

Deficit vitamina D i učinak na pretilost

Ivić, Dora

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:552796>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-07**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Dora Ivić

7320/N

DEFICIT VITAMINA D I UČINAK NA PRETILOST
ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

DEFICIT VITAMINA D I UČINAK NA PRETILOST

Dora Ivić, 1003116011

Sažetak: Deficit vitamina D jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema diljem svijeta, a razlozi za ovaj deficit su mnogobrojni. Osim negativnih učinaka na zdravlje koštanog sustava, deficit vitamina D se negativno odražava na gotovo sve organske sustave čovjeka. Deficit vitamina D definira se vrijednostima 25(OH)D u serumu manjim od 25 ili 30 nmol L⁻¹. Osobe koje imaju indeks tjelesne mase >30 kg m⁻² pokazuju niže razine 25(OH)D u serumu, a razlog za to je najvjerojatnije volumentrijsko razrjeđenje u veći volumen tkiva cijelog organizma. Deficit vitamina D značajno utječe na kvalitetu života pretilih osoba jer je povezan sa stanjima kao što su hipertenzija, dijabetes tipa 2, metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. Navedena stanja su vodeći uzroci smrti u zapadnim zemalja na koja se jednim dijelom može utjecati adekvatnim razinama vitamina D. U ovom radu objašnjen je metabolizam vitamina D, preporuke o njegovom unosu, učinak na zdravlje, poveznica između vitamina D i pretilosti te mogući razlozi za učestalost deficita vitamina D kod pretilih osoba.

Ključne riječi: vitamin D, pretilost, deficit, istraživanje, prevencija

Rad sadrži: 29 stranica, 4 slike, 2 tablice, 46 literaturnih navoda

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: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Rad predan: 01. rujna, 2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

**University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition
Department of Food Quality Control
Laboratory for Chemistry and Biochemistry**

VITAMIN D DEFICIENCY AND EFFECT ON OBESITY

Dora Ivić, 1003116011

Abstract: Vitamin D deficiency is one of the leading public health problems worldwide, and the reasons for this deficiency are numerous. In addition to the negative effects on the health of skeletal system, vitamin D deficiency seems to affect negatively almost every organic system in humans. Vitamin D deficiency is defined with serum values of 25(OH)D less than 25 or 30 nmol L⁻¹. People with a body mass index >30 kg m⁻² show lower levels of 25(OH)D in the serum, and the reason for this is most likely a volumetric dilution into a larger volume of tissue throughout the body. Vitamin D deficiency significantly affects the quality of life of obese people because it is associated with conditions such as hypertension, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. These conditions are the leading causes of death in Western countries, which can be prevented by adequate levels of vitamin D. This paper explains the metabolism of vitamin D, recommendations for its intake, health effects, the link between vitamin D and obesity, and possible reasons for the frequency of vitamin D deficiency in obese individuals.

Keywords: vitamin D, obesity, deficiency, research, prevention

Thesis contains: 29 pages, 4 figures, 2 tables, 46 references

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. Irena Landeka Jurčević, Full professor

Thesis delivered: September 1th, 2020

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Vitamin D i metabolizam	2
2.1.1. Sinteza vitamina D	3
2.1.2. Aktivni oblik vitamina D	5
2.1.3. Određivanje vitamina D u serumu	5
2.2. Preporuke o unosu i izvori vitamina D	6
2.2.1. Prirodni izvori vitamina D	6
2.2.2. Dodatci prehrani s vitaminom D	7
2.2.3. Prosječni unos vitamina D u zemljama Europe	8
2.2.4. Strategije za poboljšanje unosa vitamina D	9
2.3. Vitamin D i učinak na zdravlje	10
2.4. Deficit vitamina D	11
2.4.1. Definicija deficita vitamina D	13
2.4.2. Deficit vitamina D i posljedice na zdravlje	14
2.4.3. Učestalost deficita vitamina D	14
2.5. Deficit vitamina D i učinak na pretilost	16
2.5.1. Razlozi deficita vitamina D kod pretilih osoba	16
2.5.2. Stanja povezana s pretilošću i deficitom vitamina D	19
2.5.3. Učinak suplementacije vitaminom D na pretile osobe	22
3. ZAKLJUČAK	24
4. LITERATURA	25

1. UVOD

Interes za vitamin D izrazito raste posljednjih godina, uglavnom zbog niza rastućih pogodnosti za zdravlje ljudi (Bender i sur., 2016). O tome svjedoči brojna znanstvena literatura, dramatično povećanje zahtjeva od strane liječnika za provjerom statusa vitamina D kod pacijenata u nekim zemljama, broj revizija prehrambenih smjernica stručnih, porast prodaje dodataka prehrani s vitaminom D i proizvodnje prehrambenih proizvoda koji su obogaćeni s vitaminom D (Cashman i sur., 2016).

Vitamin D je esencijalni vitamin topljiv u mastima kojeg trebamo za apsorpciju kalcija iz crijeva kako bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti te očuvali čvrstoća i zdravlje kostiju u kasnijoj životnoj dobi (Palacios i Gonzalez, 2014; Bender i sur., 2016).

Otpriblike 1 bilijun ljudi ima niske razine vitamina D neovisno o dobi i etničkoj skupini (Palacios i Gonzalez, 2014). U novije vrijeme ovaj deficit je povezan s velikim brojem poremećaja kao što su metabolički sindrom, karcinomi, autoimune, psihijatrijske i neurodegenerativne bolesti (Vranić i sur., 2019).

Vitamin D postoji u dva oblika – D₂ (ergokalciferol) koji se nalazi u namirnicama biljnog podrijetla i u kvascu te D₃ (kolekalciferol) koji se nalazi u namirnicama životinjskog podrijetla, kao što su masna riba, jaja, mlijeko. Međutim, primarni izvor vitamina D₃ (80-90% pohranjenog u tijelu) je putem UVB zračenja prekursora molekule 7-dehidrokolesterola u koži jer se samo mala količina vitamina D može osigurati putem hrane i dodataka prehrani (Sahota, 2014; Miao i sur., 2020). S obzirom na to da je vitamin D u tijelu rezultat endogene sinteze, danas je više smatran hormonom nego vitaminom (Vranić i sur., 2019).

Prosječni unos vitamina D u većini europskih zemalja, osim nordijskih zemalja, znatno je ispod minimalnog zahtjeva za postizanjem praga od 25(OH)D od 50 nmol L⁻¹ osim ako nema redovitog pristupa sunčevoj svjetlosti ili dodatcima vitamina D, uključujući ulje jetre bakalara (Lips i sur., 2019).

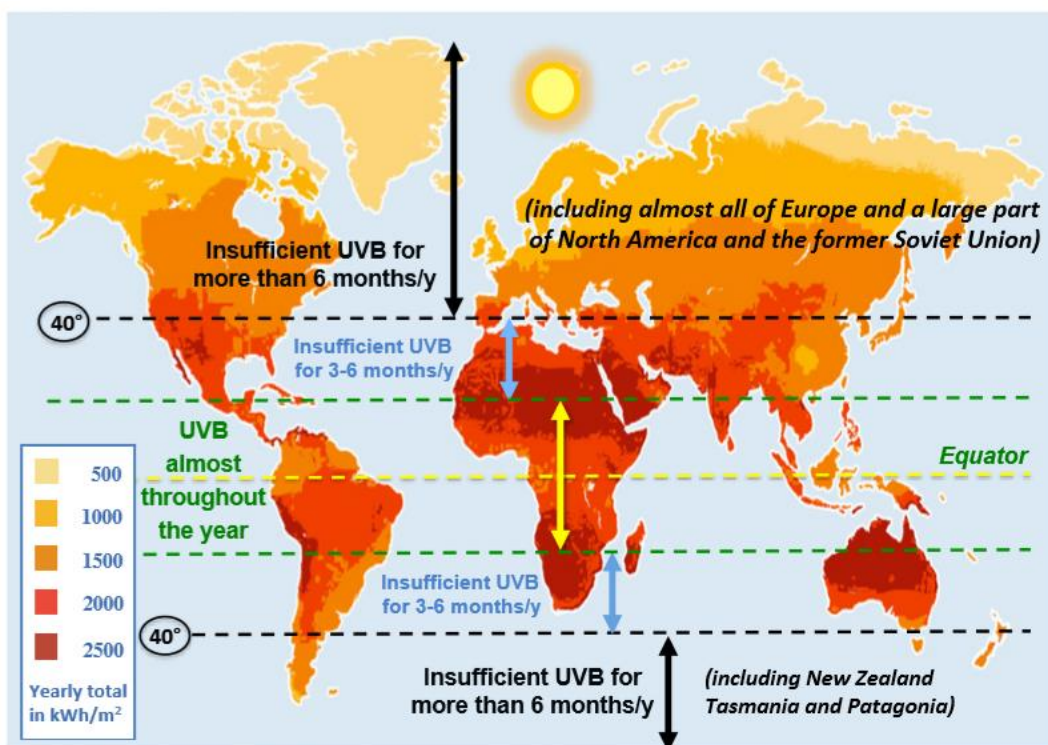
2. TEORIJSKI DIO

2.1. VITAMIN D I METABOLIZAM

Vitamin D ulazi u tijelo putem hrane i otprilike je 20% vitamina D₃ povezano s prehranom, a ostalih 80% sintetizira se putem kože iz 7-dihidrokoolesterola (Sassi i sur., 2018). Jedan cm² kože pod djelovanjem UV-B-zraka u optimalnim uvjetima stvara 160 IU dan⁻¹ vitamina D (Laktasić-Zerjavić i sur., 2011).

U tijelu se nekoliko sati nakon unosa hranom ili sintezom u koži vitamin D konvertira u svoj biološki aktivan metabolit 1,25(OH)₂D ili se pohranjuje u tkiva (kao vitamin D ili neki njegov metabolički oblik) (EFSA, 2016).

Vitamin D koji se proizvodi u koži djelovanjem UVB zračenja osigurava 80-90% ljudskih potreba, ali UVB zračenje je nejednako raspoređeno u svijetu (Wacker i Holick, 2013; O'Neil i sur., 2016).



Slika 1. Nejednaka raspodjela UV zračenja u svijetu (Pierrot-Deseilligny i Souberbiell, 2017).

UVB zračenje dopire do zemljine površine i kože samo kad je sunce dovoljno visoko na nebu da UVB prodre kroz sve slojeve atmosfere. Ovaj fizički mehanizam može postojati samo sredinom dana, a izvan 40. paralele u srednjim i visokim zemljopisnim širinama samo nekoliko mjeseci u godini uglavnom između sredine proljeća i kraja ljeta. Tako je uključen ogroman dio sjeverne polutke koji obuhvaća gotovo cijelu Europu i veliki dio Sjeverne Amerike i bivšeg Sovjetskog Saveza kao i nekoliko zemalja južne hemisfere. U svim tim zemljama izlaganje suncu uključuje UVB samo tijekom ovih relativno smanjenih vremenskih intervala u danu i godini. Suprotno tome, suprotropske i tropske regije u kojima živi 80% svjetskog stanovništva imaju dovoljno sunca da osiguraju glavni izvor prirodnog vitamina D gotovo tijekom cijele godine (slika 1) (Pierrot-Deseilligny i Souberbiell, 2017).

Kako je Hrvatska smještena između 42° i 46° sjeverne zemljopisne širine očekuju se sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D. Vrlo se malo vitamina D u koži sintetizira od 10. do 3. mjeseca bez obzira na izlaganje kože suncu (Laktasić-Zerjavić i sur., 2011; Laktasić-Zerjavić, 2014).

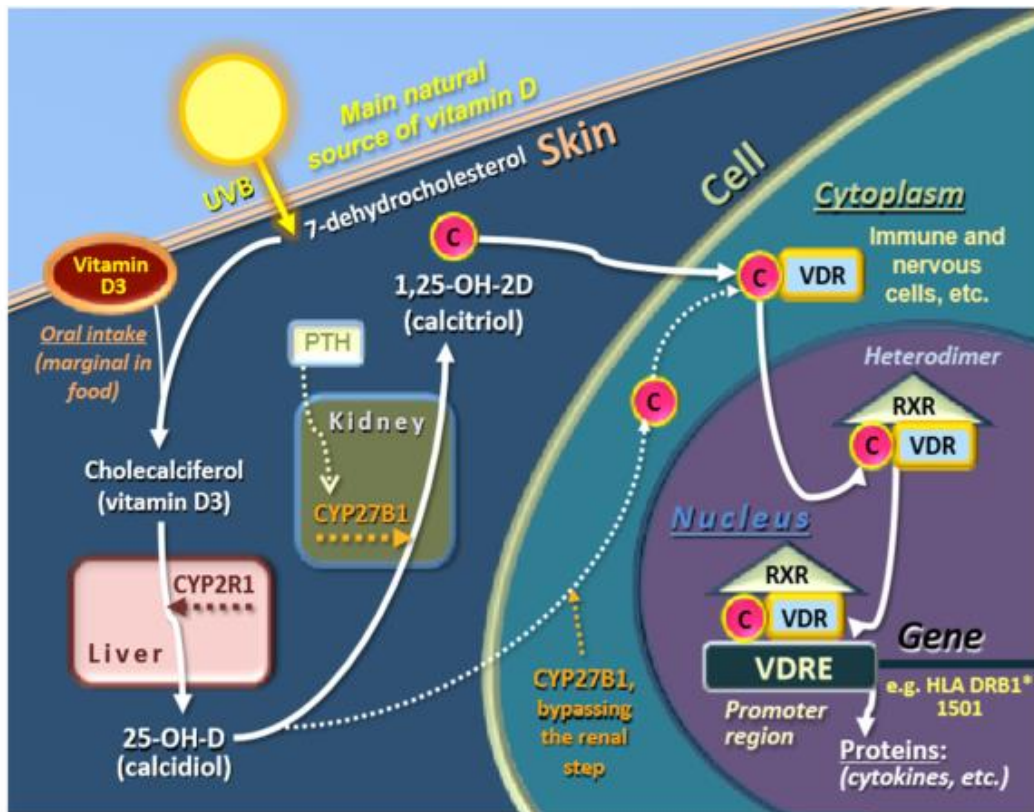
2.1.1. Sinteza vitamina D

Dva oblika vitamina D – D₂ (ergokalciferol) i D₃ (kolekalciferol) razlikuju se po porijeklu dobivanja (slika 2). Ergokalciferol se dobiva iz ergosterola djelovanjem radijacije u biljkama i gljivama. Kolekalciferol se dobiva iz 7-dihidrokoesterola nakon UVB zračenja valnih duljina 290 – 320 nm zračenja u epidermisu. Prvi korak pretvorbe se odvija u jetri gdje je vitamin D hidroksiliran u 25(OH)D (EFSA, 2016). Drugi korak se odvija u bubrezima gdje se djelovanjem 1 α -hidroksilaze (CYP27B1) 25(OH)D hidroksilira na prvom ugljikovom atomu A prstena i nastaje 1,23-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) – aktivni oblik vitamina D. Enzim CYP27B1 nije samo prisutan kod renalnih stanica, već i kod makrofaga, osteoblasta, epitelnih, endokrinih, placentalnih i tumorskih stanica (Bosdou i sur, 2019).

Mehanizam djelovanja 1,25(OH)₂D uključuje vezanje za vitamin D receptor (VDR) koji je faktor transkripcije i član steroidnih hormonalnih mononuklearnih receptorskih obitelji. VDR i CYP27B1 ekspresirani su u različitim stanicama što ukazuje na to da vitamin D ima mnoštvo vankoštanih funkcija kao što su imunološki i kardiovaskularni sustav (Bosdou i sur, 2019).

1 α -hidroksilacija se može provoditi i u drugim tkivima proizvodeći lokalno aktivni vitamin D koji posjeduje auto i/ili parakrino djelovanje (Sahota, 2014). Autokrino/parakrino djelovanje

vitamina D je najbolje naznačeno u koži i imunološkom sustavu gdje regulira staničnu diferencijaciju i sazrijevanje (Katičić i sur., 2014).



Slika 2. Sinteza vitamina D (Pierrot-Deseilligny i Souberbiell, 2017).

25(OH)D i 1,25(OH)₂D su transportirani krvlju većinom vezani za vitamin D vezujući protein (DBP). 25(OH)D krvlju odlazi do mnogih tkiva, uključujući adipozno tkivo, mišiće i jetru gdje se pohranjuje. Nakon što se otpusti s vitamin D vezujućeg proteina u tkiva 1,25(OH)₂D vrši, zajedno s unutarstaničnim receptorom vitamina D (VDR), važne biološke funkcije u cijelom tijelu. U crijevima se veže na VDR kako bi se olakšala apsorpcija kalcija i fosfora. U bubregu potiče tubularnu reapsorpciju kalcija ovisnu o paratiroidnom hormonu (PTH). U kostima PTH i 1,25(OH)₂D međusobno djeluju kako bi aktivirali osteoklaste odgovorne za resorpciju kosti. Pored toga 1,25(OH)₂D suzbija ekspresiju gena PTH, inhibira proliferaciju paratiroidnih stanica i sudjeluje u diferencijaciji stanica i antiproliferativnim djelovanjima u različitim tipovima stanica. 25(OH)D i 1,25(OH)₂D prolaze proces katabolizma prije eliminacije, a glavni put izlučivanja je putem fekalija (EFSA, 2016).

2.1.2. Aktivni oblik vitamina D

U tijelu postoji nekoliko oblika vitamina D, ali samo je $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aktivni oblik vitamina D. On kao takav ne samo da stimulira apsorpciju kalcija, resorpciju kosti, funkciju osteoblasta i smanjuje izlučivanje PTH (paratireoidni hormon) već ima i druge vankostane funkcije kao što je smanjenje proizvodnje kolagena tip 1, pojačavanje mišićne funkcije, stimuliranje diferencijacije stanica, sekrecije inzulina i imunološkog sustava (Vranić i sur., 2019). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ razgrađuje se 24-hidroksilacijom u $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ ili u neki drugi inaktivni metabolit (Walsh i sur., 2017).

2.1.3. Određivanje vitamina D u serumu

Glavni oblik u kojem vitamin D cirkulira je $25(\text{OH})\text{D}$. U cirkulaciji je povezan s proteinima - otprilike 85% je vezano na vitamin D vezujući protein i oko 15% na albumin (Walsh i sur., 2017).

Upravo je glavni indeks statusa vitamina D koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ u serumu. Period poluživota $25(\text{OH})\text{D}$ otprilike je tri tjedna za razliku od biološki aktivnog oblika $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ koji ima period poluživota od samo 4-6 sati. Razine $25(\text{OH})\text{D}$ se mjere u ng ml^{-1} ili nmol L^{-1} (1 ng ml^{-1} odgovara 2,5 nmol L^{-1}) (Sahota, 2014).

Panel Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) odredio je 2016. godine kako je koncentracija od 50 nmol L^{-1} $25(\text{OH})\text{D}$ u serumu ciljana vrijednost za postavljanje DRV vrijednosti za vitamin D za sve dobne skupine i spolove (zdrave odrasle osobe, dojenčad, djecu, trudnice i dojilje) (EFSA, 2016). Nakadno je The Endocrine Society (ECTS) postavilo potrebnu razinu serumskog $25(\text{OH})\text{D}$ na 75 nmol L^{-1} (30 ng ml^{-1}) vodeći se povećanim preporukama o unosu vitamina D od 37,5 – 50 $\mu\text{g dan}^{-1}$ (1500–2000 IU dan^{-1}) kod odraslih. Nekoliko epidemioloških studija ističe kako serumska koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ od 75 nmol L^{-1} (30 ng mL^{-1}) i više može imati dodatne zdravstvene koristi uključujući smanjenje rizika od uobičajenih karcinoma, autoimunih bolesti, dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i infektivnih bolesti (Lips i sur., 2019).

Poznate su dvije metode određivanja koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ u serumu, a to su imunološki test i kromatološki test. Imunološki test je uobičajeno korišten u kliničkoj praksi dok se kromatološki test smatra zlatnim standardom u istraživanjima. Korištenje različitih metoda u laboratoriju dovodi do velikih varijabilnosti u rezultatima testova:

- Ukupna količina 25(OH)D u cirkulaciji je zbroj 25(OH)D 2 i 25(OH)D 3, ali nemaju sve imunološke metode sposobnost detektirati 25(OH)D 2 što može dovesti do nižih vrijednosti razine 25(OH)D.
- Mogući su nalazi mjerenja 25(OH)D koji mogu lažno povisiti razine 25(OH)D kao i drugi metaboliti vitamina D kojih ima mnogo i mogu činiti 2 - 20% izmjerene vrijednosti 25(OH)D (Sahota, 2014).

The European Calcified Tissue Society (ECTS) preporučuje da se mjerenje serumskog 25(OH)D standardizira, primjerice korištenjem vitamin D standardizacijskog programa. Rizične skupine uključuju djecu, adolescente, trudnice i starije osobe (posebno one smještene u institucijama) te ne-europske imigrante (Lips i sur., 2019).

2.2. PREPORUKE O UNOSU I IZVORI VITAMINA D

U 2011. godini Sjedinjene Američke Države i Kanada su prema izvještaju Instituta za medicinu (IOM) odredile da bi procijenjeni prosječni unos vitamina D iz svih prehrambenih izvora trebao bi biti 10 µg (400 IU) dnevno kod osoba s minimalnom izloženošću suncu (Sahota, 2014).

Međutim, 2016. godine od strane Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) određeno je da je adekvatni unos (AI) za vitamin D 15 µg dan⁻¹. Smatra se kako će pri toj vrijednosti veliki udio populacije postići serumske razine 25(OH)D iznad preporučenih 50 nmol L⁻¹ (EFSA, 2016). Vrijednost od 15 µg dan⁻¹ (600 IU dan⁻¹) ustanovljena je s obzirom na minimalno ili odustno izlaganje kože UVB zračenju (Lips i sur., 2019).

2009. godine određene su hrvatske smjernice za unos vitamina D koje za žene u postmenopauzi iznose 800–1000 IU dan⁻¹, tj. 20-25 µg dan⁻¹ (Laktasić-Zerjavić i sur., 2011).

2.2.1. Prirodni izvori vitamina D

Vitamin D koji se nalazi u namirnicama je u vrlo malim količinama te prehranom nije moguće osigurati dovoljne razine vitamina D u serumu. Hrana bogata vitaminom D₃ obuhvaća ribu (tuna, srdele, skuša, bakalar, haringa, losos), plodove mora, gljive shiitake, govedu jetru i žumanjak jajeta (Bender i sur., 2016). U nekim zemljama postoje namirnice koje su obogaćene vitaminom D, kao što je mlijeko (Lamberg-Allardt, 2006). Od namirnica biljnog podrijetla po

količini vitamina D najviše se ističu gljive koje prirodno sadrže ergosterol koji se pod utjecajem Sunčeve svjetlosti tijekom rasta gljiva konvertira u vitamin D₂ (ergokalciferol) (Keegan i sur., 2013).

U Švedskoj su riba i obogaćeni mliječni proizvodi važan izvor vitamina D. U Finskoj je nedavno obogaćivanje tekućih mliječnih proizvoda povećano na 10 µg L⁻¹. Jasno je kako opskrba prehrambenim proizvodima koji su izvor vitamina D otežava dostizanje EAR vrijednosti od 10 µg dan⁻¹ (400 IU dan⁻¹) za većinu djece i odraslih u Europi (Lips i sur., 2019).

Obogaćivanje namirnica vitaminom D kao što su mliječni proizvodi, kruh i žitarice poboljšava status vitamina D kod cijele populacije, ali pravilan nadzor je ključan u sprječavanju intoksikacija (Lips i sur., 2019). U Hrvatskoj ne postoji sustavna strategija obogaćivanja hrane vitaminom D (Bender i sur., 2016). U Sjedinjenim Američkim Državama mlijeko se dobrovoljno obogaćuje s 400 IU po quartu (ili 385 IU L⁻¹) vitamina D pri čemu zakonska regulativa SAD-a ne specificira točnu formu vitamina D (FDA, 2009). U Kanadi je u skladu s Uredbom o hrani i lijekovima obvezno obogaćivanje tekućeg mlijeka i margarina s vitaminom D. Tekuće mlijeko mora sadržavati 35–45 IU vitamina D na 100 ml, a margarin 530 IU na 100 g. Od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) određeno je da dojenačke formule moraju sadržavati 40 do 100 IU vitamina D na 100 kcal. Prema bazi podataka o sastavu namirnica USDA procijenjeno je da komercijalne formule za novorođenčad sadrže otprilike 60 IU vitamina D na 100 kcal. U Kanadi regulacija zahtijeva da formule za dojenčad sadrže između 40 i 80 IU vitamina D na 100 kcal (Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, 2011).

2.2.2. Dodatci prehrani s vitaminom D

Vitamin D može biti korišten kao dodatak prehrani u obliku vitamina D₃, vitamina D₂ i 25-hidroksivitamina D (kalcidiola). Tri kliničke studije pokazale su da između metabolita D₂ i D₃, vitamin D₃ pokazuje veću učinkovitost u podizanju serumskog 25(OH)D (Binkley i sur. 2011; Shieh i sur. 2016; Tripkovic i sur. 2017).

Kalcidiol može biti od koristi pacijentima s gastrointestinalnim poremećajima kao što su celijakija i kronične bolesti jetre, ali nije lako dostupan (Lips i sur., 2019).

Uzimanje vitamina D u obliku dodataka prehrani ovisi o načinu života i prehrambenim navikama te varira ovisno o populaciji i zemljama. Ovo znači da strategije vezane za vitamin D moraju biti donešene s obzirom na lokalne situacije u različitim zemljama (Lips i sur., 2019).

The European Calcified Tissue Society (ECTS) ističe kako obogaćivanje hrane vitaminom D i korištenje vitamina D u obliku dodataka prehrani poboljšava status vitamina D u serumu. Rizične skupine kao što su dojenčad, djeca do tri godine, trudnice, osobe starije dobi i neeuropski imigranti bi trebali uzimati vitamin D u obliku dodataka prehrani. Kod djece mlađe od tri godine preporučeni su dodatci prehrani s vitaminom D u vrijednosti od $10 \mu\text{g dan}^{-1}$, a za djecu i adolescente od 3 do 18 godina u vrijednosti od $7.5 \mu\text{g dan}^{-1}$ (Lips i sur., 2019). Apsorpcija vitamina D je poboljšana ako je unesen zajedno s obrokom koji sadrži masti (Dawson-Hughes i sur., 2015).

The European Calcified Tissue Society (ECTS) preporučuje slijedeće:

- Dodatci prehrani s vitaminom D preporučeni su rizičnim skupinama u svrhu povećanja koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ u serumu iznad 50 nmol L^{-1} u svim zemljama Europe i Bliskog Istoka.
- Dodatci prehrani s vitaminom D od $10 \mu\text{g dan}^{-1}$ (400 IU dan^{-1}) preporučuju se za svu djecu do treće godine života u svrhu smanjenja rizika od rahitisa.
- Dodatci prehrani s vitaminom D od 10 do $15 \mu\text{g dan}^{-1}$ ($400\text{--}600 \text{ IU dan}^{-1}$) preporučuje se za sve trudnice.
- Dodatci prehrani s vitaminom D od 10 do $20 \mu\text{g dan}^{-1}$ ($400\text{--}800 \text{ IU dan}^{-1}$) preporučuje se svim starijim osobama smještenim u institucijama i trebali bi se razmotriti za osobe starije od 70 godina (Lips i sur., 2019).

2.2.3. Prosječni unos vitamina D u zemljama Europe

Zanimljivi su podatci o unosu vitamina D u različitim zemljama Europe. Tako je dokazano kako na području Sjeverne Europe prosječni unos vitamina D varira između 4 i $14 \mu\text{g dan}^{-1}$ s najvišim vrijednostima zabilježenim u Norveškoj s obzirom na konzumaciju masne ribe i ulja jetre bakalara. Na području Islanda razlika u prosječnom unosu vitamina D između osoba koje konzumiraju ulje jetre bakalara i onih koji ne konzumiraju iznosi više od $9 \mu\text{g dan}^{-1}$. Na području zapadne Europe prosječni unos vitamina D varira između 1.5 i $5 \mu\text{g dan}^{-1}$ što je znatno ispod EAR vrijednosti koja iznosi $10 \mu\text{g dan}^{-1}$, dok je na području južne Europe unos vitamina D kroz prehranu ispod 1 do $3 \mu\text{g dan}^{-1}$ u Italiji, Španjolskoj i Portugalu. Za Istočnu Europu smatra se da je unos

između 2 i 5 $\mu\text{g dan}^{-1}$. U Norveškoj je status vitamina D adekvatan kod velikog broja populacije zbog izlaganja kože s malo pigmenta suncu, visoke konzumacije ribljeg ulja i ulja jetre bakalara te adekvatnog prehrambenog unosa kalcija. S druge strane, na području južne Italije status vitamina D može biti nizak s obzirom na slabo izlaganje suncu kože koja ima više pigmenta, slab pristup namirnica bogatim vitaminom D (masne ribe i ulje jetre bakalara) te slab prehrambeni unos kalcija (Lips i sur., 2019).

Hrana u Hrvatskoj uobičajeno se ne obogaćuje vitaminom D i prosječna konzumacija ribe, poglavito masne ribe, kao prirodnog izvora vitamina D malena je, a nadoknada vitamina D uobičajeno se propisuje samo ženama s dijagnosticiranom osteoporozom uz lošu suradljivost bolesnica pri uzimanju suplemenata (Laktasić-Zerjavić i sur., 2011). Gotovo tri četvrtine hrvatskih žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra minimalnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od 50 nmol L^{-1} (Laktašić-Žerjavić, 2014).

2.2.4. Strategije za poboljšanje unosa vitamina D

Znanje o distribuciji koncentracija serumskog 25(OH)D u reprezentativnoj populaciji uz odgovarajuće razmatranje spola, životne dobi, etničke skupine i godišnjeg doba, kritično je u kvantifikaciji deficita vitamina D kao i razvijanju učinkovitih strategija za njegovu prevenciju (Cashman i sur., 2016).

Potreban je ogroman napor da se status vitamina D u Europi i Bliskom Istoku poboljša i smanji udio populacije koja ima serumske razine 25(OH)D ispod 50 nmol L^{-1} . Ovo se može odnositi na ciljani pristup kao što je pametno izlaganje suncu, adekvatna prehrana, donošenje zakona o obogaćivanju namirnica vitaminom D te suplementacijom kod visoko-rizičnih skupina. Najveći prioritet trebala bi biti eliminacija rahitisa uzrokovanog prehranom. S obzirom na to da postoji gotovo univerzalni sporazum koji preporučuje koncentracijame 25(OH)D u serumu iznad 25/30 nmol L^{-1} bez obzira na dob, strategije za uklanjanje ovog nedostatka, posebno kod djece, trudnica, starijih osoba i imigranata, trebale bi dobiti najveći prioritet od strane tijela javne vlasti i zdravstvenih ustanova (Lips i sur., 2019).

Istaknuto je kako postoji samo mali broj javnozdravstvenih strategija koje su dostupne za poboljšanje slabog prehrambenog unosa vitamina D:

1. Poboljšanje unosa kroz namirnice koje su prirodno bogate vitaminom D - Ova opcija je najmanje vjerojatna da će poboljšati unos vitamina D s obzirom na to da postoji mali broj

namirnica koje su bogate vitaminom D, primjerice riblje ulje koje je slabo dostupno. Nadalje, mnoge od tih namirnica nisu uobičajeno konzumirane kod široke populacije (Cashman i Kiely, 2014.)

2. Unos vitamina D u obliku dodataka prehrani - Suplementacija vitaminom D pokazala je značajno poboljšanje statusa vitamina D kod različitih dobnih skupina, rasa, etničkih grupa i spolova. Međutim uzimanje dodataka prehrani s vitaminom D nije uobičajena praksa među populacijom (Flynn i sur. 2009). Smatra se kako je razlog tome mala koncentracija vitamina D kod velikog broja dodataka prehrani u odnosu na preporučene doze (Lips i sur., 2019).
3. Obogaćivanje namirnica vitaminom D - Uzimanje vitamina D u obliku dodataka prehrani učinkovita je metoda za poboljšanje statusa vitamina D kod pojedinaca. Obogaćivanje namirnica vitaminom D je najbolja opcija za povećavanje razine vitamina D kod šire populacije (Kiely i Black, 2012). U Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi obogaćivanje namirnica vitaminom D ima značajan učinak na dnevni unos vitamina D kod većine odrasle populacije, ali još uvijek ne dostiže potrebne razine unosa. Ovo može biti povezano s razinom obogaćivanja, tipom i izborom vozila za prijevoz hrane te s pitanjem obaveznog ili dobrovoljnog obogaćivanja namirnica (Lips i sur., 2019).

2.3. VITAMIN D I UČINAK NA ZDRAVLJE

Vitamin D je vitamin topljiv u mastima koji ima ključnu ulogu u homeostazi kalcija i fosfora povećavanjem intestinalne apsorpcije kalcija i renalne reapsorpcije kalcija te kontroli metabolizma kostiju (Bosdou i sur., 2019; Sassi i sur., 2018). Esencijalan je za homeostazu kalcija, zdravlje kostiju i zaštitu od lomova i fraktura, ali je povezan i s hipertenzijom, dijabetesom, metaboličkim sindromom, karcinomom, autoimunim i infektivnim bolestima. Navedene bolesti su globalni javnozdravstveni problem (Palacios i Gonzalez, 2014).

Vitamin D ključna je karika u prevenciji i liječenju osteoporoze (Bender i sur., 2016). Kod blažeg nedostatka vitamina D (insuficijencije) dolazi do porasta serumske koncentracije paratiroidnog hormona (PTH) što uzrokuje ubranu resorpciju kosti i u konačnici osteoporozu. Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije 25(OH)D (insuficijencije ili deficita vitamina D) na kost objašnjen je time što dolazi do pojačane sekrecije PTH uzrokovane niskom koncentracijom 1,25(OH)₂D i posljedično nedostatnom apsorpcijom kalcija u crijevu (Laktasić-Zerjavić i sur.,

2011). Prva linija zaštite od gubitka koštane mase jesu pravilna prehrana, tjelesna aktivnost te adekvatan unos vitamina D i kalcija (Bender i sur., 2016).

Vitamin D je poznati regulator urođenog imuniteta, a prvi podatci vezani za ovu temu su prikupljeni zahvaljujući liječenju bolesti koje su uzrokovane od strane mycobacteria, kao što su tuberkuloza i guba. Broj istraživanja vezanih za moguću ulogu vitamina D u povećanju rezistencije na HIV infekciju je u porastu. Niske razine vitamina D u serumu su povezane s HIV/AIDS progresijom i smrtnosti, a dostatna koncentracija vitamina D povezuje se s boljom obranom od infekcija (Sassi i sur., 2018).

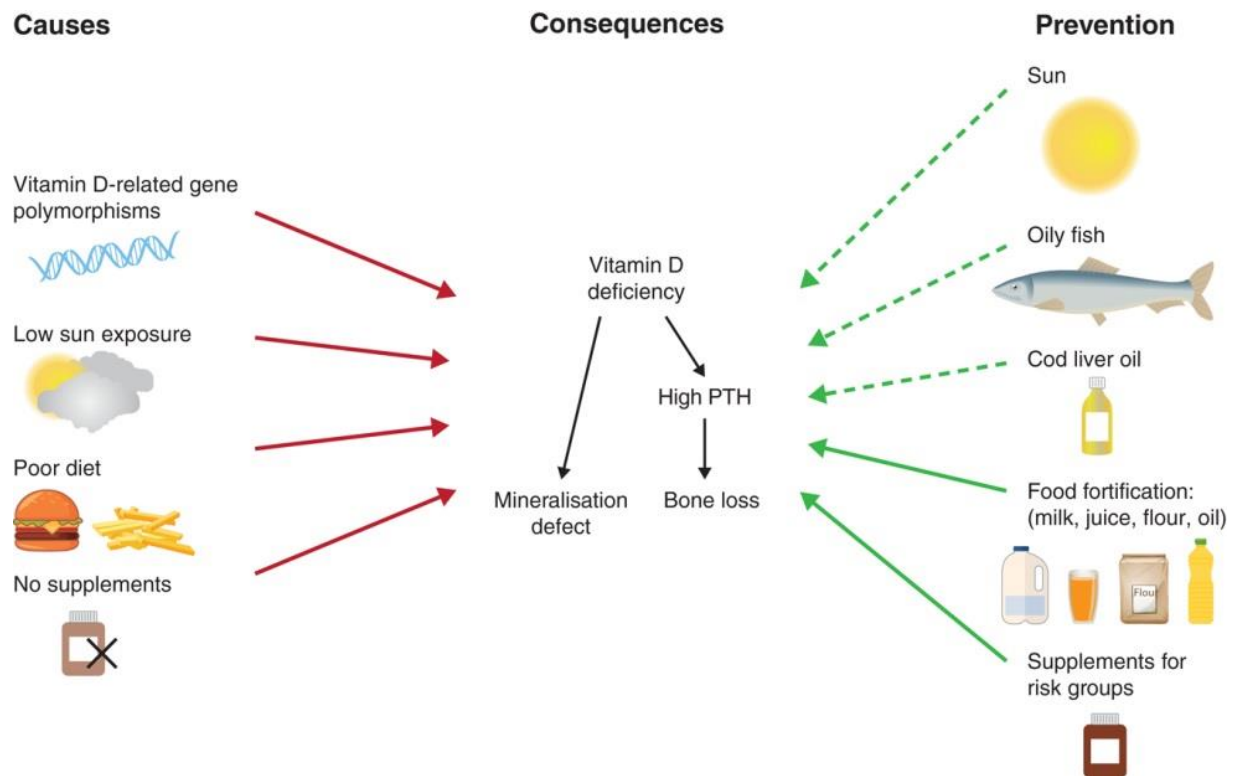
Zahvaljujući dokazima imunomodulacijskog učinka vitamina D, uloga nedostatka vitamina D i suplementacija u autoimunim bolestima odavno je proučavana. Studije na životinjama pokazale su važnu ulogu suplementacije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ u kontroli autoimunih bolesti. Dokazano je kako je bolus vitamin D_3 (300,000 UI) kod pacijenata u ranoj fazi reumatoidnog artitisa učinkovit za poboljšanje općeg zdravlja (Sassi i sur., 2018).

Poveznica između vitamina D i sportske izvedbe je poznata godinama. Postoji direktna poveznica između sezonskih promjena atletskih izvedbi i sezonskih fluktuacija u razinama vitamina D u serumu. Liječnici sportske medicine bi trebali biti svjesni učinaka deficita vitamina D na sportsku izvedbu i sveukupno zdravlje koštano-mišićnog sustava, uključujući i potencijalne probleme kao što su frakture i mišićne ozljede. Kod visoko-rizičnih sportaša preporučuje se procjena ukupne razine $25(\text{OH})\text{D}$ u serumu i liječenje onih koji pokazuju nedostatnu ili nedovoljnu razinu (Angeline i sur., 2013).

2.4. DEFICIT VITAMINA D

Smatra se kako 1 bilijun ljudi diljem svijeta ima deficit vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D (Sahota, 2014; Bender i sur., 2016).

Deficit vitamina D očit je u cijeloj europskoj populaciji pri stopama prevalencije koje izazivaju zabrinutost i zahtijevaju djelovanje službi iz područja javnog zdravstva. Iako postoje neke smjernice vezane za redovito izlaganje sunčevoj svjetlosti, pitanje je hoće li minimalni pristup UVB zračenju biti dovoljan za sintezu vitamina D s obzirom da velike količine povećaju rizik od karcinoma kože. Ovakav problem zahtjeva od strane javno-zdravstvenih službi da pretraže baze podataka vezane za namirnice i pronađu rješenje u vidu toga (Cashman i sur., 2016).



Slika 3. Razlozi, posljedice i prevencija deficita vitamina D (Lips i sur., 2019)

Na slici 3 prikazani su razlozi, posljedice i prevencija deficita vitamina D. Crvene strelice dovode do deficita vitamina D, a zelene strelice ga preveniraju. Polimorfizmi gena povezanih s vitaminom D ukazuju na polimorfizam u metaboličkom putu vitamina D koji smanjuje bioraspoloživost vitamina D. Smanjenom izlaganju sunčevoj svjetlosti mogu doprinijeti način odijevanja, pigmentacija kože i korištenje krema sa zaštitnim faktorom. Pod siromašnom prehranom podrazumijeva se prehrana bez ribe, mliječnih proizvoda i namirnica koje nisu obogaćene vitaminom D. Općenito faktori kao što su način života, demografija i antropometrija su indikatori rahitisa i lošeg statusa vitamina D diljem svijeta, a posebno na području Bliskog Istoka. Status vitamina D na Bliskom Istoku najviše ovisi o načinu odijevanja (Lips i sur., 2019).

Generalno, visoka prevalencija niskog statusa vitamina D u općoj populaciji može biti iz više razloga. Primjerice, slabija sinteza vitamina D u koži kod pojedinaca s visokom koncentracijom melanina u koži, intenzivno korištenje krema sa zaštitnim faktorom, slabo izlaganje sunčevoj svjetlosti, niski unos vitamina D, pretilost ili starenje (Palacios i Gonzalez, 2014).

Starije osobe imaju povećan rizik od nedostatka vitamina D zbog nedovoljnog izlaganja suncu, ali i smanjene sposobnosti stvaranja vitamina D u koži (Bender i sur., 2016).

Čini se da je godišnje doba mala komponenta problema širom svijeta jer zemlje s dugim zimama imaju niži stupanj manjka u usporedbi sa zemljama s većim brojem sunčanih dana u godini, što je vjerojatno povezano s obogaćivanjem namirnica vitaminom D, konzumacijom masne ribe i redovitom primjenom dodataka vitamina D (Palacios i Gonzalez, 2014).

Kao čimbenike rizika za manjak vitamina D navode se još i hospitalizacija, sindrom malapsorpcije, lijekovi koji ubrzavaju metabolizam kalcitriola (fenitoin, fenobarbital, kortikosteroidi), kronična bubrežna bolest, disfunkcija jetre i pretilost (Katičić i sur., 2014).

2.4.1. Definicija deficita vitamina D

Status vitamina D određuje se analizom hidroksiliranog oblika 25(OH)D₃ iz krvi, međutim ne postoji opće prihvaćeni dogovor graničnih razina za prepoznavanje poželjne razine vitamina D. Preporuke od strane različitih znanstvenih udruženja i država procjenjuju 50 nM L⁻¹ ili 75 nM L⁻¹ deficitom vitamina D (tablica 1). Međutim, poznato je da je razina 25(OH)D niža od 50 nM L⁻¹ povezana s promjenama u metabolizmu kosti, povećanim rizikom od padova te miopatije kod odraslih (Sassi i sur., 2018).

Tablica 1. Definicije nedostatka i dostatnosti vitamina D prema različitim savjetodavnim tijelima (Lips i sur., 2019).

Koncentracija 25(OH)D u serumu (nmol L ⁻¹)	Institute of Medicine	Endocrine Society	EFSA	SACN	ECTS
<25/30	Deficit	Deficit	Deficit	Deficit	Ozbiljan deficit
25-50	Nije određeno*	Deficit	Deficit		Deficit
50-75	Suficit	Nedovoljne razine	Suficit		Suficit
>75		Suficit			

*Prema IOM u serumu 25(OH)D 30–50 nmol L⁻¹ mogu biti odgovarajuće ili neadekvatne.

The ECTS Working Group je definirala ozbiljan deficit vitamina D kad je razina 25(OH)D u serumu manja od 30 nmol L⁻¹ (12 ng mL⁻¹), dok vrijednosti manje od 20 nmol L⁻¹ uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti, odnosno ovisno o dobi rahitis ili osteomalaciju (Lips i sur., 2019).

2.4.2. Deficit vitamina D i posljedice na zdravlje

Posljedice deficita vitamina D uključuju poremećaje u mineralizaciji kostiju i smanjuju gustoću kostiju što uzrokuje frakture (Lips i sur., 2019). U dječjoj dobi nedostatak vitamina D uzrokuje rahitične promjene na kostima, a u odrasloj dobi nedostatak vitamina D se manifestira osteomalacijom (bolovi u kostima, deformacija skeleta) i najčešće se javlja u starijoj dobi (Katičić i sur., 2014). Vankoštane posljedice uključuju slabljenje mišića, padove i akutne respiratorne infekcije te su tema velikog broja kliničkih studija (Lips i sur., 2019).

Deficit vitamina D je uočen kod nekoliko kroničnih oboljenja povezanih s povećanim upalnim procesima i promjena u funkcioniranju imunološkog sustava kao što su dijabetes, astma i reumatoidni artritis (tablica 2).

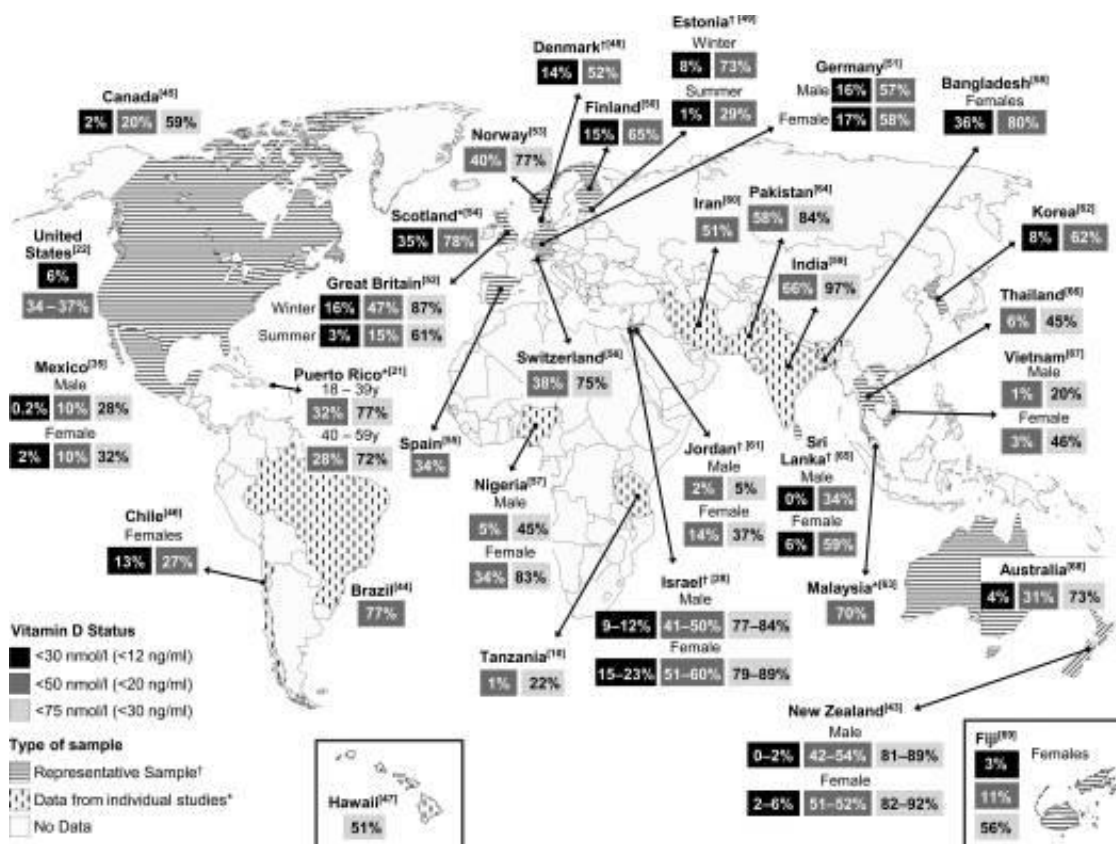
Tablica 2. Deficit vitamina D i stanja koja on uzrokuje (Sahota, 2014).

Kardiovaskularni sustav:	Kardiovaskularne bolesti, dilatacija aorte, ortostatska hipotenzija
Dišni sustav:	Bronhitis, astma, cistična fibroza, bronhiolitis, opstruktivna apneja u snu
Probavni sustav:	Sindrom iritabilnog crijeva, ciroza jetre, pankreatitis
Živčani sustav:	Multipla skleroza, depresija, miastenija gravis, spina bifida
Mišićni sustav:	Mišićna slabost, osteoartritis, reumatoidni artritis, juvenilni artritis,
Metabolički sustav:	Metabolički sindrom, dijabetes melitus, dijabetička nefropatija, neplodnost kod muškaraca, kronična bolest bubrega
Karcinom:	Dojke, kolorektalni, jajnika, pluća, prostate
Kožne bolesti:	Psorijaza, sistemski eritemski lupus, ekcem

Ova zapažanja zajedno s eksperimentalnim studijama, ukazuju na kritičnu ulogu vitamina D u modulaciji imunološkog sustava. Navedeno dovodi do hipoteze o bolestima na koje utječe metabolizam vitamina D i potvrđuje ulogu vitamina D u održavanju zdravog imunološkog sustava (Sassi i sur., 2018).

2.4.3. Učestalost deficita vitamina D

Deficit vitamina D ($<50 \text{ nmol L}^{-1}$ ili 20 ng ml^{-1}) je učestao u zemljama Europe i Bliskog Istoka. Pogađa $<20\%$ populacije zemalja Sjeverne Europe, 30-60% Zapadne, Istočne i Južne Europe te čak do 80% zemalja Bliskog Istoka. Ozbiljan deficit (serumski 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) $<30 \text{ nmol L}^{-1}$ ili 12 ng ml^{-1}) zabilježen je kod $>10\%$ Europljana (Palacios i Gonzalez, 2014).



Slika 4. Učestalost deficita vitamina D kod osoba odrasle dobi diljem svijeta (Palacios i Gonzalez, 2014).

Slika 4 prikazuje učestalost deficita vitamina D kod osoba odrasle dobi diljem svijeta. U područjima s dostupnim podacima, prevalencija statusa niskog vitamina D globalni je problem u svim dobnim skupinama, čak i u zemljama s izlaganjem suncu tijekom cijele godine. Važno je

napomenuti da je problem veći na Bliskom Istoku, posebno kod djevojčica i žena (Palacios i Gonzalez, 2014).

U Europi su bijelci najmanje podložni deficitu vitamina D za razliku od ostalih rasa. Za primjer, u usporedbi s bijelom populacijom u Ujedinjenom Kraljevstvu, Norveškoj i Finskoj ostale rase imaju 3 do 7 puta veću učestalost deficita vitamina D u godini. Europski adolescenti u dobi od 15 do 18 godina pokazuju veću učestalost u deficitu vitamina D (raspon: 12,2-39,6%) u odnosu na ostale dobne skupine (raspon: 0,9-19,6%). Kod dječje populacije, zemlje srednje zemljopisne širine imali su veću učestalost deficita vitamina D (5-20%) za razliku od južnih zemljala koje su imale 4,2-6,9%. Ovakvi podatci ističu koje su populacije posebno podložne deficitu vitamina D te bi mogli biti od važnosti za Europsku Komisiju i ostala europska društva u svrhu formiranja posebnih javnozdravstvenih strategija koje će doprinijeti smanjenju ovog deficita (Cashman i sur., 2016).

2.5. DEFICIT VITAMINA D I UČINAK NA PRETILOST

Pretilost je definirana kao vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) $>30 \text{ kg m}^{-2}$ i predstavlja značajan zdravstveni problem diljem svijeta (Bosdou i sur., 2019; Vranić i sur., 2019).

Brojim studijama potvrđena je poveznica između deficita vitamina D i pretilosti, kao i s bolestima koje su povezane s pretilošću. Postoji veliki broj mogućih objašnjenja s obzirom na obrnuto proporcionalnu poveznicu između povećanja adipoznog tkiva (posebno abdominalnog) i niskih koncentracija vitamina D u plazmi (Vranić i sur., 2019).

Pretile osobe imaju niže serumske razine 25(OH)D nego osobe normalne tjelesne mase, a serumske razine 25(OH)D su obrnuto proporcionalno povezane s tjelesnom težim, ITM i masnim tkivom. Serumski 25(OH)D je otprilike za 20% niži kod pretilih osoba nego kod osoba normalne tjelesne mase, a prevalencija niskih serumskih razina 25(OH)D je veća kod pretilih osoba za 40-80%. Ovo opažanje dovodi do niz ozbiljnih pitanja: Jesu li niske razine 25(OH)D u serumu posljedica ili uzrok pretilosti? Koji je uzrok niskim razinama 25(OH)D u serumu kod pretilih osoba? Imaju li niske razine 25(OH)D u serumu kliničke posljedice na kosti i ostale organske sustave? Trebaju li pretile osobe uzimati visoke doze vitamina D u obliku suplementa? Dovodi li suplementacija vitaminom D kod pretilih osoba do poboljšanja metaboličkih posljedica pretilosti (Walsh i sur., 2017)?

2.5.1. Razlozi deficita vitamina D kod pretilih osoba

Postoji nekoliko mogućih mehanizama koji bi mogli biti uzrokom niskih razina 25(OH)D kod pretilih osoba. Razlog bi mogao biti niski unos kroz neadekvatnu prehranu, nedovoljno izlaganje sunčevoj svjetlosti ili nepravilna sinteza vitamina D u koži. Promjene u vezivanju proteina ili brži metabolički klirens mogu voditi do nižih razina 25(OH)D u serumu. Međutim, niske razine 25(OH)D u serumu mogu biti i razlog distribucije 25(OH)D u veći volumen tkiva cijelog organizma (Walsh i sur., 2017).

Hipoteza o sekvestraciji vitamina D u adipoznom tkivu uvedena je od strane Wortsman-a i suradnika 2000.godine. Oni su demonstrirali da iako dermalna sinteza vitamina D nije značajno različita između pretilih subjekata i osoba normalne tjelesne težine, pretili subjekti imaju niži prirast razine 25(OH)D u plazmi nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti i oralne suplementacije vitaminom D u usporedbi sa subjektima normalne tjelesne težine. S obzirom na to da je vitamin D vitamin topljiv u mastima, pretpostavljeno je da se on akumulira i retencira u adipoznom tkivu što dovodi do nižih vrijednosti vitamina D u plazmi kod ljudi s velikim udjelom adipoznog tkiva (Vranić i sur., 2019).

Ova hipoteza je bila temelj za hipotezu o volumetrijskom razrjeđenju. Međutim, u usporedbi s volumetrijskim razrjeđenjem, sekvestracija prohormona ergokalciferola (VD₂) i kolekalciferola (VD₃) ne odnosi se samo na njihovu hidrofobnu prirodu i tendenciju za otapanjem u adipoznom tkivu, već i na njihovu sposobnost da se vrate u cirkulaciju kao supstrat za 25-hidroksilazu u jetri koja konvertira ove prohormone u 25(OH)D jednom kad su oni pohranjeni (Vranić i sur., 2019).

Danas je volumetrijsko razrjeđenje vitamina D jedan od mogućih mehanizama obrnuto proporcionalne poveznice između razine vitamina D u serumu i indeksa tjelesne mase. Iako osobe visokog i niskog indeksa tjelesne mase imaju slične vrijednosti vitamina D, kod pretilih osoba vitamin D je raspodijeljen po većem volumenu i to čini serumsku koncentraciju nižom. Vitamin D je topljiv u mastima i distribuiran u masno tkivo, mišiće, jetru i serum. Svi navedeni dijelovi tijela imaju povećani volumen kod pretilih osoba, pa su tako niske razine vitamina D vjerojatno posljedica efekta volumetrijskog razrjeđenja vitamina D koji utječe na adekvatnu pohranu vitamina D u tijelu (Walsh i sur., 2017).

Zbog volumetrijskog razrjeđivanja kod pretilih pacijenata, potrebne su veće doze vitamina D da bi se postigla ista koncentracija u serumu u odnosu na osobe adekvatne tjelesne mase (Vranić i sur., 2019).

Unatoč niskim serumskim razinama vitamina D, pretile odrasle osobe nemaju veću pregradnju kosti niti manju mineralnu gustoću kostiju (Walsh i sur., 2017). Objašnjenje za ovo može biti u činjenici da sezonske varijacije imaju veliki učinak na razlike u koncentraciji serumskog 25(OH)D između osoba normalne tjelesne mase i pretilih (Vranić i sur., 2019). Razlika je veća u ljeto jer je povećanje serumskih razina 25(OH)D usred izlaganja sunčevoj svjetlosti manje kod pretilih osoba u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase zbog distribucije u druga tkiva, a ne u serum (Bolland i sur., 2007).

Nadalje, jedna studija je provedena s ciljem da razjasni pitanje mogu li niske razine vitamina u serumu kod pretilih ljudi biti zbog izmijenjenog metabolizma vitamina D u adipoznom tkivu. Rezultati su pokazali da postoji razlika u ekspresiji gena kod enzima uključenih u metabolizam vitamina D između osoba normalne tjelesne mase i pretilih osoba što ukazuje na to da bi adipozno tkivo moglo biti uključeno u metabolizam vitamina D, a ne samo biti pasivna pohrana nutrijenata topljivih u mastima (Vranić i sur., 2019).

Pretpostavljeno je bilo da se vitamin D aktivno zadržava u masnom tkivu, ali model koji je prikazivao ovisnost doze i odgovora nije podržao tu hipotezu. Postoji eksperimentalni dokaz da se koncentracija vitamina D u abdominalnom subkutanom masnom tkivu povećava sa suplementacijom vitamina D, a druga *in vitro* studija ukazuje na to da adipociti kod pretilih osoba koje su rezistentne na inzulin mogu imati oslabljeno otpuštanje vitamina D. Međutim, distribucija i koncentracija vitamina D i 25(OH)D u subkutanom i omentalnom masnom tkivu se ne razlikuju kod pretilih osoba i osoba normalne tjelesne mase, a korelacija između 25(OH)D u subkutanom masnom tkivu i serumu je slična kod pretilih osoba i osoba normalne tjelesne mase (Walsh i sur., 2017).

Još jedan mogući mehanizam za niži 25(OH)D je oslabljena 25-hidroksilacija u jetri koja je zablježena kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre (NAFLD) (Vranić i sur., 2019).

2007. godine ispitivana je poveznica između koncentracije 25-hidroksivitamina D₃ 25(OH)D u serumu i histologije jetre kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre (NAFLD). NAFLD je oštećenje jetre izazvano stresom koje je povezano s inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom. Uzroci NAFLD su dijabetes, pretilost, dob i prehrana (Miao i sur., 2020). Targher i sur. (2007) proučavali su 60 uzastopnih bolesnika s dokazanom biopsijom NAFLD-a i 60

zdravih pojedinaca kao kontrolna skupina usporedive dobi, spola i indeksa tjelesne mase (ITM). U usporedbi s kontrolnom grupom, pacijenti s NAFLD-om imaju izražen pad koncentracije 25(OH)D u serumu, što je usko povezano s histopatološkim značajkama NAFLD-a.

Također, opaženo je i da je smanjenje koncentracije 25(OH)D u serumu usko povezana s histološki potvrđenim stanjima kao što su steatoza, upala i nekroza jetre (Vranić i sur., 2019).

Dakle, postoji mogućnost da nekoliko mehanizama ima učinak na interakciju između vitamina D, pretilosti i povezanih bolesti. Potrebne su studije koje će (ne samo istražiti uzrok ove poveznice) već identificirati i ustanoviti može li suplementacija vitaminom D utjecati pozitivno na adipoznost i povezane poremećaje. Do sada su studije pokazale nedosljedne rezultate uslijed kliničke implikacije suplementacije vitaminom D, a to je dovelo do ključnog pitanja: "Je li deficit vitamina D samo slučajno otkriće u studijama vezanim za pretilost ili bi on mogao imati ključnu ulogu u razvoju i progresiji pretilosti i kroničnih bolesti" (Vranić i sur., 2019)?

Pretile osobe mogu biti manje izložene sunčevoj svjetlosti u odnosu na osobe normalne tjelesne mase u nekim geografskim regijama. Međutim, u dvije studije provedene u Ujedinjenom Kraljevstvu izloženost sunčevoj svjetlosti nije varirala kroz ITM. Kad su izloženi UVB zračenju osobe normalne tjelesne mase i pretile osobe imaju sličnu sintezu vitamina D putem kože. Očigledno, ponašanje vezano uz prehranu i izloženost Suncu varira između različitih geografskih i kulturoloških grupa i može biti pridnoseći faktor za niži vitamin D kod nekih grupa (Walsh i sur., 2017).

Iako se može pretpostaviti da su loše prehrambene navike koje su često prisutne kod pretilih osoba razlog niskoj razini vitamina D kod takve populacije, unos vitamina D kroz prehranu kod populacije u Ujedinjenom Kraljevstvu ne varira bitno između pretilih osoba i osoba normalne tjelesne težine (Walsh i sur., 2016. godina). Prema tome, prehrana je vrlo vjerojatno irelevantan faktor iako njezin mali doprinos niskim razinama vitamina D ne može biti u potpunosti izostavljen (Vranić i sur., 2019).

2.5.2. Stanja povezana s pretilošću i deficitom vitamina D

Pretilost je često povezana s faktorima rizika od kardiovaskularnih bolesti, poput hipertenzije, dislipoproteinemije, smanjene tolerancije na glukozu ili dijabetesa, te povišenih markera upale, što može dovesti do povećane smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Nakupljanje

dokaza upućuje na to da izmijenjena homeostaza vitamina D također može pridonijeti povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti kod pretilih osoba (Zitterman i sur., 2009).

S obzirom na to da je deficit vitamina D povezan s visceralnim masnim tkivom, postoji mogućnost njegovog korištenja kao biomarkera u metaboličkim stanjima koja su povezana s visceralnom pretilošću: kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2, dislipidemija, arterijska hipertenzija (Vranić i sur., 2019).

Visoke koncentracije paratireoidnog hormona u krvi i niske koncentracije 25(OH)D i kalcitriola se smatraju novih rizičnim markerima za kardiovaskularne bolesti (Zitterman i sur., 2009).

2009. godine provedena je randomizirana kontrolirana studija u kojoj je ispitan utjecaj vitamina D na gubitak kilograma i tradicionalne i netradicionalne markere rizika od kardiovaskularnih bolesti kod ispitanika s prekomjernom težinom. Zdravi ispitanici s prekomjernom tjelesnom masom ($n = 200$) sa srednjim koncentracijama od 25(OH)D od 30 nmol L^{-1} (12 ng mL^{-1}) primili su vitamin D ($83 \mu\text{g dan}^{-1}$) ili placebo u dvostruko slijepoj studiji tokom 12 mjeseci tijekom sudjelovanja u programu za smanjenje tjelesne mase. Rezultati pokazuju da dodatak vitamina D od $83 \mu\text{g dan}^{-1}$ ne utječe nepovoljno na gubitak tjelesne mase i može značajno poboljšati nekoliko pokazatelja rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba s prekomjernom težinom koje imaju neadekvatni status vitamina D te sudjeluju u programu smanjenja tjelesne mase (Zitterman i sur., 2009).

Metabolički sindrom kojeg karakteriziraju trbušna pretilosti, dislipidemija, hiperglikemija i hipertenzija glavni je javnozdravstveni izazov. Prosječna prevalenca metaboličkog sindroma iznosi 31%, a povezana je s dvostrukim povećanjem rizika od koronarne srčane bolesti, cerebrovaskularne bolesti i 1,5-puta povećanim rizikom od smrtnosti od svih uzroka (Engin, 2017). Epidemiološke, eksperimentalne i kliničke studije ukazuju na moguću ključnu ulogu vitamina D u razvoju značajki metaboličkog sindroma kao što su dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti (Vranić i sur., 2019).

VDR (receptor za vitamin D) prisutan je u β -stanicama gušterače, a vitamin D neophodan je za normalnu inzulinsku sekreciju. Više razine 25(OH) vitamina D uvijek su bile povezane s manjim rizikom od dijabetesa dok niske razine predviđaju razvoj dijabetesa tipa 2 u budućnosti. Alhewishel i suradnici (2020) su u periodu od siječnja 2016. do travnja 2016. godine od pacijenata u KFU (Health Center u Saudijskoj Arabiji) prikupljali slijedeće vrijednosti: razina vitamina D u serumu, glikolizirani hemoglobin (HbA1c) i postprandijalna glukoza. Niži vitamin D povezan je s

višom razinom postprandijalne glukoze i HbA1c i obrnuto. Razina vitamina D bila je obrnuto proporcionalna razini glukoze na testu i HbA1c. Postoji očita uloga nedostatka vitamina D u toleranciji na glukozu kod dijabetičara.

Zbog zbunjujućih poveznica između tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme, vitamina D i indeksa tjelesne mase, sugerira se da vitamin D utječe na rizik od dijabetesa mehanizmom odvojenim od rizika ostalih dvaju čimbenika rizika (Scragg i sur., 2004).

Rizični faktori za kardiovaskularne bolesti kao što su hipertenzija, pretilost, dislipidemija ili dijabetes mellitus, kao i kardiovaskularne bolesti uključujući infarkt miokarda i koronarnu arterijsku bolest, su najučestalije bolesti i glavni su uzroci smrti u cijelom svijetu, posebno u zapadnim zemljama (World Health Organization, 2012). Ovo naglašava važnost pojašnjenja uloge vitamina D u kontekstu kardiovaskularne bolesti (Kienreich i sur. 2013).

Deficit vitamina D je povezan s visokim vrijednostima krvnog tlaka (Kienreich i sur. 2013). Forman i suradnici proveli su randomiziranu kontroliranu studiju na Afroamerikancima za koje je poznato da imaju povećani rizik od deficita vitamina D i hipertenzije. Studija se sastojala od 283 sudionika koji su primali 1000, 2000 ili 4000 IU vitamina D ili placebo u periodu od tri mjeseca. Razlika sistoličkog tlaka između polaznog i nakon tri mjeseca bila je +1,7 mm Hg za one koji su primali placebo, -0,66 mm Hg za 1000 U dan⁻¹, -3,4 mm Hg za 2000 U dan⁻¹, i -4,0 mm Hg za 4000 U dan⁻¹ kolekalciferola (-1,4 mm Hg za svakih 1000 U dan⁻¹ kolekalciferola; $P = 0,04$). Za svaki porast 1 ng ml⁻¹ plazme 25-hidroksivitamina D došlo je do značajnog snižavanja sistoličkog tlaka za 0,2 mm Hg ($P = 0,02$). Nije bilo utjecaja kolekalciferola na vrijednosti dijastoličkog tlaka ($P = 0,37$). Otkriveno je da je u usporedbi s placeboom dodatak vitamina D skromno ali značajno smanjio sistolički krvni tlak (Forman i sur. 2013).

Nekoliko promatračkih studija ukazuju na povezanost deficita vitamina D s lipoproteinom visoke gustoće (HDL) i višim vrijednostima trigliceridima, kao i višom razinom apolipoproteina E (Kienreich i sur., 2013). Niske razine 25(OH)D u serumu povezane su s nepovoljnim lipidnim profilom, što bi moglo objasniti vezu s kardiovaskularnim bolestima i smrtnošću (Jorde i Grimnes, 2011).

Budući da je vitamin D izrazito povezan s pretilošću i metaboličkim sindromom, potrebne su velike randomizirane placebo kontrolirane studije koje bi potvrdile poveznicu između ovih stanja i niskih razina vitamina D kao i mogućeg pozitivnog učinka suplementacije vitaminom D (Vranić i sur., 2019).

Uobičajeno bi niski ukupni 25(OH)D, slobodni 25(OH)D i 1,25(OH)₂D vodili prema slabijoj apsorpciji prehrambenog kalcija, povećanoj pregradnji kosti i slabijoj mineralnoj gustoći kosti. Međutim, pretile odrasle osobe imaju manju pregradnju kosti u odnosu na osobe normalne tjelesne težine i viši ITM s debljim, gušćim korteksima i veći trabekularni broj. Manjak štetnih učinaka na kosti može ukazivati na to da pretile osobe nisu zapravo u deficitu s vitaminom D, iako je 24(OH)D u serumu niži zbog volumetrijskog razrjeđenja. Pohrana vitamina D u njihovom cijelu tijelu je viša s obzirom na rezerve u masnom tkivu koje održavaju ravnotežu sa serumskim 25(OH)D. Alternativno objašnjenje ukazuje na to da su pretile osobe u deficitu s vitaminom D, ali da drugi učinci pretilosti nadoknađuju posljedice deficita vitamina D. Primjerice, veće opterećenje koštanog sustava ili aktivacija hormona kao što su leptin, adiponektin ili estrogen imaju pozitivne učinke na koštanu masu (Walsh i sur., 2017).

2.5.3. Učinak suplementacije vitaminom D na pretile osobe

Budući da niske razine vitamina D mogu doprinijeti ili su povezane s dismetaboličkim stanjima i bolestima povezanim s njima, postavlja se glavno pitanje: može li terapija kroz suplementaciju vitaminom D imati dugoročne zdravstvene prednosti za pacijente koji imaju bolesti povezane s visceralnom adipoznošću (Vranić i sur., 2019)?

Randomizirna jednostruko slijepa studija provedena od strane Drincica i suradnici (2013) godine je pokazala kako je odgovor 25(OH)D na vitamin D₃ izravno povezan s dozom i tjelesnom masom s dozom od otprilike 2,5 IU kg⁻¹ za svaki priraštaj jedinice (ng mL⁻¹).

Wamberg i suradnici (2013) ispitivali su učinak suplementacije vitaminom D na raspodjelu masnog tkiva i komplikacija koje se javljaju kod pretilih odraslih osoba s niskom razinom plazme od 25(OH)D. U dvostruko-slijepoj studiji sudjelovale su 52 osobe u dobi od 18 do 50 godina i s indeksom tjelesne mase >30 kg m⁻² i koncentracije 25(OH)D u plazmi <50 nmol L⁻¹ koje su tijekom 26 tjedana uzimale 7000 IU vitamina D dnevnom ili placebo. Zaključeno je kako povećanje razine 25(OH)D liječenjem vitaminom D tijekom 26 tjedana ne utječe na komplikacije pretilosti kod pretilih odraslih osoba s niskom osnovnom vrijednosti plazme 25(OH)D.

Opširna genetička studija je otkrila da veći ITM i geni odgovorni za pretilost dovode do smanjenja serumskog 25(OH)D, dok niski 25(OH)D i geni povezani s niskim 25(OH)D imaju vrlo slab učinak na pretilost. U meta-analizi, suplementacija vitaminom D nema učinka na tjelesnu masu ili na masno tkivo (Walsh i sur., 2017).

Druge studije su također pokazale kako vitamin D nema poveznicu sa smanjenjem tjelesne mase i sastavom tijela. Ova saznanja ukazuju na to da iako je niska koncentracija vitamina D povezana s pretilošću, poveznica nije dvosmjerna. Terapija vitaminom D je pokazala nedosljedne rezultate kod učinka na lipidni profil, prvenstveno na visoke trigliceride, koncentraciju ukupnog i LDL kolesterola te na snižavanje koncentracije HDL kolesterola, kao i učinak suplementacije vitaminom D po pitanju inzulinske rezistencije (Vranić i sur., 2019).

3. ZAKLJUČAK

Deficit vitamina D u različitim populacijama i svim dobnim skupinama vidljiv je problem diljem svijeta, a rješavanje ovog problema zahtjeva djelovanje stručnjaka iz područja javnog zdravstva. Danas se zna kako je deficit vitamina D globalni problem jer se uvrijeđeno mišljenje kako stanovnici zemalja s dovoljno sunčanih dana tijekom godine imaju i adekvatne razine vitamina D u serumu pokazalo pogrešnim. Navedeno upućuje na to kako je problem ovog deficita širok i kompleksan te njegovo rješavanje svakako predstavlja buduće izazove u znanosti. Uočena poveznica između indeksa tjelesne mase $>30 \text{ kg m}^{-2}$ i niskih razina 25(OH)D u serumu otvorila je novo pitanje u znanosti: što, kako i zašto postoji ova poveznica i kako je spriječiti?

Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na to da je visoka prevalencija deficita vitamina D u pretilih osoba najvjerojatnije rezultat volumetrijskog razrjeđenja u masnom tkivu, jetri, serumu i mišićima. Međutim, danas još uvijek ne postoji jednoznačna hipoteza koja bi u potpunosti objasnila uzroke poveznice između visokog indeksa tjelesne mase i niskih razina serumskeg vitamina D.

Istraživanja provedena na pretilim osobama u svrhu utvrđivanja pozitivnih učinaka suplementacije vitaminom D na metabolički profil nisu pokazala dosljedne rezultate te ovo ostaje otvoreno pitanje za znanstvenike koji bi trebali pronaći jednoglasno rješenje po pitanju nedostatnih razina vitamina D kod pretilih osoba.

4. LITERATURA

- AlHewishel M. A., Bahgat M., Al Huwaiyshil A., Alsubie M. A., Alhassan A. (2020) 25(OH)D Serum Level in Non-Diabetic and Type II Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus* **12**: e8910.
- Angeline M. E., Gee A. O., Shindle M., Warren R. F., Rodeo, S. A. (2013) The effects of vitamin D deficiency in athletes. *The American journal of sports medicine* **41**: 461–464.
- Bender D. V., Giljević Z., Kušec V., Žerjavić N. L., Pašić M. B., Vrdolja, E., Krznarić Ž. (2016) Guidelines for the prevention, detection and therapy of vitamin D deficiency in adults. *Liječnički Vjesnik* **138**: 121-132.
- Binkley N., Gemar D., Engelke J., Gangnon R., Ramamurthy R., Krueger D., Drezner, M. K. (2011) Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**: 981–988.
- Bolland M. J., Grey A. B., Ames R. W., Mason B. H., Horne A. M., Gamble G. D., Reid, I. R. (2007) The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *The American journal of clinical nutrition* **86**: 959–964.
- Bosdou J. K., Konstantinidou E., Anagnostis P., Kolibianakis E. M., Goulis, D. G. (2019) Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility. *Nutrients* **11**: 1455-1467.
- Cashman K. D., Kiely M. (2014) Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them?. *Journal of human nutrition and dietetics: The official journal of the British Dietetic Association* **27**: 434–442.
- Cashma, K. D., Dowlin, K. G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., Moreno L., Damsgaard C. T., Michaelsen K. F., Molgaard C., Jorde R., Grimnes G., Moschonis G., Mavrogianni C., Manios Y., Thamm M., Mensink G. B., Rabenberg M., Busch M. A., Cox L., Kiely M. (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?. *The American journal of clinical nutrition* **103**: 1033–1044.
- Dawson-Hughes B., Harris S. S., Lichtenstein A. H., Dolnikowski G., Palermo N. J., Rasmussen H. (2015) Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **115**: 225–230.

- Drincic A., Fuller E., Heaney R. P., Armas L. A. (2013) 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **98**: 4845–4851.
- EFSA (2016) European Food Safety Authority, Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* **14**: 1 – 121.
- Engin A. (2017) The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology* **960**: 1–17.
- European Food Safety Authority EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 2016 14 4547. <<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4547>> Pristupljeno: 25. srpnja 2020.
- FDA (Food and Drug Administration). (2009) Agency Information Collection Activities; Submission for Office of Management and Budget Review; Comment Request; Food Labeling Regulations. *Federal Register* **74**: 53743–53746.
- Flynn A., Hirvonen T., Mensink G. B., Ocké M. C., Serra-Majem L., Stos K., Szponar L., Tetens I., Turrini A., Fletcher R., Wildemann T. (2009) Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food and nutrition research* doi:[10.3402/fnr.v53i0.2038](https://doi.org/10.3402/fnr.v53i0.2038)
- Forman J. P., Scott J. B., Ng K., Drake B. F., Suarez E. G., Hayden D. L., Bennett G. G., Chandler P. D., Hollis B. W., Emmons K. M., Giovannucci E. L., Fuchs C. S., Chan A. T. (2013) Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* **61**: 779–785.
- Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H., Weaver C. M. (2011) Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**: 1911–1930.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Jorde R., Grimnes G. (2011) Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in lipid research* **50**: 303–312.

- Katičić D., Josipović J. Pavlović D. (2014). Vitamin D i srčanožilne bolesti. *Cardiologia Croatica* **9**: 263-272.
- Keegan R. J., Lu Z., Bogusz J. M., Williams J. E., Holick M. F. (2013) Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermatoendocrinology* **5**: 165–176.
- Kiely M., Black L. J. (2012) Dietary strategies to maintain adequacy of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* **243**: 14–23.
- Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N., Pieber T., Gaksch M., Grübler M. R., Pilz S. (2013) Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* **5**: 3005–3021.
- Lamberg-Allardt C. (2006) Vitamin D in foods and as supplements. *Progress in biophysics and molecular biology* **92**: 33–38.
- Laktašić-Žerjavić N. (2014) Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze. *Reumatizam* **61**: 80-88.
- Laktašić-Žerjavić N., Korsić M., Crncević-Orlić Z., Anić B. (2011) Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future. *Liječnički vjesnik*, **133**: 194-204.
- Lips P., Cashman K. D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H. A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M. L., Stepan J., El-Hajj Fuleihan G., Bouillon R. (2019) Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology* **180**: 23–54.
- Miao Z., Wang S., Wang Y., Guo L., Zhang J., Liu Y., Yang Q. (2020) A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders. *Canadian journal of gastroenterology and hepatology* <https://doi.org/10.1155/2020/2656321>
- O'Neill C. M., Kazantzidis A., Ryan M. J., Barber N., Sempos C. T., Durazo-Arvizu R. A., Jorde R., Grimnes G., Eiriksdottir G., Gudnason V., Cotch M. F., Kiely M., Webb A. R., Cashman, K. D. (2016) Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients* doi: 10.3390/nu8090533.
- Palacios C., Gonzalez L. (2014) Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **144**: 138–145.

- Pierrot-Deseilligny C., Souberbiell, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders* **14**: 35–45.
- Sahota O. (2014) Understanding vitamin D deficiency. *Age and ageing* **43**: 589–591.
- Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. (2018) Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* doi: [10.3390/nu10111656](https://doi.org/10.3390/nu10111656)
- Scragg R., Sowers M., Bell C. (2004) Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care* **27**: 2813–2818.
- Shieh A., Chun R. F., Ma C., Witzel S., Meyer B., Rafison B., Swinkels L., Huijs T., Pepkowitz S., Holmquist B., Hewison M., Adams, J. S. (2016) Effects of High-Dose Vitamin D2 Versus D3 on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **101**: 3070–3078.
- Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. (2007) Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* **17**: 517–524.
- Tripkovic L., Wilson L. R., Hart K., Johnsen S., de Lusignan S., Smith C. P., Bucca G., Penson S., Chope G., Elliott R., Hyppönen E., Berry J. L., Lanham-New S. A. (2017) Daily supplementation with 15 µg vitamin D₂ compared with vitamin D₃ to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *The American journal of clinical nutrition* **106**: 481–490.
- von Hurst P. R., Stonehouse W., Coad J. (2010) Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *The British journal of nutrition* **103**: 549–555.
- Vranić L., Mikolašević I., Milić, S. (2019) Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* doi:[10.3390/medicina55090541](https://doi.org/10.3390/medicina55090541)
- Wacker M., Holick M. F. (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinology* **5**: 51–108.
- Walsh J. S., Bowles S., Evans A. L. (2017) Vitamin D in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* **24**: 389–394.

- Walsh J. S., Evans A. L., Bowles S., Naylor K. E., Jones K. S., Schoenmakers I., Jacques, R. M., Eastell R. (2016) Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition* **103**: 1465–1471.
- Wamberg L., Kampmann U., Stodkilde-Jorgensen H., Rejnmark L., Pedersen S. B., Richelsen B. (2013) Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *European journal of internal medicine* **24**: 644–649.
- World Health Organization (2012) *World health statistics: a snapshot of global health* (No. WHO/IER/HSI/12.1). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Wortsman J., Matsuoka L. Y., Chen T. C., Lu Z., Holick M. F. (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* **72**: 690–693.
- Zittermann A., Frisch S., Berthold H. K., Götting C., Kuhn J., Kleesiek K., Stehle P., Koertke H., Koerfer R. (2009) Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American journal of clinical nutrition* **89**: 1321–1327.

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.

Dora Ivić