

Bol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi; Upotreba vitamina D u kliničkoj praksi

Anđela Milovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, UKCS

- Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takvog oštećenja.

- *International Association for the Study of Pain*

PODELA BOLA

- NOCICEPTIVNI
 - NEUROPATSKI
 - MEŠOVITI
-
- AKUTNI
 - HRONIČNI

NOCICEPTIVNI BOL

- Adekvatan, fiziološki odgovor kao reakcija nociceptora na štetan stimulans (mehanički, termički, hemijski).
- Protektivan
- Naziva se i inflamatorni zbog perifernog zapaljenja i medijatora zapaljenja
- Intezitet je proporcionalan oštećenju i oslobadjanju medijatora zapaljenja.

NEUROPATSKI BOL

- Primarno je to lezija ili disfunkcija nervnog sistema tj posledica je lezije somatosenzornog nervnog sistema.
- Može biti perifernog ili centralnog porekla.
- Prouzrokuju ga različiti faktori-mehanički, virusni, autoimune bolesti...

AKUTNI BOL

- Traje manje od 3 meseca i najčešći je razlog odlaska kod lekara opšte prakse.
- Oštećenje tkiva i ima protektivnu ulogu.
- Dobar odgovor na terapiju, terapija ANALGETICIMA.

ANALGETICI

- NEOPIOIDNI
- OPIOIDNI
- ADJUVANTNI

Izbor analgetika

- Dati najbezbedniji efikasan lek.
 - Dati najmanju efikasnu dozu.
 - Izbegavati klinički značajne neželjene interakcije sa drugim lekovima.
-
- Kod kontinuiranog bola daju se kontinuirano tj. prema satnici.

Mehanizam dejstva NSAID

- NSAID inhibišu enzim ciklooksigenazu (COX) koji metaboliše arahidonsku kiselinu do prostaglandina i tromboksana.
- Postoje dva glavna izoenzima ciklooksigenaze, koji su nazvani ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2).
- NSAID mogu biti: neselektivni inhibitori enzima COX-1 i COX-2 (tzv tradicionalni) ili selektivni inhibitori COX-2 (koksibi).

- Selektivni NSAID imaju veći afinitet ka inhibiciji COX 2 enzima čime se smanjuje potencijalni neželjeni efekat na gastrointestinalni trakt.
- S druge strane kod odabira selektivnih NSAID treba uzeti u obzir njihov neželjeni efekat na kardio-vaskularni sistem.
- Kako bi se prilikom dugotrajne terapije NSAID-ima zaštitila sluznica želuca, preporuke su istovremena primena NSAID i inhibitori protonске pumpe.

Osobe sa rizikom od pojave ulkusa

- Neselektivni NSAID + gastroprotektivni lekovi (inhibitori protonske pumpe)
- Koksibi
- Koksibi + gastroprotektivni lekovi (inhibitori protonske pumpe)

- U poslednje vreme daje se na značaju i primeni NSAIL lekova za lokalnu primenu kao gelovi, kreme i sprejevi.
- Prednost lokalne primene lekova jeste u izbegavanju sistemske resorpcije čime se ujedno minimiziraju potencijalni neželjeni efekti.

Fosfolipid

steroidi

fosfolipaza A₂

Arahidonska kiselina

X

NSAIL

Lipooksigenaza (LOX)

Ciklooksigenaze (COX)

Prostaglandin endoperoksidi

prostaglandin G

prostaglandin H

12-Hydroxyperoxy
eicosatetraenoic acid

Isomerase

prostacyclin
sintetaze

tromboksan

12-Hydroxy
eicosatetraenoic acid

PGE₂
PGD₂
PGF_{2α}

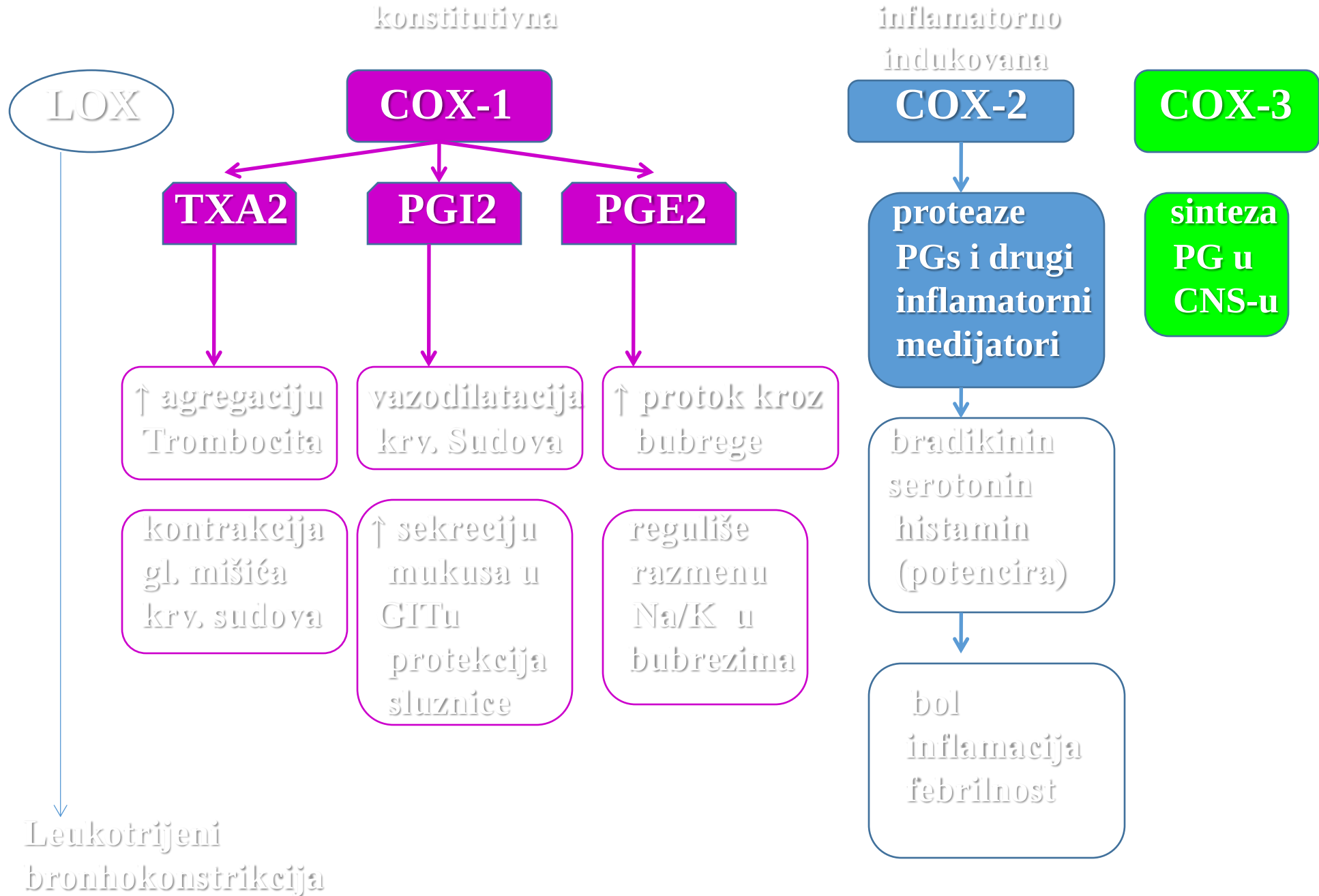
Prostacyclin I

TXA₂

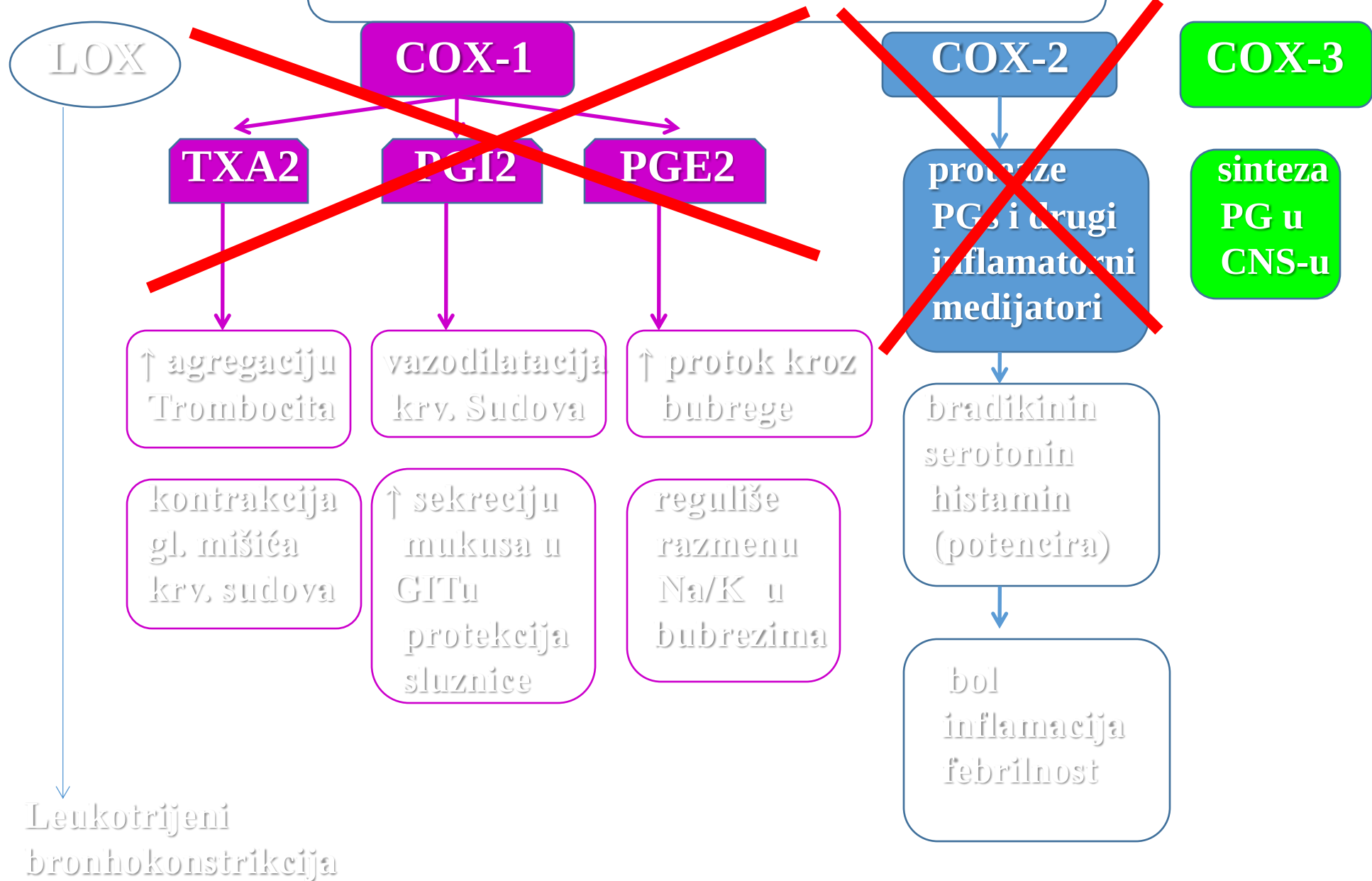
leukotrieni

PGF_{1α}

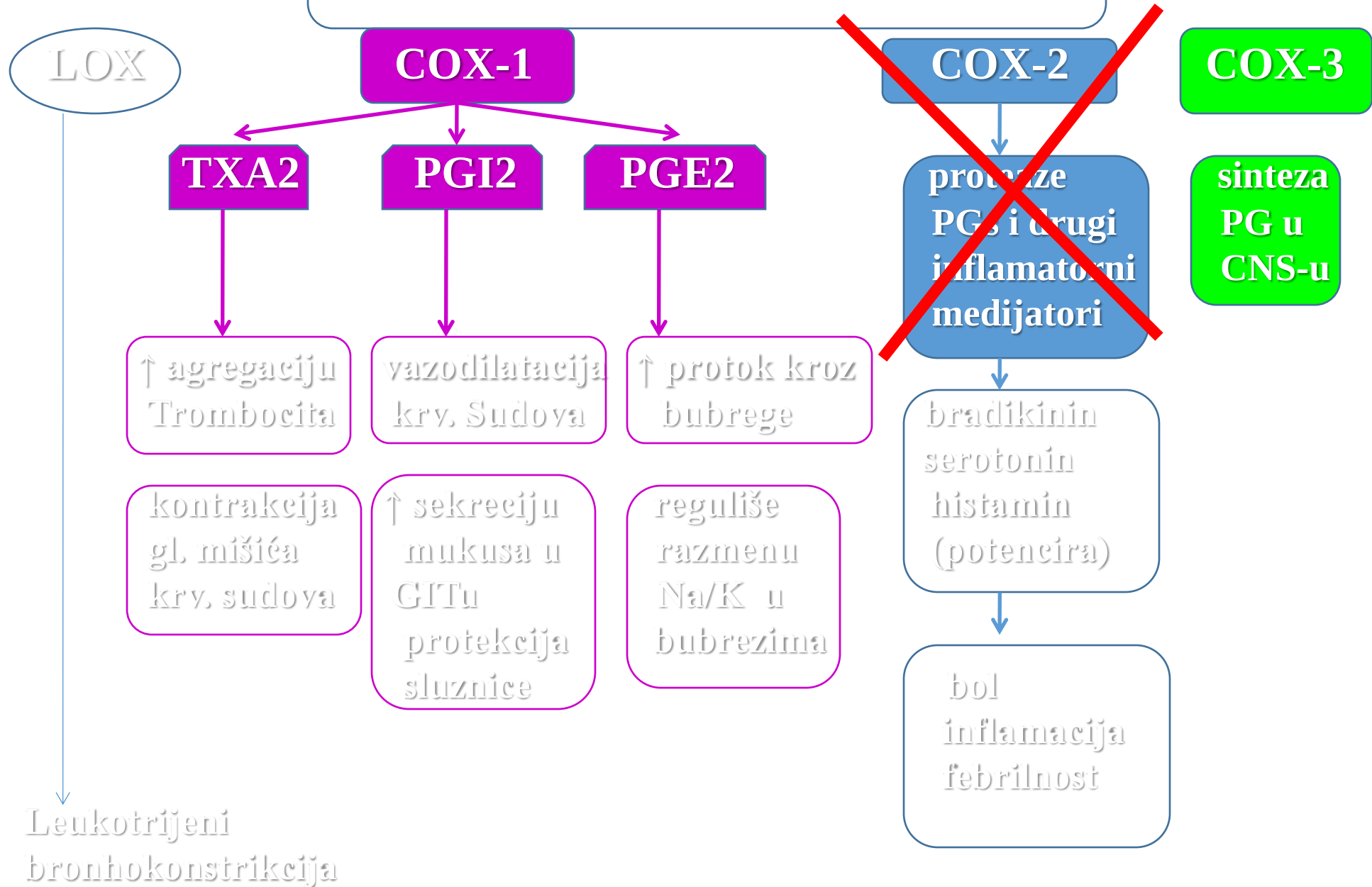
TXB₂



NESELEKTIVNI NSAIL



SELEKTIVNI COX-2 NSAIL



NSAIL

- Slabe organske kiseline.
- ↑ se vezuje za albumine (95-99%).
- Ne prolazi krvno-moždanu barijeru.
- Metabolišu se u jetri - Mali renalni klirens.
- Deluju na periferiji- inhibicija COX-1 i COX-2.
- ANALGETIK
- ANTIPIRETIK
- ANTIINFLAMATORNO

INDIKACIJE- različita bolna stanja

- Muskuloskeletni bol
- Reumatoidni artritis (juvenilni artritis)
- Ankilozirajući spondilitis
- Osteoartritis
- Nereumatoidne artropatije
- Vanzglobni reumatizam
- Nakon trauma
- Glavobolja (migrena)
- Zubobolja
- Dismenoreja
- Postoperativna bolna stanja

NSAIL- DOZIRANJE

- Preporučuje se da terapija počne sa manjom dozom NSAIL, a zatim se doza postepeno povećava sve dok se ne postigne željeni stepen analgezije.
- Povećanje doze može biti ograničeno pojavom dozno-zavisnih neželjenih efekata, kao i dostizanjem maksimalne analgetičke doze.

NSAIL- DOZIRANJE

- Bol počinje da popušta ubrzo posle primene prve doze, ali puni analgetički efekat postiže se posle jedne do dve nedelje.
- Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva NSAIL potrebno je da prođe tri nedelje terapije.

NSAIL- efikasnost i bezbednost

- Između pojedinih NSAIL, nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje značajne individualne varijacije u odgovoru.
- NSAIL se bitno razlikuju u vrsti i incidenci neželjenih dejstava.
- To je u najvećoj meri posledica razlike u selektivnosti ovih lekova prema izoenzimima ciklooksigenaze (COX-1, COX-2).

NSAIL- neželjeni efekti

Gastrointestinalni trakt

Bubrezi

Kardiovaskularni sistem

NSAIL su kontraindikovani :

- Alergijska reakcija.
- Akutni ulkus ili krvarenje.
- Postoperativna terapija bola kod bypass operacije.

Ostala zajednička neželjena dejstva NSAID

- Neselektivni NSAID značajno produžuju vreme krvarenja (za oko 30%), Treba ih obustaviti 2-3 dana pre hirurške intervencije, a aspirin 10 dana ranije.
- NSAID mogu da pogoršaju astmu.
- NSAID svojim antiinflamatornim i antipiretičkim efektom mogu maskirati znake infekcije.

UMESTO ZAKLUČKA

- LEČITI AKUTNI BOL I NE DOZVOLITI DA SE RAZVIJE U HRONIČNI.
- ODABRATI NAJADEKVATNIJI NSAIL U OPTIMALNOJ DOZI I DOVOLJNO DUGO UZ POŠTOVANJE NEŽELJENIH EFEKATA, KONTRAINDIKACIJA ZA PRIMENU LEKA.
- VEĆA JE GREŠKA NE POKUŠATI LEČITI.

VITAMIN D / D HORMON

D-vitamin spada u grupu liposolubilnih vitamina iako je zapravo hormon po mnogim karakteristikama kao što su:

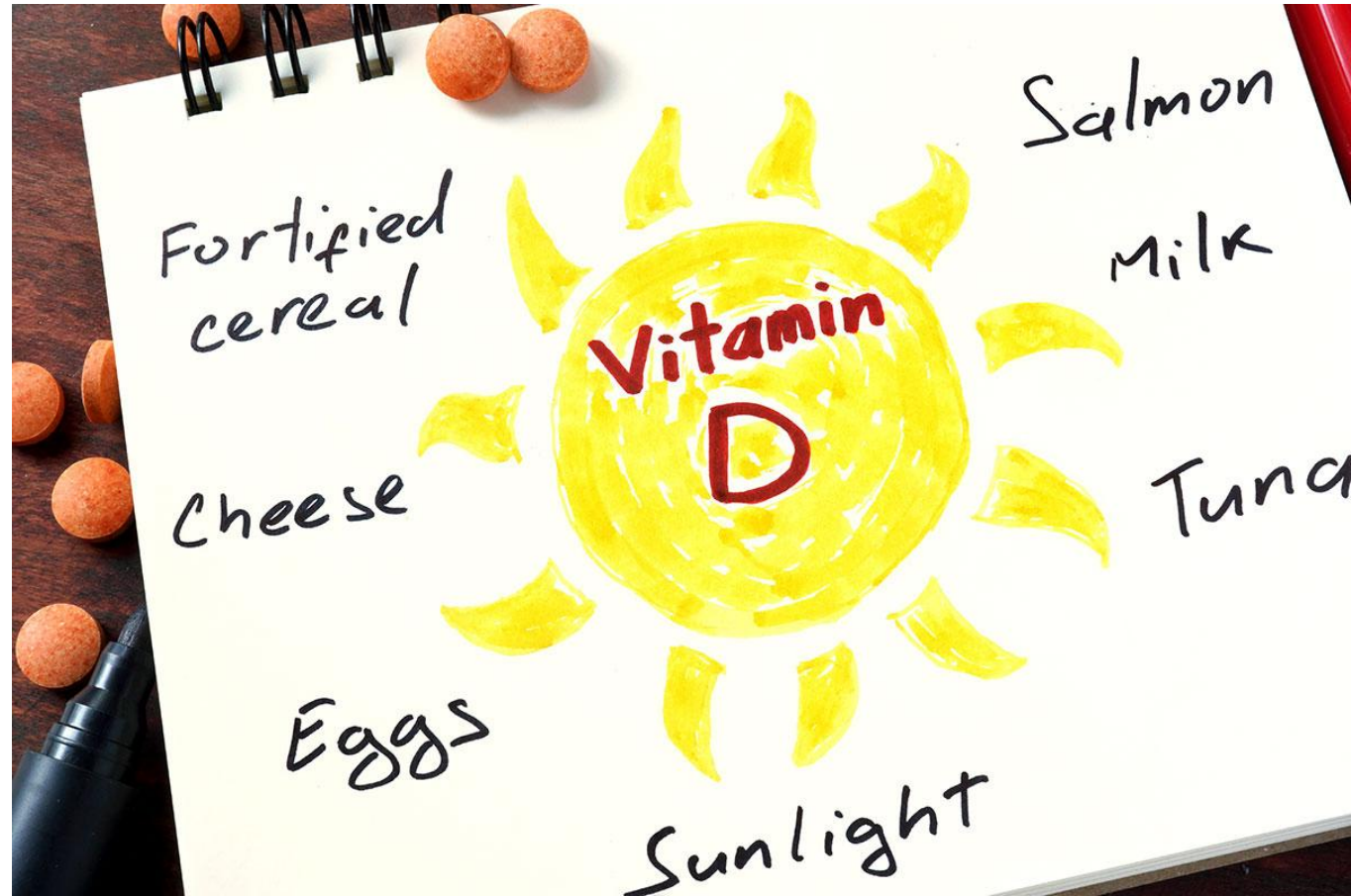
- hemijska struktura
- sinteza u organizmu
- regulacija sinteze
- postojanje receptora

Spada u grupu steroida kao i polni hormoni, mineralokortikoidi i glikokortikoidi.

Metabolizam vit D

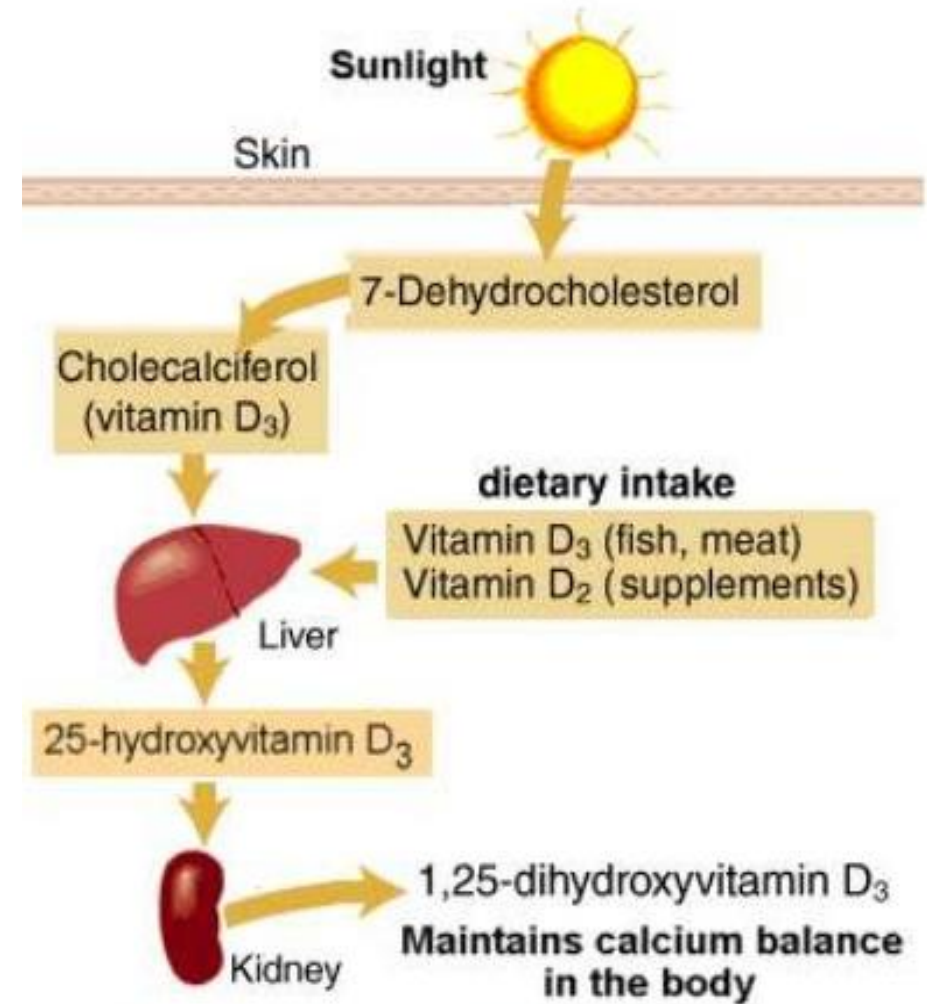
Osobina vitamina D da pored egzogenih poseduje i endogeni izvor čini ga jedinstvenim u grupi vitamina

Kvantitet vitamina D može biti izražen težinskim jedinicama ili IJ, pri čemu je potvrđeno da je 1 IJ vitamina D ekvivalenta $0,025 \mu\text{g}$



Tri osnovna izvora vitamina D

- prehrambeni proizvodi tj. hrana koja sadrži vitamin D
- izlaganje kože sunčevim zracima
- suplementi



Meso masne ribe (npr. losos, tuna, skuša) i ulje riblje jetre su među najboljim izvorima. Male količine su pronađene u jetri goveda, siru i žumancetu. Pečurke sadrže vitamin D2 u različitim količinama.

Samo 20% dnevnih potreba za vitamin D se može obezbediti putem hrane.

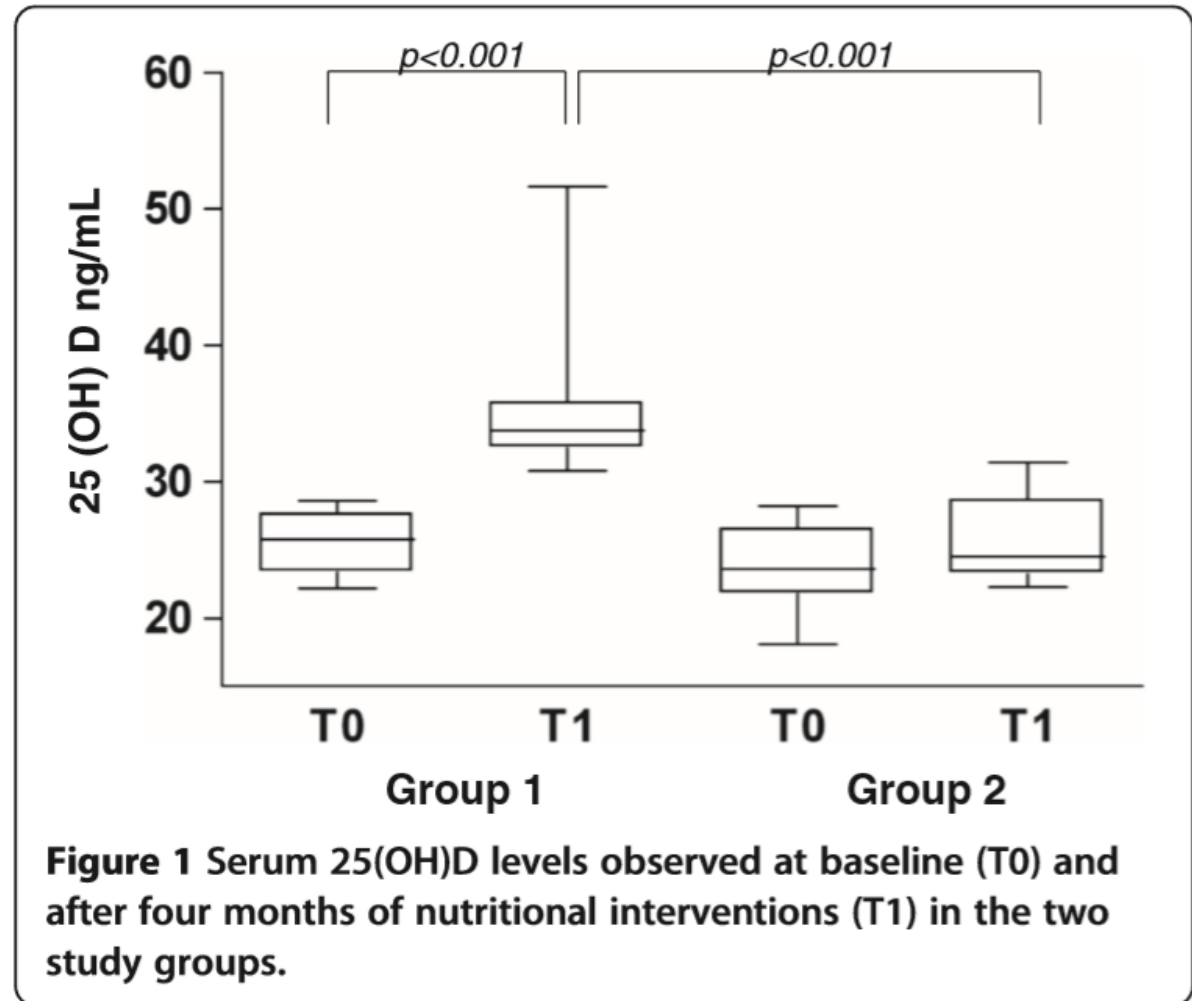


**Veoma malo
namirnica
prirodno sadrži
vitamin D!**

**Vrlo je teško samo ishranom
obezbediti adekvatni unos
vitamina D**

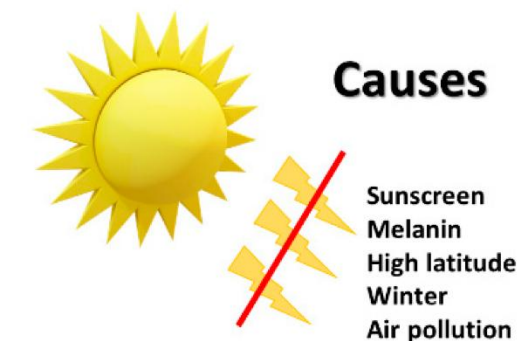
Sunčanje Pro et Contra?

**ORALNA
SUPLEMENTACIJA
JE RACIONALNA
STRATEGIJA!**



Vitamin D deficiency

Causes



Medications & Supplements

- Antiepileptics
- HAART
- Corticosteroids
- Rifampicin
- St John's Wort

- Liver failure
Renal failure
Nephrotic syndrome
Obesity
Intestinal malabsorption
- IBD
 - Cystic fibrosis
 - Celiac disease
 - Bile insufficiency
 - Gastric bypass surgery
 - Cholestyramine
 - Olestra

Associated diseases

Neuropsychiatric disorders

Schizophrenia
Major depressive disorder
Neurodegenerative disorders

Infections

Respiratory infection
COVID-19
Sepsis
Tuberculosis

Hypertension
Cardiovascular disease

T2DM

Allergic diseases

Asthma
Wheezing disorders
Urticaria
Atopic dermatitis

Autoimmune diseases

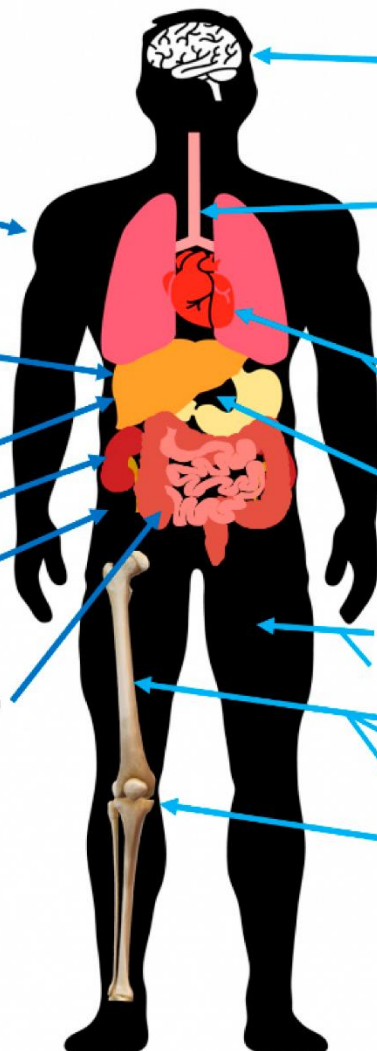
RA
IBD
T1DM
MS
Psoriasis & PsA
Vitiligo

Cancers

Breast
Colon
Prostate
etc.

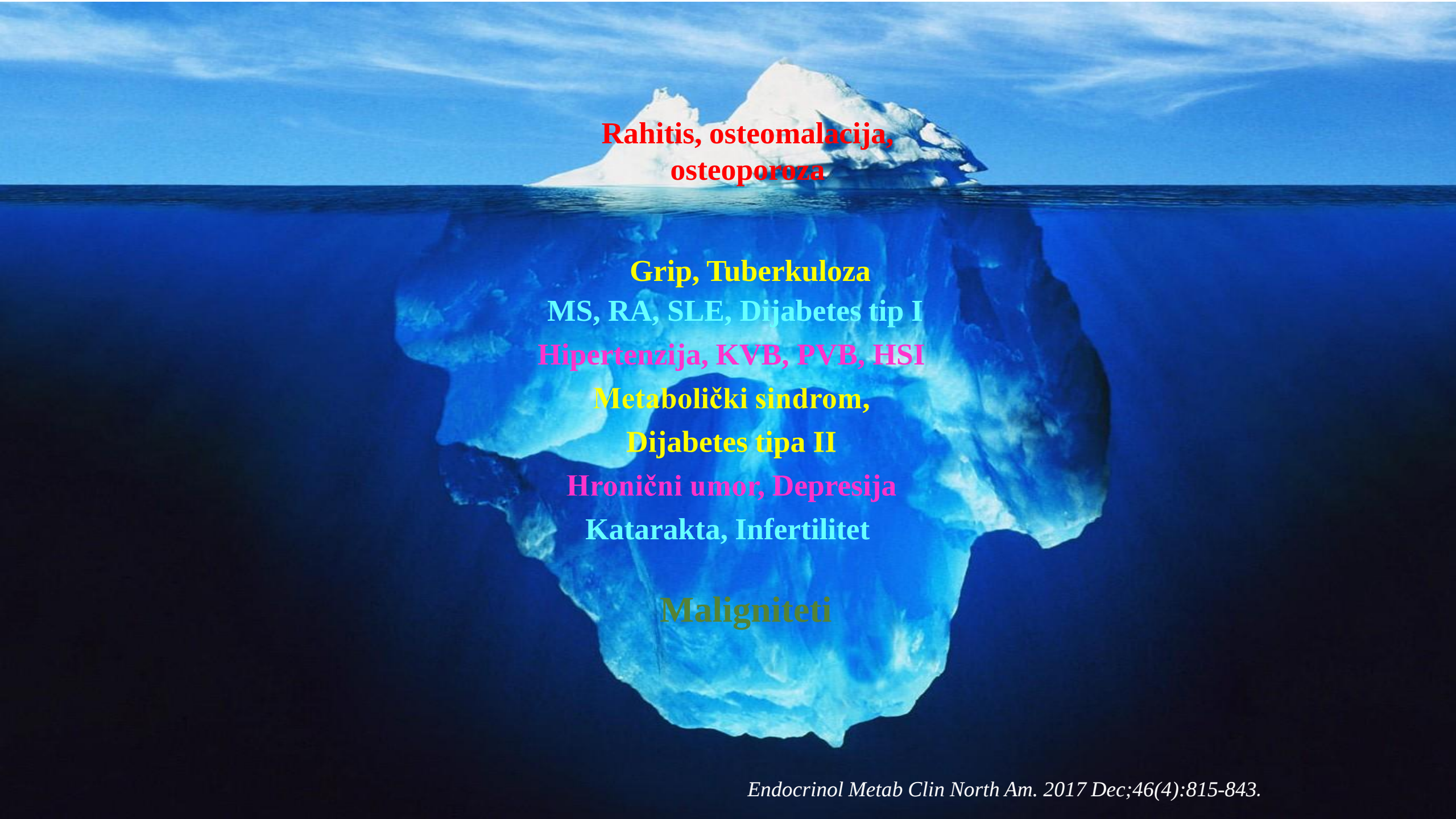
Skin diseases

Epidermolytic ichthyosis
Autosomal recessive congenital ichthyosis



Mogući
sistemski
efekti deficita
vitamina D na
organizam

Nutrients 2020, 12(7),
2097; <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

An iceberg floating in a blue ocean under a blue sky with light clouds. The tip of the iceberg is above the water line, while the much larger base is submerged. Text labels are placed on the iceberg to represent the visibility of different diseases.

**Rahitis, osteomalacija,
osteoporoza**

Grip, Tuberkuloza

MS, RA, SLE, Dijabetes tip I

Hipertenzija, KVB, PVB, HSI

Metabolički sindrom,

Dijabetes tipa II

Hronični umor, Depresija

Katarakta, Infertilitet

Maligniteti

Bolesti uzrokovane ili povezane sa nedostatkom vitamina D

Čvrsti dokazi

Anemija
Artritis (osteo)
Ateroskleroza
Karcinom: bešike, dojke, debelog creva, endometrijuma, žučne kese, Hoćkin i Non Hoćkih limfom, bubrega, jednjaka, jajnika, želuca, vulve
Kardiovaskularne bolesti
Hronična bubrežna insuficijencija
Koronarne bolesti
Karijes
Dijabetes tip 2
Frakture
Fibromijalgija
Inflamatorne bolesti creva
Influenca
Insulinska rezistencija
Meningokne bolesti, meningitis
Multipla skelroza
Osteoporoza
Pneumonija
Sindrom policističnih jajnika
Pre-eklampsija
Rahitis
Sepsa/septikemija
Tuberkuloza
Vaginoza, bakterijska

Umereni dokazi

Anafilaksa
Asthma
Atopijski dermatitis, ekcem
Autizam
Autoimune bolesti
Karcinom: leukemija, pluća, melanom, pankreasa, prostate
Hronične obstruktivne bolesti pluća
Kognitivno oštećenje
Prehlada
Kongestivna srčana insuficijencija
Depresija
Dijabetes tip 1
HIV/AIDS
Hipertenzija
Padžetova bolest
Parkinsonova bolest
Periodontalne bolesti
Bolest perifernih krvnih sudova
Psorijaza, psorijatični artritis
Šizofrenija
Moždani udar
Tonzilitis
Tarnerov sindrom

- Uz pomoć kriterijuma Austina Bredforda Hila potvrđeno je da postoje čvrsti dokazi da je nedostatak vitamina D faktor rizika za 36 bolesti i umereni dokazi za još 27 bolesti. Liste u nastavku su preuzete iz Grant V: Pregled 100 bolesti i njihova povezanost sa insuficijencijom vitamina D.
- <http://www.vitamindcouncil.org/health-conditions>.

SIGNS OF VITAMIN D DEFICIENCY

In adults, vitamin D deficiency **isn't** obvious.
But you **might** have:



Mood Changes



Bone Loss



**Muscle Cramps
(or weakness)**



**Bone & Joint Pain
(especially in your back)**



Fatigue

Mogući
znaci deficita
vitamina D
kod odraslih



Figure 2. Prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency in general population worldwide [7–9].

Prevalenca deficita vitamina D u opštoj populaciji

Nutrients 2017; 9: 651;
doi:10.3390/nu9070651

Practice Guideline

> J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

Epub 2011 Jun 6.

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline

Michael F Holick¹, Neil C Binkley, Heike A Bischoff-Ferrari, Catherine M Gordon, David A Hanley, Robert P Heaney, M Hassan Murad, Connie M Weaver; Endocrine Society

Affiliations + expand

PMID: 21646368 DOI: 10.1210/jc.2011-0385

Više od milijardu ljudi širom sveta ima niske koncentracije D vitamina
Teške posledice za javno zdravstvo

► [Paediatr Child Health](#). 2011 Feb;16(2):e11–e15. doi: [10.1093/pch/16.2.e11](#) 

Show available content in: English | [French](#)

Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers

[Jonathon L Maguire](#)^{1,2,3,4,6,7,✉}, [Catherine S Birken](#)^{3,4,6,7}, [Deborah L O'Connor](#)^{6,8,9}, [Colin Macarthur](#)^{3,4,6}, [Kevin E](#)

[Thorpe](#)^{2,5}, [Muhammad Mamdani](#)^{2,7}, [Patricia C Parkin](#)^{3,4,6,7}, for the TARGet Kids! Collaboration

► [J Pediatr](#). 2012 Nov;161(5):837–42. doi: [10.1016/j.jpeds.2012.05.009](#). Epub 2012 Jun 18.

Do dietary supplements improve micronutrient sufficiency in children and adolescents?

[Regan L Bailey](#)¹, [Victor L Fulgoni 3rd](#), [Debra R Keast](#), [Cindy V Lentino](#), [Johanna T Dwyer](#)

Affiliations + expand

PMID: 22717218 PMCID: [PMC3477257](#) DOI: [10.1016/j.jpeds.2012.05.009](#)

► [Pediatrics](#). 2009 Sep;124(3):e362–70. doi: [10.1542/peds.2009-0051](#). Epub 2009 Aug 3.

Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004

[Juhi Kumar](#)¹, [Paul Muntner](#), [Frederick J Kaskel](#), [Susan M Hailpern](#), [Michal L Melamed](#)

Affiliations + expand

PMID: 19661054 PMCID: [PMC3749840](#) DOI: [10.1542/peds.2009-0051](#)



- 30-80% odojčadi u urbanim sredinama imaju deficit vit D.
- 70% dece i adolescentata ne dobija dovoljno vitamina D.
- Više od 1/3 dece koji uzimaju suplemente i dalje ne dobijaju dovoljno vitamina D.

25-Hydroxyvitamin D reference percentiles and the role of their determinants among European children and adolescents

Maike Wolters ^{1,11}✉, Timm Intemann^{1,11}, Paola Russo², Luis A. Moreno³, Dénes Molnár⁴, Toomas Veidebaum⁵, Michael Tornaritis⁶, Stefaan De Henauw⁷, Gabriele Eiben^{8,9}, Wolfgang Ahrens^{1,10} and Anna Floegel¹

BACKGROUND/OBJECTIVES: To provide age- and sex-specific percentile curves of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) by determinants from 3- <15 year-old European children, and to analyse how modifiable determinants influence 25(OH)D.

SUBJECTS/METHODS: Serum samples were collected from children of eight European countries participating in the multicenter IDEFICS/I.Family cohort studies. Serum 25(OH)D concentrations were analysed in a central lab by a chemiluminescence assay and the values from 2171 children ($N = 3606$ measurements) were used to estimate percentile curves using the generalized additive model for location, scale and shape. The association of 25(OH)D with time spent outdoors was investigated considering sex, age, country, parental education, BMI z score, UV radiation, and dietary vitamin D in regressions models.

RESULTS: The age- and sex-specific 5th and 95th percentiles of 25(OH)D ranged from 16.5 to 73.3 and 20.8 to 79.3 nmol/l in girls and boys, respectively. A total of 63% had deficient (<50 nmol/l), 33% insufficient (50- <75 nmol/l) and 3% sufficient (≥ 75 nmol/l) levels. 25(OH)D increased with increasing UV radiation, time spent outdoors, and vitamin D intake and slightly decreased with increasing BMI z score and age. The odds ratio (OR) for a non-deficient 25(OH)D status (reference category: deficient status) by one additional hour spent outdoors was 1.21, 95% CI [1.12-1.31], i.e., children who spent one more hour per day outdoors than other children had a 21% higher chance of a non-deficient than a deficient status.

CONCLUSION: A majority of children suffer from deficient 25(OH)D. UV radiation, outdoor time, and dietary vitamin D are important determinants of 25(OH)D.

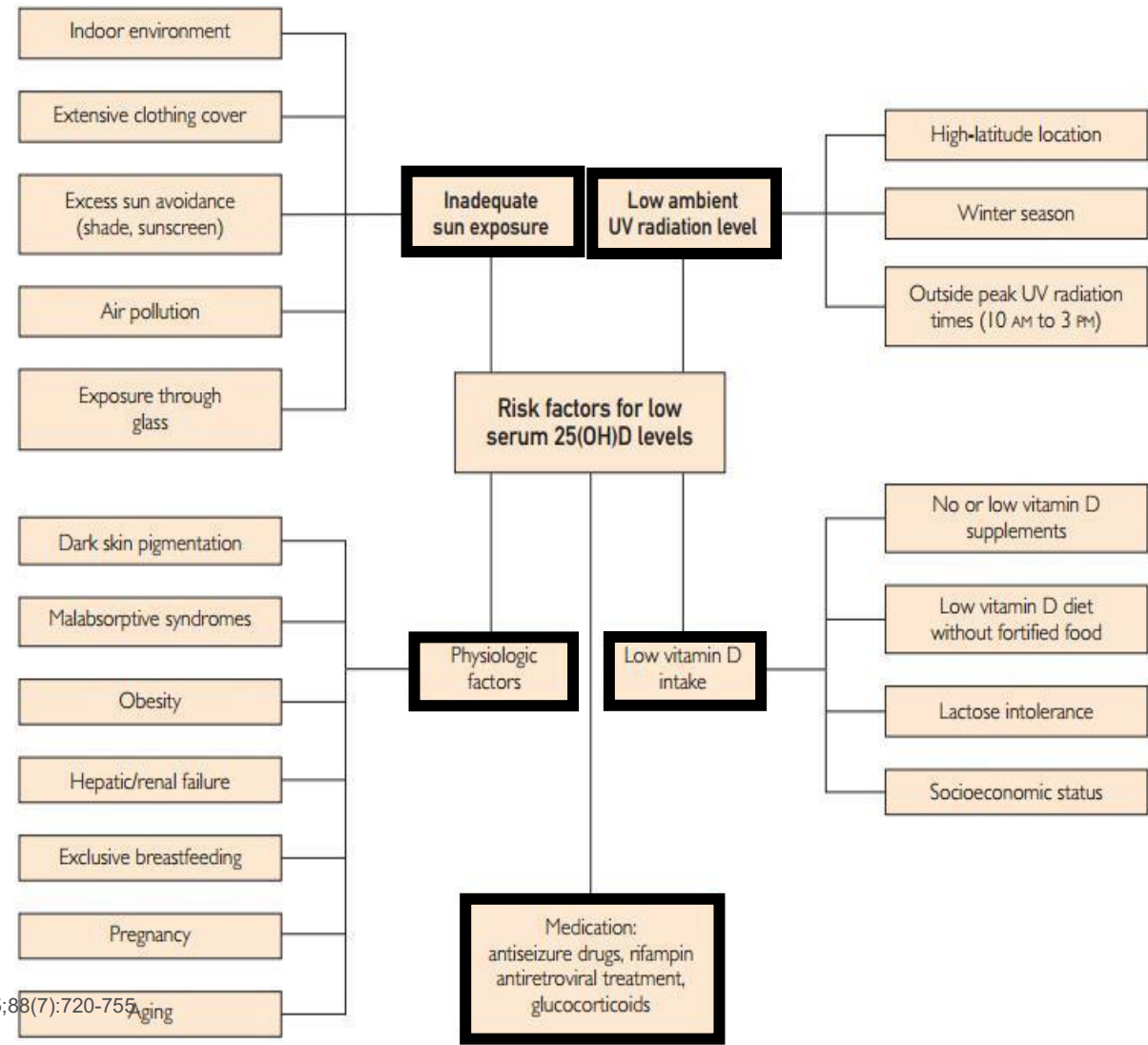
Zaključak:

- ✓ 63% dece 25(OH)D deficijencija
- ✓ 33% dece 25(OH)D insuficijencija
- ✓ 3% dece 25(OH)D suficijencija

Faktori rizika za nizak nivo vitamina D



Hypovitaminosis D (risk factors)



Preporuke su različite za poželjan opseg nivoa vitamina D

Vitamin D Levels (25-hydroxyvitamin D)

< 30 ng/ml < 75 nmol/L	Deficient
30 - 50 ng/ml 75 - 125 nmol/L	Insufficient
50 - 70 ng/ml 125 - 175 nmol/L	Optimal
70 - 100 ng/ml 175 - 250 nmol/L	Cancer and heart disease therapy
> 100 ng/ml > 250 nmol/L	Excess

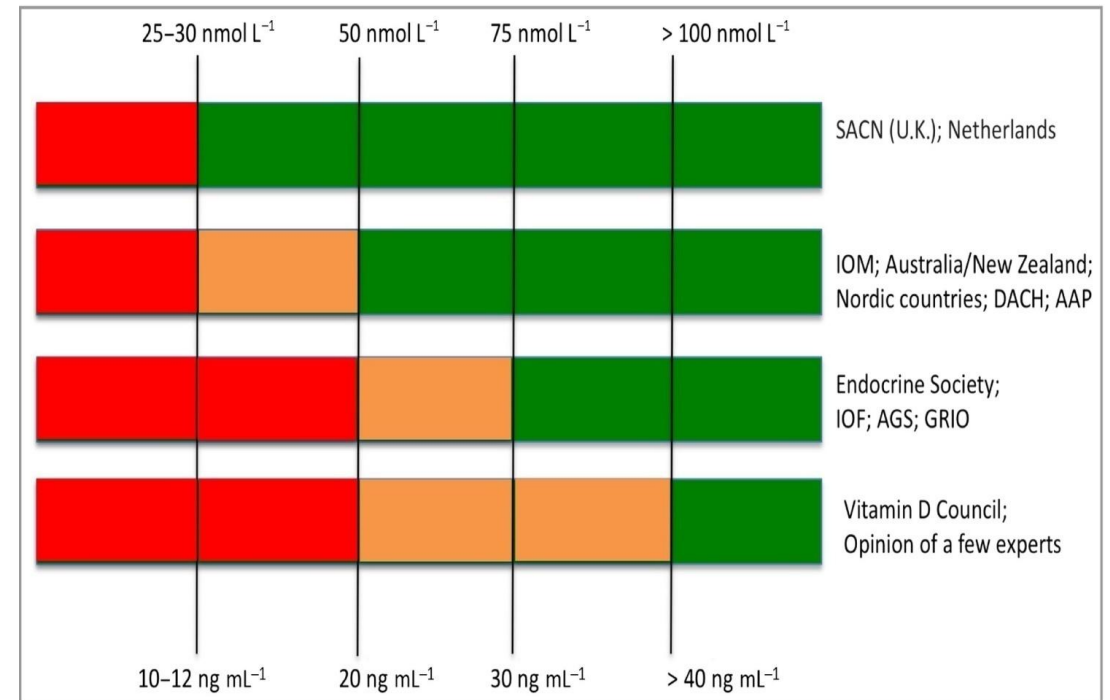


Table 4. Diverse thresholds of serum vitamin D [25(OH)D] for the definition of sufficiency, insufficiency, or deficiency proposed by diverse scientific societies and international agencies.

25(OH)D ng/mL	NAM/NIH	ES	NOS	SACN	AGS *	ESE
<10	deficiency	deficiency	deficiency	deficiency	deficiency	deficiency
10–20	inadequacy risk	deficiency	inadequacy risk	sufficient	deficiency	deficiency
20–30	sufficiency	insufficiency	sufficiency	sufficient	deficiency risk	insufficiency
30–50	sufficiency	desirable concentration	sufficiency	sufficient	minimal acceptable concentration	sufficiency
50–100	possible excess adverse events	desirable concentration			possible onset of toxicity	
100–150	possible excess adverse events				possible onset of toxicity	
>150					toxicity	

NAM: National Academy of Medicine (former Institute of Medicine, IOM), USA; NIH: National Institute of Health, USA; ES: Endocrine Society, USA; NOS: National Osteoporosis Society, UK; SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition, UK; American Geriatrics Society, USA; ESE: European Society of Endocrinology. * Values applicable to old age.

Visoke doze vitamina D su izbor za sprečavanje svih vitamin D zavisnih bolesti, ne samo rahitisa

**Toksične doze:
300,000 IU za 24 sata
ili
40,000 IU/dn. tokom 3 meseca**



Preporuke “Endocrine society” 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.

Preporučeni i maksimalni dobro tolerisani unos vitamina D

Preporučeni unos vitamina D				
Starost	Muškarci	Žene	Trudnoća	Dojenje
0-12 meseci	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1-13 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14-18 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19-50 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51-70 godina	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
>70 godina	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

Maksimalni dobro tolerisani unos vitamina D				
Starost	Muškarci	Žene	Trudnoća	Dojenje
0-6 meseci	25 mcg (1,000 IU)	25 mcg (1,000 IU)		
7-12 meseci	38 mcg (1,500 IU)	38 mcg (1,500 IU)		
1-3 godine	63 mcg (2,500 IU)	63 mcg (2,500 IU)		
4-8 godina	75 mcg (3,000 IU)	75 mcg (3,000 IU)		
9-18 godina	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)
19+ godina	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)	100 mcg (4,000 IU)

UMESTO ZAKLJUČKA

- Visoke doze vitamina D su izbor za sprečavanje svih vitamin D zavisnih bolesti kako kod odraslih tako i kod dece.
- Bez obzira na različite preporuke za željeni nivo vitamina D, oralna suplementacija je racionalni izbor za sve i tokom čitave kalendarske godine.