

# Učinak vitamina D na imunوسي sustav

---

Prlok, Doroteja

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnoški fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:958160>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Doroteja Prlok**

6818/N

**UČINAK VITAMINA D NA IMUNOSNI SUSTAV**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Imunologija za nutricioniste

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Lidija Šver

**Zagreb, 2018.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Zavod za biokemijsko inženjerstvo**  
**Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama**  
**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**  
**Znanstveno polje: Nutricionizam**

### UČINAK VITAMINA D NA IMUNOSNI SUSTAV

*Doroteja Prlok, 0058203812*

**Sažetak:** Osim važne uloge vitamina D u održavanju homeostaze kalcija i fosfora te zdravlja koštano-mišićnog sustava, sve se više ističe njegovo imunomodulacijsko djelovanje na stanice imunskog sustava. Potencijalna uloga vitamina D u imunskom sustavu opisana je otkrićem vitamin D receptora (VDR-a) u monocitima, dendritičkim stanicama te u aktiviranim limfocitima T i B. Istovremeno s porastom saznanja o imunomodulacijskim učincima vitamina D raste zabrinutost zbog sve veće prevalencije nedostatka vitamina D. Brojne epidemiološke studije ukazuju na povezanost nedostatka vitamina D i veće incidencije autoimunih bolesti kao što su dijabetes, multipla skleroza, upalne bolesti crijeva, sistemski eritemski lupus i reumatoidni artritis. Razmatra se mogućnost primjene vitamina D u liječenju ovih bolesti.

**Ključne riječi:** autoimune bolesti, imunomodulacijsko djelovanje, vitamin D

**Rad sadrži:** 22 stranice, 3 slike, 0 tablica, 27 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** *Izv. prof. dr.sc. Lidija Šver*

**Datum obrane:** 10. rujna 2018.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Nutrition**

**Department of Department of Biochemical Engineering**  
**Laboratory for Biology and Microbial Genetics**  
**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

### EFFECTS OF THE VITAMIN D ON THE IMMUNE SYSTEM

*Doroteja Prlok, 0058203812*

**Abstract:** Except of the role of vitamin D in maintaining calcium and phosphorous homeostasis and the health of the musculoskeletal system, it is believed that its active form has immunomodulatory effects on cells of the immune system. The potential role of vitamin D in the immune system is described by the discovery of vitamin D receptor (VDR) in monocytes, dendritic cells and activated T and B lymphocytes. At the same time, with the rise in the knowledge about the immunomodulatory effects of vitamin D, there is growing concern about the increasing prevalence of vitamin D deficiency. Numerous epidemiological studies supports a connection between vitamin D deficiency and higher incidence of autoimmune disease such as diabetes, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. The possibility of using vitamin D in the treatment of this disease is considered.

**Keywords:** autoimmune disease, immunomodulatory effects, vitamin D

**Thesis contains:** 22 pages, 3 figures, 0 tables, 27 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD. *Lidija Šver*, Associate Professor

**Defence date:** September 10<sup>th</sup> 2018



# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. METABOLIZAM VITAMINA D .....	2
2.1.1. ULOGA VITAMINA D U UROĐENOJ IMUNOSTI .....	3
2.1.2. ULOGA VITAMINA D U STEČENOJ IMUNOSTI .....	6
2.2. VITAMIN D I AUTOIMUNE BOLESTI .....	7
2.2.1. MULTIPLA SKLEROZA.....	7
2.2.1.1. IMUNOMODULACIJSKO DJELOVANJE VITAMINA D .....	9
2.2.1.2. PRIMJENA VITAMINA D U LIJEČENJU MS-a .....	9
2.2.2. UPALNE BOLESTI CRIJEVA .....	10
2.2.2.1. UČINAK SUPLEMENTACIJE NA KLINIČKI ISHOD BOLESTI .....	11
2.2.3. REUMATOIDNI ARTRITIS .....	12
2.2.3.1. UČINAK SUPLEMENTACIJE NA KLINIČKI ISHOD BOLESTI .....	13
2.2.4. DIJABETES .....	14
2.2.4.1. DIJABETES TIP 1 .....	14
2.2.4.2. DIJABETES TIP 2 .....	15
2.2.5. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS.....	16
2.2.5.1. IMUNOMODULACIJSKO DJELOVANJE VITAMINA D .....	18
2.2.5.2. PRIMJENA VITAMINA D U LIJEČENJU SLE-a .....	18
3. ZAKLJUČAK .....	19
4. LITERATURA.....	20

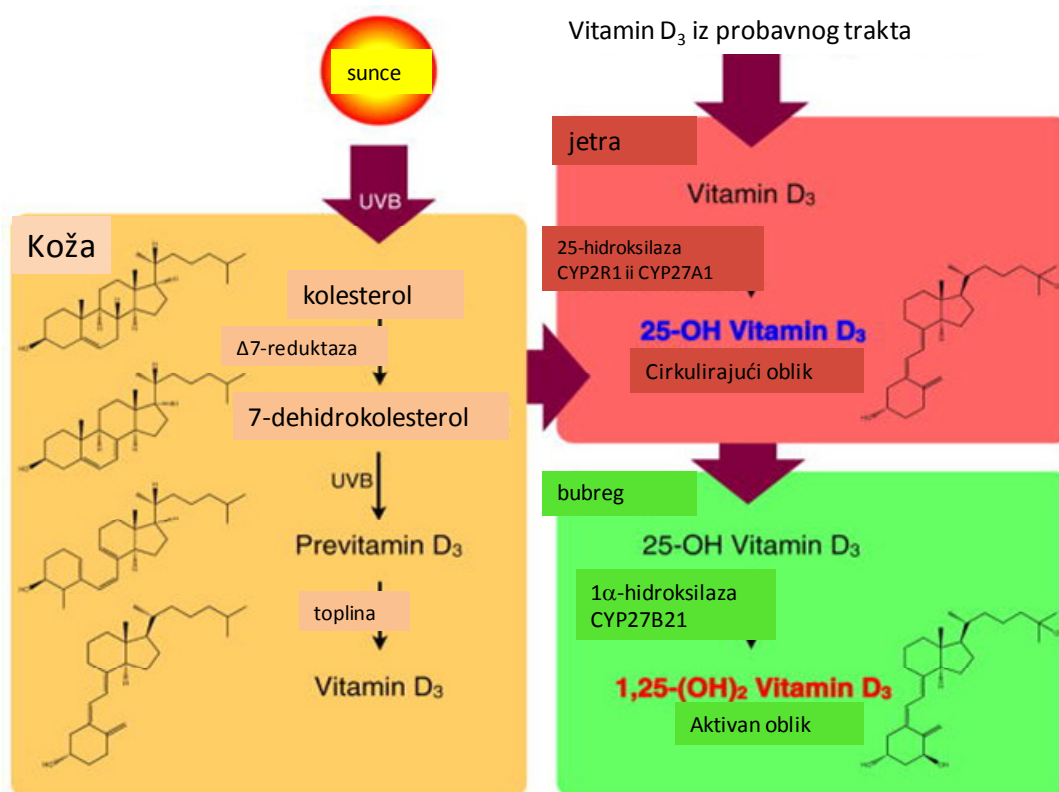
# 1.UVOD

Tijekom proteklih desetljeća naše je znanje o metabolizmu vitamina D evaluiralo, a među važnim otkrićima treba napomenuti receptor vitamina D (engl. *vitamin D receptor*, VDR) i enzime koji aktiviraju vitamin D, koji se nalaze u različitim vrstama stanica, a ne samo onima koje su uključene u homeostazu minerala i metabolizam kosti. Time je dokazana raznovrsnija uloga vitamina D nego što se ranije smatralo. Aktivacijom svih VDR-ova u različitim vrstama stanica ostvaruju se neklasični učinci vitamina D koji uključuju modulaciju rasta i diferencijaciju tkiva putem kojih vitamin D utječe na funkcije različitih vrsta stanica. U prvi plan dolazi potencijalno imunomodulacijsko djelovanje vitamina D na stanice imunskog sustava. Modulacija urođene imunosti očituje se djelovanjem vitamina D na monocite i makrofage koji čine prvu liniju obrane od invazije mikroorganizama. Imunomodulacijska uloga vitamina D u stečenoj imunosti očituje se njegovim inhibicijskim djelovanjem na dendritičke stanice, limfocite T i B. Neaktivirani limfociti T i B nemaju VDR, ali do njegove ekspresije dolazi prilikom njihove aktivacije. Pod utjecajem aktivnog oblika vitamina D dendritičke stanice potiču diferencijaciju T<sub>reg</sub> limfocita, koji su bitni za toleranciju vlastitih antigena. Istovremeno s porastom saznanja o imunomodulacijskim učincima vitamina D i njihovoj važnosti za zdravlje, zabrinjavajuća je sve veća prevalencija nedostatka vitamina D. Hipovitaminoza D se povezuje s povećanim rizikom poremećaja imunskog sustava kao što su autoimune bolesti. Zbog sposobnosti da inhibira stečeni i inducira urođeni imunski odgovor, vitamin D ima korisnu ulogu u prevenciji i tretmanu autoimunih bolesti. Cilj ovog rada bio je opisati imunomodulacijsko djelovanje vitamina D na urođenu i specifičnu imunost tj. na autoimune bolesti kao što su multipla skleroza, upalne bolesti crijeva, dijabetes, reumatoidni artritis i sistemski eritemski lupus. S obzirom na to da brojna epidemiološka istraživanja ukazuju na povezanost nedostatka vitamina D i razvoja autoimunih bolesti, cilj je bio razmotriti mogućnost suplementacije vitaminom D kao terapijsku strategiju.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. METABOLIZAM VITAMINA D

Vitamin D spada u skupinu vitamina topivih u mastima, a njegov najpoznatiji učinak u tijelu vezan je uz metabolizam minerala i održavanje zdravlja koštano-mišićnog sustava. Vitamin D pospješuje intestinalnu apsorpciju kalcija i fosfata, stimulira diferencijaciju osteoklasta, potiče resorpciju kalcija iz kosti i potiče mineralizaciju koštanog matriksa. Posljednjih desetak godina snažno se promijenila perspektiva o utjecaju vitamina D na ljudsko zdravlje pronalaskom receptora za vitamin D (engl. *vitamin D receptor*, VDR) na stanicama izvan koštano-mišićnog sustava i to na crijevnim, pankreasnim, gonadnim stanicama te na stanicama imunskog sustava (Prietl i sur., 2013). Postoje dva oblika vitamina D: D<sub>2</sub> ili ergokalciferol i D<sub>3</sub> ili kolekalciferol. Također, dva su osnovna izvora vitamina D. Vitamin D može biti unesen u organizam hranom: biljke su izvor vitamina D<sub>2</sub>, a masne ribe izvor vitamina D<sub>3</sub>. Iz hrane se vitamin D apsorbira putem hilomikrona u limfu, a potom ulazi u cirkulaciju gdje se veže na vitamin D vežući protein (engl. *vitamin D binding protein*, DBP). No glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D<sub>3</sub> u koži koja opskrbljuje tijelo s 80-90% potrebne količine vitamina D (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011).



Slika 1. Metabolizam vitamina D. Preuzeto i prilagođeno prema Yang i sur., 2013.



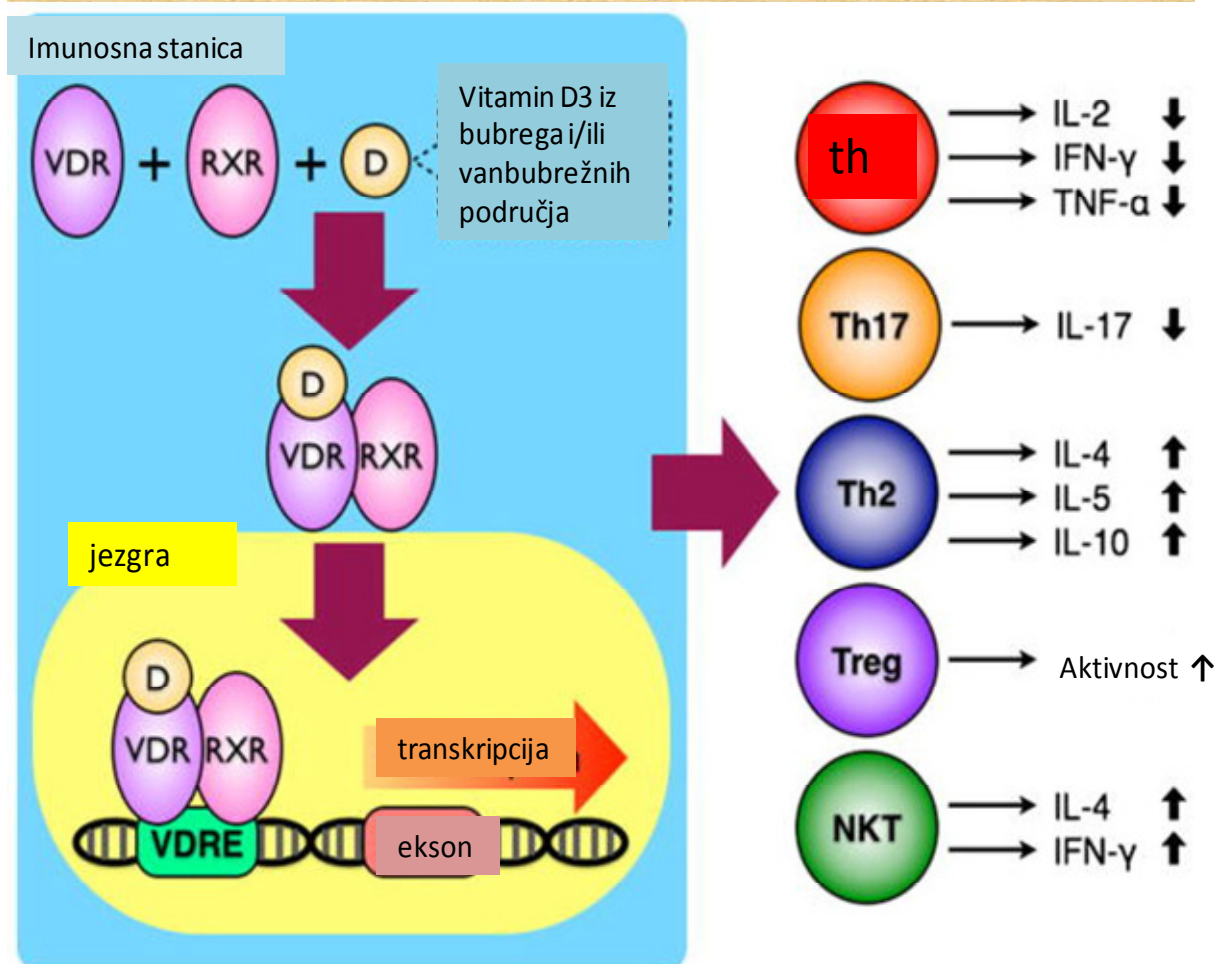
U ljudskoj koži kolekalciferol se sintetizira iz 7-dehidrokolesterola pod utjecajem UV-B zraka (Slika 1). Kolekalciferol je biološki neaktivan i veže se na DBP ili na albumin (Prietl i sur., 2013). Zatim ulazi u cirkulaciju te se transportira do jetre gdje prolazi prvu hidrosilaciju vezano uz citokrom P450 na atomu C-25 pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze u 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D. Upravo se njegova koncentracija određuje kada želimo saznati status vitamina D u organizmu (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011). Daljnja se pretvorba odvija u bubregu pod utjecajem enzima  $1\alpha$ -hidroksilaze (CYP27B1) gdje se 25(OH)D pretvara u 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol,  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , aktivni oblik vitamina D odgovoran za većinu njegovih bioloških učinaka) (Prietl i sur., 2013; Yang i sur., 2013). Cirkulacijske razine kalcitriola uglavnom su određene aktivnošću bubrežne CYP27B1. Međutim, druge vrste stanica uključujući i imunosne stanice, također eksprimiraju CYP27B1 te su sposobne pretvoriti inaktivni cirkulirajući oblik 25(OH)D u aktivni hormon na autokrini ili parakrini način (Prietl i sur., 2013).

### **2.1.1. ULOGA VITAMINA D U UROĐENOJ IMUNOSTI**

Monociti i makrofagi kao ključne stanice urođenog imunosnog odgovora imaju veliku sposobnost da prepoznaju molekularne obrasce patogenih organizama (engl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) pomoću receptora čija građa sliči Toll proteinu (engl. *toll like receptor*, TLR) i na taj način pružaju prvu liniju u obrani od infekcija. Aktivni oblik vitamina D prepoznat je kao važan posrednik urođenog imunosnog odgovora pojačavajući antimikrobna svojstva monocita i makrofaga (Baeke i sur., 2010).

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 urođenoj imunosti. Stanice imunosnog sustava, posebice aktivirani makrofagi imaju sposobnost ekstrarenalne i autonomne produkcije  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -a. Aktivacija makrofaga preko TLR-liganda (engl. *Toll like receptor ligand*) kao što su lipopolisaharidi mikroorganizama ili interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dovodi do indukcije mitohondrijske  $1\alpha$ -hidroksilaze i produkcije  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -a koja nije regulirana preko paratireoidnog hormona ili parathormona (PTH) već ovisi o samoj dostupnosti tj. koncentraciji 25(OH)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 retinoidnim X-receptorom (RXR) dovodeći do ekspresije ciljnog gena, transkripcije i *de novo* sinteze proteina (Slika 2; Yang i sur., 2013). U ovom slučaju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dovodi do indukcije sinteze katelicidina, antimikrobnog peptida, koji oštećuje integritet stanične stijenke bakterija i drugih patogena uzrokujući smrt bakterija, tj. djeluje baktericidno unutar fagosoma bakterija. Katelicidin kao

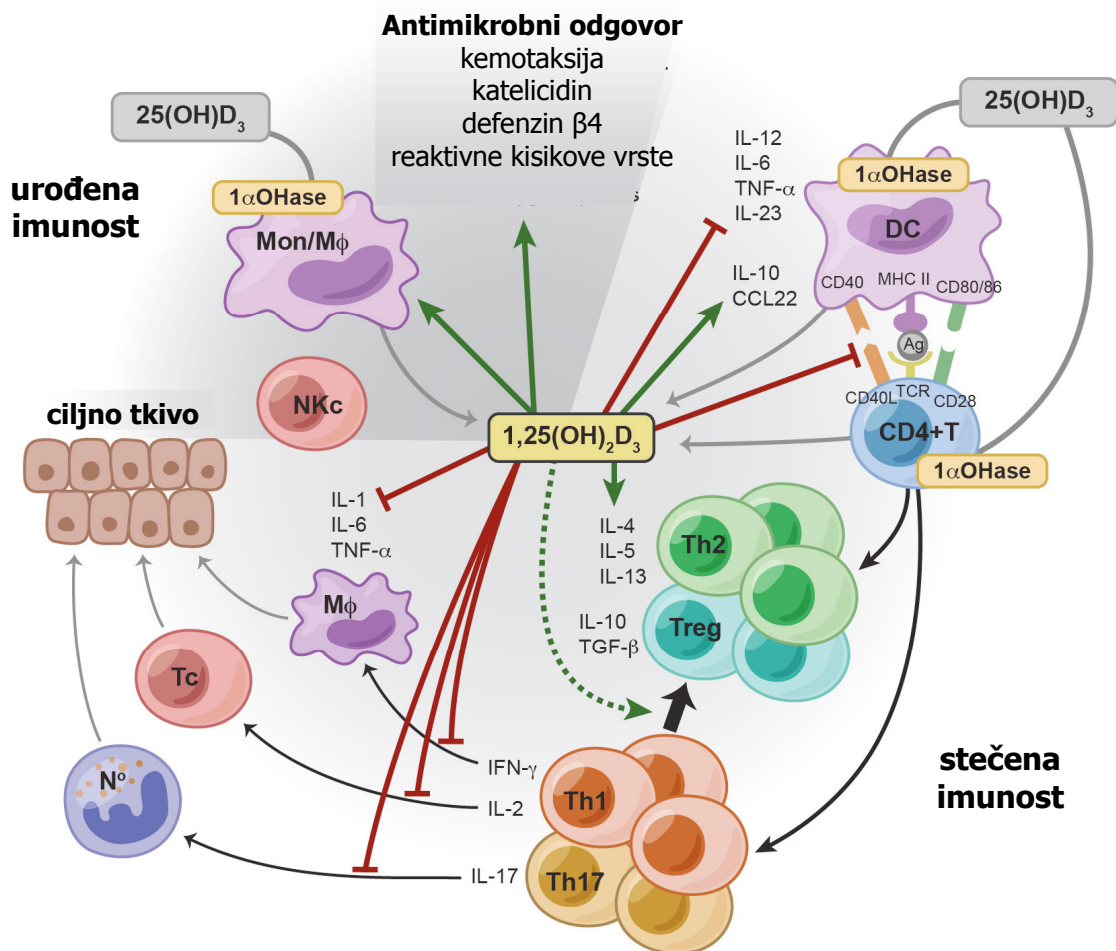
antimikrobni peptid sintetizira se u leukocitima i epitelnim stanicama, odnosno ima ga u različitim tkivima trajno izloženim infekciji (koža, sluznice, gastrointestinalni, urinarni trakt). Ta tkiva posjeduju gen za katelicidin čiju aktivnost potiče 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011).



Slika 2. Imunomodulacijsko djelovanje vitamina D. Nakon vezanja na VDR, biološki aktivni vitamin D<sub>3</sub> može inducirati promjenu konformacije VDR-a i povećati njegov afinitet prema RXR. VDR-RXR heterodimer postaje transkripcijski faktor, stupa u interakciju s VDR-om u promotorskim regijama različitih gena i dovodi do funkcionalnih promjena u različitim vrstama imunskih stanica uključujući T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17, T<sub>H</sub>2, T<sub>reg</sub> i NKT stanice. RXR, retinoidni X-receptor; VDR, vitamin D receptor; VDRE, vitamin D-responsive element. Preuzeto i prilagođeno prema Yang i sur., 2013.

Promotor gena humanog antimikrobnog peptida katelicidina sadrži funkcionalne vitamin D receptore. Pokazano je da tretman humanih keratinocita, monocita i neutrofila vitaminom D

inducira transkripciju ovog peptida koji pojačava antimikrobnu aktivnost (Radović i sur., 2012). Trenutna istraživanja ukazuju da kalцитriol pojačava antimikrobno djelovanje monocita i makrofaga koji se bore protiv patogena kao što je *Mycobacterium tuberculosis* (Slika 3). Uz povećanje kemotaksije i fagocitnih sposobnosti stanica urođene imunosti, kompleks kalцитriola, VDR-a i retinoidnog X receptora izravno aktivira transkripciju antimikrobnih peptida kao što je defenzin  $\beta 2$  (DEFB) i katelicidin (Prietl i sur., 2013).



Slika 3. Imunomodulacijsko djelovanje vitamina D na urođenu i stečenu imunost. DC, dendritičke stanice, Mon/M $\phi$ , monocit/makrofag; N, neutrofil; NKc, prirodno ubilačka stanica; Tc, citotoksični limfocit T; Th, pomoćnički limfocit T; Treg, regulacijski limfocit T; IL, interleukin; TNF- $\alpha$ , čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ , transformirajući čimbenik rasta  $\beta$ . Preuzeto i prilagođeno prema Mathieu, 2011.

## 2.1.2. ULOGA VITAMINA D U STEČENOJ IMUNOSTI

Osim izravne borbe protiv mikroba, monociti i druge predočne stanice, posebno dendritičke stanice važni su ciljevi imunomodulacijskog djelovanja vitamina D (Slika 3). Predočne stanice odgovorne su za inicijaciju stečenog imunskog odgovora jer prezentiraju antigene limfocitima T i B te ih mogu modulirati pomoću citokina i ekspresijom kostimulacijskih molekula. Različita istraživanja su pokazala da kalcitriol i njegovi analozi mogu mijenjati funkciju i morfologiju dendritičkih stanica kako bi potaknuli njihovo nezrelo stanje (Prieti i sur., 2013). Vitamin D inhibira diferencijaciju i sazrijevanje dendritičkih stanica iako same ove stanice eksprimiraju CYP27A1 i sposobne su stvoriti 25(OH)D (Radović i sur., 2012). Nezrele dendritičke stanice su karakterizirane smanjenim razinama MHC molekula skupine II i smanjenom ekspresijom kostimulirajućih molekula CD40, CD80 i CD86 čime se smanjuje sposobnost stanica da prezentiraju antigen. Ovo doprinosi smanjenju oslobađanja IL-12, a povećanju oslobađanja tolerogenog IL-10. Kalcitriol inhibira izlučivanje IL-2 i IL-17, citokina limfocita T te istovremeno inhibira ekspresiju TLR2 i TLR4 na monocitima. Kombinacija svih ovih učinaka dovodi do indukcije regulacijskih limfocita T koji su ključni za kontrolu imunskog odgovora i razvoj autoreaktivnosti (Prieti i sur., 2013).

Imunomodulacijsko djelovanje vitamina D na stečeni imunski sustav rezultat je njegovog izravnog djelovanja na proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu limfocita T (posebno T-pomoćničkih) i limfocita B. Vitamin D suprimira proliferaciju i citokinski odgovor  $T_H1$  i  $T_H17$  limfocita, a inducira nastanak  $T_{reg}$  limfocita. Generalno gledajući, vitamin D ispoljava inhibicijsko djelovanje na stečeni imunski sustav. Supresijom produkcije IL-12, važnog za razvoj  $T_H$ -limfocita, inhibira razvoj  $T_H1$  limfocita, pa time i produkciju IFN- $\gamma$  i IL-2, dok smanjenjem sekrecije IL-23 i IL-6 inhibira razvoj i funkciju  $T_H17$  limfocita i sekreciju  $T_H17$  citokina IL-17 i IL-21 (Radović i sur., 2012). Među različitim skupinama T limfocita, glavno mjesto djelovanja vitamina D su pomoćnički (engl. *helper*) T limfociti. Antigenom posredovana aktivacija naivnog pomoćničkog limfocita T rezultira stvaranjem aktiviranog  $T_H0$  limfocita koji sintetizira širok spektar citokina uključujući IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ . Prema citokinima koje luče  $T_H0$ , limfociti se dijele u 2 grupe  $T_H1$  koji luči IL-2 i IFN- $\gamma$  i  $T_H2$  koji luči IL-3, IL-4, IL-5 i IL-10. Ključ djelovanja 1,25(OH) $_2$ D je inhibicija ekspresije  $T_H1$  citokina uz povećanje ekspresije  $T_H2$  citokina djelujući izravno na limfocite T ili posredno na predočne stanice. Dendritičke stanice kao predočne stanice imaju VDR i reagiraju na 1,25(OH) $_2$ D (Adams i Hewison, 2008). Na razini dendritičkih stanica 1,25(OH) $_2$ D inhibira površinsku ekspresiju MHC molekula skupine II i kostimulirajućih molekula uz proizvodnju citokina IL-12 i IL-23 čime se posredno mijenja polarizacija limfocita T od  $T_H1$  i  $T_H17$  fenotipa prema  $T_H2$

fenotipu. Osim toga,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  izravno utječe na reakcije limfocita T, inhibirajući proizvodnju  $T_H1$  citokina (IL-2 i IFN- $\gamma$ ),  $T_H17$  citokina (IL-17, IL-21) i stimuliraju proizvodnju  $T_H2$  citokina (IL-4) (Baeke i sur., 2010). Sposobnost vitamina D da inducira nastanak  $T_{reg}$  limfocita, nekad poznatih kao supresijski limfociti T jer održavaju toleranciju na vlastite stanice i ključni su u borbi protiv autoimunih bolesti, smatra se važnom ulogom vitamina D u zaštiti protiv autoimunih bolesti (Adams i Hewison, 2008). Konačno,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  blokira proliferaciju B limfocita, njihovu diferencijaciju u plazma stanice i sekreciju imunoglobulina (IgG i IgM) (Baeke i sur., 2010).

## **2.2. VITAMIN D I AUTOIMUNE BOLESTI**

Autoimune bolesti su posljedica gubitka imunotolerancije organizma na vlastite antigene što dovodi do uništavanja tjelesnih tkiva autoreaktivnim imunskim stanicama. Kombinacija genetske predispozicije, epidemioloških i okolišnih čimbenika pridonosi razvoju autoimunih bolesti. Jedan od važnih čimbenika je i dostupnost dovoljne razine vitamina D budući da brojne epidemiološke studije ukazuju na povezanost nedostatka vitamina D i veće incidencije autoimunih bolesti kao što su dijabetes (engl. *Insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM), multipla skleroza (engl. *Multiple sclerosis*, MS), upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD), sistemski eritemski lupus (engl. *Systemic lupus erythematosus*, SLE) i reumatoidni artritis (engl. *Rheumatoid arthritis*, RA) (Prietl i sur., 2013).

### **2.2.1. MULTIPLA SKLEROZA**

Multipla skleroza je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava karakterizirana neadekvatnim prepoznavanjem auto-epitopa u mijeliniziranim živčanim vlaknima od strane imunskih stanica koje stvaraju upalni odgovor posredovan limfocitima i makrofagima što rezultira lokaliziranim područjima upale i demijelinacije. Nedostatak vitamina D povezan je s povećanim rizikom razvoja MS-a (Prietl i sur., 2013). Suplementacija vitaminom D prevenira eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis, životinjski model MS-a koji dugi niz godina pomaže u razumijevanju patogeneze same bolesti, ali i pridonosi istraživanjima novih terapijskih mogućnosti (Pierrot-Deseilligny i Souberbielle, 2013). Neke studije pokazuju povezanost nedostatka vitamina D i njegove uloge ne samo u smanjenju relapsa već i u prevenciji razvoja MS-a (Marques i sur., 2010). Opsežna epidemiološka istraživanja ukazuju na povezanost niskih razina vitamina D i početka razvoja MS-a. Postoji veza između nedostatka vitamina D tijekom prvih godina života i povećanog rizika razvoja MS-a kasnije. Nedavno istraživanje provedeno u Finskoj potvrdilo je vezu između nedostatka vitamina D u

majke tijekom rane trudnoće (vitamin D u serumu  $<30$  nmol/L) i 90% većeg rizika za razvoj MS-a u potomaka tijekom života (Munger i sur., 2016). Nadalje, zabilježeno je da veće razine vitamina D u serumu u novorođenčadi smanjuju rizik razvoja MS-a kasnije, dok su niske neonatalne razine povezane s povećanim rizikom od MS-a. Međutim, veće razine vitamina D *in utero* i veće neonatalne razine ne moraju nužno odražavati zaštitni učinak, ali mogu utjecati na razine vitamina D u serumu kasnije u životu. Istraživanja pokazuju da je suplementacija vitaminom D od 4000 IU/dan sigurna za trudnice. Međutim, vitamin D sintetiziran u koži zadržava se u krvi dvostruko duže od oralno unesenog vitamina D. Općenito, smatra se da je u odrasloj dobi količina sintetiziranog vitamina D ekvivalentna uzimanju oralne doze između 10000 i 25000 IU. Također, visoke razine vitamina D u serumu među mladim odraslim osobama povezane su s manjim rizikom razvoja bolesti kasnije u životu. U skupini američkih vojnika, oni vojnici koji su imali razinu vitamina D u serumu  $>100$  nmol/L imali su 62% manji rizik od razvoja MS-a. Niske razine vitamina D u serumu u oboljelih od MS-a ne moraju nužno biti rezultat nedovoljnog prehranbenog unosa ili neadekvatne izloženosti suncu već mogu biti određene genetskim čimbenicima. Studije o povezanosti genoma su identificirale abnormalnosti gena uključenih u metabolizam vitamina D, točnije gena koji kodira za sintezu enzima CYP27B1 koji izvršava pretvorbu vitamina D u aktivni oblik i gena koji kodira za sintezu CYP24A1, enzima koji pretvara aktivni oblik vitamina D u inaktivan metabolit, kalcitrionsku kiselinu. Upravo se ove genetske abnormalnosti povezuju s povećanim rizikom razvoja MS-a. S ciljem povezivanja genetski inducirane hipovitaminoze vitamina D i rizika razvoja MS-a provedena su dodatna istraživanja koja su identificirala pojedinačne nukleotidne polimorfizme (SNPs) koji su povezani s niskim razinama vitamina D u serumu (Mokry i sur., 2015). Utvrđena su četiri nukleotidna polimorfizma (rs10741657, rs12785878, rs2282679, rs6013897) koji su povezani s nižim razinama vitamina D u serumu i povećanom osjetljivošću na MS. Ovi rezultati dokazuju da nedostatak vitamina D doprinosi povećanom riziku razvoja MS-a kao okolišni, ali i genetski faktor. Niska razina vitamina D u serumu više se puta povezivala s povećanom stopom recidiva i napredovanja MS-a, dok je adekvatan status vitamina D predvidio sporije napredovanje i smanjenje aktivnosti MS-a. Štoviše, nedostatak vitamina D mogao bi biti povezan s bržim stjecanjem neurološkog invaliditeta u bolesnika s MS-om. Istraživanje kojim se određivala razina vitamina D u serumu u ranom stadiju MS-a te je koreliralo s rezultatima magnetske rezonance (MRI-a) nakon 5 godina, pokazalo je da je visoka razina vitamina D u serumu u početnoj fazi bolesti bila povezana s nižim stupnjem aktivnosti i progresije bolesti kao i manjim opterećenjem lezije i atrofije mozga (Ascherio i sur., 2014). Ova istraživanja

promoviraju povoljno djelovanje vitamina D na upalne komponente u patologiji MS-a kao i u početnoj fazi bolesti (Breuer i sur., 2018).

### **2.2.1.1. IMUNOMODULACIJSKO DJELOVANJE VITAMINA D**

Brojne studije pokazale su da imunomodulacijski učinci vitamina D na limfocite T i B, koji su opisani na animalnim modelima različitih bolesti, kao i u zdravih pojedinaca, također postoje i u pacijenata s MS-om (Pierrot-Deseillgny i Souberbielle, 2013). U jednom od prvih istraživanja koje se bavilo imunomodulacijskim djelovanjem vitamina D u pacijenata oboljelih od MS-a opaženo je da suplementacija vitaminom D (1000 IU/dan, tijekom 6 mjeseci) značajno povećava razinu transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor*  $\beta$ , TGF  $\beta$ ), citokina koji inhibira limfocite T, a proizvode ga različite vrste limfocita T uključujući T<sub>reg</sub>. U pacijenata s MS-om niska serumska razina vitamina D povezana je s proliferacijom limfocita T. Vitamin D inhibira *in vitro* diferencijaciju i sazrijevanje dendritičkih stanica, a povećava *in vivo* proizvodnju protuupalnih citokina. Studije pokazuju da kalcitriol u pacijenata s MS-om inhibira *in vitro* proliferaciju limfocita T, produkciju IL-6 i IL-17, a povećava proizvodnju IL-10 i broj T<sub>reg</sub> limfocita, što sve zajedno doprinosi protuupalnom djelovanju. Nekim istraživanjima potvrđeno je pozitivno djelovanje vitamina D na inhibicijski učinak T<sub>reg</sub> stanica na T<sub>H</sub>1 stanice. U malom, kontroliranom pokusu abnormalna reaktivnost limfocita T u pacijenata s MS-om *in vivo* je suprimirana suplementom vitamina D pri čemu je serumska koncentracija 25(OH)D bila viša od 100 nmol/L. Ovi imunomodulacijski i protuupalni učinci vitamina D češće su zabilježeni kod žena nego kod muškaraca oboljelih od MS-a što se prepisuje sinergističkom djelovanju kalcitriola i 17- $\beta$ -estradiola. Ove studije pokazuju da vitamin D ima pozitivna imunomodulacijska i protuupalna svojstva u bolesnika s MS-om, ali precizan učinak na tijek bolesti tek treba istražiti (Pierrot-Deseillgny i Souberbielle, 2013).

### **2.2.1.2. PRIMJENA VITAMINA D U LIJEČENJU MS-a**

Iako je povezanost između nedostatka vitamina D i rizika razvoja MS-a, kao i nedostatka vitamina D i progresije bolesti epidemiološki uspostavljena, još je uvijek upitna primjena suplementacije u liječenju MS-a i potrebno je provesti dodatna istraživanja o terapijskim učincima primjene vitamina D. Jedno od prvih takvih istraživanja istraživalo je podnošenje visokih oralnih doza vitamina D (najviše 40000 IU/dan) u MS bolesnika u trajanju od 52 tjedna. Pokusna skupina (25 bolesnika) primala je visoke doze od 400 do 40000 IU vitamina D dnevno tijekom prvih 28 tjedana, nakon čega je uslijedilo smanjenje doze u drugoj polovici istraživanja na 4000 IU/dan i potpun prekid na kraju probnog razdoblja. Kontrolna skupina od 24 bolesnika bila je ograničena na najviše 4000 IU/dan. Pokazano je da je primjena

visokih doza vitamina D podnošljiva u oboljelih od MS-a. Nalazi upućuju na to da je suplementacija prosječnom dozom od 14000 IU/dan vitamina D sigurna za oboljele od MS-a. U bolesnika liječenim visokim dozama vitamina D došlo je do smanjenja recidiva, reaktivnosti i proliferacije limfocita T. Međutim, treba napomenuti da je istraživanje bilo vrlo kratko te iako nije bilo nikakvih štetnih učinaka, dugoročni učinci visokih doza vitamina D još nisu poznati. Provedeno je istraživanje u koje je bilo uključeno 229 bolesnika s MS-om te u kojem se promatralo ima li terapija vitaminom D korist u progresiji MS-a u bolesnika s relapsno remitirajućim kliničkim oblikom MS-a (engl. *Relapsing remitting MS*, RMMS) koji subkutano primaju interferon beta-1 $\alpha$ . U ovoj 48-tjednom istraživanju, bolesnici čija je razina vitamina D u serumu bila <150 nmol/L primali su 7000 IU/dan tijekom prvih 4 tjedna te 14000 IU/dan tijekom preostala 44 tjedna ukoliko se liječenje dobro podnosilo ili placebo tijekom cijelog istraživanja. Na kraju istraživanja nije bilo značajne razlike u statusu odsutnosti aktivnosti bolesti (engl. *Disease activity free status*, DAF) između skupine koja je primala vitamin D i placebo skupine. Međutim, zabilježeno je smanjenje u broju nastanka novih lezija u odnosu na placebo skupinu. Provodi se istraživanje koje ispituje učinak vitamina D na ublažavanje MS-a, tj. procjenjuje se učinak uzimanja niskih doza (600 IU/dan) u odnosu na visoke doze (5000 IU/dan) oralnog vitamina D kao dodatak terapiji Copaxonom u 172 bolesnika s RMMS-om u trajanju od 96 tjedana. Rezultati koji će ocijeniti učinak vitamina D na broj recidiva i novih lezija na mozgu očekuju se u ožujku 2019. godine. Dakle, vitamin D može predstavljati jednostavno rješenje u terapiji MS-a, no potrebno je provesti više istraživanja kako bi se odredile optimalne doze vitamina D kao i trajanje liječenja (Breuer i sur., 2018).

### **2.2.2. UPALNE BOLESTI CRIJEVA**

Upalne bolesti crijeva su imuno-posredovane bolesti nepoznate etiologije koje utječu na gastrointestinalni trakt. Razlikujemo dva oblika IBD-a, ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. To su kronične bolesti koje najčešće uključuju upalu terminalnog ileuma i debelog crijeva, ali mogu zahvatiti i druga mjesta unutar probavnog trakta. U Sjevernoj Americi i Europi, jedan od 1000 ljudi boluje od IBD-a. IBD se najčešće pojavljuje u područjima hladnije klime kao što su sjeverna područja Sjeverne Amerike i Europe što se povezuje s nedostatkom vitamina D zbog manje izloženosti sunčevoj svjetlosti. Nedostatak vitamina D uobičajen je u ovih bolesnika čak i kad je bolest u remisiji. Nije sasvim jasno zašto se nedostatak vitamina D pojavljuje u oboljelih od IBD-a. Vjerojatno zbog kombinacije niskog unosa vitamina D, malapsorpcije nutrijenata uključujući i vitamina D i smanjenih aktivnosti na otvorenom u uvjetima koji nisu optimalni za sintezu vitamina D u koži (Cantorna, 2006). Vitamin D ima višestruke učinke na zdravlje crijeva posebno na crijevni epitel i crijevnu mikrobiotu.



Mikrobiota crijeva potencijalni je terapijski cilj vitamina D. Dosadašnja istraživanja na životinjama su pokazala da gubitak VDR-a rezultira crijevnom mikrobnom disbiozom u miševa te da tretman vitaminom D regulira crijevni mikrobiom. Nedostatak vitamina D prevladava kod IBD bolesnika. U sustavnom pregledu i meta-analizi 14 istraživanja u kojima je sudjelovalo 938 bolesnika s IBD-om, pokazano je da je prevalencija nedostatka vitamina D iznosila 38,1% u oboljelih od Crohnove bolesti i 31,6% u oboljelih od ulceroznog kolitisa. Također, dokazano je da bolesnici s IBD-om imaju veću vjerojatnost nedostatka vitamina D. Novija istraživanja podržavaju vezu između vitamina D i markera upale. U istraživanju u kojem je sudjelovalo 230 bolesnika s ulceroznim kolitisom pokazano je da je razina vitamina D u serumu u obrnutoj korelaciji s endoskopskom i histološkom upalom, aktivnosti bolesti i mukoznom ekspresijom proupalnih citokina. Također, u pacijenata s Crohnovom bolesti pokazano je da je razina vitamina D u obrnutoj korelaciji s endoskopskom upalom. Ova istraživanja ističu da se niska razina vitamina D u serumu ne povezuje samo s kliničkim znakovima bolesti već i s markerima upale. Trenutna istraživanja pokazuju značajan učinak vitamina D na ishod bolesti. U istraživanju provedenom između 196 bolesnika s Crohnovom bolesti pokazano je da je veća razina vitamina D povezana s manjom vjerojatnošću hospitalizacije. Jedno istraživanje je pokazalo da u bolesnika s IBD-om i s ekstremnim deficitom vitamina D ( $< 4$  ng/mL) postoji veća vjerojatnost da imaju nuspojave na terapiju s anti-čimbenikom nekroze tumora  $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor* $\alpha$ , TNF  $\alpha$ ) dok su u drugom istraživanju više razine vitamina D bile povezane s većom vjerojatnošću remisije bolesti u terapiji s anti-TNF  $\alpha$ . Konačno, u velikoj skupini od 956 bolesnika s IBD-om pokazano je da je udio vitamina D manji od 20 ng/mL povezan s povećanom aktivnošću bolesti, stopom hospitalizacije, operacijom, korištenjem zdravstvenih usluga i smanjenom kvalitetom života tijekom petogodišnjeg istraživačkog razdoblja (Gubatan i Moss, 2018).

### **2.2.2.1. UČINAK SUPLEMENTACIJE NA KLINIČKI ISHOD BOLESTI**

S obzirom na dosadašnja istraživanja koja dovode u vezu razinu vitamina D i njegov utjecaj na aktivnost IBD-a, nije iznenađujuće da se istražuje utjecaj suplementacije vitaminom D na ishod bolesti. U nedavno provedenom istraživanju u kojem je sudjelovalo 145 bolesnika s IBD-om s razinom vitamina D u serumu manjom od 20 ng/mL nije bilo značajne razlike u aktivnosti bolesti i markerima upale nakon primjene suplementacije vitamina D i kalcija u odnosu na kontrolnu skupinu (Tan i sur., 2018), dok u drugom istraživanju (Garg i sur., 2018) bolesnicima s aktivnim kolitisom i koncentracijom vitamina D u serumu manjoj od 30 ng/mL bila je propisana suplementacija oralnim tekućim vitaminom D u trajanju od 12 tjedana. Cilj je bio da se kroz 4 tjedna koncentracija vitamina D u serumu poveća na 40-50

ng/mL. Korištena doza iznosila je 5000-10000 IU/dan. Nakon 12 tjedana, srednje povećanje iznosilo je 20 ng/mL, a većina pacijenata trebala je suplementaciju od 10000 IU/dan tijekom 4 tjedna. Nije bilo ozbiljnih nuspojava, ali jedan pacijent razvio je hiperkalciuriju. Korištenjem ove strategije suplementacija vitaminom D rezultirala je značajnim smanjenjem aktivnosti bolesti u 12 tjedana. Istraživanje sugerira da trenutno preporučene doze suplementacije, iako prikladne za zdravlje kostiju u zdravih ljudi, nisu dovoljne za bolesnike s IBD-om te se terapijskim praćenjem razina vitamina D može postići veća koncentracija u serumu. Potrebno je provesti nova istraživanja koja će ocijeniti ulogu terapijskog praćenja razina vitamina D i učinak viših ciljnih koncentracija vitamina D u serumu na klinički ishod bolesti (Gubatan i Moss, 2018).

### **2.2.3. REUMATOIDNI ARTRITIS**

Reumatoidni artritis je autoimuni poremećaj kompleksne patofiziologije čijem razvoju pridonose genetski i okolišni čimbenici (Wen i Baker, 2011). Prvi događaj je aktivacija T-stanica koje ovise o antigenu koje aktiviraju imunski odgovor  $T_H1$  tipa. Aktivacija ima višestruke učinke uključujući aktivaciju i proliferaciju endotelnih i sinovijalnih stanica, regrutaciju i aktivaciju proupalnih stanica, lučenje citokina i proteaza pomoću makrofaga i fibroblastima sličnim sinovijalnim stanicama te proizvodnju auto-protutijela (Marques i sur., 2010). Epidemiološka istraživanja pokazuju da postoji povezanost između nedostatka vitamina D i sklonosti reumatoidnom artritisu. Nekim istraživanjima, pokazano je da je povećani unos vitamina D povezan sa smanjenim rizikom razvoja RA. Temeljeno na promatranjima i rezultatima kliničkih i laboratorijskih istraživanja, u posljednjih nekoliko godina ističe se moguća uloga vitamina D u patogenezi, aktivnosti i liječenju RA. Osnovne teorije koje povezuju nedostatak vitamina D i RA temelje se na dva promatranja. Prvo je da bolesnici s RA imaju povećani rizik od nedostatka vitamina D, a drugo je prisutnost  $1,25(OH)_2D_3$  i VDR-a u makrofagima, hondrocitima i sinovijalnim stanicama u zglobovima tih bolesnika. Bolesnici s RA imaju niz potencijalnih čimbenika rizika za nedostatak vitamina D uključujući invaliditet, što može dovesti do smanjenja fizičke aktivnosti i izlaganja sunčevoj svjetlosti. Epidemiološka istraživanja pokazala su da bolesnici s RA-om imaju nisku serumsku koncentraciju  $25(OH)D$  i nisku razinu  $1,25(OH)_2D_3$ . Postoje različiti rezultati o tome je li nedostatak vitamina D čimbenik rizika razvoja RA. Analizirani su podaci istraživanja u kojem je sudjelovalo 29368 žena starosti 55-69 godina bez zabilježenog RA-a na početku istraživanja. Kroz 11 godina bila su zabilježena 152 slučaja RA-a, a analiza prehrane ukazala je da je veći unos vitamina D moguće povezan s manjim rizikom razvoja RA-a u starijih žena. Međutim, u drugom istraživanju koje je uključivalo skupinu od 186389 žena te je provedeno

od 1980.-2002., povećani unos vitamina D nije bio povezan s manjim rizikom razvoja RA-a. Također, smatra se da postoji inverzna povezanost između razine vitamina D i aktivnosti bolesti u bolesnika s ranim upalnim RA-om (Wen i Baker, 2011). Pokazano je da je veća aktivnost bolesti u 96 bolesnika s RA-om bila povezana sa smanjenom razinom vitamina D, koristeći C reaktivni protein (CRP) kao mjeru aktivnosti bolesti. Također, istraživanja su pokazala značajnu negativnu korelaciju između razine vitamina D u serumu i aktivnosti bolesti koja je mjerena DAS28 (engl. *Disease activity score*) bodovima, bolovima i invalidnošću. U istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji nije bilo značajne povezanosti između koncentracije vitamina D u serumu i aktivnosti bolesti (mjerena DAS28 bodovima), ali bilo je značajne povezanosti između koncentracije vitamina D i VAS bodova (engl. *Visual analogues scales for pain*). Većina istraživanja ukazuje na vezu između niske razine vitamina D u serumu i visoke aktivnosti bolesti, ali rezultati nisu posve jasni. Čak se nagađa da se razina vitamina D može smanjiti u akutnoj fazi bolesti čime se objašnjava niska razina vitamina D u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti. Također, nagađa se da razina vitamina D može biti niska zbog drugih razloga koji ne uključuju manjak izloženosti vitaminu D već je manja razina rezultat same bolesti, a ne uzrok (Haga, 2013). Ukratko, bolesnici s RA-om imaju više čimbenika rizika za nedostatak vitamina D, a postoje i dokazi da aktivnost bolesti može biti povezana s nižim razinama vitamina D u serumu. Stoga je važno uzeti u obzir mogućnost nedostatka vitamina D u bolesnika s RA-om. Liječenje nedostatka vitamina D u tih bolesnika je osobito važno zbog negativnih učinaka na tkiva, kao što su kosti, ali i zbog mogućih imunomodulacijskih učinaka vitamina D (Wen i Baker, 2011).

### **2.2.3.1. UČINAK SUPLEMENTACIJE NA KLINIČKI ISHOD BOLESTI**

Budući da većina istraživanja ukazuje na povezanost nedostataka vitamina D i visoke aktivnosti bolesti, vjerojatno posredovane kroz imunski sustav, logično bi bilo u ovih bolesnika primijeniti suplementaciju vitaminom D. Ovakav pristup podržan je u miševa gdje eksperimentalni artritis može biti spriječen suplementacijom vitaminom D. U nedavnom istraživanju, suplementacija od 500 IU 1,25 dihidroksivitamina D<sub>3</sub> dnevno primijenjena na bolesnicima s RA-om uz trostruku terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) rezultirala je znatno većim smanjenjem boli (50% : 30%) nakon 3 mjeseca. Učinci suplementacije vitaminom D u oboljelih od RA-a ispitani su u malim istraživanjima i intervencijskim ispitivanjima. Terapija vitaminom D može modificirati povećani rizik od pada i prijeloma u ovih bolesnika, a eventualni imunomodulacijski učinci mogu utjecati na početak bolesti. Većina liječnika slaže

se da bi u ovih bolesnika trebalo rutinski uvoditi suplementaciju vitaminom D. Potrebno je provesti više istraživanja na ovu temu (Haga, 2013).

#### **2.2.4. DIJABETES**

Sve je više dokaza da nedostatak vitamina D pridonosi razvoju inzulinske rezistencije i naknadnoj pojavi dijabetesa. Vitamin D ima ulogu u kontroli različitih procesa koji iniciraju početak dijabetesa kao što je formiranje  $Ca^{2+}$  i reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *Reactive oxygen species*, ROS). Zapravo, vitamin D ima ulogu u kontroli ekspresije gena čija funkcija jest da održavaju nisku fiziološku razinu  $Ca^{2+}$  i ROS-a. Druga važna uloga vitamina D je smanjenje upale koja pomaže u kontroli inzulinske rezistencije koja doprinosi razvoju dijabetesa. Također, vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji funkcije mitohondrija. Značajan aktivator inzulinske rezistencije je povećanje stvaranja ROS-a koji djeluju na smanjenje aktivnosti signalnog puta inzulina. Vitamin D igra značajnu ulogu u smanjenju stvaranja ROS-a u adipocitima. Ova akcija vitamina D u regulaciji razine ROS-a ovisi o njegovoj sposobnosti da kontrolira ekspresiju staničnih antioksidansa kao dio njegove uloge u održavanju signalnih puteva u stanici. Povišenje ROS-a i smanjenje stvaranja ATP-a imat će glavni utjecaj na homeostazu  $Ca^{2+}$  koja može uzrokovati smrt  $\beta$ -stanica gušterače što rezultira smanjenjem otpuštanja inzulina. Vitamin D također igra važnu ulogu u reguliranju epigenetičkih modifikacija koje su značajke dijabetesa. Kod pojedinaca koji su pretili povećava se metiliranje DNA što je faktor rizika za razvoj dijabetesa. Vitamin D djeluje tako da sprječava hipermetilizaciju promotora gena kao što su oni koji reguliraju mnoge gene povezane s dijabetesom (Berridge, 2017).

##### **2.2.4.1. DIJABETES TIP 1**

Dijabetes tipa 1 (engl. *Type 1 diabetes*, T1D) je kronična autoimuna bolest koja rezultira imuno-posredovanim uništenjem  $\beta$ -stanica gušterače što dovodi do nedostatka lučenja inzulina. Autoimuni proces najčešće započinje u djetinjstvu i napreduje kroz nekoliko mjeseci do nekoliko godina prije nego što dođe do hiperglikemije, a time i do uspostavljanja dijagnoze. Do uspostavljanja dijagnoze najčešće samo 10-30% beta stanica ostaje funkcionalno. T1D je druga najčešća kronična bolest u djece čijem razvoju pridonose brojni genetski i okolišni čimbenici. Imunomodulacijska svojstva aktivnog oblika vitamina D upućuju na to da vitamin D može biti potencijalni terapijski agens za liječenje i prevenciju T1D-a. Liječenje nepretilih miševa s dijabetesom (engl. *non-obese diabetic*, NOD), životinjskog modela za istraživanje T1D, s visokim dozama  $1,25(OH)_2D_3$  (5 mg/kg/2 dan) pokazalo je smanjenje razvoja inzulitisa i dijabetesa. Vitamin D kao dodatak prehrani često se

preporučuje trudnicama i djeci da bi se spriječio njegov nedostatak. Istraživanja su pokazala da ulje jetre bakalara uzimano tijekom prve godine života kao i vitamin D u obliku dodataka prehrani u ranom djetinjstvu smanjuje rizik od T1D-a kasnije u životu. Nadalje, istraživanje je pokazalo da je unos od 2000 IU/dan vitamina D tijekom prve godine života smanjio rizik razvoja T1D-a te da je incidencija dijabetesa u djetinjstvu bila 3 puta veća kod osoba s rahitisom. Također utvrđeno je da je prisutnost auto-protutijela na stanice Langerhansovih otočića u potomaka obrnuto povezana s unosom vitamina D u majke tijekom prvog trimestra trudnoće (Mathieu i sur., 2005).

#### **2.2.4.2. DIJABETES TIP 2**

Dijabetes tipa 2 (engl. *Type 2 diabetes*, T2D) je poremećaj kojeg karakterizira nedovoljno lučenje inzulina i smanjena osjetljivost na inzulin te čini 90% svih slučajeva dijabetesa. Točni mehanizmi razvoja bolesti još nisu poznati, ali smatra se da su životni stil (pretilost, sjedilački način života, loše prehranbene navike) i genetske komponente uključeni u razvoj bolesti. Ova bolest je najčešća u pretilih, tjelesno neaktivnih osoba popraćena s povećanjem slobodnih masnih kiselina i proupalnih citokina. Nedostatak vitamina D povezan je s većim rizikom razvoja metaboličkog sindroma i T2D-a. Istraživanja pokazuju da vitamin D može igrati važnu ulogu u promicanju funkcije  $\beta$ -stanica i osjetljivosti na inzulin, važnim u patogenezi T2D-a. NHANES-ovo (*National Health and Nutrition Examination Survey*) veliko istraživanje pokazalo je inverznu povezanost koncentracije vitamina D u serumu i učestalosti T2D-a i inzulinske rezistencije. Nedostatak vitamina D u pretilih osoba povezan je sa sekundarnim hiperparatireoidizmom što može pridonijeti razvoju T2D-a, kao što su povišene razine PTH povezane s intolerancijom glukoze i kardiovaskularnim komplikacijama. Trenutni podaci pokazuju da su bolesnici s T2D-om i nedostatkom vitamina D imali veće razine CRP-a, fibrinogena i hemoglobina A1c u usporedbi sa zdravim ljudima, što ukazuje da je upala izazvana imunom stanica (npr. makrofagima) uključena u otpornost na inzulin i T2D. Autori su izvijestili da primjena vitamina D poboljšava razinu markera sistemske upale koji su pronađeni u oboljelih od T2D-a te tako može poboljšati preživljavanje  $\beta$ -stanica (Takishii i sur., 2010). Nedostatak vitamina D dovodi do inhibicije sekrecije inzulina te inducira netoleranciju na glukozu, dok nadopunjavanje vitaminom D ispravlja abnormalnosti. Pokazalo se da obnovom zaliha vitamina D bolesnici poboljšavaju toleranciju na glukozu. Količina vitamina D koja se primjenjuje u pacijenata s rahitisom varira od dnevne oralne primjene od 2000 IU do pojedinačne intramuskularne injekcije od 100000 IU te je stoga teško izvući zaključke i uspostaviti smjernice. Ipak, jasno je da nedostatak vitamina D treba tretirati i da je poboljšana tolerancija glukoze poželjna nuspojava. Istraživanja o primjeni suplementacije

vitaminom D u bolesnika s T2D-om ili netolerancijom glukoze (IGT) donose oprečne rezultate (Mathieu i sur., 2005). Dostupni podaci trenutno nisu dovoljni da podrže tvrdnju da se T2D može poboljšati primjenom suplementacije vitaminom D. Hipotezu da status vitamina D pridonosi patogenezi T2D-a potrebno je potvrditi istraživanjima na većem broju osoba i na dobro definiranim populacijama (npr. predijabetes, rani tip T2D, bijelci u odnosu na druge rase) (Mitri i sur., 2011).

### **2.2.5. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS**

Sistemski eritemski lupus je složena autoimuna bolest koja može zahvatiti gotovo sve organske sustave. Oštećenje tkiva nastaje kao posljedica direktnog citotoksičnog učinka ili u sklopu upalne tkivne reakcije. Čitava paleta autoimunih zbivanja obilježava SLE, što se u prvom redu odnosi na nastanak protutijela na staničnu jezgru i citoplazmu uz ostala brojna auto-protutijela na vlastita tkiva i stanice. Uloga genskih čimbenika bitna je za nastanak SLE-a kao i za tijek bolesti, a neosporan je i utjecaj virusnih infekcija (Martinović Kaliterna i sur., 2009). Bolesnici sa SLE-om imaju više čimbenika rizika za nedostatak vitamina D. Fotosjetljivost, karakteristična za ovu bolest odgovorna je za nisku izloženost oboljelih suncu, a time i smanjenu sintezu vitamina D u koži (Mok, 2013). Također, SLE često zahvaća bubrege čime je poremećena  $1\text{-}\alpha$ -hidroksilacija vitamina D u njegov aktivan oblik. Sumethkul i suradnici (2013) istraživali su odnos između razine vitamina D u serumu u SLE bolesnika s lupusom nefritisom (LN) na Tajlandu. Bolesnici (N=108) su podijeljeni u 3 skupine koje su uključivale neaktivan SLE, aktivan SLE bez LN-a i aktivan SLE s LN-om. Autori su otkrili da su bolesnici s LN-om imali značajno manje razine vitamina D u serumu nego ostale skupine što ukazuje da nefritis značajno utječe na nedostatak vitamina D. Nadalje, određeni lijekovi koji se koriste u liječenju SLE-a također mogu pogoršati nedostatak vitamina D. Uporaba kortikosteroida smanjuje crijevnu apsorpciju i ubrzava katabolizam  $25(\text{OH})\text{D}$  i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -a povećanjem aktivnosti  $25\alpha$ -hidroksilaze. Stoga bi bolesnici koji uzimaju kortikosteroide trebali unositi veće dnevne doze vitamina D da bi održali adekvatan status u serumu. Osim toga, bolesnici često uzimaju hidroksiklorokin za koji se smatra da smanjuje pretvorbu inaktivnog oblika vitamina D u njegov aktivan oblik (Yap i sur., 2015). Također, vitamin D, kao vitamin topiv u mastima, nakuplja se u adipoznom tkivu te se smatra da su pojedinci s prekomjernom tjelesnom masom skloniji razvoju nedostatka vitamina D. Istraživanja su potvrdila povezanost nedostatka vitamina D i većeg indeksa tjelesne mase (ITM) (Mok, 2013). Konačno, kao još jedan čimbenik koji doprinosi razvoju nedostatka vitamina D mogu biti genetske varijacije (Yap i sur., 2015). Nedostatak vitamina D proučavan je kao potencijalni čimbenik rizika razvoja SLE-a. U istraživanju provedenom u Južnoj Karolini (SAD)

u kojem je sudjelovalo 123 bolesnika s novodijagnosticiranim SLE-om pronađene su niže razine vitamina D u serumu u odnosu na kontrolnu skupinu. Novije istraživanje pokazalo je da je koncentracija vitamina D u serumu bila znatno niža u 32 europske i američke bolesnice sa SLE-om s obzirom na kontrolnu skupinu. Zanimljivo, pronađeno je da je nedostatak vitamina D češći među kontrolnim ispitanicima s prisutnim antinuklearnim protutijelima u usporedbi s onima bez pozitivnih antinuklearnih protutijela. Ova činjenica potvrđuje hipotezu da nedostatak vitamina D može biti okidač za proizvodnju autoprotutijela i povećati rizik razvoja autoimunih bolesti u genetski osjetljivih pojedinaca (Mok, 2013). Nekoliko istraživanja također je ispitalo odnos između niskih razina vitamina D u serumu i aktivnosti bolesti. Većina njih, ali ne sva, dokazala su povezanost nedostatka vitamina D u serumu s povećanom aktivnosti bolesti. Međutim, nije bilo moguće utvrditi je li nizak status vitamina D uzrok pogoršanja bolesti ili posljedica. U nedavno provedenom istraživanju u kojem je sudjelovalo 290 Kineza sa SLE-om njih 27 % imalo je nisku razinu vitamina D u serumu (<15 ng/mL). Osim toga, status vitamina D je bio obrnuto povezan s aktivnosti bolesti koja je mjerena SLEDAI bodovima (engl. *SLE Disease Activity Index*). Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrtnosti u oboljelih od SLE-a, te bolesnici imaju veći rizik od razvoja KVB-a u ranijoj dobi (Yap i sur., 2015). Postoji sve više dokaza o povezanosti statusa vitamina D i KVB-a. Predloženi mehanizmi štetnog djelovanja nedostatka vitamina D na kardiovaskularni sustav uključuju smanjenu bubrežnu aktivnost, povećanu perifernu otpornost na inzulin, smanjeno imunomodulacijsko djelovanje citokina i hormona kao što su TNF- $\alpha$ , IL-10 i PTH, promijenjene vaskularne endotelne funkcije i povećanje kalcifikacije koronarnih arterija. Koronarna i karotidna ateroskleroza povezana je s hipovitaminozom D u općoj populaciji. Također, druga istraživanja su ukazala na povezanost niskog statusa vitamina D i moždanog udara, infarkta miokarda, dijabetesa, hipertenzivne bolesti srca, pretilosti i dislipidemije. Bolesnici s SLE-om skloniji su preuranjenoj aterosklerozi i imaju veću incidenciju razvoja arterijske tromboze u odnosu na opću populaciju. Niska razina vitamina D povezana je s određenim čimbenicima rizika razvoja ateroskleroze u SLE bolesnika. Istraživanje u kojem je sudjelovao 181 bolesnik s SLE-om pokazalo je povezanost niske razine vitamina D s dijastoličkim krvnim tlakom, lipoproteinima male gustoće (engl. *Low density lipoprotein*, LDL) i ITM-om. Nedostatak vitamina D jedan je od glavnih čimbenika rizika razvoja osteoporoze, koja je uobičajena kod bolesnika sa SLE-om, uz trajnu aktivnost bolesti, kroničnu upotrebu glukokortikoida, bubrežnu insuficijenciju i preranu menopauzu. Niska razina vitamina D rezultira smanjenjem crijevne apsorpcije kalcija koji je glavni stimulator lučenja parathormona odgovornog za ugradnju kalcija u kosti (Mok, 2013).

### **2.2.5.1. IMUNOMODULACIJSKO DJELOVANJE VITAMINA D**

Postoje brojni dokazi o inhibicijskom djelovanju vitamina D na mnoge imunosne abnormalnosti povezane sa SLE-om. To uključuje opažanja da se vitamin D može povezati sa smanjenjem  $T_H1$  imunosnog odgovora i proliferacije limfocita B, a s povećanjem broja limfocita  $T_{reg}$ . Istraživanja su pokazala da vitamin D inhibira sazrijevanje dendritičkih stanica i ekspresiju interferona  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) u bolesnika sa SLE-om. Istraživanje u kojem je sudjelovalo 20 bolesnika s nedostatkom vitamina D pokazalo je da suplementacija vitaminom D izazvala povoljan porast broja pomoćničkih limfocita T, porast  $T_{reg}$  i smanjenje efektorskih  $T_H1$  i  $T_H17$  limfocita. Također, istraživanja su potvrdila da je nedostatak vitamina D u serumu povezan s višim koncentracijama IFN- $\alpha$  u serumu i većom aktivnosti limfocita B u oboljelih od SLE-a (Yap i sur., 2015).

### **2.2.5.2. PRIMJENA VITAMINA D U LIJEČENJU SLE-a**

S obzirom na potencijalna imunomodulacijska svojstva vitamina D i visoke prevalencije nedostataka vitamina D u bolesnika sa SLE-om, suplementacija se nameće kao logična terapijska strategija. Ne postoje specifične preporuke za dozu suplementacije vitaminom D u oboljelih od SLE-a. Američko društvo za reumatologiju preporuča dnevni unos od 800-1000 IU za korisnike glukokortikoida. Međutim, kako glukokortikoidi mogu ometati apsorpciju vitamina D i povećati njegov katabolizam, potrebna je suplementacija većim dozama kako bi se postigle terapijske razine. Optimalnu dozu vitamina D u bolesnika je teško predvidjeti jer ona ovisi o trenutnoj razini vitamina D, ITM-u, dozama korištenih glukokortikoida, granicama podnošljivosti i drugim čimbenicima. Ako je moguće, treba se ustanoviti trenutna razina vitamina D i primijeniti suplementacija kako bi se postigla ciljana razina od najmanje 30 ng/mL. Treba obratiti pažnju na znakove mogućeg predoziranja kao što su mučnina, povraćanje, anoreksija, dehidracija, konstipacija, bubrežni kamenci koji mogu ukazivati na hiperkalcemiju. Potrebno je redovito pratiti razine kalcija i fosfata u serumu. Istraživanja su potvrdila blagotvorne efekte suplementacije vitamina D u bolesnika sa SLE-om. U istraživanju u kojem je sudjelovalo 267 bolesnika u omjeru 2:1 za primanje oralnog kolekalciferola (2000 IU/dan) ili placebo, nakon 12 mjeseci došlo je do značajnog poboljšanja u razinama proupalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ) i protutijela na dvostruku uzvojnica DNA. Čini se da su veće doze vitamina D dobro podnošljive u bolesnika sa SLE-om. Ispitivanja o koristi terapije vitaminom D i o mogućnostima primjene u oboljelih od SLE-a još su u tijeku (Mok, 2013).



### 3. ZAKLJUČAK

Glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D<sub>3</sub> u koži koja opskrbljuje tijelo s 80-90% potrebne količine vitamina D. Osim klasičnog poznatog puta stvaranja aktivnog oblika vitamina D pod utjecajem parathormona (PTH) pretvorbom u jetri i bubregu postoji autokrini i parakrini sinteza aktivnog oblika u nizu tkiva koja posjeduju 1 $\alpha$ -hidroksilazu. Imunosne stanice ekspimiraju 1 $\alpha$ -hidroksilazu te su sposobne pretvoriti inaktivni cirkulirajući oblik vitamina D (25(OH)D) u njegov aktivan oblik na autokrini ili parakrini način. Upravo je ovo osnova za tumačenje niza potencijalnih, neklasičnih, imunomodulacijskih svojstava vitamina D. Brojna istraživanja pokazala su pozitivna imunomodulacijska i protuupalna svojstva vitamina D u bolesnika s multiplom sklerozom, reumatoidnim artritisom, upalnim bolestima crijeva, dijabetesom i sistemskim eritemskim lupusom. Kombinacija genetskih, epidemioloških i okolišnih čimbenika pridonosi razvoju autoimunih bolesti. Postoje brojni dokazi o važnosti i ulozi vitamina D u razvoju i patogenezi ovih bolesti. Prevalencija nedostatka vitamina D u oboljelih od autoimunih bolesti je visoka. Nedostatak vitamina D povezuje se s povećanim rizikom razvoja ovih bolesti kao i povećanom aktivnosti bolesti i markerima upale. Istraživanja pokazuju pozitivna imunomodulacijska i protuupalna svojstva vitamina D, ali točan učinak na tijek ovih bolesti tek treba istražiti. Pretpostavlja se korisnost redovnog dodatka vitamina D u prevenciji ili kao dodatak liječenju autoimunih bolesti, no još nema jasno definiranih doza. Neophodno je provesti dodatna, dobro osmišljena istraživanja o prednostima i nedostacima suplementacije vitaminom D koja će biti osnova za izradu preporuka o optimalnom unosu vitamina D u bolesnika s dokazanim njegovim manjkom.

## 4. LITERATURA

1. Adams J.S., Hewison M. (2008) Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* **4**, 80– 89.
2. Ascherio A., Munger K.L., White R., Kochert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung H.P., Miller D.H., Montalban X., Edan G., Barkhof F., Pleimes D., Radu E.W., Sandbrink R., Kappos L., Pohl C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology* **71**, 306–314.
3. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. (2010) Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* **10**, 482– 496.
4. Berridge M.J. (2017) Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal* **474**, 1321 – 1332.
5. Breuer J., Loser K., Mykicky N., Wiendl H., Schwab N. (2018) Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D? *Journal of Neuroimmunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.05.006>In press.
6. Cantorna M.T. (2006) Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **92**, 60 – 64.
7. Garg M., Rosella O., Rosella G., Wu Y., Lubel J.S., Gibson P.R. (2018) Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* **37**, 1375 – 1382.
8. Gubatan J., Moss A.C. (2018) Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Current Opinion in Gastroenterology* **34**, 217 – 225.10.
9. Haga H-J. (2013) Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology* **9**, 591 – 593.
10. Laktašić-Žerjavić N., Koršić M., Crnčević-Orlić Ž., Anić B. (2011) Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječnički vjesnik* **133**, 194 – 204.
11. Marques C.D.L., Dantas A.T., Fragoso T.S., Duarte A.L.B.P. (2010) The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Revista brasileira de reumatologia* **50**, 67– 80.
12. Martinović Kaliterna D., Radić M., Salamunić I. (2009) Sistemski eritemski lupus. *Reumatizam* **56**, 16 – 21.

13. Mathieu C. (2011) Vitamin D and the immune system: Getting it right. *IBMS BoneKEy* **8**, 178 – 186.
14. Mathieu C., Gysemans C., Giuliatti A., Bouillon R. (2005) Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* **48**, 1247 – 1257.
15. Mitri J., Muraru M.D., Pitass A.G. (2011) Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition* **65**, 1005 – 1015.
16. Mok C.C. (2013) Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Review of Clinical Immunology* **9**, 453 – 463.
17. Mokry L.E., Ross S., Ahmad O.S., Forgetta V., Smith G.D., Goltzman D., Leong A., Greenwood C.M., Thanassoulis G., Richards J.B. (2015) Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS Medicine* **12**, e1001866.
18. Munger K.L., Åivo J., Hongell K., Soilu-Häninen M., Surcel H.M., Ascherio A. (2016) Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurology* **73**, 515–519.
19. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J-C. (2013) Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* **6**, 81 – 116.
20. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. (2013) Vitamin D and immune function. *Nutrients* **5**, 2502 – 2521.
21. Radović J., Marković D., Veličkov A., Đorđević B., Stojnev S. (2012) Imunomodulatorno dejstvo vitamina D. *Acta Medica Medianae* **51**, 58 – 64.
22. Sumethkul K., Boonyaratavej S., Kitumnuaypong T., Angthararuk S., Cheewasat P., Manadee N., Sumethkul V. (2013) The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* **33**, 1461–1467.
23. Takishii T., Gysemans C., Bouillon R., Mathieu C. (2010) Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **39**, 419 – 446.
24. Tan B., Li P., Lv H., Yang H., Li Y., Li J., Wan O., Qian J.M. (2018) Treatment of vitamin D deficiency in Chinese inflammatory bowel disease patients: A prospective, randomized, open-label, pilot study. *Journal of Digestive Diseases* **19**, 215–224.
25. Wen H., Baker J.F. (2011) Vitamin D, immunoregulation and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* **17**, 102 – 107.
26. Yang C.Y., Leung P.S.C., Adamopoulos I.E., Gershwin M.E. (2013) The implication of vitamin D and autoimmunity: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* **45**, 217 – 226.

27. Yap K.S., Morand E.F. (2015) Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *International Journal of Rheumatic Diseases* **18**, 242 – 249.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Donatija Prlok

ime i prezime studenta