UDK: 577.161.2

Izvorni naučni rad

Prihvaćeno za štampu: 31.5.2019.

dr.sci. Sulejman Kendić, redovni profesor

dr.med.Adem Salihagić

Univerzitet u Bihaću

Fakultet zdravstvenih studija

PZU Poliklinika "MedicoOral-AS" Bihać

sulejmankendic3@yahoo.com

FIZIOLOŠKI ULOGA VITAMINA D U PREVENCIJI NASTANKA I RAZVOJA KRNIČNO NEZARAZNIH BOLESTI

Sažetak

Vitamin D većinom kao hormon ima značajnu ulogu u regulaciji homeostaze kalcijuma i fosfata, regulaciju metabolizma, regulaciju imunoloških odgovara pri infekcijama, autoimunih bolesti, prevenciju karcinoma, očuvanju kognitivnih funkcija, nastanka bolesti kostiju i mišića. Otkrivene je uloge vitamina D u razvoju živčanih stanica, i manjak u mnogim neurodegenerativnim bolestima (multipla skleroza, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotrofična lateralna skleroza i epilepsija). Vitamin D znatno utječe na bolesti srca i žila, na previsok krvni tlak, na različite vrste raka (posebno raka dojke, debelog crijeva i prostate) i na zdravlje kostiju i mišića. Nedostatak vitamina D povezan je s povećanim rizikom nastanka poremećaja mentalnog zdravlja. Glavni izvor vitamina D je 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) koji se nalazi u koži (epidermisu). Status vitamina D prvenstveno ovisi o racionalnom izlaganju sunca i varira tokom godišnjih doba. Aktivni oblik D-vitamina je kalcidiol, čija se vrijednost laboratorijski dokazuje.

Ključne riječi: vitamin-D, 7-dehidrokolesterol, kalcidiol.

1. UVOD

Vitamin D je naziv za skupinu sekosteroida, prohormona, topljivih u mastima koji kontroliraju razinu kalcija i fosfora u organizmu. Dva fiziološki bitna oblika su: vitamin D2 (ergokalciferol) i vitamin D3 (kolekalciferol). Vitamin D3 se proizvodi u koži kralješnjaka nakon

izlaganja ultraljubičastoj svjetlosti (UVB) sunca ili umjetnih izvora, rane. Aktivan oblik vitamina D se zove kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol).

Vitamini D je liposolubilna, ima steroidnu strukturu (sekosteroid), slično polnim hormonima i hormonima kore nadbubrežne žlezde. Javlja se u više hemijskih oblika, a najveći biološki značaj imaju D2 (ergokalciferol) i D3 (holekalciferol). Sintetizuje se u organizmu iz svog prekursora, 7-dehidroholesterola, koji 80% nastaje u koži pod dejstvom ultravioletnih (UV) zraka (230-315 nm) u plazma membrani epidermalnih keratinocita i dermalnih fibroblasta, a 20% se unosi oralno u hrani i/ ili suplementima.

Vitamin D se u formi kalcidiola deponuje u jetri (2-4 meseca), a 25(OH)D3 putem krvi (dospeva do proksimalnih tubula bubrega, gde se stvara aktivna forma 1,25-dihidroksiholekalciferol [1,25(OH)2D3]. (3,4) Sinteza vitamina D je regulisana negativnom povratnom spregom i stimulisana je hipokalcemijom, hiperfosfatemijom i delovanjem parathormona (PTH) (aktivira α -hidroksilazu). U plazmi se nalazi 45-80 nmol/l vitamina D i transportuje se većinom vezan za protein plazme transkalciferin i u maloj količini slobodan. Optimalni nivo vitamina D u plazmi je 80 nmol/l. Za očuvanje zdravlja neadekvatna količina D3 za odrasle je <15 ng/ml (37,5 nmol/l), a za decu <11 ng/ml (27,5 nmol/l). Receptori se nalaze u ćelijama kostiju, mišića, masti, srca, kože, tankog i debelog creva, bubrega, mozga, prostate, gonada i dojki, β ćelijama endokrinog pankreasa, T- i B-limfocitima, monocitima i dendritičnim ćelijama, receptori se nalaze i u ćelijskom jedru, na hromozomu 12. Zbog takve lokacije receptora, vitamin D ima plejotropne efekte i ne deluje kao drugi vitamini samo na biohemijske procese već reguliše transkripciju velikog broja gena i sintezu ćelijskih proteina

Vitamin D se još naziva i antirahitični vitamin te "vitamin sunca". Pri optimalnim uvjetima naša koža sintetizira 10,000-20,000 IU vitamina D (kolekalciferola) u 30 minuta.

2. FUNKCIJE VITAMINA D U ORGANIZMU

Funkcije vitamina D su:

- Metabolizam kalcija

- Povećava imunološki odgovor
- Metabolizam (masnog tkiva , lipida, insulina i glukoze u krvi),
- Stanična diferencijacija
- Regulacija krvnog tlaka
- Povoljni učinak kod starenja i različitih bolesti povezanih sa starenjem (kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, maligne i autoimune bolesti).

Neki ne nazivaju vitamin D vitaminom, već prohormonom. Poput hormona, vitamin D se proizvodi u jednom dijelu organizma, prenosi putem krvi, te djeluje ciljano na drugi dio organizma. Osim toga i molekularna struktura vitamina D slična je hormonima poput estrogena i kortizona (sterolni spojevi). Hormonalne funkcije vitamina D uključuju regulaciju zdravlja kostiju i mišića, regulaciju imunološkog odgovora, regulaciju razine inzulina i šećera u krvi te regulaciju kalcijevog i fosforovog metabolizma. Vitamin D se ipak može smatrati vitaminom, jer njegov nedostatak u ishrani izaziva poremećaje.

2.1. Metabolizam kalcija

Najvažnija uloga vitamina D jest održavanje ravnoteže kalcija u organizmu, poticanjem apsorpcije kalcija u crijevima i resorpcije iz kostiju te smanjenjem izlučivanja kalcija urinom, održavanje razine kalcija i fosfora te omogućavanje djelovanja paratiroidnog hormona. Paratiroidna žlijezda (doušna žlijezda) otpušta paratiroidni hormon svaki put kada je razina kalcija u krvi niska. Paratiroidni hormon započinje otpuštanje kalcija iz kostiju i potiče bubrege da zadrže više kalcija, da bi se postigle optimalne razine kalcija u krvi. Kao i paratiroidni hormon, vitamin D pomaže u apsorpciji kalcija iz crijeva, te također pomaže da bubrezi zadrže taj kalcij. Ali za razliku od paratiroidnog hormona, vitamin D pomaže pri zadržavanju fosfata u bubrezima.

Paratiroidni hormon i vitamin D zajedno djeluju u održavanju ravnoteže kalcija i fosfora u krvi i kostima. Ono što je zanimljivo jest da paratiroidni hormon „zna“ da mora djelovati zajedno sa vitaminom D, jer potiče pretvorbu hidroksivitamina D u dihidroksivitamin D (kalcitriol). U crijevima kalcitriol primarno potiče aktivni transport

Ca^{2+} i anorganskog fosfata te potiče ekspresiju brojnih proteina uključenih u prijenos kalcija iz crijeva u krvotok kao što je kalbindin. Pri smanjenim koncentracijama kalcija u krvi stvara se više aktivnog vitamina D u bubrezima koji na razini crijeva pomaže apsorpciju kalcija. Ako taj mehanizam nije osigurao homeostazu kalcija dolazi do povlačenja (resorpcije) kalcija iz kosti, tj. do demineralizacije, čime se postiže njegova potrebna razina u krvi. Prijenos fosfata je također pod utjecajem vitamina D te je aktivni prijenos fosfata je najveći u jejunumu, dok je kalcijev prijenos najveći u duodenumu.

2.2. Imunološki odgovor

Vitamin D i njegov najaktivniji metabolit, kalcitriol, utječu na imunološki odgovor makrofaga, dendritičnih stanica te sudjeluje u aktivaciji T i B limfocita. Također, kalcitriol utječe na imunitet poticanjem proizvodnje katelicidina, antimikrobnog peptida te kontrolira i sprječava imunološki sistem da napadne vlastito tijelo. Vitamin D je bitan za aktivaciju T stanica; stanica koja nije aktivirana neće moći djelovati, te je organizam time podložniji infekcijama. Uspješno aktivirane T stanice mogu se pretvoriti u dva tipa imunoloških stanica; postaju „stanice ubojice“ koje napadaju i uništavaju patogene mikroorganizme ili postaju stanice koje pomažu imunološkom sistemu da „zapamti“ patogen mikroorganizam da bi ga mogao brže prepoznati i djelovati kada se taj patogen opet pojavi u organizmu. No, aktivne T stanice se mogu drastično namnožiti i uzrokovati upalni proces. Na primjer, nakon transplantacija organa, T stanice napadaju transplantirani organ kao „strano tijelo“. Također, kod autoimunih bolesti, T stanice zabunom misle da su stanice tijela „strane stanice“ te ih napadaju, tj. tijelo napada samog sebe. (1)

Istraživanja su pokazala da postoji veza između nedostatka vitamina D i bolesti koje nastaju kad imunološki sustav napada vlastito tijelo (autoimunološke bolesti), npr. živčane stanice (multipla skleroza), stanice koje proizvode inzulin (diabetes), stanice zglobova i hrskavice (reumatoidni artritis), stanice kože (dječji ekcem i psorijaza) te stanice u crijevnoj stijenci (upalni procesi u crijevima).

2.3. Metabolizam inzulina

Razine vitamina D se povezuju sa izlučivanjem inzulina beta stanica u gušterači te sa aktivnošću inzulina nakon što se otpustio u krvotok. Velike količine kalcija se nakupljaju u stanicama kada nedostaje vitamina D u organizmu te kada se otpušta paratiroidni hormon u velikim količinama. Pretjeranim nakupljanjem kalcija u masnim stanicama uzrokuje pretjeranu proizvodnju kortizola, hormona koji neutralizira djelovanje inzulina. Također, pretjerano nakupljanje kalcija u masnim i mišićnim stanicama sprječava sintezu specifičnog proteina koji pomaže u prijenosu šećera (glukoze) iz krvotoka u stanice, a reguliran je inzulinom. Bez dovoljno vitamina D, stvara se premalo tog proteina te inzulin ne može djelovati.

2.4. Stanična diferencijacija

Kalcitriol potiče diferencijaciju stanica hematopoetskog sistema te upravlja rastom stanica kože. 1-Hidroksilaza inducira diferencijaciju keratinocita u koži i djeluje antiproliferativno na epitelne stanice. Psorijaza i dječji ekcem su kronične hiperproliferativne bolesti kože do kojih dolazi kad se stanice kože razmnožavaju na krivi način što može dovesti do upalnog procesa. Vitamin D zaustavlja upalne procese i regulira rast stanica kože, zato se često koristi u terapiji psorijaze. Također, vitamin D utječe na faktore rasta fibroblasta koji su bitni za rast kose. Istraživanja pokazuju da je vitamin D bitan u početnoj fazi rasta kose (anagena faza) te da potiče ponovni rast kose, što može biti korisno pri obnavljanju kose nakon njenog gubitka zbog kemoterapije.

2.5. Regulacija krvnog tlaka

Sistem renina i angiotenzina sudjeluje u regulaciji krvnog tlaka. Renin je enzim koji katalizira cijepanje angiotenzina I, koji se dalje pretvara u angiotenzin II. Angiotenzin II potiče sužavanje žila, povećavajući time krvni tlak. Također, utječe na povećanje koncentracije natrija i povećava tlak. Vitamin D, dovodi do negativne regulacije gena za renin, pa time smanjuje krvni pritisak, tj. rizik od hipertenzije, a na taj način i od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja

3. METABOLIZAM VITAMINA D

3.1. Apsorpcija

Koža se sastoji od dva sloja; površinski sloj, tanki pokrivač nazvan epidermis, a ispod epidermisa nalazi se deblji sloj, dermis. Površinski sloj kože epidermis sastoji se od 5 slojeva, lat. strata (poredano izvana prema unutra): stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum i stratum basale. Vitamin D se proizvodi u stratum basale i stratum spinosum. Pri izlaganju sunčevoj svjetlosti, epidermalna zaliha provitamina D3 (7-dehidrokolesterol) se fotolizira u previtamin D3 koji se izomerizira preko nefotokemijske preraspodjele u vitamin D3. Vitamin D3 se proizvodi u koži pri valnim dužinama ultraljubičaste svjetlosti od 270 i 300 nm, sa najvećom proizvodnjom pri 295 i 297 nm, a prisutne su u sunčevoj svjetlosti kada je UV indeks veći od 3. UV lampe u solarijima pretežno proizvode svjetlost UVA spektra (315 – 400 nm), no obično proizvode i 4-10 % svjetlosti UVB spektra (280 – 315). Količina proizvedenog vitamina D ovisi o više faktorima: godišnjem dobu, podneblju u kojem živimo, izloženosti suncu, onečišćenju zraka, životnoj dobi, zdravstvenom stanju kože, jetre i bubrega. Dokazano je da je za dovoljnu proizvodnju vitamina D u koži preporučljivo izlaganje lica, ramena i ruku sunčevom svjetlu 10 do 15 minuta, dva do tri puta na tjedan, ovisno o individualnoj osjetljivosti kože.

Duže izlaganje suncu ne uzrokuje stvaranje toksičnih količina vitamina D3 zbog fotopretvorbe previtamina D3 u lumisterol i tahisterol te fotopretvorbe vitamina D3 u suprasterole I i II te 5,6-transvitamin D3. Stvaranje lumisterola je povratno, te se on pretvara u previtamin D3 kako količina previtamina D3 opada. Pri 0°C, vitamin D3 se ne stvara, dok pri temperaturama od 37°C previtamin D3 se polako pretvara u vitamin D3. Prema tome, kratko izlaganje suncu uzrokuje polagano stvaranje vitamina D, zbog spore termalne pretvorbe previtamina D3 u vitamin D3 i zbog pretvorbe lumisterola u previtamin D3. Melanin u epidermisu može spriječiti učinkovitost proizvodnje vitamina D3 u koži. Naime, izlaganje sunčevoj svjetlosti povećava proizvodnju melanina, te se i time spriječava proizvodnja pretjeranih količina vitamina D.

Ako se vitamin D (vitamin D2 i vitamin D3) dobiva hranom, probavom u želucu i crijevima se oslobađa iz hrane. Micele (sferne masne globule) prenose vitamin D do crijevnih resica gdje se on apsorbira pasivnom difuzijom. Za apsorpciju vitamina D dobivenog iz hrane bitne su i žučne soli u crijevima, a njegova apsorpcija se pospješuje kada se unosi sa hranom koja sadrži masti. Općenito, se apsorbira 50 % vitamina D unešenog hranom.

3.2. Transport vitamina D

Nakon apsorpcije, vitamin D se uklapa u hilomikrone (lipoproteinske čestice čija je uloga transport lipida) i prenosi se specifičnim proteinima do jetre preko limfnog sistema i krvotoka. Manji dio metabolita vitamina D je vezano i za albumin. Nakon hidroksilacija u jetri i bubrezima, kalcitriol (fiziološki aktivan oblik vitamina D) se otpušta u krvotok te se specifičnim proteinima prenosi do tkiva.

3.3. Stanični metabolizam

3.3.1. Jetreni metabolizam

Vitamin D koji je prenešen do jetre specifičnim proteinima, metabolički se aktivira obaveznom hidroksilacijom na C-25 položaju da se dobije 25(OH)D3, kojeg još nazivaju 25-hidroksivitamin D3, kalcifediol ili kalcidiol. Ova enzimska reakcija se provodi uz pomoć 25(OH)D3-hidroksilaze, enzima koji se nalazi u jetrenim mikrosomima i mitohondriju. Taj enzim može hidroksilirati vitamin D na mjestima C-24, C-25 i C-27, no vitamin D2 se hidroksilira na C-24, a vitamin D3 na C-25 položju. Aktivnost enzima se smanjuje sa prisutnošću žučnih soli, inzulina i 1,25(OH)2D3(kalcitriola) u crijevima i bubrezima.

3.3.2. Bubrežni metabolizam

U bubrezima se kalcifediol (25(OH)D3) pretvara hidroksilacijama u 1,25(OH)2D3 (kalcitriol) ili 24,25(OH)2D3. Hidroksilacija na položaju C-1 je katalizirana 25-hidroksivitamin-D3-1 α -hidroksilazom, koja se nalazi u mitohondriju proksimalnih tubula bubrega. 25-hidroksivitamin-D3-24-hidroksilaza je odgovorna za hidroksilaciju na C-24 položaju.

3.3.3. Regulacija stvaranja kalcitriola (1,25(OH)2D3, vitaminD3)

Stvaranje aktivnog oblika u bubrezima regulirano je paratiroidnim hormonom koji izlučuje doštitna žlijezda (paratiroidna žlijezda), kalcitoninom štitne žlijezde, koncentracijom kalcija i aktivnog vitamina D (1,25(OH)2D3, kalcitriola). Regulacija se provodi mehanizmom povratne sprege; kada su količine kalcitriola male, sinteza kalcitriola, tj. aktivnost bubrežne 1- hidrokislaze je na maksimumu, dok je sinteza 24,25(OH)2D3 zanemariva. Pri visokim količinama kalcitriola, situacija je obrnuta. Pri nižim razinama kalcija, aktivnost 1-hidroksilaze je povećana, dok je aktivnost 24-hidroksilaze inhibirana. Pri hiperkalcijemiji situacija je obrnuta; ako je povećana koncentracija kalcija u krvi izlučuje se kalcitonin koji proizvodi štitna žlijezda te se smanjuje apsorpcija kalcija (kalcij se ne apsorbira nego se izlučuje).

3.4. Skladištenje

Vitamin D i 25(OH)D3 (kalcidiol/kalcifediol) skladište se većim dijelom u adipoznom i mišićnom tkivu, dok se vrlo malo, za razliku od drugih vitamina topljivih u mastima, skladišti u jetri. Vitamin D se može skladištiti do 2 mjeseca, a izmjena ovog vitamina među tkivima je u ravnoteži, tj. otpuštanje skladištenog vitamina D je jednako skladištenju novog vitamina D.[

3.5. Izlučivanje

Jetra ima sposobnost kataboliziranja vitamina D u visoko polarne produkte koji se izlučuju u žuč, od kojih je većina konjugirana s glukuronskom kiselinom. Samo mali dio vitamina D se izlučuje u žuč u nepromijenjenom obliku, odnosno $\frac{3}{4}$ vitamina D se katabolizira i izlučuje bez da se skladišti u tijelu, niti se metabolizira u 25(OH)D3. Kalcitriolna kiselina je glavni produkt metabolizma kalcitriola, no ima i drugih hidroksiliranih te oksidiranih metabolita. Manji dio vodotopljivih konjugata vitamina D se izlučuje urinom.

4. FIZIKALNO KEMIJSKA SVOJSTVA VITAMINA D

Vitamin D je naziv za skupinu sekosteroida, tj. steroida kojima je jedna od veza u steroidinom prstenu „slomljena“, kao što su: alfakalcidol (1-hidroksikolekalciferol), kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol),

kolekalciferol (vitamin D3), dihidrotahisterol (DHT), ergokalciferol (vitamin D2), 22-dihidroergokalciferol (vitamin D4) i sitokalciferol (vitamin D5). Zajednička strukturna karakteristika ovih tvari jest β -stereokemija 3-hidroksi supstituenta i cis konformacija dvostruke veze na C-5 atomu. "9,10-seko" je prefiks dodan da označi cijepanje veze i otvaranje tipičnog steroidnog prstena, bitnog za antirahitično djelovanje. Cijepanje je općenito potaknuto UV zračenjem 7-dehidrokolesterola (provitamina D3) i događa se u koži tijekom izlaganja suncu.

Razlikujemo dva fiziološki bitna oblika vitamina D: biljni (ergokalciferol) ili vitamin D2 i životinjski (kolekalciferol) ili vitamin D3, zajedničkog naziva kalciferol. No, oba oblika nastaju iz provitamina D. Strukturna različitost između vitamina D2 i vitamina D3 je u njihovim pobočnim lancima. Pobočni lanac D2 sadrži dvostruku vezu između C-22 i C-23 atoma i metilnu skupinu na C-24 atomu. Vitamin D2 je derivat ergosterola, membranskog sterola. Proizvode ga neki organizmi, fitoplanktoni, beskralješnjaci i gljive, kao odgovor na UV zračenje; D2 ne proizvode kopnene biljke ili kralješnjaci. Kolekalciferol (vitamin D3) je osjetljiv na nizak pH, a u kiselom mediju se nepovratno pretvara u izotahisterol preko 5,6-*trans* izomera. U čistom obliku, vitamin D je kristalična tvar (u obliku iglica), bez okusa i mirisa, netopljiv u vodi, a topljiv u mastima i u većini organskih otapala. Nije stabilan u kristaličnom stanju pa ga često nalazimo u uljnim otopinama koje su stabilnije. Nestabilan je na svjetlosti i zraku, posebice u prisutnosti kisika.

5. IZVORI VITAMINA D

5.1. Hrana

Vitamin D u hrani se pojavljuje u obliku vitamina D3 i njegovog metabolita 25(OH)D3 dok neke gljive sadrže vitamin D2. Prirodni izvori vitamina D su: riblje ulje, srdela, losos, tuna, maslac, jetra, žutanjak, žitarice, sirevi, gljive, mlijeko i mliječni proizvodi i sl. Plava riba, posebice srdele i skuše, sadrže veće količine vitamina D, dok ga rakovi, školjke i bijela riba sadrže u tragovima. Od hladnovodnih riba vitaminom D bogate su haringe, losos i bakalar te ulje bakalara.

5.2. Izlaganje suncu

Ultraljubičasto (UV) B zračenje, valne dužine od 290 do 320 nm ulazi u nepokrivenu kožu i pretvara 7-dehidrokolesterol u previtamin D₃, koji se dalje pretvara u vitamin D₃. Godišnje doba, doba dana, dužina dana, oblačnost, smog, količina melanina u koži i kreme za sunčanje su faktori koji utječu na sintezu vitamina D. Potpuna naoblaka smanjuje UV zračenje za 50%; hlad (uključujući onaj uzrokovan zagađenjem) smanjuje za 60 %. UVB zračenje ne prolazi kroz staklo, pa izlaganje suncu u unutarnjim prostorima, preko prozora, ne rezultira sintezom vitamina D. Kreme za sunčanje, sa zaštitnim faktorom 8 (eng. Sun Protection Factor, SPF) ili više, blokiraju sintezu vitamina D blokadom UVB zraka. Međutim, ljudi većinom ne nanose dovoljne količine kreme za sunčanje, ne nanose ih na cijelo tijelo i ne nanose je redovito. Prema tome, koža uspijeva sintetizirati vitamin D i kad se koristi krema za sunčanje.

Preporuča se izlaganje lica, ruku, nogu ili leđa suncu od 5 do 30 minuta, između 10 i 15 sati, najmanje dva puta na tjedan, bez kreme za sunčanje da bi dobili dovoljno vitamina D. Solariji koji emitiraju 2 % do 6 % UVB zračenja su također učinkoviti. Iako je sunce važno za sintezu vitamina D, potrebno je ograničiti izlaganje kože suncu i UV zračenju solarija. UV zračenje je kancerogeno i uzrokuje rak kože. Također, UV zračenje je odgovorno za kozmetičko oštećenje kože i suhoću kože, posebno u starijoj životnoj dobi. Dakle, bitno je koristiti kremu za sunčanje kad god se izlažemo suncu.

5.3. Dodaci prehrani i obogaćivanje hrane

U dodacima prehrani i obogaćenoj hrani, vitamin D je dostupan u dva oblika: D₂ (ergokalciferol) i D₃ (kolekalciferol). Oba oblika smatraju se ekvivalentima s obzirom da oboje spriječavaju rahitis, a i mnogi koraci u metabolizmu ta dva oblika su identični. Međutim, nek istraživanja pokazuju da je pri visokim dozama vitamin D₂ manje učinkovit. Kao dodatak prehrani, vitamin D₃ se najčešće oblikuje u gel kapsule koje sadrže vitamin D₃ u tekućem obliku (raspršen u ulju lana ili maslinovom ulju). Dostupan i u obliku praha (u kapsulama i tabletama) i u nekapsuliranim tekućim oblicima (kapi), većinom u dozama od 400 IU. Poteškoće se javljaju pri odabiru medija za obogaćivanje kolekalciferolom, zbog njegove nestabilnosti i

hidrofobnih svojstava. Najčešće se obogaćuje margarin i mlijeko, no također i proizvodi od žitarica, te razne dijetetske formulacije. Uobičajeno se vitamin D dodaje sa vitaminom A. (10)

6. UTICAJ OBRADE HRANE NA D VITAMIN

Vitamin D lako oksidira kada je izložen toplini i svjetlu. Pri normalnim uvjetima proizvodnje i obrade sira te pasterezacije mlijeka gotovo da nema gubitaka vitamina D. Kolekalciferol (vitamin D3) je osjetljiv prilikom izlaganja svjetlu, no ne pokazuje značajnu osjetljivost na vlagu. Međutim, kada se doda hrani koja se obrađuje, dio vitamina D se gubi. Grijanjem sira se, na temperaturama od 230 °C (pizze, tjestenine, općenito hrana pečena u pećnici), u 5 minuta izgubi 25-30 % vitamina D. Skladištenje sira na temperaturama od 4 do 29 °C, tokom 9 mjeseci, ne pokazuje skoro nikakve gubitke vitamina D. U masnim otopinama, pri 0 °C, biološka aktivnost vitamina D opada za 50 % kroz 3-5 godina. Ako seželi više vitamina D sačuvati u namirnicama, čuvati svježije namirnice u hladnjaku te čuvati mlijeko i žitarice dalje od jakog svjetla. Ako se uzimaju dodatci za prehranu sa vitaminom D, čuvati ih na sobnoj temperaturi i na suhom mjestu. Nedostatak vitamina D se još naziva i hipovitaminoza D.

7. SIMPTOMI HIPOVITAMINOZE

Simptomi hipovitaminoze D:

- depresija,
- kroničan umor,
- gubitak tjelesne težine,
- dijabetes,
- bolesti srca i
- osteoporoza.

Nedostatak se klinički iskazuje hipokalcijemijom, hipofosfatemijom ili općom demineralizacijom kostiju, bolovima u kostima, spontanim lomovima i slabošću mišića.

Nedostatak ili smanjeno stvaranje vitamina D nastaje zbog:

- nedovoljnog izlaganja suncu tokom duljih razdoblja,
- nedovoljnog unošenja vitamina D hranom,
- poremećaja apsorpcije vitamina D (kod bolesti probavnih organa, gušterače i žučnih putova), kod sindroma loše apsorpcije te nakon kirurških zahvata na probavnim organima,
- kod poremećaja metabolizma vitamina D (funkcionalna oštećenja u jetri i bubrezima),
- prehrane koja ne sadrži dovoljne količine vitamina D, a povezana je sa alergijom (intolerancija na laktozu) ili odabirom pojedinaca (ovo-vegetarijanstvo, veganstvo).

Hipovitaminoza D se obično dijagnosticira mjerenjem koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi (kalcidiol), koji je prekursor aktivnog oblika, 1,25-dihidroksivitamina D. Nedostatak vitamina D utječe na mineralizaciju kostiju te uzrokuje bolesti omekšanja kostiju: kod djece uzrokuje rahitis, a kod odraslih osteomalaciju.

8. NEDOSTATAK VITAMINA D POVEZAN SA NEDOSTATKOM MINERALA I DRUGIM STANJIMA

8.1. Magnezij

Magnezij nije faktor u apsorpciji vitamina D, ali je potreban za pretvorbu vitamina D u njegov aktivni oblik. Ako organizmu nedostaje magnezija, organizam neće uspješno pretvarati vitamin D u aktivan oblik. Mnogi od simptoma nedostatka vitamina D su zapravo simptomi nedostatka magnezija (konstipacija, grčevi u mišićima, nesanica, uznemirenost, lupanje srca) te nestaju ako se magnezij i vitamin D uzimaju zajedno. Potrebe za vitaminom D se ne mogu u potpunosti zadovoljiti ljudskim mlijekom. Količina vitamina D u ljudskom mlijeku je povezana sa količinom vitamina D u majčinom organizmu. Majke koje uzimaju visoke doze vitamina D u obliku dodataka prehrani mogu stoga imati i visoke količine vitamina D u svom mlijeku. Preporuča se uzimanje dodatnog vitamina D tokom dojenja sa 400 IU vitamina D na dan.

8.2. Ljudi koji se ograničeno izlažu suncu

Dobiti dovoljno vitamina D iz sunčeve svjetlosti nije lak zadatak. Intenzitet UVB svjetlosti drastično varira s obzirom na geografski položaj, godišnje doba, količinu oblaka i ovisi o dobu dana. Istraživanja su pokazala da se pojavnost mnogih bolesti (multipla skleroza, Crohnova bolest, dijabetes tipa 1) pojačava prema „sjeveru“. Pojavnost nekih bolesti je veća na područjima s manje dnevne sunčeve svjetlosti.

8.3. Ljudi sa malapsorpcijom masti

Kao vitamin topljiv u mastima, vitamin D treba masti za apsorpciju u organizam. Pojedinci koji imaju smanjenu sposobnost apsorpiranja masti vjerojatno trebaju dodatno uzimati vitamin D. Malapsorpcija masti može biti uzrokovana raznim bolestima: bolesti jetre, cistična fibroza, celijakija, nedostatak enzima gušterače i Crohnova bolest. Simptomi malapsorpcije masti su dijareja i masna stolica (steatoreja).

8.4. Ljudi sa tamnijom bojom kože

Pigmentacija kože također utječe na sintezu vitamina D. Veće količine melanina u koži smanjuju sposobnost kože da sintetizira vitamin D iz sunčeve svjetlosti. Ono što je zanimljivo jest da niže razine vitamina D u ljudi s jačom pigmentacijom kože ne uzrokuju toliko često simptome njegovog nedostatka, drugim riječima, pojavnost lomljivih kostiju i osteoporoze jest manja kod ljudi s tamnijom bojom kože nego u onih sa svjetlijom. Novija istraživanja ne povezuju pigmentaciju kože sa nedostatkom vitamina D.

8.5. Pretili ili oni koji imaju želučanu prenosnicu

Pretilost ne utječe na sposobnost tijela da sintetizira vitamin D, već velika količina potkožnog tkiva zadržava više vitamina D i mijenja njegovo otpuštanje u krvotok. Stoga, osobe sa indeksom tjelesne mase jednakim ili većim od 30 imaju manje količine vitamina D u tijelu te ga trebaju dodatno unijeti u organizam. Pretili koji su bili na operaciji i imaju želučanu prenosnicu mogu razviti s vremenom nedostatak vitamina D, budući da se dio gornjeg tankog crijeva (dijela gdje se vitamin D apsorbira) premošćuje. Terapeutske doze vitamina D se daju

i pacijentima kojima je odstranjena paratiroidna žlijezda (zbog hiperparatiroidizma) ili oboljelima od hipoparatiroidizma.

8.6. Starija populacija-treća dob

Proizvodnja vitamina D u koži se smanjuje s vremenom. Također, organima, kao što su jetra i bubrezi, je smanjena učinkovitost pretvorbe vitamin D u aktivan oblik. Mnogi ljudi u starosti provode manje vremena na suncu, osobito tokom zimskih mjeseci te im se prehrana sastoji od manjeg unosa namirnica koje su bogate vitaminom D kao što je mlijeko (koje je često industrijski obogaćeno vitaminom D). (6)

9. TOKSIČNOST VITAMINA D

Prevelike količine vitamina D u organizmu uzrokuju hipervitaminozu D (600 000 – 1 680 000 IU na dan, kroz period od nekoliko mjeseci). Simptomi hipervitaminoze D su: dehidracija, povraćanje, smanjen apetit (anoreksija), iritabilnost, konstipacija, umor, slabost mišića.

Toksičnost se u djece klinički iskazuje gubitkom težine, gubitkom apetita, mučninom i usporavanjem rasta, dok u odraslih abnormalnim metabolizmom kalcija (povećana apsorpcija kalcija, hiperkalcijemija), pogoršanom funkcijom bubrega (bubrežni kamenci), poliurijom, polidipsijom, anoreksijom, povraćanjem, mučninom, konstipacijom i hipertenzijom. Dugotrajnija hipervitaminoza D uzrokuje nakupljanje kalcija u krvnim žilama i zglobovima, vrtoglavice pa čak i komu. No, vrlo je tesko predozirati se vitaminom D hranom, jer ona sadrži male doze vitamina D koje ne mogu uzrokovati hipervitaminozu D. Primjenom velikih doza vitamina D putem dodataka prehrani dolazi do poremećaja u metabolizmu kalcija te su prvi simptomi hipervitaminoze vezani uz hiperkalcijemiju (umor, probavne smetnje, gubitak težine, anemija pa i depresija). Velike doze uzrokuju i dodatno taloženje kalcija u bubrežima i gušterači te, ukoliko se uzima u prevelikim dozama, vitamin D se smatra jednim od najtoksičnijih vitamina.

Pretjerano izlaganje suncu ne može uzrokovati hipervitaminozu D. Nakon 20-ak minuta izloženosti suncu (3 – 6 puta više za osobe tamnije kože) postiže se ravnoteža te daljnja sinteza vitamina D se sprječava. Toplina kože utječe na fotodegradaciju provitamina D₃ i vitamina D₃ koji je stvoren stvaranjem neaktivnih oblika. Simptomi hipervitaminoze

D se pojavljuju nekoliko mjeseci nakon pretjeranog unosa vitamina D. U gotovo svakom slučaju, prehranom sa niskim količinama kalcija, prestankom uzimanja vitamina D uz uzimanje kortikosterida, osoba se može oporaviti od hipervitaminoze D kroz nekoliko mjeseci. Kronična hipervitaminoza može da izazove trajne promjene na bubrezima.

Bolesti bubrega – Vitamin D može povećati razine kalcija u krvi te povećati rizik od ateroskleroze u ljudi sa bolestima bubrega. Treba pronaći ravnotežu, jer se treba spriječiti bubrežna osteodistrofija, bolest kostiju koja se pojavljuje kada bubrezi ne mogu održati razine kalcija u tijelu. Potrebno je pratiti razine kalcija u krvi. Visoke razine kalcija u krvi, ateroskleroza – Ova stanja se mogu pogoršati uzimanjem vitamina D. Postmenopauza – Kombinacija kalcija i vitamina D povećava opasnost od nastanka bubrežnih kamenaca u žena postmenopauzalne dobi.

10. UTICAJ D VITAMINA U NASTANKU BOLESTI I OČUVANJU ZDRAVLJA

10.1. Autizam

Savjeti da se izbjegava izlaganje suncu i zaštiti koža (odjećom ili kremama za sunčanje) je povezano sa povećanjem pojavnosti autizma. Smanjene količine vitamina D mogu tome biti uzrok. Također, postoje indicije da se ova bolest pojavljuje češće u zemljama s manje sunca te da se manje pojavljuje u djece čije su majke jele hranu bogatu vitaminom D tijekom trudnoće. No, potrebna su daljnja istraživanja da se takve sumnje potvrde.(5)

10.1. Autoimune bolesti

Inzulin-ovisan diabetes mellitus, multipla skleroza i reumatoidni artritis su autoimune bolesti. Autoimune bolesti nastaju kao posljedica pretjerane reakcije imunološkog sistema protiv tvari, organizama i tkiva normalno prisutnih u tijelu. U inzulin-ovisnom dijabetesu cilj pretjeranog imunološkog odgovora su beta-stanice guterače koje proizvode inzulin, u multipli sklerozi ciljne stanice su stanice koje proizvode mijelin, dok u reumatoidnom artritisu ciljne stanice su

stanice koje proizvode kolagen. Posebna vrsta stanica, T stanice, su zaslužne za autoimunološki odgovor.

Vitamin D, tj. njegov aktivni oblik, upravlja T stanicama u smislu gašenja autoimunih odgovora. Ideja da sunčeva svjetlost štiti od razvoja multiple skleroze (a i drugih autoimunih bolesti) proizašla je iz činjenice da je ta bolest češća u zemljama udaljenijim od ekvatora. Također, pojavnost multiple skleroze je veća u zemljama gdje nema mnogo sunčanih dana (najveći postotak oboljenja jest u oblačnoj Škotskoj). Moguća veza između nedostatka vitamina D i nastanka (razvoja) multiple skleroze jest u supresiji imunološkog odgovora (potaknutog vitaminom D) i u tome da je vitamin D potreban za aktivaciju histokompatibilnog gena koji je odgovoran za sposobnost organizma da razlikuje svoje i strane proteine. Daljnja istraživanja su potrebna ne bi li se utvrdio točan mehanizam i povezanost vitamina D i multiple skleroze.^(2,3) Vitamin D djeluje također na metabolizam inzulina i ravnotežu šećera u krvi te time utječe na nastanak šećerne bolesti. Dodatak vitamina D prehrani djece smanjuje rizik od nastanka dijabetesa za 80 %. Istraživanja su pokazala da djeca, kojima nedostaje vitamina D te su oboljela od rahitisa, imaju 3 puta povećan rizik od razvoja od šećerne bolesti. Međutim, potrebno je dodatno istražiti povezanost vitamina D i šećerne bolesti. Istraživanja pokazuju da žene u postmenopauzi imaju manji rizik od nastanka reumatoidnog artritisa s povećanim dozama vitamina D. Općenito, savjetuje se što više boraviti vani, a manje vremena provoditi u zatvorenom prostoru. (9)

10.2. Gripa

Brojna istraživanja povezuju vitamin D sa smanjenjem pojave gripe i drugih brojnih respiratornih infekcija, bez obzira na izvor vitamina D (sunce, dodaci prehrani, UV lampe). Vitamin D regulira ekspresiju brojnih antimikrobnih peptida koji djeluju protiv bakterija, gljivica i virusa. Prisutnost patogenih mikroorganizama izaziva proizvodnju hidroksilaze koja pretvara $25(\text{OH})\text{D}$ u $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. I epitelne stanice i makrofagi, u doticaju sa mikroorganizmom, pojačano izlučuju antimikrobne peptide koji oštećuju lipoproteinske membrane tih patogenih mikroorganizama, uključujući i virus influenze. Urođeni imunosni sistem štiti organizam od „napada“ patogenih mikroorganizama, no također signalizira i priprema imunosni sustav za

proizvodnju antigen-specifičnih T-limfocita i imunoglobulina. Antimikrobni peptidi (kao što je katelicidin) izazivaju popravak tkiva preko aktivacije epitelnog rasta i angiogeneze (proces stvaranja krvnih žila). Osjetljivost na infekcije (i gripu) je smanjena s većim dozama vitamina D. Sezonske varijacije u razinama vitamina D (u zimskim mjesecima ima manje sunca, stoga i koža sintetizira manje vitamina D) se povezuju sa sezonskim epidemijama gripe (upravo u zimskim mjesecima). Međutim, sezonska pojava gripe se povezuje i sa drugim faktorima, kao što je niska relativna vlažnost unutarnjih prostora (zbog grijanja) i niske temperature koje pogoduju širenju i preživljavanju virusa zimi. Posebno važan utjecaj vitamin D ima na smanjenje infekcija kod oboljelih od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti.

10.3. Kardiovaskularne bolesti

Vitamin D utječe na razinu kalcija u krvi, koji pomaže u regulaciji krvnog tlaka. Istraživanja pokazuju da optimalne razine vitamina D smanjuju stopu smrtnosti od srčanih bolesti. Također, nađeno je da se niske razine vitamina D mogu povezati sa povećanim rizikom od periferne bolesti arterija, visokog krvnog tlaka i općenito kardiovaskularnih bolesti. Nedostatak vitamina D (uz hipokalcemiju i hipofosfemiju) se povezuje sa smanjenom kontraktilnosti srčanog mišića. 1,25(OH)2D stimulira apsorpciju kalcija u stanice srčanog mišića. Zanimljivo je da se više količine 25-hidroksivitamina D mogu povezati sa smanjenjem aortnog i karotidnog kalcificiranog aterosklerotičnog plaka u ljudi obojene kože, dok ovi rezultati nisu primijećeni u osobama svijetlije puti. Iako brojna istraživanja povezuju vitamin D sa smanjenjem rizika od bolesti srca, potrebna su daljnja istraživanja posebno zbog mogućih drugih čimbenika i njihovog sinergističkog utjecaja.

10.4. Rak

Poznato je da stanicama raka nedostaje svojstvo diferencijacije i da se ubrzano dijele (rastu). Molekularna osnova za pretpostavku da vitamin D djeluje protiv nastanka raka leži upravo u njegovoj ulozi u transkripciji gena koji reguliraju (inhibiraju) proliferaciju i apoptozu te potiču diferencijaciju. Djelovanje također uključuje i inhibiciju angiogeneze u tumoru, procesa stvaranja krvnih žila, čime se

onemogućava dotok hranjivih tvari potrebnih tumoru za rast. U keratinocitima, vrsti stanica kože, 1,25(OH)₂ D potiče popravak oštećene DNA uzrokovano UV zračenjem, te smanjuje apoptozu i time povećava postotak preživljavanja nakon UV zračenja. Istraživanje iz 2006. godine je pokazalo povećanje rizika od nastanka raka u zemljama s manje sunčanih dana, a povećanje se povezuje s nižim razinama vitamina D, dakle s nedostatkom ovog vitamina.

Bitni drugi faktori u razvoju raka su i genetski faktori, prehrana i pušenje. Istraživanja pokazuju da se vitamin D može povezati sa smanjenim rizikom od raka mjehura, dojke, debelog crijeva, jajnika i prostate. Zanimljivo je da oboljeli od raka, koji su imali operacije ili su se liječili tokom ljeta (stvaralo se više vitamina D u njihovoj koži), imaju veće šanse za oporavak od onih koji su bili operirani zimi. Bitan faktor jest i utjecaj vitamina D na sprječavanje infekcija. Analogi vitamina D (tvari slične vitaminu D, sintetizirane u laboratorijima) se testiraju da li posjeduju antikancerозна svojstva, s obzirom da su doze vitamina D koje su učinkovite protiv raka često i toksične za organizam, no potrebna su daljnja istraživanja da bi se pokazalo da li je vitamin D bitan u smanjenju rizika od nastanka raka, uziman sa ili bez kalcija. Potrebno je istražiti da li je nedostatak vitamina D uzrok raka te da li veće doze vitamina D smanjuju ili povećavaju rizik od raka.

Istraživanja su pokazala da se vitamin D i kalcij ne mogu povezati sa smanjenjem rizika od nastanka raka dojke, no postoji mogućnost da visoke doze vitamina D smanjuju rizik od nastanka raka dojke u mladih žena. Ipak, te doze vitamina D su visoke, pa ih se ne bi moglo smatrati sigurnima za zdravlje općenito. Niske razine vitamina D se povezuju s pojačanim napretkom raka dojke i metastazama u kostima. Također, pokazalo se da vitamin D smanjuje rizik od razvoja raka gušterače, no pušači imaju veći rizik od razvoja raka gušterače ako imaju povećane razine vitamina D u organizmu.

10.5. Tjelesna težina

Vitamin D se povezuje i sa održavanjem zdrave tjelesne težine. Pomoću razine vitamina D na početku niskokalorične dijeta se može predvidjeti uspjeh u smanjenju tjelesne težine. Žene koje uzimaju kalcij zajedno sa vitaminom D imaju veće šanse da zadrže svoju tjelesnu težinu ili su uspješnije u smanjenju iste.

10.6. Tuberkuloza i HIV

Vitamin D se koristio u liječenju tuberkuloze, no ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja koja bi dokazala te otkrila mehanizam i vezu između vitamina D i liječenja tuberkuloze. Dodatno uzimanje vitamina D3 nije pokazalo nikakav napredak u liječenju tuberkuloze osim kod pacijenata sa vitamin D receptor polimorfizmom. Nekoliko istraživanja je pokazalo povezanost niskih razina 25-hidroksikolekalciferola (25(OH) D) i povećanim rizikom od napretka tuberkuloze i osjetljivosti na istu.

Vitamin D3 je pokazao nekoliko anti-HIV-1 svojstava in vitro, uključujući indukciju autofagije (recikliranje oštećenih stanica ili njihovih dijelova). Niže razine 1,25(OH)₂ D u pacijentima sa HIV-om su povezane sa značajno niskim brojem T-stanica. Epidemiološko istraživanje je pokazalo da postoji veza između smanjenih razina vitamina D i brzinom napredovanja bolesti uzrokovane HIV-om.

10.7. Ukupna smrtnost

Niske razine vitamina D se povezuju s povećanjem ukupne smrtnosti. Također, isti rezultati su dobiveni i kod viših koncentracija vitamina D (iznad 50 ng ml⁻¹). Previše ili premalo vitamina D uzrokuje abnormalnosti u funkcioniranju organizma i prerano starenje. Kompleksni regulatorni mehanizmi kontroliraju metabolizam, a dosadašnja istraživanja su pokazala da je raspon vitamina D, unutar kojeg su metaboličke funkcije optimalne, jako uzak. Vitamin D štiti od raka, bolesti srca i dijabetesa, bolesti koje su uzrok 60 do 70 % ukupnog broja smrtnih slučajeva.

10.8. Zdravlje kostiju

Dostatne razine vitamina D održavaju kosti zdravim i jakim te mogu spriječiti osteoporozu u starijih i neaktivnih ljudi, žena u menopauzi i pojedincima na kroničnoj terapiji steroidima. Vitamin D je učinkovit u liječenju osteomalacije, hipofosfatemije, psorijaze, niskih razina kalcija u krvi zbog niskih razina paratiroidnog hormona, rahitisa, hipovitaminoze D i sprječava gubitak kalcija i gustoće kostiju u oboljelih od bubrežne osteodistrofije. Istraživan je utjecaj vitamina D na liječenje osteoporoze, no s obzirom da je liječenje nedostatka

vitamina D povezano sa povećanjem mineralizacije osteoida (nemineralizirani, organski dio koštanog matriksa koji se stvara prije sazrijevanja tkiva kostiju), nejasno je da li vitamin D djeluje na osteoporotičnu kost. Kombinacija vitamina D i kalcija je pokazala bolje rezultate, tj. zapaženo je povećanje u mineralnoj gustoći kostiju kod žena u postmenopuzi i starijih muškaraca. Postoji povezanost niske mineralne gustoće kostiju i sjedilačkog načina života. Istraživanja pokazuju da unos vitamina D manji od 100 IU na dan se može povezati sa povećanim rizikom od prijeloma kuka stoga su osobama starijim od 50 potrebne veće količine vitamina D.

10.9. Zdravlje mišića

Vitamin D je važan regulator metabolizma kalcija, koji utječe na živčanu aktivaciju mišićnih kontrakcija. Nedostatak vitamina D uzrokuje slabosti mišića i češće padove, posebno u starijih ljudi. Nedostatak vitamina D je povezan sa prevelikim nakupljanjem masti u mišićnom tkivu, tako da je snaga mišića smanjena. Nedostatkom vitamina D kod žena se smanjuje snaga mišića, iako im je veličina mišića jednaka onoj u žena sa optimalnim razinama vitamina D.

10.10. Zdravlje mozga

Istraživanja su pokazala da vitamin D možda ima ulogu u normalnom funkcioniranju mozga tako što stimulira rast živčanih stanica i stvaranje neurotransmitera. Niske razine 25(OH)D se povezuju sa Parkinsonovom i Alzheimerovom bolesti, shizofrenijom i depresijom. Nedostatak vitamina D se povezuje i sa poteskoćama pri učenju; istraživanje je pokazalo da osobe, koje su imale nižu razinu vitamina D, su postigle lošije rezultate na mentalnom testu. Osobe sa najvišim razinama vitamina D pokazale su dvostruko bolji rezultat nego osobe sa najnižim razinama vitamina D.

11. MOGUĆA INERAKCIJA D VITAMINA S LIJEKOVIMA

Ako se koristi bilo koji dole navedeni lijek/pripravaka, ne preporuča se da uzimate vitaminske pripravke s vitaminom D bez dozvole liječnika. Antacidi – Dugotrajno uzimanje nekih antacida može promijeniti količinu, metabolizam i dostupnost vitamina D, jer stupa u interakciju

s antacidima koji sadrže aluminij ili magnezij. Vitamin D određuje koliko će se aluminija ili magnezija apsorbirati, što može biti problem u ljudi s bolestima bubrega. Preporuča se u takvom slučaju uzeti vitamin D 2 sata prije ili 4 sata poslije uzimanja antacida.

Antikonvulzivi – Ovi lijekovi, kao na primjer fenobarbital i fenitoin, koji se koriste pri sprječavanju epileptičnih napada, mijenjaju metabolizam vitamina D te time smanjuju apsorpciju kalcija.

Atorvastatin – Vitamin D smanjuje količine ovog lijeka iz skupine statina, lijekova za snižavanje kolesterola, te time smanjuje djelotvornost atorvastatina.

Blokatori kalcijevih kanala – Ovi lijekovi, kao na primjer verapamil i diltiazem, koriste se pri liječenju visokog tlaka, a mogu smanjiti proizvodnju vitamina D u tijelu, dok veće količine vitamina D mogu smanjiti učinkovitost ovih lijekova.

Cimetidin – Cimetidin se koristi u liječenju peptičkih bolesti kao što su gastritis, peptički ulkus i gastroezofagealna refluksna bolest. Ovaj lijek može smanjiti uspješnost pretvorbe vitamina D u oblik koje tijelo može koristiti.

Digoksin – Ako se vitamin D uzima s digoksinom, koji se koristi pri liječenju aritmija, preporuča se pomno praćenje razine kalcija; Vitamin D poboljšava apsorpciju kalcija, a kalcij može povećati vjerojatnost toksične reakcije ovog lijeka.

Estrogen – Hormonska zamjenska terapija povećava razinu vitamina D što pogoduje metabolizmu kalcija i kostiju. Gustoća kostiju se povećava uzimanjem kombinacije vitamina D i estrogena (eng. *Estrogen Replacement Therapy*, ERT). Ovo svojstvo se gubi primjenom progesterona.

Heparin – Heparin i heparini niske molekulske mase (enoksaparin, dalteparin i tinzaparin) dužim uzimanjem ometaju aktivaciju vitamina D te povećavaju rizik od lomljenja kosti. Prehrana onih koji koriste ove lijekove trebala bi biti bogata vitaminom D i kalcijem. Isoniazid (INH) – Isoniazid se koristi za liječenje tuberkuloze te može ometati metabolizam vitamina D.

Kalcipotrien – Kalcipotrien je lijek sličan vitaminu D; istovremeno uzimanje vitamina D i kalcipotriena može povećati učinak i nuspojave tog lijeka.

Kolestiramin – Ovaj lijek za snižavanje kolesterola ometa apsorpciju vitamina D (kao i drugih vitamina topljivih u mastima).

Kortikosteroidi – Kortikosteroidi kao što je prednizon i hidrokortizon, koji se često propisuju za smanjenje upala, mogu smanjiti apsorpciju kalcija i ometi metabolizam vitamina D. Dugotrajno korištenje može rezultirati gubitkom gustoće kostiju i razvojem osteoporoze.(8)

Lijekovi koji se koriste u kemoterapiji – Postoje indikacije da vitamin D pojačava djelovanje lijekova protiv raka, kao što su doksorubicin, cisplatin i paklitaksel, odnosno da se smanjuje količina lijeka koja se mora upotrijebiti da bi se postigli isti rezultati.

Mineralna ulja – Mineralna ulja ometaju apsorpciju vitamina D.

Proizvodi za gubitak tjelesne težine – Orlistat (Alli), lijek koji se koristi za smanjenje tjelesne težine i olestra, tvar koja se dodaje određenoj hrani kao zamjena za masti, sprječavaju apsorpciju masti i kalorija. No, mogu također spriječiti apsorpciju vitamina D u dovoljnim količinama. The Food and Drug Administration (FDA) zahtijeva da se vitamin D i ostali vitamini topljivi u mastima (vitamini A, E i K) dodaju takvim proizvodima. Ako ih takvi proizvodi ne sadrže, preporuča se uzimati multivitaminske pripravke koji te vitamine sadrže.

Tiazidi – Diuretici ovog tipa (hidroklorotiazidi, klorotiazidi, indapamid, metalazon, klortalidon) povećavaju aktivnost vitamina D što može dovesti do neželjeno visokih razina kalcija u krvi te uzrokovati probleme s bubrežima.

12. ZAKLJUČAK

Vitamin D je na neki način jedini „besplatni“ vitamin, jer ga možemo sintetizirati uslijed izlaganja tijela suncu-apsorpcije sunčeve svjetlosti.

Može se unositi i hranom; vitamin D2 pronalazimo u povrću (gljive, zeleno povrće, žitarice i slično), a vitamin D3 je značajniji zbog toga što njegova niska koncentracija utječe na razvoj neurodegenerativnih i

autoimunih bolesti, te se dobiva iz životinjskih izvora kao što su riblje ulje, žumanjci, jetrica itd.

U današnje vrijeme sve više populacije pati od hipovitaminoze D i treba se istaknuti važnost nedostatka vitamina D kako bi se spriječile brojne posljedice, i nastanak kronično nezaraznih bolesti.

U mozgu vitamin D ima neurotrofnu, neuroprotektivnu, neurotransmisijsku i neuroplastičnu ulogu. Nedostatak vitamina D u mozgu povezan je s brojnim nastankom neurodegenerativnih bolesti koje predstavljaju javno zdravstveni problem.

Neurodegenerativne bolesti su povezane s nedostatkom vitamina D, jer su pacijenti najčešće starije dobi, nedovoljno vremena provode na suncu i slabo su aktivni, deblji, neracionalna ishrana.

U nekim slučajevima nedostatak vitamina D uzrokuje napredovanje bolesti (amiotrofična lateralna skleroza). Kod epilepsije je drugi problem, anti-epileptički lijekovi djeluju na smanjenje brzine stvaranja-dijelovanja vitamina D.

Preporučena dnevna doza vitamina D u cilju prevencije je:

- za uzrast od 1 do 70 godina - 600 IU dnevno
- preko 70 godina - 800 IU dnevno
- tolerisani najviši dnevni unos, za uzrast preko 9 godina - 4000 IU dnevno.

Vitamin D je po većini karakteristika hormon i kao takav obezbeđuje homeostazu kalcijuma i fosfata, očuvanje gustine i čvrstine kostiju, građe i funkcije mišića (srčanog i skeletnih) i kože, regulaciju metabolizma (masnog tkiva i lipida, insulina i glukoze u krvi), imunomodulaciju (pri infekcijama u autoimunim bolestima), prevenciju karcinoma i re- regulaciju kognitivnih funkcija i poremećaja raspoloženja (depresija, demencija).

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.

Stanja kod kojih su nađeni manjak vitamina D

1. Gojaznost

2. Diabetes
3. Srčane bolesti
4. Lupus eritematodes
5. Prijevremeni porod i
6. Multipla skleroza
7. PMS
8. Uplane bolesti crijeva
9. Alopecija
10. Inzulinska rezistencija
11. Ekcem
12. Zubni karijes i bolesti desni
13. Alchajmerova bolest
14. Uroinfekcije
15. Inkontinencija kod žena
16. Astma
17. Šizofrenija
18. Depresija
19. Rak debelog crijeva
20. Rak dojke
21. Rak gušterače
22. Rak prostate
23. Osteoporoza
24. Rahitis
25. Erektivna disfunkcija
26. Smetnje govora kod djece

Na razinu D hormona utiječe: niza koncentracija estrogena kod žena u menopauzi, starija dob, kronične bolesti bubrega, uzimanje kortikosteroida, maligna stanja.

Osobe koje boluju od osteoporoze, autoimunih bolesti, akutnih i kroničnih bolesti bubrega i jetre, zloćudnih, neuroloških, endokrinih i psihijatrijskih bolesti **često imaju manjak vitamina D**. Vitamin D ima protektivnu ulogu u nastanku kronično nezaraznih bolesti.

LITERATURA

1. Arnson Y; Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aethiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
2. Kandolf-Sekulović L. Zečević R. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. *Sinteza, metabolizam i efekti vitamina D u koži*. Beograd; 2009:31-47.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress Biophys Molec Biol* 2006;92:4-8.
4. National Cancer Institute; US National Institutes of Health [homepage on the Internet] Rew 2009. Vitamin D and cancer prevention: strengths and limits of the evidence. Available from: <http://www.cancer.gov/cancerotopics/factsheet/prevention/vitamln D>.
5. Petronijević M. Vitamin D: vitamine i hormon. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petromjević M, eds. *Vitamin D analozi za zdrave kosti, za zdrav život* Beograd; 2009:11-31.
6. S. Gamulin, M. Marušić, Z. Kovač i suradnici, *Patofiziologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2011
7. D. Vranešić Bender, Z. Giljević, V. Kušec, N. Laktašić Žerjavić, M. Bošnjak Pašić, E. Vrdoljak, D. Ljubas Kelečić, Ž. Reiner, B. Anić i Ž. Krznarić, *Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih*, *Liječ Vjesn* 138 (2016) 121-132
8. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hailton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28(2):194–208.
9. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells – the multiple sclerosis perspective. *Immunology* 2015;147(3):275–284.

10. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):425–37.

Sulejman Kendić, PhD

University of Bihac

Faculty of health studies

sulejmankendic3@yahoo.com

Adem Salihagić, PhD

PZU Poliklinika "MedicoOral-AS" Bihać

Original scientific article

PHYSIOLOGICAL ROLE OF VITAMIN D IN PREVENTION OF THE BEGINNING AND DEVELOPMENT OF CHRONICALLY DISPOSABLE DISEASES

ABSTRACT

Vitamin D, as a hormone, plays a significant role in the regulation of calcium and phosphate homeostasis, regulation of metabolism, regulation of immune responses in infections, autoimmune diseases, cancer prevention, preservation of cognitive functions, the onset of disease bones and muscles. The role of vitamin D in the development of nerve cells was discovered, and the lack of many neurodegenerative diseases (multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and epilepsy). Vitamin D has a significant effect on heart and vein disease, on high blood pressure, on various types of cancer (especially breast, colorectal and prostate cancer) and on the health of bones and muscles. The lack of vitamin D is associated with an increased risk of mental health disorders. The main source of vitamin D is 7-dehydrocholesterol (provitamin D3) found in the skin (Epidermis). The status of vitamin D primarily depends on the rational exposure of the sun and varies during seasons. Active form D-vitamin is a calcitol, the value of which is laboriously demonstrated.

Keywords: D vitamin, 7-dehydrocholesterol, calcitol

الدكتور سليمان كنديتش
الدكتور آدم صالح أغيتش

الدور الفسيولوجي للفيتامين د في منع حدوث وتطور الأمراض المزمنة غير المعدية

الخلاصة

يلعب فيتامين (د) دورًا مهمًا في تنظيم التوازن في الكالسيوم والفوسفات، وتنظيم التمثيل الغذائي، وتنظيم الاستجابات المناعية في الالتهابات، وأمراض المناعة الذاتية، والوقاية من السرطان، والحفاظ على الوظائف الإدراكية، وأمراض العظام والعضلات. تم الكشف عن دور فيتامين (د) في تطوير الخلايا العصبية، وتم الكشف عن نقص العديد من الأمراض التنكسية العصبية (التصلب المتعدد، ومرض الشلل الرعاش، ومرض الزهايمر، والتصلب الجانبي الضموري، والصرع). فيتامين (د) له تأثير كبير على أمراض القلب والأوردة، وعلى ارتفاع ضغط الدم، وعلى أنواع مختلفة من السرطان (وخاصة سرطان الثدي وسرطان القولون والبروستاتا) وعلى صحة العظام والعضلات. يرتبط نقص فيتامين (د) بزيادة خطر اضطرابات الصحة العقلية. المصدر الرئيسي لفيتامين (د) هو ٧-ديهيدروكوليستيرول (بروفيتامين D3) الموجود في الجلد (البشرة). تعتمد حالة فيتامين (د) بشكل أساسي على التعرض السوي للشمس ويختلف خلال فصول السنة. الشكل النشط من فيتامين (د) هو الكالسيدول، والذي تثبت قيمته مختبرياً.

الكلمات المفتاحية: فيتامين (د)، ٧-ديهيدروكوليستيرول، الكالسيدول.