

Značaj prevencije
i terapije nedostatka vitamina D3
Prof. dr Goran Radunović

Šta je vitamin D3?

- ☐ Vitamin rastvorljiv u mastima sintetisan u koži nakon izlaganja solarnom ultraljubičastom B (UVB) zračenju
- ☐ Prisutan u hrani (broj namirnica koje prirodno sadrže vitamin D3 u značajnim količinama je veoma ograničen: losos, sardine i tunjevine, i ulja iz jetre neke ribe)
- ☐ Koristi se za obogaćivanje hrane
- ☐ Koristi se u dodatku vitamina D3 u vidu lekova ili suplemenata



Glavni izvori vitamina D3?

Dobro je poznat koncept da je izloženost koži sunčevoj svetlosti glavni izvor proizvodnje vitamina D3 (sinteza)

Više od 80% sistemskih vitamina D3 potiče od epidermisa, a preostalih 20% se dobija kroz ishranu

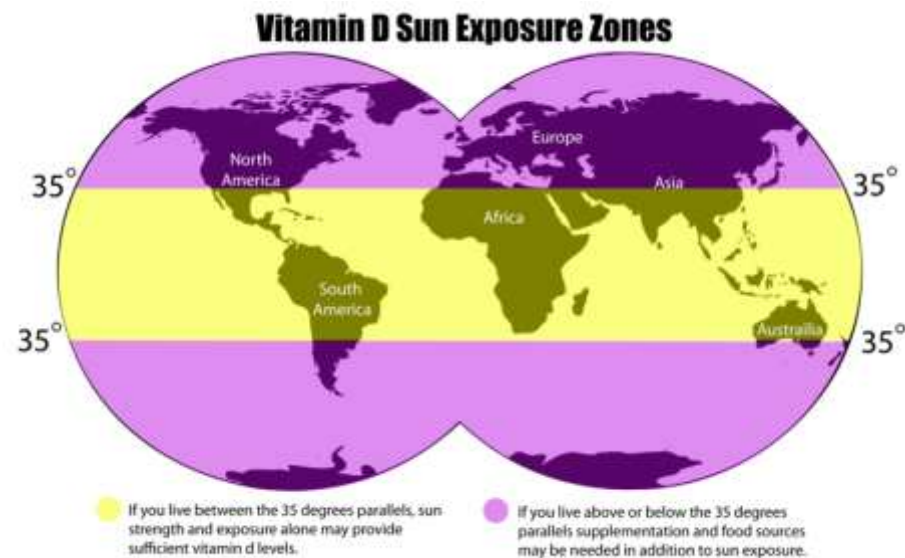


*Holick MF 2007 N Engl J Med; 357:266-81
Adami S et al. Reumatismo 2011; 63:129-147*

Nedostatak Vitamina D

Procenjeno je da 50% populacije (pogotovo severno od Rima) ima simptome deficijencije.

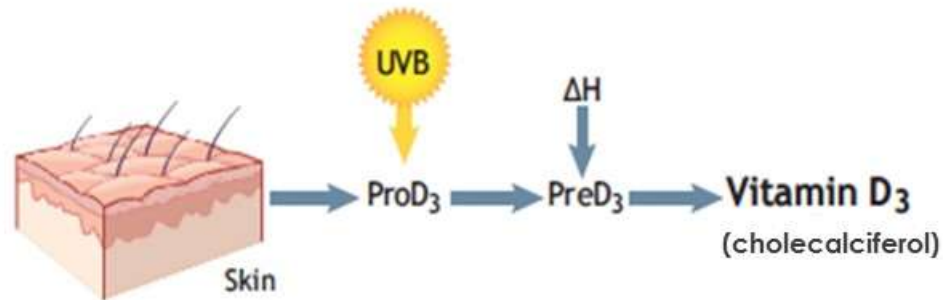
Kako bi se to izbeglo, potrebna je suplementacija vitamina D- i **zimi i leti!**



Paralele od 35 stepeni pa prema severu (New York, Denver, Rim) imaju "Vitamin D Winter" od oko novembra do početka marta.

Na paralelama između 0 i oko 35og podeoka moguća je proizvodnja vitamina D tokom cele godine, nivoi su viši bliže ekvatoru.

Sinteza i metabolizam vitamin D

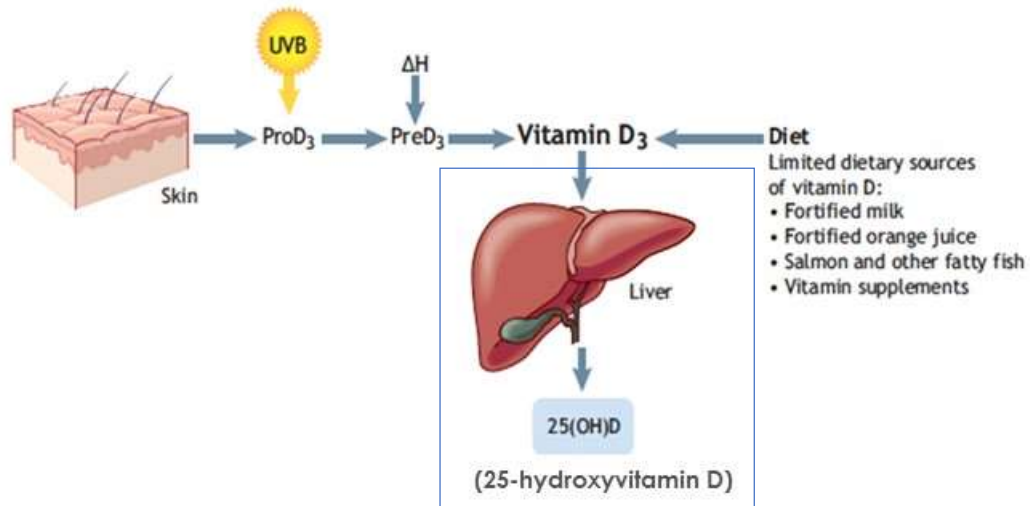


Tokom izlaganja sunčevoj svetlosti, UVB zračenje (talasna dužina, 290-315 nm) prodire u kožu i pretvara 7-dehidro holesterol (ili provitamin D₃) u previtamin D₃, koji se ubrzano pretvara procesom zavisnosti od toplote u vitamin D₃ (holecalciferol)

Ne postoji rizik od bilo predoziranja vitaminom D₃ u vezi sa preteranim izlaganjem sunčevoj svetlosti, pošto se previtamin D₃ ili vitamin D₃ u višku uništavaju u neaktivne fotoprodukte

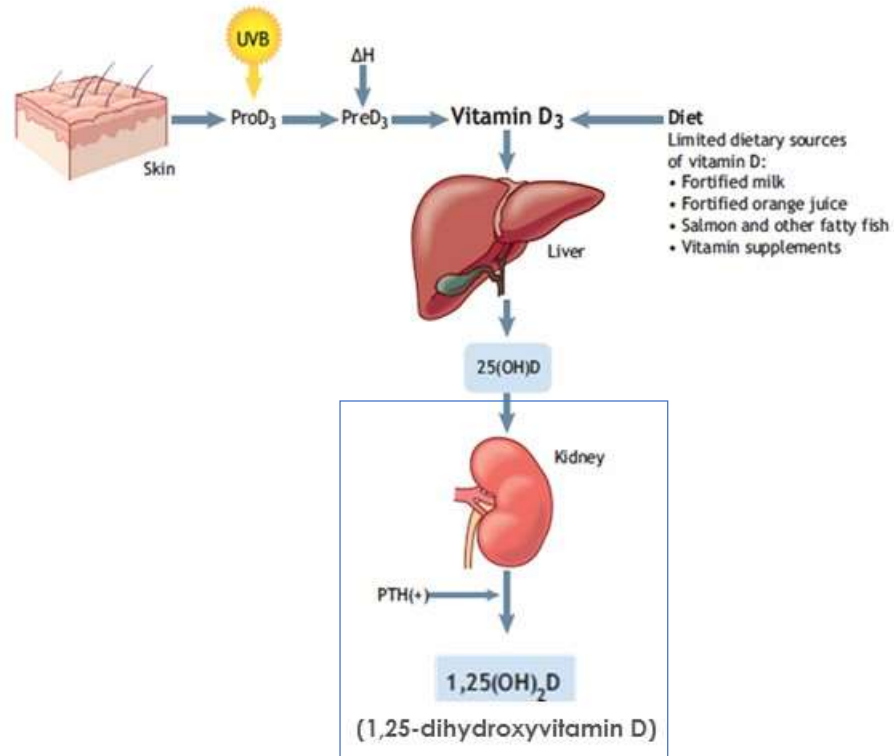
Holecalciferol sintetisan u koži ili unet kroz ishranu može se čuvati u masnom tkivu i oslobađati iz masnih ćelija prema potrebama tela

Sinteza i metabolizam vitamin D



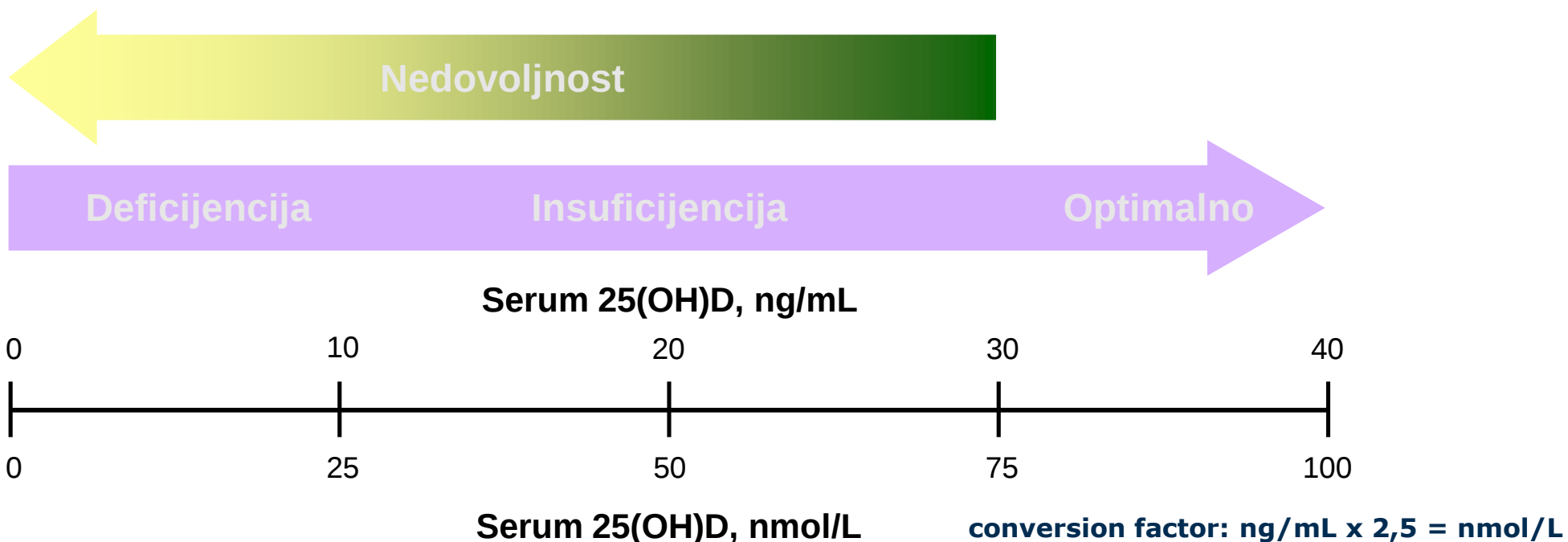
- Vitaminu D₃ su potrebne enzimske reakcije da bi se konvertovao u aktivni oblik vitamina D (kalcitriol)
- Vitamin D₃ u cirkulaciji (iz kože i ishrane) vezan je za protein vezivanja vitamina D (DBP) koji ga nosi u jetru gde se vitamin D₃ pretvara vitaminom D-25-hidroksilaza na 25(OH)D (poznat i kao kalcifediol, kalcidiol o 25-hidroksivitamin D)

Sinteza i metabolizam vitamin D



$25(\text{OH})\text{D}$ je biološki neaktivan i mora se konvertovati u bubrezima pomoću 25-hidroksivitamin A D-1-hidroksilaze u svoj biološki aktivni oblik $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (poznat i kao kalcitriol ili 1,25-dihydroxyvitamin D)

25(OH)D – Nizak nivo



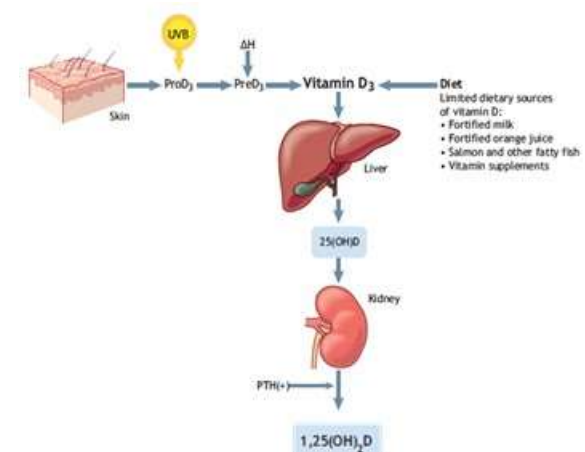
Serumska koncentracija 25(OH)D, glavnog cirkulišućeg metabolita vitamina D, je tačan funkcijski indikator statusa vitamina D

Vitamin D deficijencija <9 ng/mL; vitamin D nedovoljnost <30 ng/mL

Vitamin D deficijencija <9 ng/mL; vitamin D nedovoljnost <30 ng/mL

Adaptirano iz Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Institute of Medicine, National Academy Press; 1997; Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006:1647–1678; Lips P, et al. *J Intern Med*. 2006;260:245–254; Thomas MK, et al. *N Engl J Med*. 1998;338:777–783; Binkley N, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3152–3157; Grant WB, et al. *Altern Med Rev*. 2005;10:94–111; Chapuy MC, et al. *Osteoporos Int*. 1997;7:439–443; Malabanan A, et al. *Lancet*. 1998;351:805–806; Bischoff-Ferrari HA, et al. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18–28; Dawson-Hughes B, et al. *Osteoporos Int*. 2005;16:713–716.

Molecule	Characteristics	Description
CHOLECALCIFEROL (vitamin D ₃)	Native vitamin D	The major source of vitamin D, naturally synthesized in the skin after exposure to solar ultraviolet B (UVB) radiation, stored in adipose tissue and released from fat cells according to body's needs
CALCIDIOL [25(OH)D]	Main metabolite of vitamin D in circulation	Biologically inactive form , present in blood and used as a reference to measure vitamin D status.
CALCITRIOL [1,25(OH) ₂ D]	Active metabolite of vitamin D	Hormone, biologically active form .



Biološki efekti vitamina D

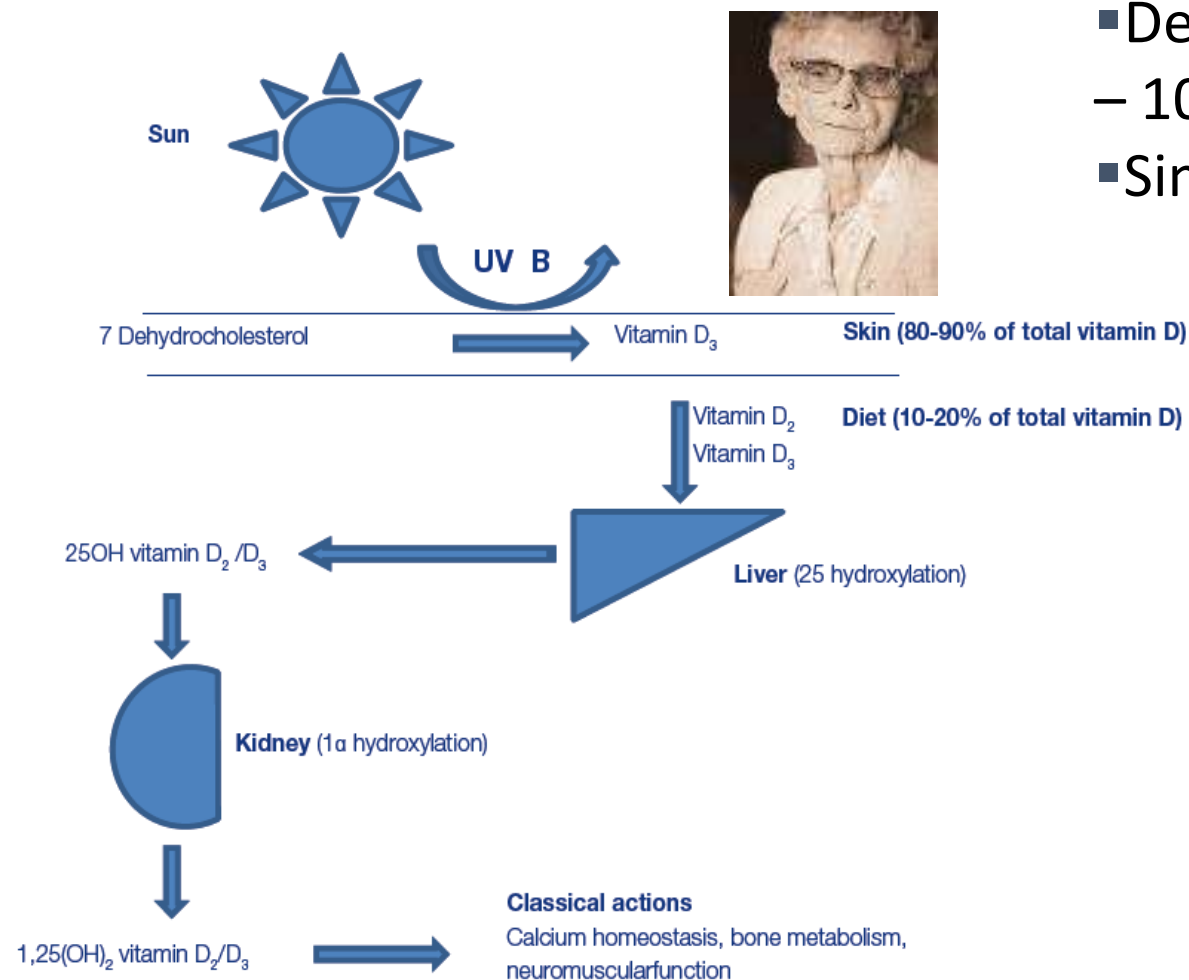
- **Biološko dejstvo vitamina D posreduje kalcitriol (aktivni metabolit vitamina D)**
- **Kalcitriol, aktivni metabolit vitamina D, posreduje u njegovom dejstvu vezivanjem za receptor vitamina D (VDR), koji se nalaze na jedru i široko su distribuirani po mnogim tkivima**
- **Interakcijom sa VDR-om, kalcitriol reguliše mnoštvo transkripcija gena i objašnjava mnoštvo fizioloških radnji vitamina D (creva, kostiju, mišića itd.)**

Tissues that express the VDR for the calcitriol

Tissue distribution	
Adipose	Muscle, embryonic
Adrenal	Muscle, smooth
Bone	Osteoblast
Bone marrow	Ovary
Brain	Pancreas β cell
Breast	Parathyroid
Cancer cells	Parotid
Cartilage	Pituitary
Colon	Placenta
Eggshell gland	Prostate
Epididymis	Retina
Hair follicle	Skin
Intestine	Stomach
Kidney	Testis
Liver (fetal)	Thymus
Lung	Thyroid
Lymphocytes (B & T)	Uterus
Muscle, cardiac	Yolk sac (bird)

Norman AW 2008; *Am J Clin Nutr*; 88:491S-499S

Deficit vitamina D u starijih



■ Deficit vitamina D u starijih osoba kreće se od 30 – 100%

■ Sinteza vitamina D je 4x slabija u starijih

U starijoj populaciji:

- ↓ ekspozicija suncu
- ↓ prehrambeni unos
- ↓ proizvodnja u koži zbog atrofičnih promjena
- ↓ proizvodnja $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ u bubregu

Rizične grupe (nedostatak vitamina D)

Starije osobe

Osobe koje se retko izlažu suncu,
nose zaštitnu odeću i koriste
sredstva za zaštitu od sunca

**Gojazne
osobe**

**Bolesnici s
osteoporozom**

Osobe tamnije puti
**Melanin u koži blokira
UVB sintezu vitamina D**

**Hospitalizovani
pacijenti**

**Razne autoimune bolesti,
endokrinološke, neurološke bolesti...**

**Osobe u institucijama /
starija dob**

**↓ sinteza ili pojačana degradacija 25-OH D
hronični poremećaj jetre, hepatitis, ciroza**

**Bolesnici s malapsorpcijama (bolesti i
hirurški zahvati u probavnom sistemu)**
**Celijakija, insuficijencija pankreasa
(cistična fibroza), žučna opstrukcija
(bilijarna atresija)**

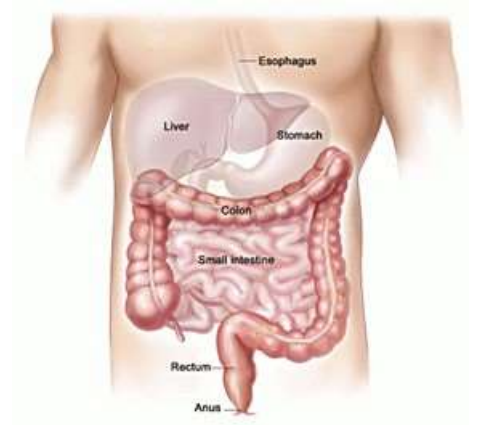
**Osobe koje uzimaju lekove koji se upliću
u metabolizam vitamina D**
**Rifampicin, antikonvulzivi, kortikosteroidi,
Phenytoin Phenobarbital, Carbamazepine,
Isoniazid Theophylline, Rifampin**

Ekstraskeletna obolenja povezana sa deficijencijom Vitamina D

- ❖ Cancer
- ❖ Multiple sclerosis
- ❖ Hypertension
- ❖ Diabetes
- ❖ Inflammatory bowel disease
- ❖ Rheumatoid arthritis
- ❖ Tuberculosis
- ❖ Macular degeneration
- ❖ Cognitive impairment
- ❖ Cardiovascular events
- ❖ Overall mortality
- ❖ Peripheral vascular disease
- ❖ Polymyalgia rheumatica
- ❖ Chronic pain
- ❖ Autism
- ❖ Infection
- ❖ Athletic performance
- ❖ Depression
- ❖ Seasonal affective disorder
- ❖ Pulmonary function
- ❖ Aging
- ❖ ...

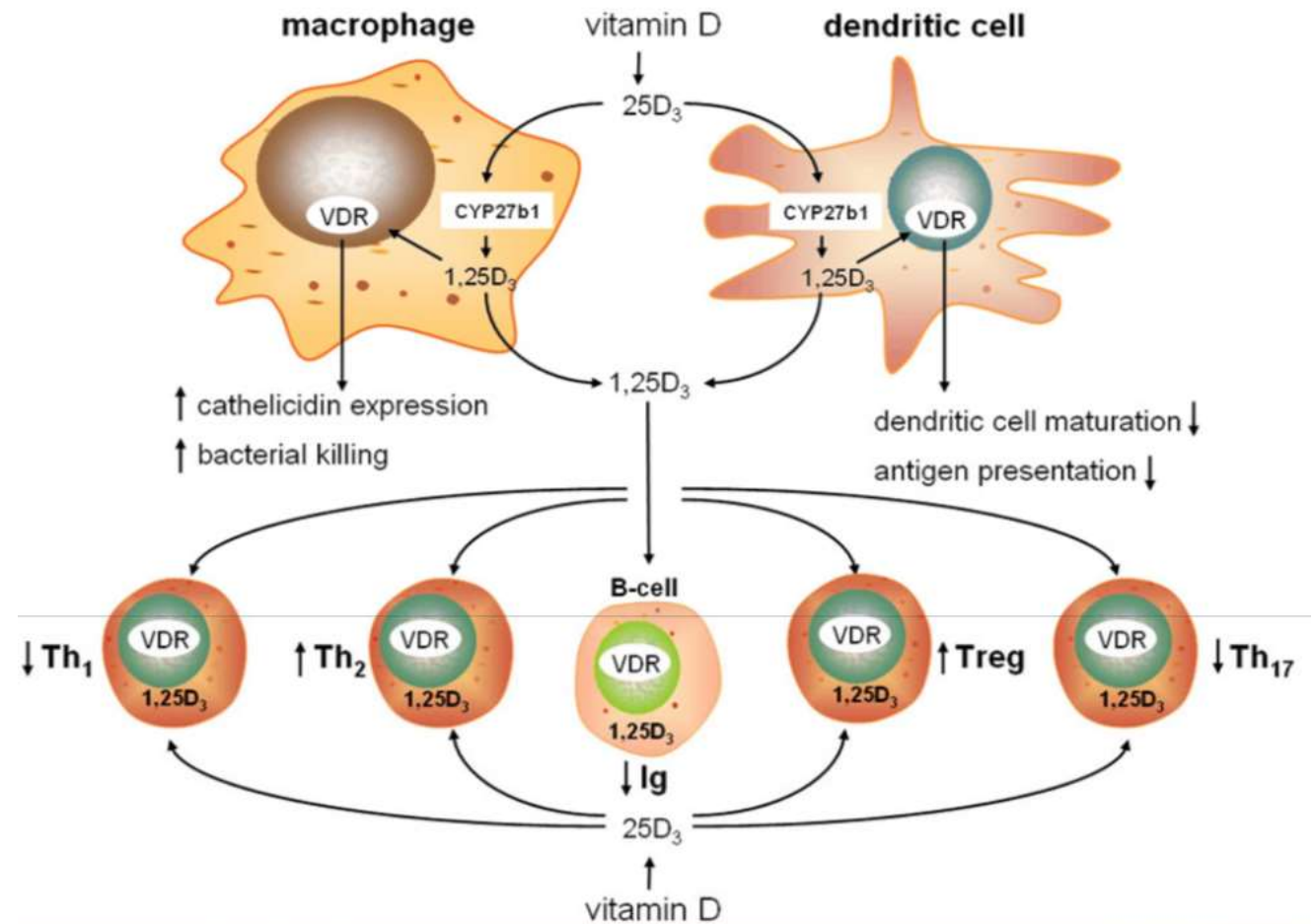
Uloga vitamina D

- ☐ Kalcijum ima esencijalne funkcije u organizmu, jer je uključen u nervne prenose, kontrakciju mišića (i opuštanje), sekret egzokrina, zgrušavanje krvi, adheziju ćelija na ćelije i skeletnu konstrukciju [preko 99 procenata ukupnog telesnog kalcijuma nalazi se kao kalcijum hidroksiapatit - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]
- ☐ Vitamin D je neizostavni faktor u regulaciji balansa kalcijuma i fosfata
- ☐ Vitamin D pospešuje efikasnost crevne apsorpcije kalcijuma i fosfata



Vitamin D i imunitet

- Receptori za vitamin D (VDR) se nalaze na površini ćelija imunog sistema
- Vitamin D ima ulogu da modulira aktivnost i urođenog i stečenog imuniteta.



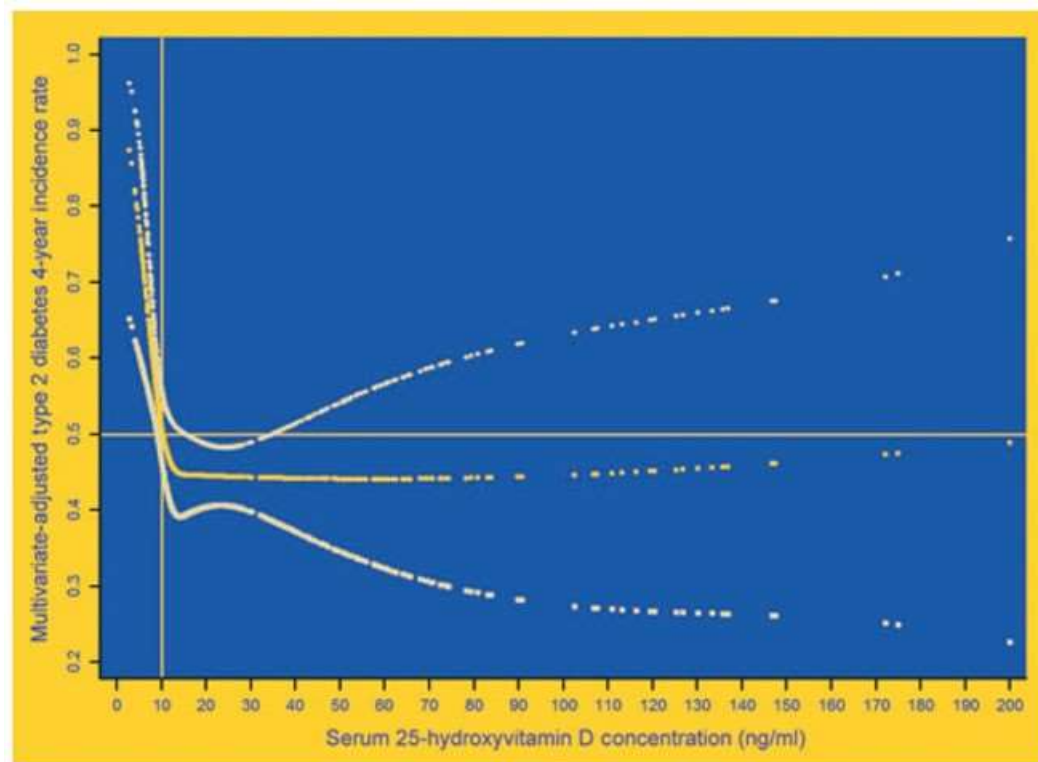
Vitamin D i COVID 19

- Vitamin D neće sprečiti infekciju virusom COVID 19, ali može uticati na tok i ishod bolesti
- Vitamin D pojačava nespecifični imunski odgovor:
 - Vitamin D utiče na sposobnost makrofaga da sazri, da proizvodi površinske antigene , fosfatazu lipozomalnog enzima i da luče H₂O₂ (funkciju koja je sastavni deo njihove antimikrobne aktivnosti).¹
 - Indukuje produkciju katelicidina i defenzina koji smanjuju stopu virusne replikacije
 - Utiče na smanjenu produkciju pro-inflamatornih citokina iz monocita i makrofaga, kao i lipopolisaharidni inflamacijski odgovor monocita, čime se kontroliše pokretanje citokinske oluje (IL6, TNF alfa)²

¹Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency. *Cell Immunol.* 1993;151(2):356-368.

²Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012;188(5):2127-2135.
doi:10.4049/jimmunol.1102412

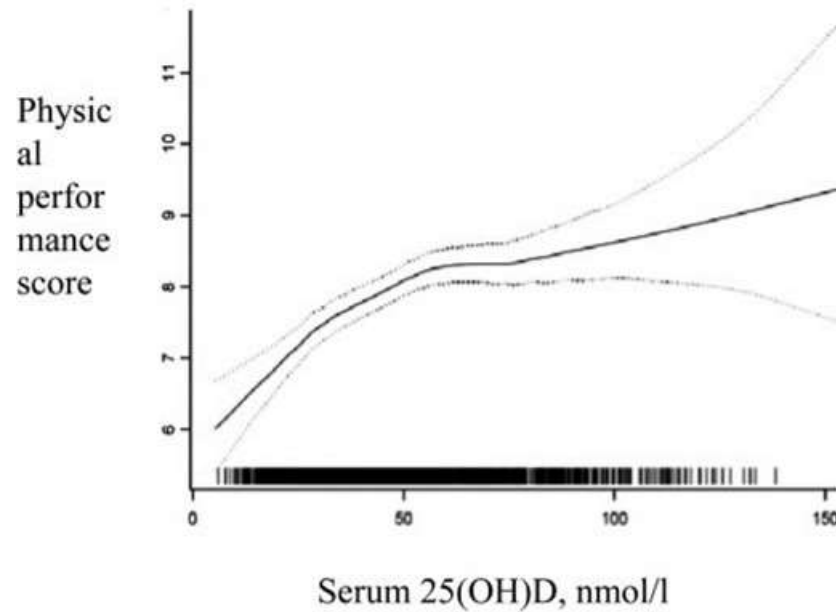
Veza vitamina D i novodijagnostikovanog tip 2 diabetesa



Utvrđeno je da je nizak nivo od 25(OH)D izgleda povezan sa povećanim rizikom tipa 2.

Rizik počinje naglo da se povećava za vrednosti < 10 ng/ml

Vitamin D I mišićne performanse



Fizičke performanse kod starijih osoba će se verovatno poboljšati kada se serum 25(OH)D podigne iznad 50–60 nmol/l (20–24 ng/ml)

Physical performance was assessed by three tests including the walk test (time needed to walk 3 m, turn around, and walk back), five chair stands (time needed to stand up and sit down five times with arms folded), and the tandem stand (ability to stand with one foot behind the other in a straight line for at least 10 sec). The more time was needed, the lower the physical performance scores

Značaj vitamina D za kost

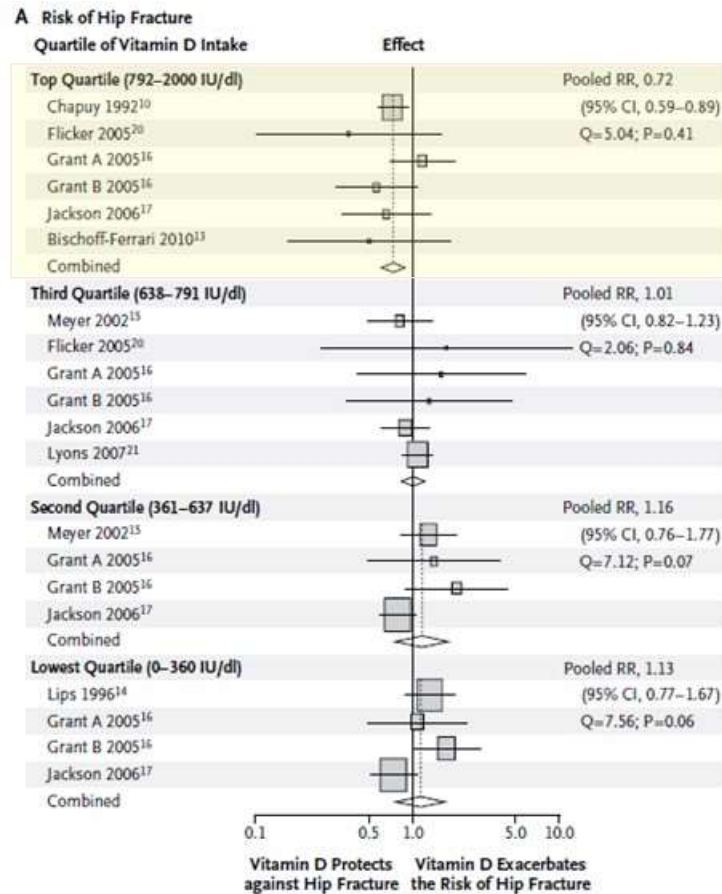
Vitamin D igra važnu ulogu u metabolizmu kalcijuma i fosfata i pomaže da se osigura adekvatan nivo ovih minerala za mineralizaciju kostiju

Dovoljna efikasnost vitamina D je ključna za normalan razvoj skeleta kako u materici tako i u

detinjstva, i za postizanje i održavanje zdravlja kostiju kod odraslih



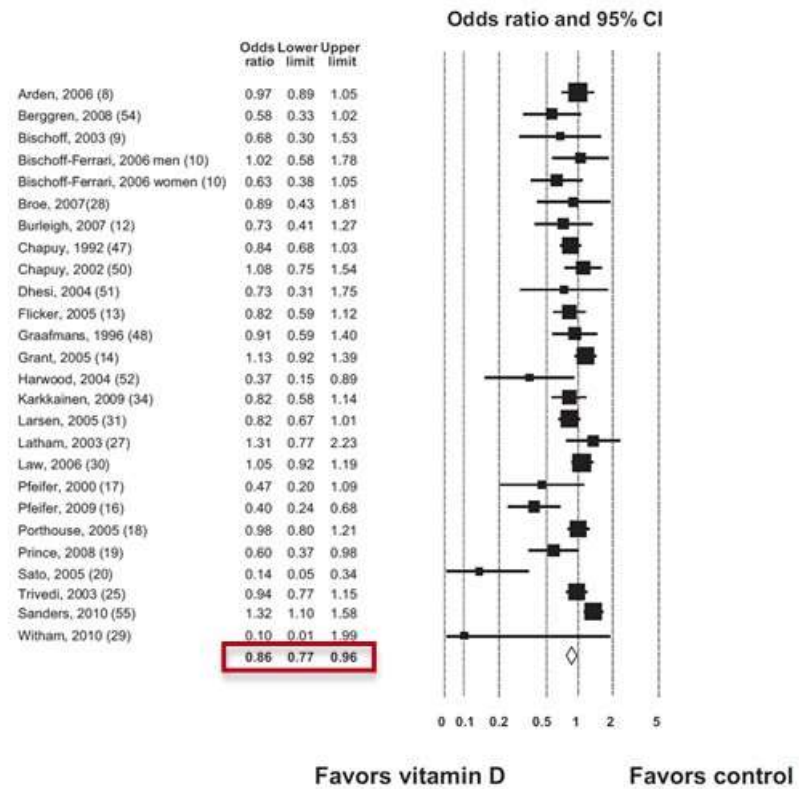
Vitamin D i smanjenje rizika od fraktura



Najvažniji aspekt suplementacije vitamina D je njegova uloga u smanjenju rizika od preloma

Nedavna meta-analiza pokazala je značajno smanjenje preloma kuka (-30%) i nevertebralnih fraktura (-14%) kod pacijenata lečenih vitaminom D (najmanje 800 UI/die)

Vitamin D i smanjenje rizika od fraktura



Suplementacija vitaminom D povezana je sa statistički značajnim smanjenjem rizika od padova

Ovaj efekat je istaknutiji (-47%) kod pacijenata kojima je nedostatak vitamina D na osnovnoj liniji

Preporuke za unos vitamina D

Life stage group	IOM recommendations			Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement UL
Infants					
0 to 6 months	400 IU (10 µg)			1,000 IU (25 µg)	400–1,000 IU 2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 µg)			1,500 IU (38 µg)	400–1,000 IU 2,000 IU
Children					
1–3 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2,500 IU (63 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3,000 IU (75 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
Males					
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
Females					
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
Pregnancy					
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
Lactation ^a					
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU 4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU 10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

Doziranje: prevencija deficijencije vitamina D

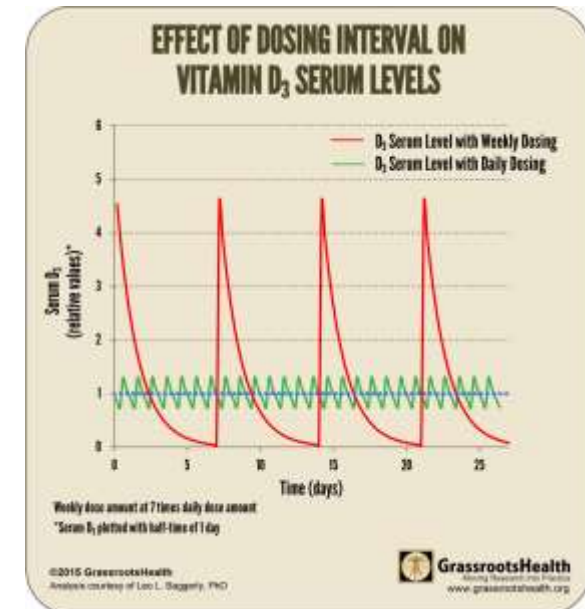
Prevencija deficijencije vitamina D		Dozvoljena gornja granica unosa**
	i.j./dan	i.j./dan
0-6 meseci*	400-800	1000
6-12 meseci*	400-800	1500
1-3* godine	400-800	2500
4-8 godina	600-1000	3000
9-18 godina	600-1000	4000
19-70 godina	600-1500	4000
70+	800-1500	4000
*Sledeća shema predstavlja smernice za prevenciju deficijencije vitamina D: Profilaksa se uglavnom sprovodi od druge nedelje života, tokom prve godine života i tokom perioda sa malo sunca u naredne 2 godine Novorođenčad i odojčad tokom prve godine života: od druge nedelje (=400 i.j.) dnevno Prevremeno rođene bebe tokom prve godine života: od druge nedelje (=800 i.j.) dnevno Deca (1-3 godine) kod kojih postoji rizik tokom zimskih meseci (doba godine sa malo sunca (=800 i.j.) dnevno		

Doziranje: terapija deficijencije vitamina D

Terapija deficijencije vitamina D		Dozvoljena gornja granica unosa*
	i.j./dan	i.j./dan
0-6 meseci	Tokom 6 nedelja: 2000 Zatim: 400-1000	1000
6-12 meseci		1500
1-3 godine	Tokom 6 nedelja: 2000 Zatim: 600-1000	2500
4-8 godina		3000
9-18 godina		4000
19-70 godina	Tokom 8 nedelja: 6000 Zatim: 1500-2000	4000
70+		4000
* Povećan rizik od pojave neželjenih reakcija kada se prekorači doza, zato se ne sme uzimati lek bez lekarskog nadzora		

Cirkulišući vitamin D, ima važnu fiziološku ulogu te je **dnevno potrebno osigurati dovoljno vitamina D** kako bi se osigurale stabilne koncentracije u cirkulaciji te osigurali optimalni benefiti vitamina D!

- Svakodnevno doziranje vitamina D rezultuje stabilnim nivoom serumskog D3 s vrlo malim fluktuacijama, dok nedeljno doziranje (uzimanje jedne doze u 7 puta dnevnoj dozi, jednom nedeljno) uzrokuje nagli porast vitamina D3, koji zatim brzo pada i ostavlja krv bez vitamina D3.
- Budući da određeni fiziološki procesi zavise o dostupnosti vitamina D3 u krvi, doziranje u intervalima koji omogućuju njegov brzi pad koncentracije može dovesti do negativnih posledica.



Registrovani lekovi vs dijetetski suplementi?

Lek je proizvod koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci proizvedenih i namenjenih za lečenje ili sprečavanje bolesti kod ljudi ili životinja, postavljanje dijagnoze, poboljšanje ili promene fizioloških funkcija, kao i za postizanje drugih medicinski opravdanih ciljeva.¹

Dodaci ishrani (dijetetski suplementi) su namirnice koje dopunjuju normalnu ishranu i predstavljaju koncentrovane izvore vitamina, minerala ili drugih supstanci sa hranljivim ili fiziološkim efektom, pojedinačno ili u kombinaciji, a u prometu su u doziranim oblicima dizajnirane da se uzimaju u odmerenim pojedinačnim količinama (kapsule, tablete, kesice praška, ampule tečnosti, bočice za doziranje u kapima i dr.) DS je registrovan bez prethodnih studija efikasnosti i sigurnosti, uz stručno mišljenje i izjave zasnovane na teorijskim činjenicama

¹ Humani lekovi, ALIMIS
<https://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/>

² Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda (Sl. glasnik RS br. 45/10, 27/11, 50/12, 21/15, 75/15, 7/17), url :
<http://www.pharmacy.bg.ac.rs/files/Saradnja/Dijetetski%20suplementi/Pravilnik%20o%20zdravstvenoj%20ispravnosti%20dijetetskih%20proizvoda.pdf>

Rastvor ili tablete

Iako suplementi vitamina D-3 tečnosti i tablete proizvode iste zdravstvene prednosti, tečni vitamini ne moraju da se razbiju i svare, što je od pomoći osobama sa niskim nivoom želudačne kiseline koje ometaju varenje.

Iako nisu sprovedene nikakve studije posebno o vitaminu D-3 u obliku rastvora, uljane kapi se smatraju da obezbeđuju veću bioraspoloživost, što znači da se lako apsorbuju u organizmu, pomažući vam da osigurate da dobijete njihove pune koristi.

Farmakokinetički podaci

- Liposolubilan vitamin, resorpcija u prisustvu žuči
- Vitamin D se skladišti i u adipoznom i u mišićnom tkivu
- Najvećim delom se izlučuje putem žuči i fecesa, manje količine putem urina

Kontraindikacije za lekove holkaciferola

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci
- Zdravstvena stanja koja izazivaju hiperkalcemiju ili hiperkalciuriju (pacijenti sa poremećajem bubrežne eliminacije kalcijuma i fosfata, pacijenti koji tokom svoje terapije uzimaju derivate benzotiadiazina i nepokretni pacijenti),
- Kamen u bubregu koji sadrži kalcijum,
- Hipervitaminoza D,
- Teška arterioskleroza,
- Teško oštećenje funkcije bubrega

Hvala na pažnji!