

## VITAMIN D: VITAMIN PROŠLOSTI, HORMON BUDUĆNOSTI

### VITAMIN D: VITAMIN FROM THE PAST AND HORMONE OF THE FUTURE

NADICA LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ, MIRKO KORŠIĆ,  
ŽELJKA CRNČEVIĆ-ORLIĆ, BRANIMIR ANIĆ\*

**Deskriptori:** Vitamin D – metabolizam, farmakologija, analozi i derivati, način uporabe i doziranje; Nedostatak vitamina D – epidemiologija, etiologija, komplikacije, farmakoterapija; Prehrambeni dodaci

**Sažetak.** Rastuća je spoznaja o brojnim važnim fiziološkim učincima vitamina D u zadnjih desetak godina. Vitamin D regulira funkciju oko 3% ljudskog genoma. S druge strane prevalencija nedostatka vitamina D visoka je u različitim populacijama diljem svijeta uključujući i Hrvatsku. Članak daje prikaz metabolizma vitamina D te današnje spoznaje o učinku vitamina D na metabolizam kalcija, mišićnu funkciju, prevenciju infekcija, malignih bolesti, autoimunskih i kardiovaskularnih bolesti. Objašnjavaju se razlozi pandemije nedostatka vitamina D te daju smjernice za njegovu nadoknadu.

**Descriptors:** Vitamin D – metabolism, pharmacology, analogs and derivatives, administration and dosage; Vitamin D deficiency – epidemiology, etiology, complications, drug therapy; Dietary supplements

**Summary.** In the last decade there has been a rising recognition of potential clinical significance of the vitamin D. Vitamin D regulates about 3% of the human genome. Thus, vitamin D deficiency is common and high in various populations across the world including Croatia. In this paper vitamin D metabolism and up to date knowledge of vitamin D function in calcium metabolism, muscular function and in prevention of infection, malignancy, autoimmune and cardiovascular diseases is presented. Reasons for pandemic vitamin D deficiency and guidelines for vitamin D supplementation are given.

Liječ Vjesn 2011;133:194–204

#### Povijest vitamina D

Prvi opis kliničke slike rahitisa datira iz 17. stoljeća, a dao ga je Daniel Whistler 1645. godine u svojoj doktorskoj disertaciji na Sveučilištu u Laidenu.<sup>1</sup> Uzrok bolesti bio je nepoznat sve do početka 20. stoljeća kada je otkriveno dvostruko podrijetlo vitamina D (endogena sinteza u koži i egzogeni unos hranom) te je spoznat ljekoviti učinak sunčanja, tj. izlaganja ultravioletnim (UV) zrakama.<sup>2</sup> Windaus A. identificirao je i sintetizirao kemijski spoj koji predstavlja vitamin D, za što je 1938. godine dobio Nobelovu nagradu.<sup>3</sup> Daljnja važna otkrića u povijesti vitamina D su spoznaja o složenom metabolizmu vitamina D koji uključuje 41 metabolit, posebice otkriće 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) i 1,25-dihidroksivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D).<sup>4</sup> Spoznata strogo regulirana produkcija potonjeg u bubregu dala mu je obilježja pravog steroidnog hormona, što je poslije i potvrđeno otkrićem receptora vitamina D (VDR) u stanici koji je gotovo ubikvitarno prisutan u organizmu, a ne samo u tkivima direktno uključenim u metabolizam kalcija.<sup>5,6</sup> Iz toga je proizašla spoznaja o vrijednosti vitamina D, tj. spoznaja o tome da njegovo djelovanje u organizmu nije ograničeno samo na metabolizam kalcija, već da je globalno. Iako su istraživanja o učincima vitamina D ekstenzivna, mehanizmi ostvarivanja tih brojnih povoljnih učinaka nisu do kraja poznati. Velik doprinos razumijevanju globalne fiziološke funkcije vitamina D u tijelu pridonio je miš kojemu nedostaje VDR (engl. knockout mice for VDR).<sup>1</sup>

Danas se nedostatak vitamina D ovisno o težini klasificira kao insuficijencija ili deficijencija. Kod blažeg nedostatka vitamina D (insuficijencije) dolazi do porasta serumске koncentracije paratiroidnog hormona (PTH), što uzrokuje

ubrzanu resorpciju kosti i u konačnici osteoporozu. Teži nedostatak vitamina D (deficijencija) ovisno o dobi uzrokuje rahitis ili osteomalaciju.<sup>7</sup> Nedostatna koncentracija vitamina D osim na kost nepovoljno djeluje i na mišićni sustav uzrokujući mišićnu slabost i sklonost padu, što zajedno s negativnim učinkom na kost povećava rizik od osteoporotičnih prijeloma.<sup>7–10</sup> S druge strane dostatna koncentracija vitamina D (suficijencija) danas se povezuje s boljom tjelesnom sposobnosti preko utjecaja na mišićno tkivo,<sup>11–13</sup> a time i s manjim rizikom od pada i prijeloma.<sup>14,15</sup> Također dostatna koncentracija vitamina D povezuje se u epidemiološkim studijama s manjim morbiditetom i mortalitetom od malignih bolesti (debelo crijevo, prostata, pluća, dojka) preko utjecaja na diferencijaciju i proliferaciju stanica,<sup>16–18</sup> manjim rizikom od autoimunskih bolesti (šećerna bolest tipa I, multipla skleroza, Crohnova bolest, upalne reumatske bolesti – reumatoidni artritis) i manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti<sup>19</sup> te s boljom obranom od infekcija (virusne respiratorne infekcije, bakterijske infekcije i tuberkuloza).<sup>10</sup>

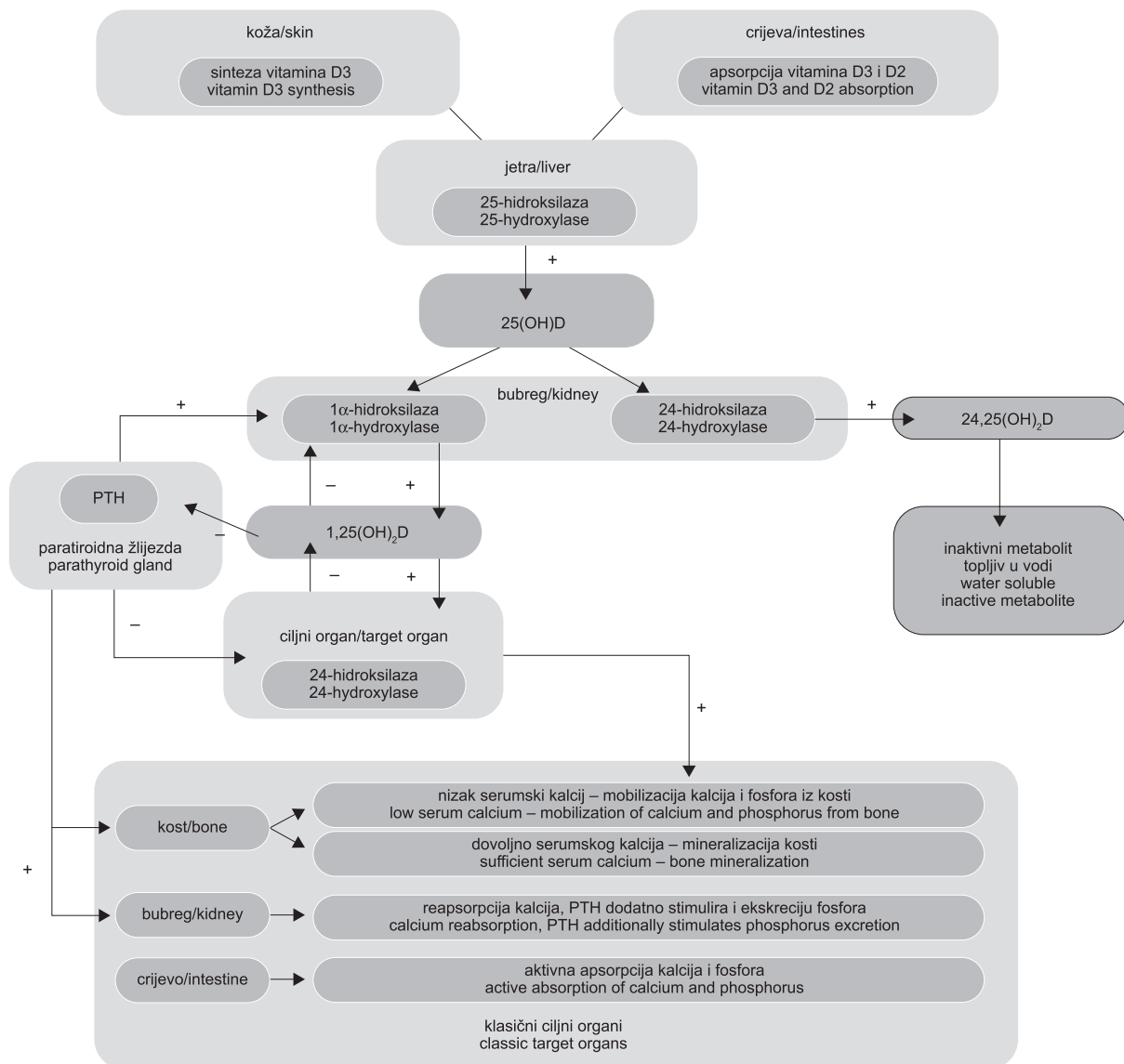
\* Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med. FRCP), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Željka Crnčević-Orlić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)  
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Laktašić-Žerjavić, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nadica\_laktasic@yahoo.com

Primljeno 23. veljače 2011., prihvaćeno 30. ožujka 2011.

**Metabolizam vitamina D**

Dva su osnovna oblika vitamina D: vitamin D3 ili kolekalciferol i vitamin D2 ili ergokalciferol. Također dva su osnovna izvora vitamina D. Vitamin D može biti unesen u organizam hranom. Biljke su izvor vitamina D2, a masne ribe izvor su vitamina D3. Iz hrane vitamin D apsorbira se putem hilomikrona u limfu, potom ulazi u cirkulaciju gdje se veže na vezni protein nazvan DBP (engl. vitamin D binding protein). No glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D3 u koži koja opskrbljuje tijelo s 80–90% potrebne količine vitamina D. U koži pod utjecajem UV-B-zraka valne duljine 290–315 nm fotokemijskom reakcijom iz prekursora 7-dehidrokolesterola (7DHC – provitamin D3) nastaje prekolekalciferol (previtamin D3). Potom u koži termalnom izomerizacijom iz previtamina D3 nastaje vitamin D3 (kolekalciferol). 50% stvorenog previtamina D3 izomerizira se termalnom reakcijom u vitamin D3 u periodu od 3 dana. Jedan cm<sup>2</sup> kože pod djelovanjem UV-B-zraka u

optimalnim uvjetima stvara 160 IU/dan vitamina D. Vitamin D3 stvoren u koži ulazi u cirkulaciju gdje se vezan za DBP transportira do jetre. Dio vitamina D3 stvorenog u koži sekvstrira se i pohranjuje u masnom tkivu za kasniju uporabu. Oba oblika vitamina D (endogeni i egzogeni) metaboliziraju se na isti način. Prva hidroksilacija zbiva se u jetri vezano uz citokrom P450 na atomu C-25 pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze u 25(OH)D koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D. On odražava status vitamina D u organizmu (suficijenciju ili insuficijenciju-deficijenciju) jer mu je poluživot u plazmi 2 tjedna i njegova koncentracija dobro korelira s pojavnošću sekundarnog hiperparatiroidizma, rahitisa i osteomalacije. Zato se upravo njegova koncentracija određuje kada želimo doznati status vitamina D u organizmu. Druga hidroksilacija zbiva se u bubregu na atomu C-1 pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 1 $\alpha$ -hidroksilaze u 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Koncentracija 1,25(OH)<sub>2</sub>D znatno je niža od koncentracije 25(OH)D i iz-



Slika – Figure 1. Metabolizam vitamina D / Vitamin D metabolism

D2 – ergokalciferol/ergochalciferol; D3 – kolekalciferol/cholecalciferol; 25(OH)D – 25-hidroksivitamin D/25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-dihidroksivitamin D /1,25-dihydroxyvitamin D; PTH – paratiroidni hormon/parathyroid hormone; + stimulacija ili produkcija/stimulation or production; – inhibicija ili inaktivacija/inhibition or inactivation

nosi 60–108 pmol/L za odrasle, no njegova je biološka aktivnost 500 do 1000 puta veća od aktivnosti 25(OH)<sub>2</sub>D, pa je on aktivni oblik vitamina D. Upravo zbog toga je njegova produkcija visoko kontrolirana preko stroge regulacije aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Produkciju 1,25(OH)<sub>2</sub>D potiče PTH, a koče ioni kalcija (Ca<sup>2+</sup>) i sam 1,25(OH)<sub>2</sub>D preko kočenja sinteze PTH i aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze. 1,25(OH)<sub>2</sub>D inaktivira se u bubregu tako da ga enzim 24-hidroksilaza pretvara u 24,25-dihidroksivitamin D (24,25(OH)<sub>2</sub>D), koji je inaktivni metabolit topljiv u vodi i izlučuje se urinom. Aktivnost 24-hidroksilaze potiče sam 1,25(OH)<sub>2</sub>D tako na dvojaki način djelujući negativnom povratnom spregom na svoju koncentraciju (kočeći 1 $\alpha$ -hidroksilazu i potičući 24-hidroksilazu u bubregu). Vitamin D i njegovi metaboliti transportiraju se u cirkulaciju vezani uz DBP koji je protein plazme sličan albuminu.<sup>20–22</sup> Metabolizam vitamina D prikazuje slika 1.

Osim ovdje opisane renalne produkcije 1,25(OH)<sub>2</sub>D koja je visoko regulirana s primarnim ciljem održavanja normokalcemije postoji i autonomna ekstrarenalna produkcija aktivnog oblika vitamina D u brojnim tkivima i stanicama.

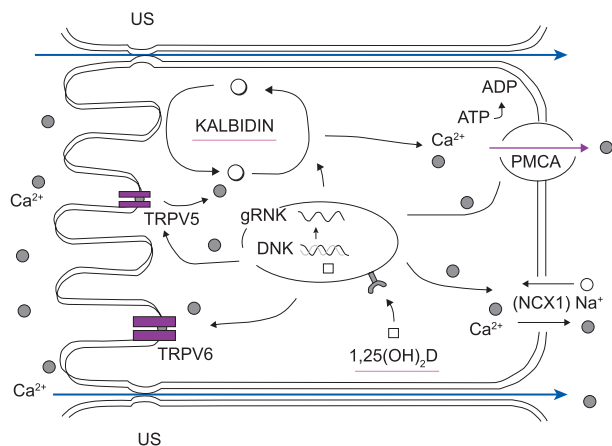
### Biološki učinci 1,25-dihidroksivitamina D

1,25(OH)<sub>2</sub>D kao steroidni hormon modulira direktno ili indirektno funkciju brojnih gena. Najnovije studije pokazuju da je više od 900 različitih gena (oko 3% humanoga genoma) pod utjecajem 1,25(OH)<sub>2</sub>D i da gotovo sva tkiva posjeduju VDR (nuklearni transkripcijski faktor koji pripada porodici receptora za steroidne hormone). Brojna tkiva i stanice posjeduju i mitohondrijski enzim 1 $\alpha$ -hidroksilazu (makrofagi, keratinociti, glatke mišićne stanice krvnih žila,  $\beta$ -stanice gušterače, stanice srca, debelog crijeva, prostate, dojke, mozga), što omogućava ekstrarenalnu i autonomnu produkciju 1,25(OH)<sub>2</sub>D (neovisnu o PTH) koja je ograničena jedino bioraspoloživošću 25(OH)<sub>2</sub>D, tj. statusom vitamina D u tijelu.<sup>1</sup> Sve to daje mu obilježja pravog hormona koji osim na klasične ciljane organe uključene u homeostazu kalcija (crijevo, bubrež, kost i paratiroidna žlijezda) djeluje i na brojne druge ciljane organe i tkiva (npr. mišić, koža, gušterača, imunostni sustav). Iz toga proizlazi i otkriće novih bioloških učinaka vitamina D.<sup>20</sup>

Aktivnost vitamina D ostvaruje se preko genomskog i nengenomskog učinka. Nengenomski učinak nastaje vezanjem za membranski VDR, što uzrokuje kaskadu događaja koja rezultira intracelularnim formiranjem sekundarnoga glasnika ili fosforilacijom intracelularnih proteina uzrokujući time aktivaciju intracelularnih enzima ili ionskih kanala, a u konačnici modulira aktivnost stanice. Genomski učinak ostvaruje se vezanjem na visokospecifični VDR u jezgri stanice koji pokazuje značajan polimorfizam. VDR je prisutan u gotovo svim tkivima ljudskog organizma. Tek je nekoliko tipova stanica ili tkiva koje ne posjeduju VDR ili je njegova ekspresija u njima izrazito niska kao što su crvene krvne stanice i neke visoko diferencirane moždane stanice (Purkinjeove stanice malog mozga). Genomski učinak nastaje tako da 1,25(OH)<sub>2</sub>D ulazi u stanicu i veže se za VDR na jezgri. Kompleks vitamina D i VDR-a potiče heterodimerizaciju s retinoidnim X-receptorom (RXR). Kompleks 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR translocira se u jezgru gdje se veže na mjesto osjetljivo za vitamin D (engl. vitamin D-responsive element) na deoksiribonukleinskoj kiselini (DNK) i regulira gensku transkripciju. Dakle heterodimer vitamina D veže se za gen osjetljiv za vitamin D u jezgri stanice (npr. gen za osteokalcin ili za 24-hidroksilazu) te dovodi do moduliranja aktivnosti toga određenoga gena i time moduli-

ranja sinteze bjelančevine regulirane njime, tj. događa se genska transkripcija glasnike ribonukleinske kiseline (glasnička RNK) i translacija te posljedična *de novo* sinteza proteina pod utjecajem 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>1,20</sup>

Biološko djelovanje 1,25(OH)<sub>2</sub>D u crijevu ostvaruje se genomskim učinkom. Intestinalna apsorpcija kalcija važan je proces u homeostazi Ca<sup>2+</sup> i odvija se najvećim dijelom u tankom crijevu, i to uglavnom ileumu (90%:8% duodenum, 4% jejunum, 88% ileum), a manjim dijelom u debelom crijevu (10%).<sup>23</sup> Kalcij se iz organizma gubi preko crijeva, bregre i kože, a unosi u organizam prehranom ili nadomjestcima. Potrebno je apsorbirati 200 mg kalcija na dan kako bi razlika između unesenog kalcija i kalcija izlučenog iz tijela bila nula. Intestinalna apsorpcija kalcija zbiva se na osnovi dvaju mehanizama, aktivnim transcelularnim transportom koji je uglavnom reguliran 1,25(OH)<sub>2</sub>D-om i pasivnim paracelularnim transportom.<sup>24</sup> Transport kalcija u crijevu prikazan je na slici 2. Epitel crijeva jedan je sloj individualnih epitelnih stanica s vrlo uskim prostorom između njih koji omogućuje difuziju malih molekula i iona. Prolaz Ca<sup>2+</sup> kroz te uske spojeve stanica je pasivan, ovisi o koncentracijskom i električnom gradijentu kroz epitel, ne saturirajući je i predomantan je kod adekvatnog ili visokog unosa kalcija hranom. Pasivnim paracelularnim transportom apsorbira se najviše 10–15% unesenog kalcija. Efikasnost pasivne apsorpcije kalcija raste linearno s unosom kalcija, i to neovisno o koncentraciji vitamina D, odnosno pasivna apsorpcija kalcija linearna je funkcija unosa kalcija u organizam. Uz odsutnost aktivnog transporta (tj. bez učinka vitamina D) potrebno je unijeti najmanje 1100 mg kalcija na dan kako bi razlika između kalcija unijetog hranom i izlučenog stolicom bila nula, a da bi ravnoteža kalcija u tijelu bila nula (tj. da bi se nadoknadio gubitak kalcija preko crijeva, kože i bregre), potrebno je unijeti više od 3000 mg kalcija na dan.<sup>25</sup> U aktivnom transcelularnom transportu 1,25(OH)<sub>2</sub>D, vežući se za nuklearni VDR crijevne epitelne stanice, dovodi do pojačane ekspresije četiriju osnovnih bjelančevina esencijalnih u transcelularnom transportu kalcija (epitelnih kalcij-skih kanala – primarno TRPV6, kalbidina, kalcij-ske pumpe i vjerojatno Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> izmjenjivača). Pojačana ekspresija epitelnih kalcij-skih kanala (TRPV5 i TRPV6) olakšava ulazak kalcija iz lumena crijeva u epitelnu stanicu.<sup>26</sup> Aktivnost ovih kalcij-skih kanala regulirana je 1,25(OH)<sub>2</sub>D-om, estrogenom i Ca<sup>2+</sup> u hrani. Kalbidin je bjelančevina odgovorna za transport Ca<sup>2+</sup> kroz epitelnu crijevnu stanicu pomičući ga od apikalne regije prema bazalnoj regiji enterocita. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vežući se za VDR u epitelnoj crijevnoj stanici, dovodi do pojačane sinteze kalbidina i time pomaže transport Ca<sup>2+</sup> kroz stanicu.<sup>27</sup> Da bi ioni Ca<sup>2+</sup> izašli iz stanice u krv, potrebni su kalcij-ska pumpa (plazmatsko-membranska Ca-ATPaza – PMCA ili Ca<sup>2+</sup> pumpa) i Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> izmjenjivač (NCX1). Kalcij-ska pumpa ili PMCA mehanizmom ovisnim o adenuzin-trifosfatu (ATP-u) transportira Ca<sup>2+</sup> u izvanstaničnu tekućinu. Smještena je u malim invaginacijama plazmatske membrane i kontrolira odtok Ca<sup>2+</sup> iz enterocita. U nedostatku vitamina D smanjena je ekspresija i aktivnost PMCA.<sup>24</sup> NCX1 odgovoran je za oko 20% odtoka Ca<sup>2+</sup> i njegova aktivnost ovisi o gradijentu koji je stvorila Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaza. NCX1 može transportirati Ca<sup>2+</sup> u oba smjera ovisno o gradijentu Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> i potencijalu membrane.<sup>24</sup> Dakle 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulira aktivni transport Ca<sup>2+</sup> kroz epitelnu stanicu. S druge strane apsorpcija Ca<sup>2+</sup> u crijevu neovisna o vitaminu D, koja se odvija difuzijom kroz uske spojeve crijevnih epitelnih stanica i ovisi o gradijentu kalcija, linearna je funkcija unosa kalcija i nema drugih ograničenja. No nagib krivulje apsorpcije kalcija pri određenom unosu kal-



Slika 2. Prikaz aktivnog transcelularnog i pasivnog paracelularnog transporta kalcija u crijevu\*

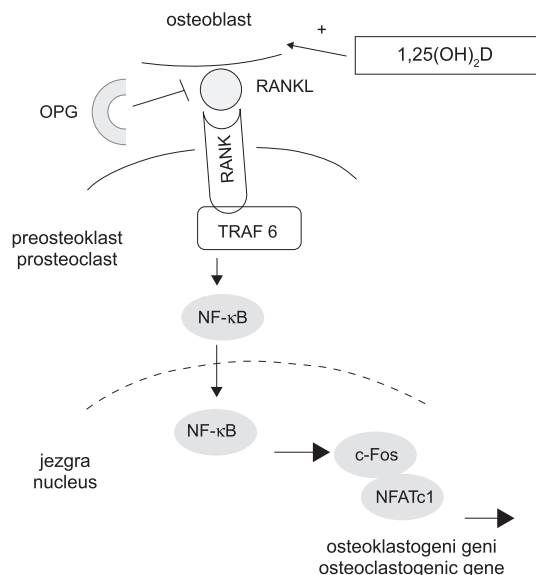
Figure 2. Active transcellular and pasive paracellular transport of calcium in the gut\*

Paracelularni transport  $\text{Ca}^{2+}$  odvija se pasivno na osnovi elektrokemijskoga gradijenta neovisno o vitaminu D (duga plava strelica) kroz uske spojeve stanica. Transcelularni transport ovisan o vitaminu D odvija se kroz tri faze: apikalni ulaz  $\text{Ca}^{2+}$  kroz kalcijске kanale (uglavnom TRPV6), difuzija  $\text{Ca}^{2+}$  kroz citosol vezanog za kalbidin, ekstruzija  $\text{Ca}^{2+}$  kroz bazalnu membranu s pomoću plazmomembranske kalcijске pumpe mehanizmom ovisnim o ATP-u (označeno ljubičasto). Vitamin D, vežući se za VDR u jezgri crijevne epitelne stanice, potiče transkripciju gena četiriju osnovnih bjelančevina esencijalnih u transcelularnom transportu kalcija (TRPV6, kalbidina, kalcijске pumpe i vjerojatno  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  izmjenjivača). The paracellular  $\text{Ca}^{2+}$  transport is carried out through tight junctions by an electrochemical gradient (long blue arrow). It is independent of vitamin D. Transcellular pathway consists of three steps: apical entry of  $\text{Ca}^{2+}$  through epithelial  $\text{Ca}^{2+}$  channels (mainly TRPV6), cytosolic diffusion bound to calbindin, and extrusion across the basal membrane by the PMCA and  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger (marked purple). Vitamin D through nuclear VDR enhances transcription of four genes involved in transcellular  $\text{Ca}^{2+}$  transport (TRPV6, calbindin, PMCA and probably  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger).

TRPV5 i TRPV6	– epitelni kalcijски kanali/epithelial calcium channels
Kalbidin/Calbindin	– bjelančevina koja veže i transportira kalcij kroz epitelnu stanicu/protein that bounds $\text{Ca}^{2+}$ and transports $\text{Ca}^{2+}$ through cytosol
PMCA	– plazmomembranska Ca-ATPaza ili kalcijска pumpa plasma membrane $\text{Ca}^{2+}$ ATPase or calcium pump
NCX1	– $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmjenjivač/ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger
US/TJ	– uski spoj između epitelnih crijevnih stanica tight junction between epithelial cells
ADP i ATP	– adenozin-difosfat i adenozin-trifosfat adenosine diphosphate, adenosine triphosphate
gRNK/ mRNA	– glasnička ribonukleinska kiselina messenger ribonucleic acid
DNK/DNA	– deoksimonukleinska kiselina/deoxyribonucleic acid

\* Prilagođeno prema (24): Perez AV i sur. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. Digestion 2008;77:22–34.

cija raste s porastom koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$ , tj. efikasnost apsorpcije kalcija raste s porastom koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$  do 80 nmol/L. Daljnji porast koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$  nema učinka na regulaciju apsorpcije kalcija. Kod niskog unosa kalcija ukupna je količina apsorbiranog kalcija niska neovisno o statusu vitamina D iako efikasnost apsorpcije raste s porastom koncentracije vitamina D i pri uvjetima niskog unosa kalcija. No s druge strane gotovo je nemoguće ostvariti dovoljnu apsorpciju kalcija bez aktivne apsorpcije posredovane vitaminom D čak i pri vrlo visokom unosu kalcija. Iz toga zaključujemo da je za učinkovitu i adekvatnu apsorpciju kalcija u crijevu nuždan dostatan unos kalcija i suficijentna koncentracija vitamina D.<sup>23–25,28</sup> Bez vitamina D apsorbira se 10–15% kalcija i 60% fosfora.<sup>29</sup> Uz optimalnu koncentraciju vitamina D apsorbira se 30–40% kalcija i 80% fosfora. Pri suficijentnoj koncentraciji vitamina D ako je dnevni unos kalcija hranom  $\geq 700$  mg, nije potrebna dodatna nadoknada kalcija.<sup>30</sup>



Slika 3. Osnovni signalni put u osteoklastogenezi potican od vitamina D pri nedostatku kalcija\*

Figure 3. The essential signaling pathway for normal osteoclastogenesis induced by vitamin D in the state of low serum calcium

U fiziološkim uvjetima RANKL produciran od osteoblasta veže se na RANK, transmembranski protein na površini prekursora osteoklasta i rekrutira adaptor protein TRAF6 koji se veže za specifično mjesto unutar citoplazmatske domene RANK-a dovodeći do aktivacije NF- $\kappa$ B, translokacije u nukleus i pojačane ekspresije c-Fos te interakcije c-Fos s NFATc1, što okida transkripciju osteoklastogenih gena s posljedičnom diferencijacijom i aktivacijom osteoklasta koja u konačnici dovodi do resorpcije kosti.

Under physiologic conditions, RANKL produced by osteoblasts binds to RANK on the surface of osteoclast precursors and recruits the adaptor protein TRAF6, leading to NF- $\kappa$ B activation and translocation to the nucleus. NF- $\kappa$ B increases c-Fos expression and c-Fos interacts with NFATc1 to trigger the transcription of osteoclastogenic genes leading to osteoclasts differentiation and activation and bone resorption. OPG inhibits the interaction between RANKL and RANK.

RANK	– receptor aktivator nuklearnog faktora $\kappa$ B; receptor na površini osteoklasta/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B; surface osteoclast receptor
RANKL	– receptor aktivator nuklearnog faktora $\kappa$ B-ligand; ligand koji se veže na RANK; predstavlja faktor diferencijacije osteoklasta /receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; it binds to the RANK receptor; causes osteoclasts differentiation
TRAF6	– faktor asociiran s receptorom faktora tumorske nekroze; iz porodice TNF- $\alpha$ , esencijalni adapter protein osteoklasta rekrutiran od RANK-a u signalizaciji RANK/RANKL/tumor necrosis factor receptor associated factor from TNF family, essential adaptor protein in osteoclasts for RANK/RANKL signaling
NF- $\kappa$ B	– nuklearni faktor-kapa beta/nuclear factor kappa beta
c-FOS	– transkripcijski faktor aktiviran RANKL-om u jezgri osteoklasta /nuclear transcription factor activated by RANKL
NFATc1	– nuklearni faktor aktiviranih T-stanica; signalna molekula u formaciji osteoklasta/nuclear factor of activated T cells; signaling molecule in osteoclast formation
OPG	– osteoprotegerin; topljivi receptor za RANKL osteoprotegerin; soluble receptor for RANKL

\* Prilagođeno prema (32): Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther 2007;9 Suppl 1:S1.

### Biolško djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na kost

Također se ostvaruje genomskim učinkom. Kod nedostatnog unosa kalcija vrši se primarna funkcija vitamina D u održavanju kalcemije, odnosno u uvjetima niske vrijednosti  $\text{Ca}^{2+}$  u krvi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  preko VDR-a na jezgri osteoblasta stimulira ekspresiju RANKL-a (receptor aktivator nuklearnog faktora  $\kappa$ B-ligand; engl. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B-ligand) transmembranskog proteina na površini osteoblasta. RANKL je faktor aktivacije i diferencijacije osteoklasta. Pod utjecajem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dolazi do njegove interakcije s membranskim receptorom na preosteoklastima

(RANKL osteoblasta veže se na RANK preosteoklasta), što uzrokuje sazrijevanje i aktivnost zrelih osteoklasta, resorpciju kosti i time oslobađanje  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{HPO}_4^{2-}$  iz kosti.<sup>31,32</sup> Signalizacija RANK/RANKL smatra se esencijalnom u osteoklastogenezi, a prikazana je na slici 2. Osim  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i proupalni citokini (IL1, IL6,  $\text{TNF}\alpha$ ) djeluju proresorptivno potičući ekspresiju RANKL-a od strane osteoblasta.

#### *Biolško djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u bubregu*

U bubregu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inhibira renalnu  $1\alpha$ -hidroksilazu i stimulira 24-hidroksilazu te pretvara  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  u inaktivni metabolit solubiln u vodi.<sup>20</sup> Indirektno preko PTH potiče reapsorpciju kalcija i ekskreciju fosfata.

#### *Biolško djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u paratiroidnoj žlijezdi*

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  u paratiroidnoj žlijezdi preko VDR-a inhibira stvaranje i izlučivanje PTH.<sup>20</sup> Serumski ionizirani kalcij,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i fosfor, tri su glavna regulatora sekrecije PTH. U kroničnoj renalnoj insuficijenciji smanjuje se broj VDR-a u paratiroidnoj žlijezdi i paratiroidna žlijezda postaje manje osjetljiva na inhibitorski učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , što je uz nisku koncentraciju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  jedan od mehanizama razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma. S druge strane pri niskoj koncentraciji  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  može doći do proliferacije stanica i hiperplazije paratiroidne žlijezde, što čini  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  važnim regulatorom rasta paratiroidnih stanica.<sup>33</sup>

#### *Biolško djelovanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na mišić*

Biolško djelovanje na mišić ostvaruje se genomski i nengenomski.<sup>34</sup> Na te učinke utječe i genski polimorfizam VDR-a, odnosno čini se da mišićna snaga ovisi i o tipu VDR-a u mišićnoj stanici.<sup>35</sup> Nengenomski učinak nastaje preko vezanja za membranski receptor i ostvaruje se brzo, već unutar nekoliko sekundi ili minuta. Taj učinak odgovoran je za brz intramuskularni utok kalcijevih iona. To je važno za mišićnu kontrakciju jer kod depolarizacije nastaje oslobađanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR) u sarkoplazmu. Oslobodeni  $\text{Ca}^{2+}$  veže se za troponin C i aktiviraju se sile između niti aktina i miozina čime počne kontrakcija.  $\text{Ca}^{2+}$  se zatim aktivno uz pomoć Ca-ATPaze vraća u SR. Kalsekvestrin je protein koji veže  $\text{Ca}^{2+}$  u SR.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ubrzava oslobađanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz SR-a i povećava aktivnost Ca-ATPaze. Na taj način ubrzava transport  $\text{Ca}^{2+}$  i raspoloživu količinu  $\text{Ca}^{2+}$  za kontrakciju mišića.<sup>36-39</sup> S druge strane genomski učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  u mišiću ostvaruje se preko visokospecifičnog VDR-a u stanici i odgovoran je za dugotrajne, strukturne promjene u mišiću. Imunohistokemijskim metodama detektirana je snažna ekspresija VDR-a u jezgama poprečnoprugastog mišića koja ne ovisi o koncentraciji  $25(\text{OH})\text{D}$  ili  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>40</sup> Kompleks vitamina D i VDR-a u jezgri stanice uzrokuje transkripciju gena i sintezu proteina. Dokazano je da u kulturi mioblasta posredstvom genomskog učinka  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dolazi do proliferacije i diferencijacije mioblasta u zrele mišićne fibrile.<sup>41</sup>

#### *Ostali neskeletni (nekalcijski) učinci $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – učinak na infekcije, maligne bolesti, autoimunosne i kardiovaskularne bolesti*

Deficit vitamina D povezuje se s povećanom incidencijom infekcija kako bakterijskih tako i virusnih uključujući i tuberkulozu, što upućuje na važnu ulogu vitamina D u prirodnoj imunosti. Stanice imunosnog sustava, posebice aktivirani makrofagi, imaju sposobnost ekstrarenalne i neovisne produkcije  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Aktivacija makrofaga preko

TLR-liganda (engl. Toll-like receptor ligand) kao što su lipopolisaharidi mikroorganizma ili interferonom-gama ( $\text{INF}\gamma$ ) dovodi do indukcije mitohondrijske  $1\alpha$ -hidroksilaze i produkcije  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  koja nije regulirana preko PTH, već ovisi samo o dostupnosti, tj. o koncentraciji  $25(\text{OH})\text{D}$ . Tako autokrino stvoreni  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  preko VDR-a veže se na osjetljivi element na odgovarajućem genu kao heterodimer s RXR (retinoidnim X-receptorom) dovodeći do ekspresije ciljnoga gena, transkripcije i *de novo* sinteze bjelančevina. U ovom slučaju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dovodi do indukcije sinteze katherlicidina, antimikrobnog peptida, koji oštećuje integritet stanične stijenke bakterija i drugih patogena uzrokujući smrt bakterije, tj. djeluje baktericidno unutar fagosoma makrofaga. Na taj način od makrofaga produciran  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  djeluje i parakrino na T i B-limfocite pa je važan imunomodulator. Ova sposobnost makrofaga za ekstrarenalnu produkciju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  budući da nije regulirana od strane PTH, može kod kontinuirane aktivacije makrofaga u granulomskim bolestima (npr. sarkoidozi) dovesti do akumulacije  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , što uzrokuje nastanak hiperkalcemije. Katherlicidin kao antimikrobni peptid sintetizira se u leukocitima i epitelnim stanicama, odnosno ima ga u različitim tkivima trajno izloženim infekciji (koža, sluznice, gastrointestinalni trakt, urinarni trakt). Ta tkiva posjeduju gen za katherlicidin čiju aktivnost potiče  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>42-44</sup>

Osim navedene uloge u prirodnoj imunosti, što je važno u obrani od infekcija vitamin D ima važnu ulogu i u stečenoj imunosti, tj. djeluje kao imunomodulator, kočeći ili potičući različite imunosne procese. Njegova uloga nije do kraja razjašnjena. Intracelularni VDR prisutan je u većini stanica imunosnog sustava. Zna se da dendritičke stanice kao APC-stanice (engl. antigen presenting cells) imaju VDR i reagiraju na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . On u njima smanjuje ekspresiju kostimulirajućih molekula (CD40, CD80, CD86). Neaktivirani (naivni) T i B-limfociti nemaju VDR-a no kada se aktiviraju, u njima dolazi do ekspresije VDR-a.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  modulira T-staničnu receptorsku signalizaciju i aktivaciju T-stanica te produkciju citokina (IL2,  $\text{INF}\gamma$ , IIL-1, IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ ). Također  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  modulira produkciju protutijela od strane B-limfocita. Na osnovi svega zaključuje se da je  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  potentan imunomodulator.<sup>45,46</sup> To potvrđuju i opservacijske studije koje upućuju na to da je suficijentan status vitamina D povezan s manjim rizikom od reumatoidnog artritisa, multiple skleroze i šećerne bolesti tipa 1 kao autoimunskih bolesti.<sup>47</sup>

Deficit vitamina D čest je u bolesnika sa srčanim bolestima.<sup>48</sup> Srčani miociti i fibroblasti posjeduju nuklearni VDR te  $1\alpha$ - i 24-hidroksilazu. To navodi na zaključak da je učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na srce ovisan o bioraspoloživosti, odnosno o statusu vitamina D u tijelu. Utvrđeno je da miševi bez VDR-a dobiju povišen krvni tlak, hipertrofiju i disfunkciju miokarda i kongestivnu srčanu bolest.<sup>1</sup> Također zna se da u djece s rahitisom može doći do srčane dekompenzacije koja se uspješno liječi nadoknadom vitamina D i kalcija. U prospektivnim studijama nedostatak vitamina D je utvrđen kao nezavisan faktor rizika od nagle smrti uzrokovane srčanom bolesti, kao i od smrti uzrokovane srčanom dekompenzacijom.<sup>49</sup> Nažalost nema puno podataka o tome koliko je liječenje vitaminom D korisno u sveobuhvatnom liječenju srčanih bolesnika. Učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na kontraktilnost srčanog mišića dvojak je. Genomski učinak ostvaruje se preko nuklearnog VDR-a i *de novo* sinteze proteina povezanih s transportom  $\text{Ca}^{2+}$  u srčanome mišiću, a nengenomski preko otvaranja ionskih kanala za  $\text{Ca}^{2+}$ . Oba mehanizma zajedno pridonose ubrzanom kruženju  $\text{Ca}^{2+}$  u srčanoj stanici s pozitivnim

učinkom na srčanu kontraktilnost. Čini se da je  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  involviran i u energetski metaboliizam srčanog mišića. U miševima bez VDR-a dolazi do disregulacije aktivnosti MMP-a/TIMP-a u smislu pojačane aktivnosti MMP-a (matriks metaloproteinaza), a smanjene aktivnosti tkivnog inhibitora MMP-a (TIMP-a).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  preko regulacije pregradnje ekstracelularnog matriksa djeluje na strukturu i funkciju srčanog mišića sprječavajući fibrozu i hipertrofiju miokarda. Antiproliferativni učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pozitivno djeluje na smanjenje hipertrofije srčanog mišića smanjujući rizik od kongestivnoga srčanog zatajenja. Antihipertenzivni je učinak vitamina D nedvojben.<sup>50</sup>  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  djeluje na renin-angiotenzinski sustav smanjujući produkciju renina i time snižava krvni tlak. Čini se da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  djeluje i antiaterosklerotski smanjenjem proliferacije glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila i djelovanjem na endotel krvnih žila. Indirektan utjecaj suficijentnog statusa vitamina D u tijelu na smanjenje rizika od srčanih bolesti ostvaruje se djelovanjem na klasične čimbenike rizika, tj. na smanjenu incidenciju šećerne bolesti (djelovanjem na  $\beta$ -stanice pankreasa uz pojačano lučenje inzulina i preko smanjene inzulinske rezistencije) i infekcije.<sup>29,51</sup>

Učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na smanjenje rizika od malignih bolesti objašnjava se pozitivnim učinkom vitamina D na diferencijaciju, kao i na inhibiciju proliferacije normalnih i malignih stanica, odnosno  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  preko VDR-a regulira funkciju gena odgovornih za proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu i angiogenezu. Većina epidemioloških studija potvrdila je pozitivnu povezanost više koncentracije vitamina D i većeg unosa vitamina D s nižom incidencijom karcinoma debelog crijeva uz ovisnost o dozi i postignutoj koncentraciji vitamina D. Optimalna koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  za prevenciju karcinoma debelog crijeva jest oko 100 nmol/L. Dokazano je da stanice tumora debelog crijeva posjeduju VDR preko kojeg  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  utječe na njihovu diferencijaciju i reducira proliferaciju tako da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  utječe ne samo na pojavnost već i na tijek maligne bolesti.<sup>17,18,29,52</sup>

### Potrebna koncentracija vitamina D i posljedice nedostatka vitamina D na kost i mišić

Određivanje  $25(\text{OH})\text{D}$  u krvi smatra se dobrim pokazateljem statusa vitamina D u krvi. Prema standardiziranim jedinicama (SI) koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  u krvi izražava se u nmol/L. Tako 2,5 nmol/L približno odgovara 1 ng/ml (1 ng/ml = 2,496 nmol/L). Nema općeprihvaćenih smjernica o

tome koja je koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  dostatna koncentracija vitamina D (suficijencija vitamina D), odnosno dobar status vitamina D u tijelu. Utvrđena je jasna obrnuta povezanost između serumskog  $25(\text{OH})\text{D}$  i PTH, tj. serumska koncentracija PTH pada kada raste serumska koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$ . Koncentracija serumskog PTH stabilizira se kada je koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  suficijentna ili dostatna. Tako prema većini studija i vodećih stručnjaka iz ovog područja suficijentna koncentracija vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}$ ) iznosi oko 75 nmol/L (30 ng/ml), što je ujedno i najniža koncentracija vitamina D sposobna spriječiti porast PTH te osigurati učinkovitu apsorpciju kalcija u crijevima kako bi se osiguralo zdravlje kosti. Koncentracije između 50 i 75 nmol/L (20 do 30 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D i imaju negativan učinak na mineralnu gustoću kosti i moguć negativan učinak na mišić i tjelesnu sposobnost.<sup>29,53–55</sup> Vrijednosti  $25(\text{OH})\text{D}$  manje od 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D. Vrijednosti  $25(\text{OH})\text{D}$  manje od 30 nmol/L smatraju se teškim deficitom vitamina D, dok vrijednosti manje od 20 nmol/L uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju, kao i miopatiju s nedvojbenim negativnim učinkom na tjelesnu sposobnost (tablica 1).

Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$  (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjen je time što dolazi do pojačane sekrecije PTH uzrokovane niskom koncentracijom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i posljedično nedostatkom apsorpcijom kalcija u crijevu. Hipokalcemija ili tendencija hipokalcemiji uzrokovana neadekvatnom apsorpcijom kalcija u crijevu zbog nedostatka vitamina D uzrokuje porast PTH, što rezultira aktivacijom osteoklasta i ubrzanom resorpcijom i pregradnjom kosti. Ponajprije se gubi kortikalna kost, što pridonosi patogenezi osteoporoze. Dakle u hipovitaminozu D razvija se sekundarni hiperparatiroidizam uz nisku vrijednost serumskog  $25(\text{OH})\text{D}$ , nisko normalan ili snižen serumski kalcij i snižen serumski fosfor. Hipofosfatemija je izražena i javlja se prije hipokalcemije, a nastaje zbog smanjene apsorpcije fosfata u crijevu koja prati smanjenu apsorpciju kalcija te zbog pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima, što je uzrokovano direktnim utjecajem PTH na bubreg. S druge strane PTH austavlja kalcij u bubrezima reapsorpcijom u distalnom tubulu, stoga hipofosfatemija obično prethodi hipokalcemiji. Također zbog aktivacije osteoklasta posredovane PTH-om povišeni su i markeri koštane pregradnje. U kliničkim istraživanjima koncentracija

Tablica 1. Utjecaj koncentracije vitamina D na metabolizam kalcija i mišićno-koštani sustav  
Table 1. Influence of vitamin D on calcium metabolism, bone and muscle function

	$25(\text{OH})\text{D}$ nmol/L	$25(\text{OH})\text{D}$ ng/ml	Ca	P	AP	PTH	Mišićno-koštane manifestacije Musculoskeletal manifestations
Suficijencija Sufficiency	≥75	≥30	NV	NV	NV	NV	odsutne not present
Insuficijencija Insufficiency	<75–50	<30–20	NV	NV	NV ili ↑	NV ili ↑	↓ BMD, utjecaj na tjelesnu sposobnost? influence on physical performance?
Deficit Deficiency	<50	<20	NV ili ↓	NV ili ↓	↑	↑	↓ BMD, ↓ tjelesna sposobnost ↓ physical performance
Značajan deficit Marked deficiency	<30 (20)	<10 (8)	NV ili ↓	↓	↑	↑	Osteomalacija / rahitis, miopatija Osteomalatia / rachitis myopathy

NV normalna vrijednost/normal value

↑ povišena vrijednost/raised value

↓ smanjena vrijednost/decreased value

BMD mineralna gustoća kosti/bone mineral density

Ca kalcij/calcium

P fosfor/phosphorus

AP alkalna fosfataza/alkaline phosphatase

PTH paratiroidni hormon/parathyroid hormone

cija 25(OH)D pokazuje pozitivnu povezanost s mineralnom gustoćom kosti u svim dobnim skupinama, posebice u starijih osoba.<sup>7,56</sup> Nedvojbeno je da bi se osiguralo zdravlje kosti (odnosno spriječio pad mineralne gustoće kosti), koncentracija 25(OH)D mora biti barem 50 nmol/L, što je ujedno i minimalni terapijski cilj pri nadoknadi vitamina D. Prema novim smjernicama poželjno je da koncentracija 25(OH)D bude  $\geq 75$  nmol/L, što je optimalni terapijski cilj pri nadoknadi vitamina D.<sup>30</sup> Opservacijske studije pokazuju da optimalna koncentracija 25(OH)D za ostvarenje pozitivnih izvanskeletnih učinaka vitamina D treba biti još viša od 75 nmol/L.<sup>57</sup>

Neadekvatna koncentracija vitamina D negativno djeluje i na mišić. Kod blažeg deficita vitamina D vjerojatno je negativan učinak na tjelesnu sposobnost iako tada nema klinički manifestne miopatije. Teži deficit vitamina D (vrijednosti manje od 30(20) nmol/L) uzrokuje jasnu, klinički manifestnu miopatiju. Deficit vitamina D uzrokuje promjene u tipu II mišićnih vlakana koja su odgovorna za brzu i snažnu mišićnu kontrakciju i prva se aktiviraju pri padu. Miopatija se očituje ponajprije na proksimalnim mišićnim grupama (zdjeljčni mišići i mišići natkoljenica).<sup>58</sup> Iz toga proizlazi manja mišićna snaga, lošiji balans i veći rizik od pada u osoba s nedostatkom vitamina D. Pobljšanje u strukturi tipa II mišićnih vlakana nastaje nakon nekoliko tjedana liječenja vitaminom D, a normalizacija tek za 3–6 mjeseci, što je sukladno genomskom učinku vitamina D na mišić.<sup>59</sup> Za razliku od nedostatka vitamina D, u starijoj dobi i kod neuropatija dolazi do atrofije tipa I i tipa II mišićnih vlakana, a imobilizacija uzrokuje atrofiju samo tipa I mišićnih vlakana. Danas se zna da je koncentracija vitamina D niža u starijih ljudi, ali i da se broj VDR-a smanjuje sa starenjem.<sup>40,60</sup> Smanjenje broja receptora vitamina D u mišiću sa starenjem jedan je od uzroka razvoja sarkopenije u starijoj životnoj dobi, odnosno smanjenja mišićne snage, brzine i mase sa starenjem.<sup>61</sup>

### Uzroci nedostatka vitamina D

Studije upućuju na ovisnost koncentracije 25(OH)D o dobi, spolu, boji kože i godišnjem dobu. Tako starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje kože suncu i loše prehrambene navike uz odsutnost obogaćivanja hrane vitaminom D glavni su čimbenici povezani s nedostatkom vitamina D.<sup>29,62,63</sup>

Koncentracija 25(OH)D ovisi ponajprije o stvaranju u koži jer je vitamin D slabo zastupljen u hrani.<sup>20</sup> Od prehrambenih namirnica vitamina D ima najviše u masnoj ribi (losos, haringa, morski pas, tuna), dok je u ostalim namirnicama prisutan u vrlo malenim količinama. Stoga se u nekim zemljama hrana obogaćuje vitaminom D (skandinavske zemlje, Sjedinjene Američke Države). Stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju UVB-zrakama ovisi ponajprije o kutu zenitnog upada Sunčevih zraka, tj. o zemljopisnoj širini i dobu godine, a ne samo o dobu dana. Broj fotona UVB-zraka koji doseže do površine Zemlje to je manji što je kosiji zenitni kut. Stoga na području zemljopisnih širina udaljenih od ekvatora, tj. iznad 35° sjeverno i južno vrlo malo se proizvodi vitamina D u koži od 10. do 3. mjeseca u godini bez obzira na izlaganje kože suncu. U ostatku godine dovoljno je izložiti kožu lica i ruku suncu 10–15 minuta na dan da bi se stvorila dovoljna količina vitamina D u koži, pod uvjetom da se suncu ne izlaže rano ujutro ili kasno poslije podne. Stoga koncentracija vitamina D pokazuje sezonske varijacije. Najniža je u kasnu zimu i rano proljeće, a najviša u ljeto i ranu jesen.<sup>64</sup> Kako je Hrvatska smještena

između 42° i 46° sjeverne zemljopisne širine, očekuju se sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D. To je potvrdilo istraživanje Laktašić i suradnika provedeno na populaciji žena u postmenopauzi.<sup>65</sup> Navedeno istraživanje ukazalo je na značajne razlike u prosječnoj koncentraciji 25(OH)D između sva četiri godišnja doba (nmol/L  $\pm$ SD: proljeće 41,35 $\pm$ 15,82, ljeto 54,51 $\pm$ 18,85, jesen 45,87 $\pm$ 13,62, zima 43,38 $\pm$ 14,78; F=4,03, P=0,009) uz utvrđenu statističku značajnost razlika u koncentraciji 25(OH)D između proljeća i ljeta (P=0,015) te zime i ljeta (P=0,022).<sup>65</sup> Stvaranje vitamina D u koži dodatno otežava melanin kao prirodni UVB-filtar, dok staklo i plastika 100% blokiraju prodor UVB-zraka, a odjeća i bijeli pamuk smanjuju za oko 50% prodor UVB-zraka. Zaštitne kreme za sunčanje s UVB-filtrom također značajno smanjuju prodor UVB-zraka.<sup>29</sup>

Nedvojbeno je da je status vitamina D negativno povezan s dobi. Starije su osobe pod povećanim rizikom od nedostatka vitamina D zbog smanjene sposobnosti stvaranja vitamina D u koži pod utjecajem UVB-zraka. Stvaranje vitamina D u koži smanjeno je jer sa starenjem koža postaje sve tanja i ima manje 7-DHC, prethodnika vitamina D. Tako koža osobe od 70 godina posjeduje svega trećinu sposobnosti stvaranja vitamina D osobe od 20 godina. Osim toga starije se osobe manje kreću i manje izlažu kožu suncu.<sup>66,67</sup> Najniže izmjerene koncentracije vitamina D, odnosno najveću prevalenciju nedostatka vitamina D nalazimo upravo u starijih institucionalno smještenih osoba.<sup>66,67</sup> Može se pretpostaviti da je i prevalencija bolesti povezanih s nedostatkom vitamina D veća u starijih nego u mlađih osoba. Utvrđeno je da kod bužurnog zatajenja negativan utjecaj na drugu hidroksilaciju u bubregu i stvaranje 1,25(OH)<sub>2</sub>D nastaje već pri smanjenju klirensa kreatinina ispod 65 ml/min.<sup>68</sup> Istraživanje Laktašić i suradnika provedeno u Hrvatskoj potvrdilo je značajnu i negativnu povezanost dobi i koncentracije 25(OH)D u hrvatskih žena u postmenopauzi (r=-0,28; P=0,002).<sup>65</sup> Navedeno istraživanje utvrdilo je kritičnu dob u kojoj dolazi do najznačajnijeg pada koncentracije 25(OH)D od 59 godina te da prevalencija svih stupnjeva nedostatka vitamina D značajno raste s dobi. Tako je utvrđena vrlo visoka prevalencija teškog deficita vitamina D (25(OH)D <30 nmol/l) u ispitanica dobi  $\geq 65$  godina od 23,8%.<sup>65</sup>

Osim nedovoljnog unosa hranom ili suplementima te nedovoljnog stvaranja vitamina D u koži različite bolesti i stanja te lijekovi mogu dovesti do nedostatka vitamina D. Razloge nedostatka vitamina D prikazuje tablica 2. Tako je pretilost također prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za nedostatak vitamina D.<sup>69</sup> Pretile osobe (BMI >30) imaju nižu prosječnu koncentraciju 25(OH)D od osoba normalne tjelesne težine i višu vrijednost PTH, odnosno pretilost se povezuje s lošijim statusom vitamina D<sup>64,70</sup> i višom koncentracijom PTH.<sup>71,72</sup> Glavni je razlog smanjena bioraspoloživost (ponajprije vitamina D sintetiziranog u koži) zbog pohrane u masnom tkivu. Manje važan dodatni razlog jest smanjena pokretljivost pretilih osoba i zbog toga smanjeno izlaganje suncu. Smanjena pokretljivost vjerojatno postaje važniji razlog nedostatka vitamina D tek u morbidno pretilih osoba (BMI >40). Istraživanje Wortsmana i suradnika potvrdilo je da pretile osobe imaju nižu prosječnu koncentraciju 25(OH)D u krvi od osoba normalne tjelesne težine (50 nmol/L vs. 84 nmol/L) te višu koncentraciju PTH (0,8 vs. 0,6 pmol/L).<sup>73</sup> Nakon izlaganja kože UV-zrakama pretile osobe postižu za 57% nižu koncentraciju 25(OH)D3 mjereno 24 h nakon izlaganja UV-zrakama u odnosu na osobe normalne tjelesne težine. No kapacitet kože za stvaranje vitamina D3 jednak je u pretilih osoba i osoba normalne tjelesne težine, tj. koža pre-

Tablica 2. Razlozi nedostatka vitamina D  
Table 2. Causes of vitamin D deficiency

1. Nedovoljan unos hranom i nedovoljno izlaganje kože suncu  
Inadequate dietary intake and insufficient skin exposure to the solar UV radiation
2. Poremećaji crijevne apsorpcije/Impaired absorption in the gut  
malapsorpcija masti/fat malabsorption,  
poremećaj enterohepatičke cirkulacije/enterohepatic circulation impairment,  
gastrektomija/gastrectomy,  
premosnica tankog crijeva/small bowel bypass,  
resekcija tankog crijeva/small bowel resection,  
glutenska enteropatija (celijakija)/gluten enteropathy (celiac disease),  
bolesti gušterače (kronični pankreatitis)/pancreas diseases (chronic pancreatitis),  
upalne bolesti crijeva/inflammatory bowel diseases
3. Povećana sekvencijacija u masnom tkivu  
Increased sequestration in the subcutaneous fat tissue  
Pretilost/Obesity
4. Povećani gubitak i razgradnja/Enhanced loss or degradation  
nefrotski sindrom/nephrotic syndrome,  
kronična peritonealna dijaliza/chronic peritoneal dialysis,  
lijekovi (antiepileptici, barbiturati, rifampicin, glukokortikoidi)  
/medications (antiepileptics, barbiturates, rifampicin, glucocorticoids)
5. Poremećaj stvaranja/Impaired synthesis  
smanjena hidroksilacija u jetri – teška jetrena oštećenja (ciroza)  
/decreased hydroxylation in liver – severe liver damage (cirrhosis),  
smanjena hidroksilacija u bubregu pri oštećenju bubrežnog parenhima  
/decreased hydroxylation in kidney in renal parenchymal damage  
primarni hipoparatiroidizam (nema PTH da potiče 1-alfa-hidroksilazu)  
/primary hypoparathyroidism (no PTH to stimulate 1-alpha-hydroxylase)  
nasljedna oštećenja gena za 1-alfa-hidroksilazu (rahitis tipa I – ovisan  
o vitaminu D)/hereditary damage of gene for 1-alpha-hydroxylase  
(vitamin D dependent rickets type I)
6. Poremećaj djelovanja/Impaired action in target tissue  
Mutacije gena za 1,25(OH)<sub>2</sub>D receptor (rahitis tipa II – neovisan  
o vitaminu D rezistentan)/Mutation of gene for 1.25 (OH)<sub>2</sub> receptor  
(vitamin D independent/resistant rickets type II)

tilih osoba pokazuje jednak sadržaj provitamina D3 (7-DHC) uz jednaku sposobnost konverzije provitamina D3 u previtamin D3 (prekolekalciferol) kao u osoba normalne tjelesne težine.<sup>73</sup> Isto istraživanje upućuje na to da je bioraspoloživost D2 iz hrane bolja od bioraspoloživosti D3 stvorenog u koži. Možda je razlog što vitamin D apsorbiran iz hrane prvo ulazi u limfu, a tek potom u krv. Stoga se peroralna nadoknada vitamina D nadomjestcima u pretilih osoba smatra opravdanom.<sup>73</sup> No za uspostavljanje suficijentne koncentracije vitamina D u pretilih osoba potrebna je nadoknada višim dozama vitamina D nego u osoba normalne tjelesne težine pri istom stupnju nedostatka vitamina D.<sup>74</sup> Iako je pretilost potvrđena kao značajan i nezavisan faktor rizika od nedostatka vitamina D, s druge strane utjecaj udjela masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi (engl. total body fat – TBF mjereno metodom DXA) na koncentraciju 25(OH)D u osoba normalne i povišene tjelesne težine (BMI <30) malen je u odnosu na značajan utjecaj boje kože ili doba godine.<sup>75</sup>

### Prevalencija različitih stupnjeva nedostatka vitamina D

Brojne studije pokazuju da je nedostatak vitamina D prisutan u cijelom svijetu, u raznim populacijama ispitanika i općenito je veći nego što se očekuje pa je važan javnozdravstveni problem. Do sada su zabilježene različite (često neočekivane) prevalencije nedostatka vitamina D, kao i različite prosječne koncentracije vitamina D u različitim populacijama diljem svijeta.

U velikoj metaanalizi Gaugrisa i suradnika koja je obuhvatila 22 studije utvrđeno je da najmanje 25% pa čak do 64% žena u postmenopauzi ima vrijednost 25(OH)D <50 nmol/L.<sup>76</sup> Multicentrična studija Lipsa i suradnika provedena u Europi, Latinskoj Americi, Australiji, na Bliskom istoku i u Aziji na populaciji žena u postmenopauzi s osteoporozom utvrdila je prevalenciju insuficijencije vitamina D (25(OH)D <75 nmol/L) od 64% i deficita vitamina D (25(OH)D <50 nmol/L) od 31%.<sup>77</sup> Najveća prevalencija teškog deficita vitamina D (izražena kao koncentracija 25(OH)D <25 nmol/L) u svijetu zabilježena je na području Južne Azije i na Srednjem istoku.<sup>62,63</sup> Na području Europe u skandinavskim zemljama zabilježena je najmanja, a na jugu Europe najveća prevalencija nedostatka vitamina D.<sup>63,78</sup> Navedeni su rezultati u suprotnosti s očekivanjima, a vjerojatno su povezani s različitim običajima izlaganja suncu, prehrambenim navikama i nadoknadom vitamina D. Na području Južne Azije i Srednjeg istoka većinom su zemlje islamske vjeroispovijesti gdje je uobičajeno pokrivanje žena, dok se u skandinavskim zemljama hrana uobičajeno obogaćuje vitaminom D i konzumira se masna riba koja je prirodni izvor vitamina D. Razlike u statusu vitamina D u žena u postmenopauzi između pojedinih europskih zemalja potvrdilo je i recentno istraživanje Bruyerea i suradnika.<sup>79</sup> U navedenom istraživanju mjerenje koncentracije vitamina D provedeno je u 8.532 žene u postmenopauzi s osteoporozom ili osteopenijom u ukupno 9 europskih zemalja. Izmjerena je prosječna koncentracija vitamina D od 61,2 nmol/L (±27,2 SD) uz najmanju izmjerenu vrijednost u Francuskoj, a najveću u Španjolskoj. Također razlike u izmjenjenim prosječnim koncentracijama vitamina D između svih 9 zemalja bile su statistički značajne (p<0,001), dok je skupna prevalencija deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D <50 nmol/L) iznosila 32,1%.<sup>79</sup>

Na području Hrvatske istraživanje Kraljevića i suradnika utvrdilo je vrlo visoku prevalenciju nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi koje su se liječile zbog osteoporoze. Insuficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D <75 nmol/L) zabilježena je u 97% žena, a deficit vitamina D (koncentracija 25(OH)D <50 nmol/L) zabilježen je u 75% žena.<sup>80</sup> Istraživanje Laktašić i suradnika potvrdilo je sličnu, vrlo visoku prevalenciju različitih stupnjeva nedostatka vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi koje se nisu liječile zbog osteoporoze.<sup>65</sup> Izmjerena je prevalencija insuficijencije vitamina D (koncentracija 25(OH)D <75 nmol/L) od 92,5%, deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D <50 nmol/L) od 63,3% i teškog deficita vitamina D (koncentracija 25(OH)D <30 nmol/L) od 14,2%. Samo je 7,5% žena u postmenopauzi imalo izmjerenu suficijentnu koncentraciju 25(OH)D u krvi (≥75 nmol/L), a izmjerena prosječna koncentracija 25(OH)D iznosila je 46,94 (±16,77) nmol/L, što je slično utvrđenoj prosječnoj koncentraciji vitamina D kod žena u postmenopauzi u Italiji, mediteranskoj zemlji smještenoj na jugu Europe kao i Hrvatska.<sup>81</sup> Oba istraživanja provedena u Hrvatskoj pokazuju vrlo loš status vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi (bilo da su liječene ili nisu liječene zbog osteoporoze), a utvrđeni status vitamina D lošiji je nego u većini europskih zemalja.<sup>65,79,80</sup> Zabrinjava da približno tri četvrtine hrvatskih žena u postmenopauzi imaju koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra minimalnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od 50 nmol/L. O razlozima se može nagađati. Hrvatska je smještena iznad 35. stupnja zemljopisne širine, točnije od 42. do 46. stupnja sjeverne zemljopisne širine, što onemogućava stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju suncu od



listopada do ožujka. Hrana u Hrvatskoj uobičajeno se ne obogaćuje vitaminom D i prosječna konzumacija ribe, poglavito masne ribe, kao prirodnog izvora vitamina D malena je, a nadoknada vitamina D uobičajeno se propisuje samo ženama s dijagnostičiranom osteoporozom uz lošu suradljivost bolesnica pri uzimanju suplemenata.

### Nadoknada vitamina D

S obzirom na utvrđenu visoku prevalenciju svih stupnjeva nedostatka vitamina D u različitim populacijama diljem svijeta i u svim dobnim skupinama, a posebice s obzirom na vrlo visoku prevalenciju deficita vitamina D (25(OH)D <50 nmol/L) i teškog deficita vitamina D (25(OH)D <30 nmol/L) u starijih žena (dob ≥65 godina) u postmenopauzi, preporuke su da se osobama iznad 65. godine života neovisno o mineralnoj gustoći kosti osigura tijekom cijele godine (a ne samo u zimskim mjesecima) suplementacija vitaminom D u dnevnoj dozi od 800 do 1000 IJ.<sup>57</sup> Smatra se da navedena dnevna doza vitamina D osigurava u većine osoba koncentraciju vitamina D od najmanje 50 nmol/L, što bi trebalo osigurati zdravlje kosti, čak i u uvjetima smanjenog unosa kalcija hranom.<sup>9</sup> Orijentacijski može se izračunati da 100 IJ vitamina D povećava za 2,5 nmol/L (1 ng/ml) koncentraciju 25(OH)D, odnosno 1000 IJ za 25 nmol/L.<sup>10</sup> Razumljivo je da što je niža početna koncentracija 25(OH)D u krvi, to će biti potrebna viša dnevna doza pri nadoknadi, odnosno duže vrijeme nadoknade vitaminom D kako bi se osigurao suficijentan status vitamina D. Za sada nema strogih preporuka da li osobama s vrlo niskom koncentracijom 25(OH)D (<20–30 nmol/L) treba dati početnu visoku dozu, tzv. dozu opterećenja. Također pri nadoknadi vitaminom D treba misliti i na pretilost jer pretile osobe zahtijevaju više dnevne doze vitamina D pri nadoknadi (1000–2000 IJ/dan).<sup>29,74</sup> Osim u dnevnoj dozi, zbog svog dugog poluživota (t 1/2 25(OH)D je 2 tjedna) i pohrane u masnom tkivu, vitamin D se može nadoknađivati u tjednim i mjesečnim intervalima.<sup>29</sup> Urednim se smatraju koncentracije 25(OH)D od 75 do 120 (150) nmol/L. U odraslih sigurno se smatra dugoročna dnevna primjena vitamina D od 2000 IJ/dan (opisana je sigurna primjena 10 000 IJ/dan tijekom 5 mjeseci).<sup>29</sup> Opasnost od predoziranja, odnosno intoksikacije nadomjestima vitamina D je malena. Da bi se postigla koncentracija 25(OH)D >200 nmol/L potrebno je unijeti >400 000 IJ vitamina D. Toksične koncentracije su >375 nmol/L (150 ng/ml), a uzrokuju hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju.<sup>22</sup> Nema

moćnosti intoksikacije vitaminom D pri ekscisivnom izlaganju suncu jer u tom slučaju dolazi do degradacije previtamina D3 i vitamina D3 u inaktivne produkte.<sup>29</sup>

Prema spoznajama iz kliničkih randomiziranih studija nadoknada dozama vitamina D ≤400 IJ/dan nije dostatna za prevenciju prijeloma, dok nadoknada dozama ≤700 IJ/dan nije dostatna za prevenciju padova.<sup>8,9,14</sup> Dnevne doze vitamina D >400 IJ dovode u osoba dobi ≥65 godina do 20%-tne redukcije rizika od nevertebralnih prijeloma (NVF) i 18%-tne redukcije rizika od prijeloma kuka, a antifraktorni učinak povećava se značajno s porastom primljene doze vitamina D i s postignutom koncentracijom vitamina D u krvi.<sup>9</sup> Stoga je današnji stav da je za učinkovitu prevenciju NVF-a nužno postići koncentraciju 25(OH)D u krvi od najmanje 75 nmol/L, što zahtijeva suplementaciju dnevnom dozom vitamina D od najmanje 1000 IJ/dan.<sup>30</sup> Za prevenciju padova u osoba dobi ≥65 godina nužno je osigurati koncentraciju 25(OH)D u krvi od najmanje 60 nmol/L pri čemu dolazi do smanjenja RR za pad od 23%, a što zahtijeva nadoknadu dnevnom dozom vitamina D od najmanje 700–1000 IJ. Pri toj dnevnoj dozi dolazi do smanjenja RR od pada od 19%.<sup>14</sup>

Potrebna koncentracija vitamina D za osiguranje brojnih neskeletnih učinaka vitamina D veća je nego za prevenciju prijeloma. Čini se da ljudsko tijelo može upotrijebiti čak do 5000 IJ/dan vitamina D jer gotovo sva tkiva posjeduju VDR i 1 $\alpha$ -hidroksilazu te mogu lokalno proizvoditi aktivni oblik vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Pretpostavlja se da postoji hijerarhija u utilizaciji vitamina D u tijelu. Prvo se mora osigurati najvažnija funkcija vitamina D, tj. osigurati ekstracelularna koncentracija ioniziranog kalcija preko adekvatne apsorpcije kalcija u crijevu ili preko mobilizacije iz kosti posredovane PTH-om. Navedena primarna kalcemijska funkcija vitamina D osigurana je visokoregularanom produkcijom 1,25(OH)<sub>2</sub>D u bubregu preko regulacije 1 $\alpha$ -i 24-hidroksilaze. Kada je zadovoljena potreba tijela za 25(OH)D u kalcemijsku svrhu, preostali 25(OH)D u tijelu može se ekstrarenalno, lokalno u tkivima pretvarati u 1,25(OH)<sub>2</sub>D u svrhu osiguranja brojnih nekalcemijskih funkcija, ponajprije u svrhu regulacije proliferacije i diferencijacije stanica. Nakon što tako lokalno i neovisno o PTH stvoreni aktivni oblik vitamina D ostvari svoju autokrinu funkciju, ne ulazi u cirkulaciju, već bude lokalno inaktiviran 24-hidroksilazom ne napuštajući nekalcemijsko tkivo. Time se objašnjava činjenica da je za ostvarenje nekalcemijskih učinaka vitamina D potrebno osigurati koncentraciju 25(OH)D višu

Tablica 3. Preporučeni dnevni unos vitamina D i kalcija  
Table 3. Recommended daily intake for vitamin D and calcium

Godine years	Vitamin D			Ca				
	IOF IU/dan IU/day	ug/dan ug/day	NOF IU/dan IU/day	IOF mg/dan mg/day	NOF mg/dan mg/day			
0–50	200	5	<50	400–800	10–20	<50	1000	1200
51–65	400	10	50+	800–1200	20–30	50+	1200	1200
65+	600	15						
<b>HRVATSKE SMJERNICE*</b> Croatian guidelines								
Žene u postmenopauzi Postmenopausal women		800–1000 IU/dan (IU/day) 20–25 ug/dan (ug/day)			500–1200 mg/dan (mg/day)			

IOF Internacionalna fondacija za osteoporozu/International osteoporosis foundation

NOF Nacionalna fondacija za osteoporozu/National osteoporosis foundation

Hrvatski konsenzus o osteoporozu – smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporozе – 5. hrvatski kongres o osteoporozu, 2009./Croatian consensus on osteoporosis – guidelines for diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis – 5<sup>th</sup> Croatian congress of osteoporosis, 2009.

od one potrebne za očuvanje zdravlja kosti, tj. najmanje 75–100 nmol/L.

Tablica 3. prikazuje preporučeni dnevni unos vitamina D i kalcija prema preporukama Internacionalne fondacije za osteoporozu iz 2009. i Nacionalne fondacije za osteoporozu iz 2010. (engl. International Osteoporosis Foundation – IOF; engl. National Osteoporosis Foundation – NOF), te prema Hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze iz 2009.<sup>82,83</sup>

### Zaključak

Na osnovi rezultata kliničkih studija utvrđena je vrlo visoka prevalencija nedostatka vitamina D u različitim populacijama i svim dobnim skupinama diljem svijeta uključujući i Hrvatsku, što uz rastuću spoznaju o važnosti vitamina D u brojnim skeletnim i neskeletnim funkcijama u organizmu upućuje na nasušnu potrebu provođenja javnozdravstvenih mjera s ciljem poboljšanja statusa vitamina D od najranije životne dobi pa do duboke starosti.

### LITERATURA

- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L i sur. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726–76.
- Hess A. Influence of light on the prevention of rickets. *Lancet* 1922;2:1222.
- Windaus A, Linsert O. Vitamin D. *Ann Chem* 1928;465:148.
- Brommage R, DeLuca HF. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 is the physiologically active metabolite of vitamin D3. *Endocr Rev* 1985;6:491–511.
- Clemens TL, Garrett KP, Zhou XY, Pike JW, Haussler MR, Dempster DW. Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in target cells. *Endocrinology* 1988;122:1224–30.
- Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:203–216.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S i sur. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007;158:1–235.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB i sur. Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551–61.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361–8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ i sur. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–8.
- Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16:1425–31.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ i sur. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058–65.
- Bischoff-Ferrari HA, Stähelin HB, Dick W i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stähelin HB i sur. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- Rhee HV, Coebergh JW, Vries ED. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:458–75.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC i sur. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210–6.
- Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007;8:5.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72–7.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4–8.
- Van Baelen H, Bouillon R, De Moor P. Vitamin D-binding protein (Gc-globulin) binds actin. *J Biol Chem* 1980;255:2270–2.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–72.
- Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004;134:3137–9.
- Perez AV, Picoito G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta Lopez ME, Tolosa de Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion* 2008;77:22–34.
- Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;88:541S–4S.
- Hoenderop JG, Voets T, Hoefs S i sur. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channels TRPV5 and TRPV6. *EMBO J* 2003;22:776–85.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373–422.
- Heaney RP. 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 2010;92:835–40.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789–95.
- Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349–51.
- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 1:S1.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 73):S14–9.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187–94.
- Windelinckx A, De Mars G, Beunen G i sur. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1235–42.
- Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C. *J Bone Miner Res* 1998;13:1353–9.
- Massheimer V, Fernandez LM, Boland R, de Boland AR. Regulation of Ca<sup>2+</sup> uptake in skeletal muscle by 1,25-dihydroxyvitamin D3: role of phosphorylation and calmodulin. *Mol Cell Endocrinol* 1992;84:15–22.
- De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal* 1994;6:717–24.
- Vazquez G, de Boland AR, Boland R. Stimulation of Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channels as a potential mechanism involved in non-genomic 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-induced Ca<sup>2+</sup> entry in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;239:562–5.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F i sur. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19–24.
- Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214–20.
- Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* 2009;4:1151–65.
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P i sur. An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714–7.
- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:591–5.
- Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 2009;70:345:52.
- Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11:344–9.
- Albert PJ, Proal AD, Marshall TG. Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun Rev* 2009;8:639–44.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006;11:25–33.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF i sur. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–7.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103–13.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–91.

53. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24:1017–29.
54. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90:611–4.
55. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73–8.
56. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–9.
57. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363–70.
58. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn* 1979;26(Suppl):65–72.
59. Sorensen OH, Lund B, Saltin B i sur. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci* 1979;56:157–61.
60. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265–9.
61. Lang T, Sreepeter T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010;21:543–59.
62. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP i sur. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807–20.
63. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620–5.
64. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW i sur. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959–64.
65. Laktašić Zerjavić N, Korsic M, Crncevic Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo Juresa D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861–7.
66. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Women's Health (Lond Engl)* 2009;5:49–54.
67. Zochling J, Chen JS, Seibel M i sur. Calcium metabolism in the frail elderly. *Clin Rheumatol* 2005;24:576–82.
68. Dukas LC, Schacht E, Mazar Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005;16:332–8.
69. World Health Organization. BMI classification. Available at: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accessed: 30 June 2010.
70. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157–61.
71. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M i sur. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119–23.
72. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrinology* 2009;36:218–23.
73. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–3.
74. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009;122:1056–60.
75. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157–61.
76. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667–76.
77. Lips P, Hosking D, Lippuner K i sur. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245–54.
78. Lips P, Duong T, Oleksik A i sur. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212–21.
79. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1939–44.
80. Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I i sur. Nedostatak vitamina D u postmenopausalnih žena koje se liječe zbog osteoporoze. *Liječ Vjesn* 2007;129:304.
81. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999;9:226–9.
82. International Osteoporosis Foundation. Vitamin D and calcium. Available at: <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/about-osteoporosis/prevention/nutrition.html>. Accessed: 30 June 2010.
83. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available at: [http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF\\_ClinicianGuide2009\\_v1.pdf](http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v1.pdf). Accessed: 30 June 2010.

## KLINIČKI I PATOFIZIOLOŠKI OBRASCI UPALE VANJSKOG ZVUKOVODA S OSVRTOM NA PROBLEMATIČNE SLUČAJEVE

### CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL PATTERNS OF OTITIS EXTERNA AND OVERVIEW OF PROBLEMATIC CASES

DAVOR DŽEPINA, JAKOV AJDUK, KREŠO ZURAK\*

**Deskriptori:** Upala vanjskog zvukovoda – dijagnoza, patofiziologija, mikrobiologija, farmakoterapija

**Sažetak.** Upala vanjskog uha katkad je važan klinički problem, ponajprije u slučajevima neuspješnog odgovora na uobičajene terapijske postupke, dugotrajnijeg tijeka bolesti ili u slučaju učestalih recidiva s pojavom komplikacija. U tim slučajevima potrebno je obratiti posebnu pozornost na mogućnost pogreške u dijagnostici, nepravilan slijed terapijskih postu-

\* Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KB »Sestre milosrdnice« (dr. sc. Davor Džepina, dr. med.; Jakov Ajduk, dr. med.; mr. sc. Krešo Zurak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Džepina, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: [djepina.davor@gmail.com](mailto:djepina.davor@gmail.com)

Primljeno 2. siječnja 2008., prihvaćeno 17. siječnja 2011.