair P, Lee P, Reynolds C, i sur. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013;39(2):267–274.
77. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012;40(1):63-72.
78. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 2014;42(6):1365–1371.
79. Barnett N, Zhao Z, Koyama T, i sur. Vitamin D deficiency and risk of acute lung injury in severe sepsis and severe trauma: a case-control study. *Ann Intensive Care* 2014;4(1):5.doi:10.1186/2110-5820-4-5.
80. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, i sur. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014;24:18(2):R47.doi:10.1186/cc13790.
81. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, i sur. Canadian Critical Care Trials Group. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012;130(3):429–436.
82. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis: an emerging relationship. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):101–108.
83. Kempker JA, West KG, Kempker RR, i sur. Vitamin D status and the risk for hospital-acquired infections in critically ill adults: a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0122136.
84. Han JE, Jones JL, Tangpricha V i sur. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol* 2016;4:59-65.

85. Barlow PG, Beaumont PE, Cosseau C, i sur. The human cathelicidin LL-37 preferentially promotes apoptosis of infected airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43(6):692–702.
86. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005;27(18):1337–1347.
87. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros* 2007;6(6):403–410.
88. Dancer RC, Parekh D, Lax S, i sur. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015;70(7):617–624.
89. Amrein K, Sourij H, Wagner G, i sur. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care* 2011;15(2): R104.
90. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, i sur. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
91. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, i sur. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–58.
92. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, i sur. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807–1820.
93. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S, Kassem I. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:S9–S16.
94. Shakinba M, Tefagh S, Nafei Z. The optimal dose of vitamin D in growing girls during academic years: A randomized trial. *Turk J Med Sci* 2011;41:33–37.

95. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, i sur. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:405–412.
96. Soliman AT, Adel A, Wagdy M, Alali M, Aziz Bedair EM. Manifestations of severe vitamin D deficiency in adolescents: Effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *J Trop Pediatr* 2011;57:303–306.
97. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, i sur. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–1930.
98. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, i sur. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-327.
99. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and therapeutics committee of the lawson wilkins pediatric endocrine society. Review Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398–417.
100. Wharton B, Bishop N. Review Rickets. *Lancet* 2003;362:1389–1400.
101. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
102. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, i sur .25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011;22:1389-1399.
103. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, i sur. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>.
104. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-78.
105. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, i sur. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009;169:551-561.

106. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-1132.
107. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48–54.
108. Shieh A, Chun RF, Ma C, i sur. Effects of high-dose vitamin D2 versus D3 on total and free 25-hydroxyvitamin D and markers of calcium balance. *Endocrinol Metab* 2016;101(8):3070-3078.
109. Kantorovich V, Gacad M, Seeger L, Adams J. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3541-3543.
110. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, i sur. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol* 2013;169:795–804.
111. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3989–3995.
112. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335–339.
113. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res* 2016;38(10):888-892
114. Ghaem H, Borhani Haghighi A, Jafari P, Nikseresht AR. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. *Neurol India* 2007;55(4):369–375.
115. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S. Vitamin D and the risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014;6(570):108–113.
116. Muris AH, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:254-257.

117. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, i sur. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):222-234.
118. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-586S.
119. Cavalcante R, Maia J, Mesquita P, i sur. The effects of intermittent vitamin D3 supplementation on muscle strength and metabolic parameters in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(4):149-154
120. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009;48:349–354.
121. Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Mozaffari-Khosravi H, Salami MS, Hadinedoushan H, Mozayan MR. The efficacy and safety of a high dose of vitamin D in mothers with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Iran J Med Sci* 2012;37(3):59-165.
122. Masoud E, Mohsen J. Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iran J Neurol* 2015;14(2):67–73.