

# Posljedice nedostatka vitamina D i toksikološki aspekti prekomjernog unosa

---

**Bobovčan, Dora**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:180728>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Dora Bobovčan**

**01080821972**

**POSLEDICE NEDOSTATKA VITAMINA D I  
TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI PREKOMJERNOG  
UNOSA**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove toksikologije

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Zagreb, 2021.**

---

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju  
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Posljedice nedostatka vitamina D i toksikološki aspekti prekomjernog unosa

*Dora Bobovčan, 01080821972*

**Sažetak:** Deficit vitamina D dovodi do mnogobrojnih zdravstvenih problema, od kojih su najbitniji javnozdravstveni problemi povezani s koštanim sustavom, pogotovo u osoba starije životne dobi, djece i adolescenata. U posljednje vrijeme svjedoci smo povećane marketinške kampanje, kao i smjernica javnozdravstvenih tijela za suzbijanje prevencije deficita, koji su doveli do velikog porasta potrošnje dodatka prehrani vitamina D u raznim oblicima. No, većina konzumenata uzima dodatke i samopropisuje doze, bez liječničkog nadzora i edukacije o potencijalnoj štetnosti dodatka vitamina D. Stoga, sve je veća pojavnost slučajeva intoksikacije vitaminom D, pogotovo u djece, gdje roditelji daju djeci velike doze u tekućem obliku. Osim nepravilnog doziranja koje je opasno, dodaci prehrani mogu biti često kontaminirani teškim metalima, koji predstavljaju opasnost za zdravlje, pogotovo uz kronični unos. Stoga, suplementacija vitaminom D treba biti pod nadzorom stručne osobe i kod zdravih osoba treba započeti suplementaciju tek kada je ustanovljen deficit.

**Ključne riječi:** doza, intoksikacija, kontaminacija, toksičnost, vitamin D

**Rad sadrži:** 32 stranice, 4 slike, 4 tablice, 71 literaturna 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:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Pomoć pri izradi:** Marina Miletić, mag. ing., asistent

**Datum obrane:** 16. rujna 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

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

**Department of Chemistry and Biochemistry**  
**Laboratory for Toxicology**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

### **Vitamin D deficiency and toxicological aspects of overdose**

*Dora Bobovčan, 01080821972*

**Abstract:** Vitamin D deficiency can lead to an onset of health problems, including a major public health problems with skeletal system, especially for the groups considered in risk of deficit- elderly, children and adolescents. Through marketing and public raising awareness for deficiency prevention, vitamin D supplements have become very popular. The problem with increased supplementation is that consumers take self-prescribed doses, without medical supervision and education on potential harm of vitamin D supplements. Therefore, there is an increasing incidence of cases of vitamin D intoxication, especially in children, where parents give children overdoses in liquid form. Apart from megadoses, dietary supplements are also very likely to be contaminated with heavy metals, which are a health hazard when being ingested during a long period of time. Therefore, vitamin D supplementation should only be prescribed for clinically confirmed deficiency or under supervision of a professional.

**Keywords:** contamination, dose, intoxication, toxicity, vitamin D

**Thesis Contains:** 32 pages, 4 figures, 4 tables, 71 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. Ivana Kmetič, Associate Professor

**Technical support and assistance:** Marina Miletić, MSc., Scientific Assistant

**Defence date:** September 16<sup>th</sup> 2021

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. FIZIOLOGIJA VITAMINA D</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. SINTEZA VITAMINA D U KOŽI.....	2
2.1.2. BIOLOŠKI UČINCI VITAMINA D .....	4
<b>2.2. ULOGA VITAMINA D NA ZDRAVLJE</b> .....	<b>8</b>
2.2.1. VITAMIN D I KOŠTANE BOLESTI (OSTEOPOROZA I RAHITIS) .....	9
2.2.2. VITAMIN D I NEURODEGENERATIVNE BOLESTI .....	11
2.2.3. VITAMIN D U TRUDNOĆI .....	12
<b>2.3. PREPORUČENE DOZE VITAMINA D</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D</b> .....	<b>14</b>
<b>2.5. DEFINICIJA I ZAKONSKA REGULATIVA DODATAKA PREHRANI U REPUBLICI HRVATSKOJ KAO ČLANICI EUROPSKE UNIJE</b> .....	<b>15</b>
<b>2.6. IZVORI VITAMINA D</b> .....	<b>17</b>
<b>2.7. TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI PREKOMJERNOG UNOSA VITAMINA D</b> .....	<b>19</b>
2.7.1. DOZIRANJE VITAMINA D .....	20
2.7.2. KONTAMINACIJA DODATAKA PREHRANI.....	23
2.7.3. LIJEČENJE AKUTNE TOKSIČNOSTI UZROKOVANE VITAMINOM D.....	24
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>25</b>
<b>4. LITERATURA</b> .....	<b>26</b>

## 1.UVOD

Posljednjih godina bilježi se znatan porast konzumacije dodataka prehrani u obliku vitaminsko-mineralnih pripravaka. Recentni podaci ukazuju da je suplementacija vitaminom D sve učestalija obzirom na mnogobrojne novootkrivene bitne fiziološke učinke, osim do sada najpoznatije u održavanju homeostaze kalcija. Posebno je važan imunomodulatorni učinak vitamina D u urođenom i stečenom imunom odgovoru koji se očituje u smanjenju rizika od bakterijskih i virusnih infekcija (npr. respiratornog trakta) te smanjenju težine i dužine trajanja bolesti. Stanice koje sudjeluju u imunom odgovoru poput monocita/makrofaga, dendritičnih stanica, T i B limfocita posjeduju receptore za vitamin D i mogu autonomno aktivirati vitamin D koji onda djeluje autokrino i parakrino. Također poznata je činjenica da vitamin D kao steroidni hormon regulira direktno ili indirektno funkciju oko 3% ljudskog genoma.

S druge strane uočena je prevalencija nedostatka vitamina D u različitim populacijama diljem svijeta uključujući i Hrvatsku što predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Nedostatak se vitamina D ovisno o težini klasificira kao insuficijencija (blaži nedostatak vitamina D) ili deficijencija (teži nedostatak vitamina D). U rizične čimbenike za nedostatak vitamina D ubrajamo sve one koji mogu dovesti do nedostatne sinteze u koži i nedovoljnog unosa hranom - nedovoljno izlaganje kože suncu, korištenje krema s visokom UV zaštitom, oboljenja gastrointestinalnog sustava, malapsorpcija, neadekvatne prehrabene navike, starija životna dob, i dr. Obzirom na prevalenciju nedostatka vitamina D koja je visoka te brojne pozitivne učinke, Hrvatski liječnički zbor je objavio smjernice za otkrivanje i prevenciju nedostatka vitamina D u odrasloj populaciji, no suplementacija se često provodi bez stručnog nadzora. Kod konzumacije dodataka prehrani najčešća je zabluda potrošača o neškodljivosti upotrebe dodataka prehrani, pa i u količinama većima od preporučenih. Tako konzumacija pojedinih vitaminsko-mineralnih pripravaka u dozama višim od preporučenih, uključujući vitamin D, uzrokuje intoksikaciju tijekom određenog vremenskog perioda. Također, dodaci prehrani su često kontaminirani teškim metalima te dugotrajan unos može imati negativne posljedice na zdravlje. Pod većim su rizikom djeca, kojima se daje tekući oblik vitamina D te često dolazi do zabluda kod primjena doza i posljedične intoksikacije. Stoga, konzumacija vitamina D u obliku dodataka prehrani bi trebala biti pod nadzorom liječnika kod rizičnih skupina, a ne samopropisana. Kod zdravih osoba nije potrebna suplementacija. Cilj ovog rada je pružiti uvid u posljedice nedostatka vitamina D, ali i zdravstveni rizik prekomjerne konzumacije vitamina D u obliku dodataka prehrani

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. FIZIOLOGIJA VITAMINA D

Vitamin D ili kalciferol je, uz vitamine A, E i K, vitamin topljiv u mastima. Nazvan je „D“ jer je bio četvrti u nizu otkrivenih vitamina te je u početku opisivan kao tvar koja može izliječiti rahitis (Pilz i sur., 2019). Vitamin D je prohormon s nekoliko aktivnih metabolita koji djeluju kao hormoni, a ima dva glavna oblika: ergokalciferol ( $D_2$ ) i kolekalciferol ( $D_3$ ) (Slika 1). Vitamin  $D_2$  potječe od biljnog sterola, dok vitamin  $D_3$  potječe od 7-dehidrokolesterola, prekursora kolesterola te nastaje sintetiziranjem u koži (Primorac, 2016). Osnovu strukture svih oblika vitamina D tvore četiri prstena kolesterola te ih karakterizira topljivost u lipidima. Kolekalciferol ( $D_3$ ) je prekursorska komponenta jedne linije spojeva te se sintetizira u koži pod utjecajem UVB zračenja. Osim sinteze u koži, može se unijeti u organizam i putem nekih namirnica poput plave ribe, ribljeg ulja i žumanjaka jajeta (Jovičić i sur., 2012). Ergokalciferol se prirodno nalazi u namirnicama biljnog porijekla, a proizvodi se industrijski iradijacijom kvasaca (Diab i Krebs, 2018). Budući da je hrana loš izvor vitamina D, on se većinski dobiva endogenom sintezom u koži (dermisu) (Bielen i Žagar, 2015). Procijenjeno je da sinteza vitamina D u koži čini oko 80% opskrbe vitaminom D, dok je unos hranom obično vrlo nizak. Opskrba vitaminom D iz različitih izvora podložna je značajnim varijacijama na temelju genetskih, okolišnih i životnih čimbenika (Pilz i sur., 2019). Vitamin D je bitan za mnoge fiziološke funkcije organizma, a tek aktivni oblik vitamina D - kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol ( $1,25(OH)_2D_3$ )) ima ulogu u endokrinim i parakrinim funkcijama (Mataić, 2020). U cirkulaciji su metaboliti vitamina D uglavnom vezani za vitamin D vezujuće proteine (engl. *vitamin D-binding proteins*), a u manjoj mjeri za albumine i lipoproteine, dok samo mali udio (manje od 1%) cirkulira u nevezanom (slobodnom) obliku (Pilz i sur., 2019). Metaboliti vitamina D izlučuju se putem žuči i urinom.

#### 2.1.1. SINTEZA VITAMINA D U KOŽI

U dermisu se pod utjecajem ultraljubičastog zračenja (Slika 1) 7-dehidrokolesterol konvertira u provitamin  $D_3$  (Bielen i Žagar, 2015). Svjetlost koja aktivira sintezu provitamina  $D_3$  jest valne duljine 290-315 nm, tj. UVB dio spektra elektromagnetskog zračenja (Mataić, 2020). Kao rezultat UVB zračenja koje je apsorbirano u epidermisu, većina vitamina D se sintetizira u živim stanicama epidermisa. Stoga, čak i nakon pranja kože sapunom i vodom odmah nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti, vitamin D ostaje u koži (Zmijewski, 2019).

Nanošenjem krema za sunčanje sa zaštitnim faktorom onemogućuje se kutana apsorpcija UVB zračenja te se tako preveniraju nepoželjne posljedice dugotrajnog izlaganja suncu poput opekline, ubrzanog starenja i melanoma. Budući da preveniraju apsorpciju UVB zračenja, kreme za sunčanje sa zaštitnim faktorom onemogućuju sintezu vitamina D<sub>3</sub> koja je aktivirana UVB zračenjem (Matsuoka i sur., 1987), iako kratkotrajna upotreba takvih krema ima mali utjecaj na promjene količine serumskog vitamina D (25(OH)D). Razlog tome je prebacivanje na drugi endogeni izvor prekursora (Libon i sur., 2017).

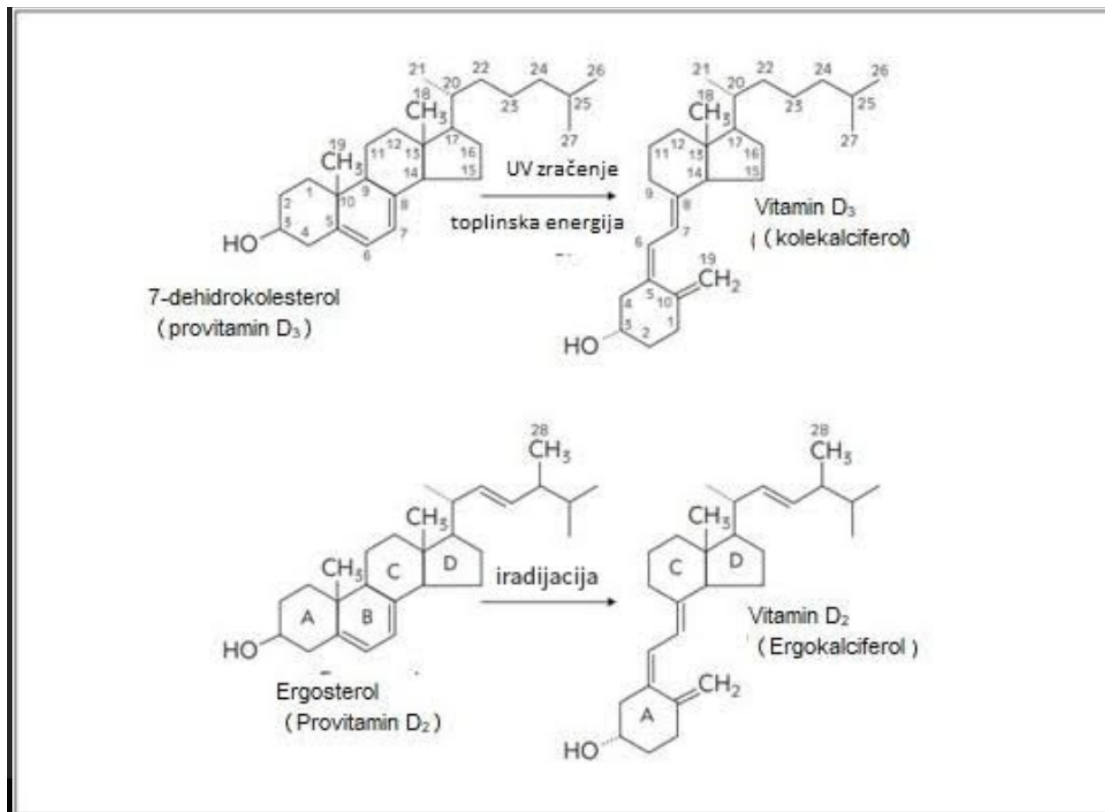
Potrebno je 5 do 10 minuta osobi bijele rase (europoidi) pri izlaganju sunčevoj svjetlosti na ekvatoru, da započne konverzija epidermalnog 7-dehidrokolesterola u provitamin D<sub>3</sub>. Međutim, nakon 15 minuta više ne dolazi do daljnjeg rasta količine provitamina D<sub>3</sub>. Nastavak izlaganja sunčevoj svjetlosti potiče fotoizomerizaciju provitamina D<sub>3</sub> u biološki inertne produkte: lumisterol i tahisterol (Holick, 1985). Koliko god bili izloženi suncu, ipak neće doći do intoksikacije vitaminom D, budući da se višak provitamina D<sub>3</sub> i vitamina D<sub>2</sub> fotodegradira u produkte koji nemaju utjecaj na razinu kalcija (Institute of Medicine (US), 2011).

Nakon što se formira, provitamin D<sub>3</sub> izomerizira u vitamin D<sub>3</sub> te budući da je topljiv u lipidima, prolazi kroz membranu i dolazi u cirkulaciju gdje se veže za odgovarajući vezujući protein vitamina D te se transportira u jetru (Mataić, 2020). Vitamin D koji je unesen hranom se putem hilomikrona apsorbira u limfu. Nakon apsorpcije ulazi u cirkulaciju te se veže na vezujući protein vitamina D i dalje prolazi sve metaboličke puteve kao i vitamin D koji je sintetiziran u koži (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Mataić, 2020).

U jetri, vitamin D<sub>3</sub> se hidroksilira kako bi se preveo u biološki aktivan oblik kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol). U jetri nastaje 25-hidroksikolekalciferol (kalcidiol, 25(OH)D) iz svojih prekursora, vitamina D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> (Bielen i Žagar, 2015). Nekoliko enzima ima 25-hidroksilaznu aktivnost, od kojih je najbitniji enzim CYP2R1 (Bikle, 2017). Kalcidiol nastao u jetri se transportira dalje do bubrega. U bubrezima ponovno dolazi do hidroksilacije, koju posreduje enzim CYP27B1, te se sintetizira aktivni oblik, kalcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Iako se većina 25(OH)D metabolizira u bubrezima, i stanice ostalih tkiva sadrže jednaku enzimatsku aktivnost: epitelne stanice, stanice imunskog sustava i stanice paratiroidne žlijezde (Bielen i Žagar, 2015; Bikle, 2017). Za hidroksilaciju u bubrezima potreban je paratiroidni hormon čija je razina ovisna o razini kalcija - ako je razina kalcija niska, potiče se lučenje paratiroidnog hormona i time dolazi do aktivacije kaskade reakcija koje dovode do podizanja razine kalcija u krvi. Jedan od načina podizanja razine kalcija jest poticanje proizvodnje kalcitriola koji stimulira apsorpciju kalcija iz lumena crijeva (Primorac, 2016). Kalcitriol se transportira



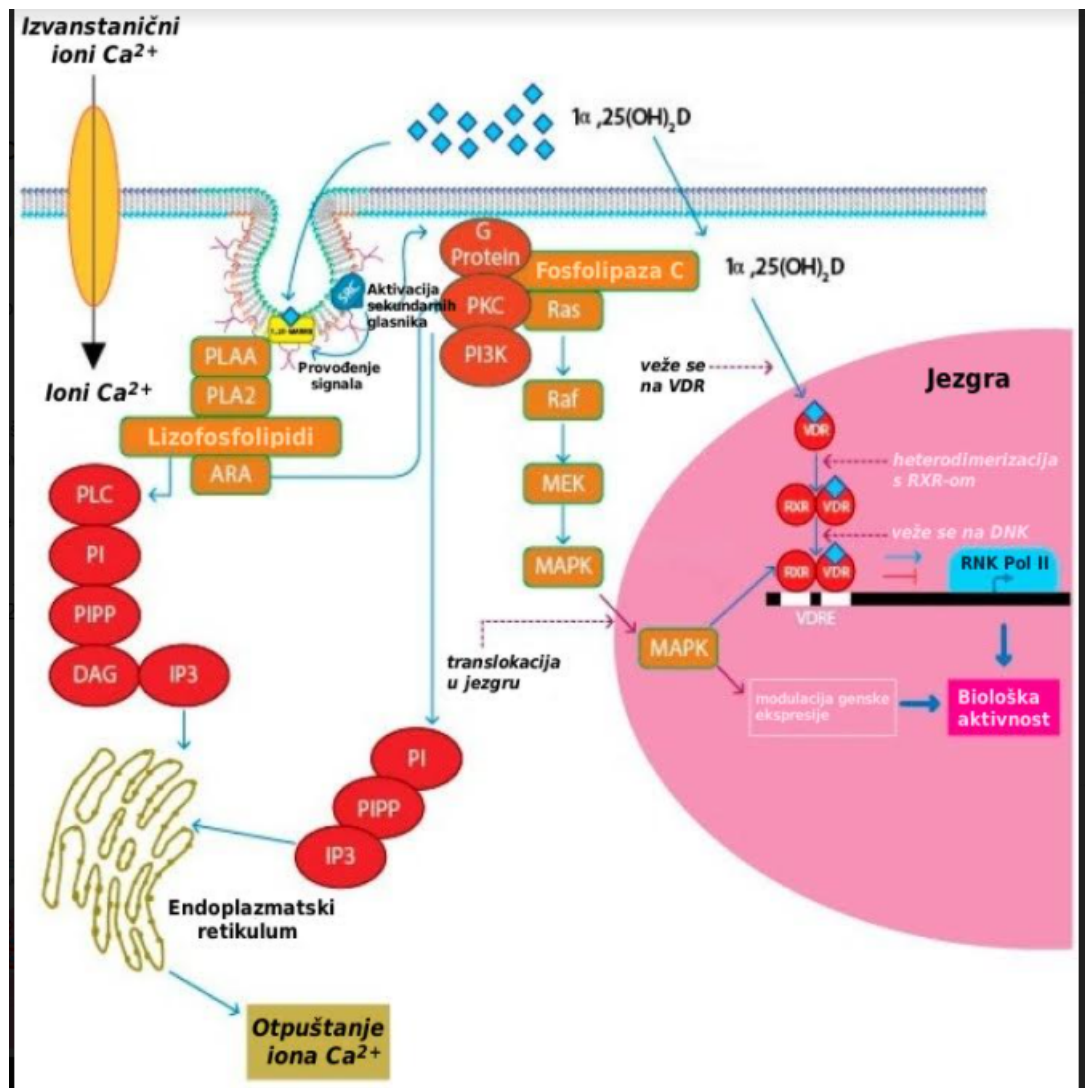
vezan na vitamin D vezujuće proteine i albumin u krvi te se tek vrlo mala količina nalazi kao slobodan oblik u krvi (Bikle, 2017). Došavši do ciljnih organa, veže se na nuklearne receptore i time uzrokuje odgovarajuće biološke odgovore (Jovičić i sur., 2012).



Slika 1. Strukture vitamina D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> i njihovi prekursori (prema Jovičić i sur., 2012)

### 2.1.2. BIOLOŠKI UČINCI VITAMINA D

Kalcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), biološki aktivni oblik vitamina D ima funkciju steroidnog hormona. Njegovo djelovanje na mnoga tkiva zbiva se preko nuklearnih receptora u stanicama koji vežu kalcitriol. Aktivnost vitamina D se ostvaruje preko dva tipa učinka: negenomskega i genomskega (Slika 2). Negenomski učinak nastaje vezanjem kalcitriola za vitamin D receptor na membrani stanice što uzrokuje kaskadu događaja koji rezultiraju aktivacijom intracelularnih enzima ili ionskih kanala, a na kraju modulira aktivnost stanice. Genomski se učinak ostvaruje vezanjem na visokospecifični vitamin D receptor u jezgri stanice (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011).



Slika 2. Složeni mehanizam djelovanja vitamina D putem membranskog VDR (mVDR) i nuklearnog VDR (nVDR). Nakon vezanja odgovarajućeg liganda na mVDR, aktiviraju se sustavi za prijenos staničnog signala koji su povezani s membranskim receptorom, što opet pokreće druge glasnike i rezultira brzim odgovorom.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  veže se za mVDR i aktivira signalne putove kao što su PKA i PKC, nakon čega se povećava razina poliizoprenil fosfata (PIPP), čime se potiče stvaranje inozitol trifosfata (IP3). Ovi signalni putevi pomažu ulasku izvanstaničnog kalcija u stanice ili potiču oslobađanje kalcija iz unutarstaničnih zaliha u endoplazmatskom rektikulumu (ER). Vezanje  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  za nVDR uzrokuje genomski odgovor iniciranjem transkripcije ciljanih gena (prema Sirajudeen i sur., 2019). PKC - protein kinaza C; PKA – protein kinaza A; DAG – diacilglicerol; PLAA - fosfolipaza A2-aktivirajući protein; PLA2 – fosfolipaza A2; PI – fosfatidil inozitol; MAPK – mitogen aktivirana protein kinaza; RXR – retinoidni X receptor; ARK – arahidonska kiselina; PLC – fosfolipaza C; PI3K –

fosfatidilinozitol 3-kinaza; Ras – eng. *Rat sarcoma virus*; Raf – brzo napredujući fibrosarkom; MEK – kinaza mitogen aktivirane protein kinaze

Negenomski učinak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ima brojne funkcije, uključujući stimulaciju transporta kalcija kroz plazma membranu (Bikle, 2017). Iako mehanizmi negenomskog učinka  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  nisu u potpunosti jasni, *in vitro* studija koju su proveli Kutner i Brown (2018) pokazuje jedan od mogućih mehanizama. Naime pojedine stanice kada su tretirane kalcitriolom pokazuju učinke već nakon par sekundi do par minuta. Receptori koji se nalaze na staničnoj membrani za  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  uključuju steroid-vezujuće proteine brzog odgovora te megalin i kubilin. Endocitoza kompleksa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i odgovarajućih vezujućih proteina stvara brzoprijenosne intracelularne signale (Kutner i Brown, 2018).

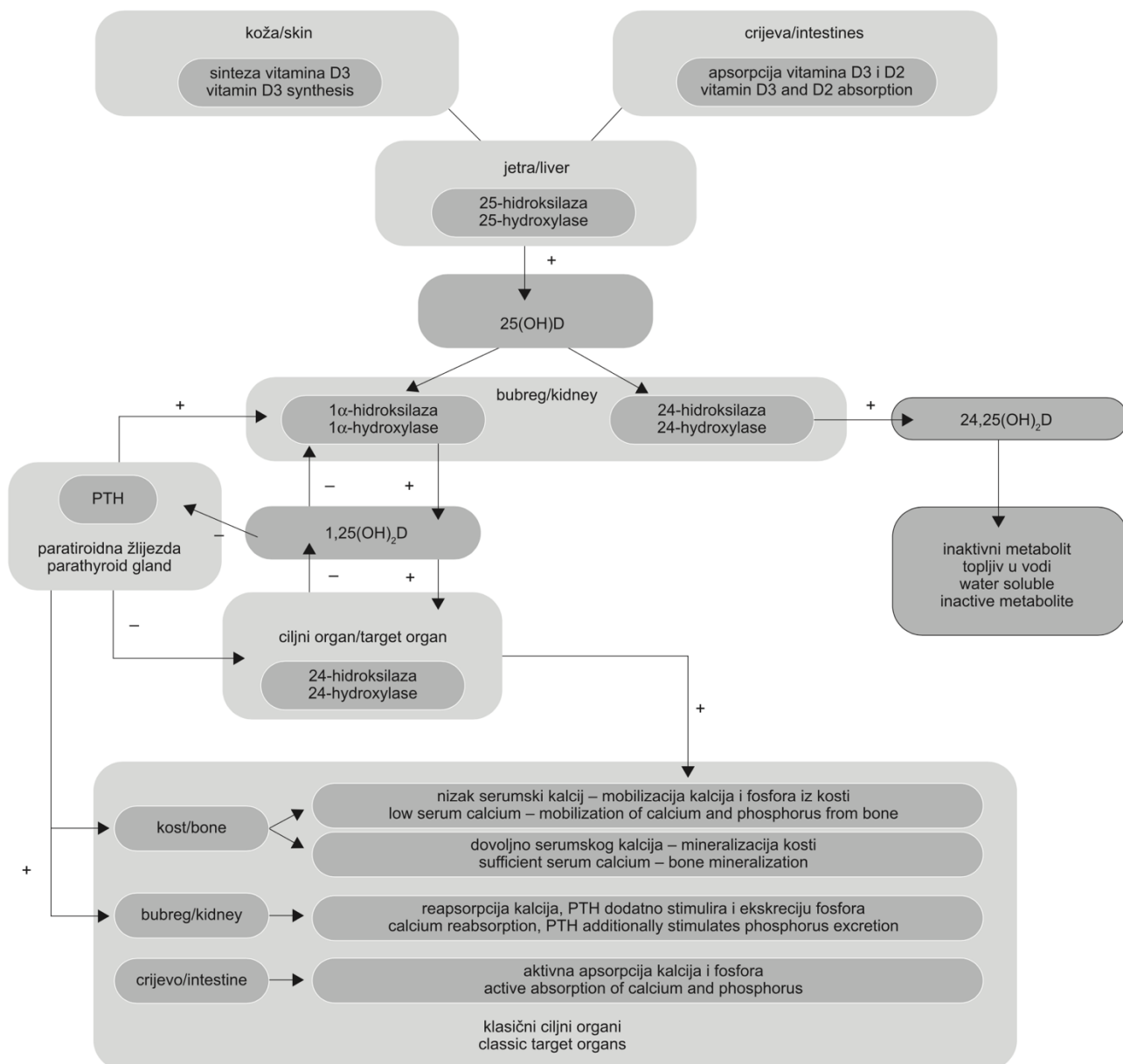
No, to je odgovor samo pojedinih stanica, primjerice mišićnih gdje je potreban brz intramuskularni utok kalcijevih iona za kontrakciju. Nije još poznato trebaju li svi vitamin D receptori ligand  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  za aktivaciju, budući da se pokazalo da kod životinja sa mutacijama vitamin D receptora dolazi do gubitka kose, ali kod životinja sa mutacijama CYP27B1 ne dolazi do gubitka kose (Bikle, 2017). Glavno djelovanje kompleksa vitamina D i vezujućeg receptora vitamina D je poticanje intestinalne apsorpcije kalcija, koje je i najbolje istraženo (Bielen i Žagar, 2015). Kao hormon  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pospješuje apsorpciju intestinalnog kalcija u intestinalne stanice i prebacivanje kalcija iz stanica u bazolateralnu membranu. Apsorpcija kalcija kroz četkastu membranu se odvija niz elektrokemijski gradijent pomoću kanala kalcija TRPV6. Transport kalcija kroz stanicu je reguliran kalcij vezujućim proteinima koji se nazivaju kalbindini (Bikle, 2017). Oni vežu kalcij iz lumena crijeva i prenose ga u staničnu citoplazmu, gdje kalcij dalje prolazi kroz bazolateralnu membranu stanica (Mataić, 2020) (Slika 3).

Kalcij se iz lumena crijeva može apsorbirati aktivnim transportom ili pasivnom difuzijom. Apsorpcija kalcija pasivnom difuzijom je neovisna o razini kalcitriola i raste sa povećanjem unosa kalcija, međutim apsorbiran je samo manji dio unesenog kalcija ovim putem. Aktivni transport kalcija reguliran je kalcitriolom, koji vezan na vitamin D vezujući receptor, potiče ekspresiju gena za sintezu bjelančevina, uključujući kalbinidin, koje su esencijalne za transport kalcija (Charles, 1992). Kod aktivnog transporta se uključuje enzim CaATP-aza koja troši ATP. Iako  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  potiče sintezu proteina potrebnih za apsorpciju kalcija, istraživanja pokazuju i mogućnost alternativnih puteva kompenzatornih mehanizama intestinalne apsorpcije kalcija (Bikle, 2017).

Genomski učinak (Slika 2) se ostvaruje putem receptora za vitamin D, koji je transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju gena koji djeluju na njegovu biološku aktivnost. Vitamin D receptori su dio velike skupine nuklearnih hormonskih receptora, koja uključujuće receptore za glukokortikoide, mineralokortikoide, spolne hormone, tiroidne hormone i retinoide (Bikle, 2017). Vitamin D receptor stvara heterodimerni kompleks vezujući prvo na sebe kalcitriol, a zatim drugi unutarstanični receptor, koji se naziva retinoidni X-receptor. Taj se kompleks zatim translocira u jezgru i veže se na mjesto koje veže vitamin D na DNK i regulira transkripciju gena (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011). Vitamin D ispoljava svoje hormonalno djelovanje na ekspresiju gena tek kao dio ovog kompleksa (Mataić, 2020). Postoje mnogobrojne sekvence unutar DNK koje odgovaraju na vezanje kompleksa vitamina D te aktivnost tih sekvenci, kao i geni koje one reguliraju, variraju ovisno o vrsti stanica. Također, mnogobrojni koregulatori se mogu vezati na kompleks i tako inhibirati ili aktivirati transkripciju. Vitamin D kao hormon djeluje na funkcije mnogobrojnih gena. Prema pojedinim studijama čak je više od 900 različitih humanih gena pod utjecajem kalcitriola te gotovo sva tkiva imaju vitamin D vezujući receptor. Jedan nedavno otkriveni korepresor aktivnosti vitamin D receptora uzrokuje ćelavost (Bikle, 2017).

Budući da veliki broj tkiva ima receptore za vitamin D, osim ciljnih organa povezanih s homeostazom kalcija (crijeva, bubrezi, skeletni sustav, paratiroidna žlijezda), on djeluje i na mnoge druge ciljne organe i tkiva poput skeletnih mišića, imunosnog sustava i tako smanjuje incidenciju malignih i kardiovaskularnih bolesti (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011).

Ostala djelovanja kalcitriola uključuju poticanje intestinalne apsorpcije fosfata, izravnu supresiju lučenja paratiroidnog hormona i regulaciju djelovanja osteoblasta i osteoklasta. Stoga, djelovanjem vitamina D dolazi do povećanja koncentracija fosfata i kalcija u serumu (Bielen i Žagar, 2015).



Slika 3. Metabolizam vitamina D (prema Laktašić-Žerjavić i sur., 2011)

## 2.2. ULOGA VITAMINA D NA ZDRAVLJE

Vitamin D je svoju glavnu fiziološku ulogu pokazao početkom industrijalizacije Europe, kada se u djece počela javljati bolest rahitis, zbog onečišćenja zraka ugljenim česticama (Holick, 2008). Poslije je vitamin D pokazao svoja antiviralna svojstva tijekom španjolske groznice, gdje je bio prozvan „faktorom zraka“ jer tada još nije bio poznat kao vitamin, a znatno je smanjio smrtnost u pacijenata koji su bili izloženi sunčevoj svjetlosti (Grant i Giovannucci, 2009). Danas je istican zbog svog direktnog i indirektnog imunomodulatornog pozitivnog utjecaja, a na taj način djeluje i pri liječenju virusa COVID-19 (Vyas i sur., 2020; Hatcher

2021). Vrlo je bitan za koštani sustav budući da je najbitniji čimbenik apsorpcije kalcija te tako djeluje protiv osteoporoze (Holick, 2008). Manjak vitamina D je povezan s rizikom od pretilosti, skeletalnim problemima, kardiovaskularnim bolestima, povećanim rizikom od raka, autoimunim i infektivnim bolestima (Holick, 2008; Vanlint, 2013).

### **2.2.1. VITAMIN D I KOŠTANE BOLESTI (OSTEOPOROZA I RAHITIS)**

Osteoporoza je poremećaj u strukturi kostiju, koji karakterizira krhkost i povećana poroznost kostiju, a dovodi do povećanog rizika od frakture kostiju kuka, kralježnice i ostalih mjesta na skeletu. Osteoporoza je veliki javnozdravstveni problem te postaje sve učestalija u svjetskoj populaciji (Lane, 2006).

Pojavljuje se kroz povijest, a zabilježeni su i slučajevi osteoporoze proučavajući skelete iz Starog Egipta, gdje je povećani rizik zabilježen u žena višeg socijalnog statusa te radne klase muškaraca. Pretpostavke za učestalost pojave u te dvije skupine su sjedilački način života kod žena višeg socijalnog statusa te manjak unosa kalcija u muškaraca radničke klase (Zaki i sur., 2009).

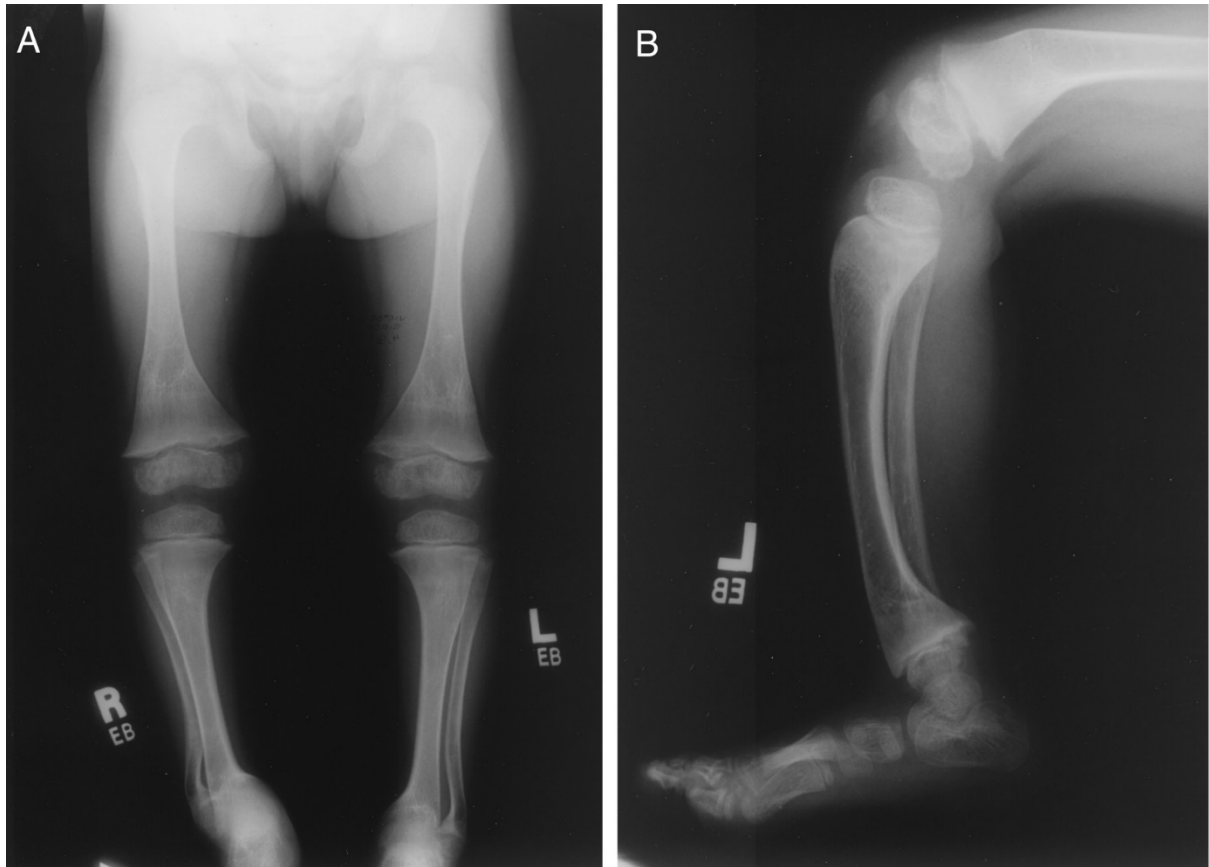
Mnogi čimbenici povećavaju rizik od osteoporoze uključujući nisku koštanu masu, hormonalne faktore, upotrebu pojedinih lijekova (npr. kortikosteroida), pušenje, nisku fizičku aktivnost, rasu, građu tijela, genetičku predispoziciju te nizak unos kalcija i vitamina D (Lane, 2006).

Kalcij je gradivni dio strukture kostiju te se nalazi u kostima u obliku kristala hidroksiapatita, koji je pohranjen u organskom matriksu kosti. Vitamin D je bitan za građu kostiju zbog utjecaja na apsorpciju kalcija (Turjak-Lovrić, 2018).

Istraživanje je pokazalo kako za razliku od pojedinačne suplementacije samo kalcijem ili samo vitaminom D, suplementacija kombinacijom vitamina D i kalcija statistički značajno smanjuje rizik lomova kostiju uzrokovanih osteoporozom. Strategije za smanjenje osteoporoze i povezanih lomova kostiju su bitne budući da prema podacima iz 2010. godine, čak 54,6 milijuna Amerikanaca starijih od 50 godina pati od ove bolesti (Weaver i sur., 2016). Prema nacionalnom istraživanju adekvatnosti unosa vitamina D i kalcija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Kanadi, pokazalo se da stanovnici obje države pate od manjka vitamina D, a posebno je zabrinjavajuć manjak kalcija u djevojčica između 9 i 18 godina te unos putem dodataka prehrani žena starijih od 50 godina (Institute of Medicine (US), 2011).

U Republici Hrvatskoj (RH) ne postoji poseban registar bolesti osteoporoze i njome uzrokovanih osteoporotskih fraktura. Prema godišnjem izvješću zabilježenih oboljenja, bilježi se stalni porast pacijenata oboljelih od osteoporoze i njome izazvanih fraktura. Iako je vrijednost oboljelih od osteoporoze i osteomalacije u RH 0,7% svih oboljenja i slična je vrijednostima prevalencije osteoporoze i osteomalacije u ostalim europskim zemljama, u RH je prevalencija i incidencija fraktura viša. Pretpostavlja se da oko 90 000 muškaraca i 77 000 žena u RH, starijih od 50 godina, imaju vertebralne frakture uzrokovane osteoporozom (Cvijetić i sur., 2006). Stoga se može zaključiti kako je vitamin D, uz kalcij ključan za prevenciju osteoporoze te lomova uzrokovanih osteoporozom.

Rahitis je bolest koštanog sustava u djece, tj. malformacije kostiju u procesu rasta i razvijanja skeleta djeteta (Slika 4). Može biti posljedica primarne deficijencije kalcija ili fosfora, no najčešće je u djece rezultat deficijencije vitamina D. Deficijentna mineralizacija kostiju osim do rahitisa, može dovesti i do osteomalacije, a razlikuje se po mjestu ispoljavanja deficijencije - kod rahitisa na dijelu rasta kosti, dok je u osteomalacije deficijencija u matriksu kosti (Sahay i Sahay, 2012). Rahitis uzrokovan nedostatkom vitamina D najčešće se manifestira u djece sjevernoameričkog podrijetla, oko 20. mjeseca starosti. Dojenčad koja je isključivo hranjena dojenjem pripada rizičnoj skupini za oboljenje od rahitisa, budući da je majčino mlijeko loš izvor vitamina D, pa se preporučuje suplementacija pod nadzorom liječnika, dok su dojenačke formule obogaćene vitaminom D. Ako se rano otkrije, rahitis može biti liječen terapijom vitaminom D, no samo ako deformacije kostura nisu velike (Institute of Medicine (US), 2011). Budući da je vitamin D prohormon esencijalan za apsorpciju kalcija intestinalno, a prehrana djece je inače bazirana na mlijeku i mliječnim proizvodima te najčešće nije deficitarna na fosforu, deficit vitamina D je najčešći uzrok rahitisa i osteomalacije u djece (Sahay i Sahay, 2012).



Slika 4. Radiološka snimka kostiju nogu – rahitične deformacije (Reeves i sur., 2000)

### 2.2.2. VITAMIN D I NEURODEGENERATIVNE BOLESTI

Osim utjecaja na homeostazu kalcija i fosfora, te time na gustoću i jakost kostiju, vitaminu D se pripisuju i imunomodulatorna svojstva, budući da se receptori vitamina D nalaze i u dijelovima mozga i stanicama imunskog sustava (Koduah i sur., 2017). Više epidemioloških i eksperimentalnih studija ukazuje na povezanost aktivnog oblika vitamina D i neuroprotektivnog učinka na neurodegenerativne bolesti, uključujući Alzheimerovu bolest. Pretpostavlja se da se utjecaj vitamina D na mozak odvija putem regulacije gena moždanih stanica pericita. Periciti imaju bitnu ulogu u moždanoj funkciji, npr. važni su u fiziologiji hematoencefalne barijere. Periciti iz uzgoja reagiraju na 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> regulacijom gena koji su zaduženi za kontrolu neuroinflamatornih procesa. Stoga se pretpostavlja da neuroinflamatorni procesi potiču sintezu 1,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> u pericitima, koji potiče putem hormonalnog djelovanja antiupalne procese u stanicama (Nissou i sur., 2014).



Niska razina vitamina D povezana je s patogenezom multiple skleroze, optičkog neuromijelitisa, Parkinsonove bolesti i Alzheimerove bolesti. Također se niska razina povezuje i s demencijom, gubitkom pamćenja, kognitivnim poremećajima i poremećajima motoričkih funkcija (Koduah i sur., 2017). U slučaju multiple skleroze (MS), veća je pojavnost u klimatskim predjelima sa smanjenom količinom sunčanih dana te se pokazuje negativna korelacija između izloženosti sunčevoj svjetlosti i pojavnosti MS. Kada se provodi korelacija MS s koncentracijama vitamina D u serumu, pokazalo se da osobe s MS imaju niže razine vitamina D u serumu, no ne može se jednoznačno zaključiti proizlazi li to zbog imobilnosti i čimbenika životnog stila ili je uzročno-posljedična veza (Van Amerongen i sur., 2004).

Zbog nemogućnosti nalaska izravne uzročno-posljedične veze između neurodegenerativnih bolesti i razina vitamina D, ne može se zaključiti da je manjak vitamina D izravno povezan s povećanim rizikom od njihovog nastanka, iako je više studija potvrdilo pozitivnu korelaciju između deficijencije vitamina D i pojavnosti MS, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Također, u ispitivanju razlike između unosa vitamina D suplementacijom i izlaganja sunčevoj svjetlosti na pojavnost neurodegenerativnih bolesti, pokazao se pozitivan preventivni učinak izlaganja sunčevoj svjetlosti, dok isti nije zabilježen kod suplementacije (Iacopetta i sur., 2020).

### **2.2.3. VITAMIN D U TRUDNOĆI**

Budući da su tijekom trudnoće povećane potrebe za pojedinim nutrijentima, postavlja se i pitanje uloge vitamina D i njegove doze za majku i plod, zbog utjecaja na homeostazu kalcija, kao i utjecaja na ostale organske sustave (Specker, 2004). Nedavna studija je pokazala kako 54% trudnih žena i 75% novorođenčadi ima niske razine vitamina D u serumu, izražene kao vrijednosti kalcidiola (25(OH)D). Određene vrijednosti su manje od 50 nm/L, što je vrijednost često uzimana kao prag deficijencije (Saraf i sur., 2016). Preporuke za unos vitamina D u trudnica trenutno su jednake preporukama za opću populaciju. Preporučeni dnevni unos od Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) iznosi 15 µg/dan (Kiely i sur., 2017).

Vrijednost 15 µg/dan ili 200 IU/dan za trudnice nije mijenjana zbog straha od pojave sindroma supralvularne aortalne stenoze zbog toksičnosti vitamina D. Novije preporuke su ipak povišene vrijednosti, 400-600 IU/dan (Hollis i Wagner, 2011). U trudnica, manjak

vitamina D je povezan s preeklampsijom, gestacijskim dijabetesom melitusom, bakterijskom vaginalnom infekcijom, kao i povećanim rizikom za porod carskim rezom (Shin i sur., 2010).

S druge strane, tijekom trudnoće dolazi do povećane apsorpcije kalcija, koja odgovara potrebama fetusa. Suplementacija vitaminom D se preporuča samo kod klinički dokazanog manjka vitamina D u svrhu prevencije osteomalacije i rahitisa, a nema preventivnih benefita kod uzimanja doza viših od preporučenih kada nema manjka vitamina D (Specker, 2004). Iako mnogo studija povezuje manjak vitamina D s nepovoljnim efektima na zdravlje i razvitak fetusa, kao i na zdravlje majke, suplementacija viša od preporučene za opću populaciju se preporučuje samo pod liječničkim nadzorom kod deficijencije koja je klinički dokazana.

### 2.3. PREPORUČENE DOZE VITAMINA D

Preporučeni unos vitamina D, kao i gornja sigurna razina dnevnog unosa, bazira se na koncentracijama 25(OH)D, koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D, iako još nije potpuno utvrđeno koje sve varijable utječu na razine serumskog vitamina D (Institute of Medicine (US), 2011). Unos je definiran s više jedinica, a čiji se ekvivalenti nalaze u Tablici 1.

Tablica 1. Ekvivalenti izražavanja količine vitamina D (prema Spiro i Buttriss, 2014)

Ekvivalentne jedinice količine vitamina D	
1 µg	2,5 nmol
1 µg	40 IU (internacionalnih jedinica)
1 ng/mL	2,5 nmol/L

Za opću populaciju bez simptoma manjka vitamina D se ne preporuča provjeravanje razina 25(OH)D u serumu, zbog manjka dokaza o preventivnom djelovanju u asimptomatskih osoba. S druge strane, dovoljan unos vitamina D uz adekvatan unos kalcija je pokazao preventivnu ulogu za smanjenje rizika od fraktura (Smith i Gallagher, 2017). Kao manjak vitamina D smatraju se vrijednosti manje od 30 nmol/L serumskog 25(OH)D, dok se vrijednosti manje od 50 nmol/L smatraju neadekvatnima za manji dio populacije (Spiro i Buttriss, 2014). Kao rizične skupine se smatraju tinejdžeri, žene u postmenopauzalnom stanju i osobe starije životne dobi (iznad 65 godina), kao i djeca mlađa od 5 godina te osobe tamnije rase i koje se manje izlažu suncu (Spiro i Buttriss, 2014). Istraživanje Hill i sur. iz 2005. godine, pokazalo je kako većina žena u postmenopauzi na području Irske ima manjak

D vitamina, koji nije došao u normalnu razinu ni tijekom ljetnih mjeseci, što ukazuje na potrebnu suplementaciju kod slučajeva deficijencije. U Europi, svaka država ima svoje smjernice za unos vitamina D za pojedinu dobnu skupinu zbog manjka mogućnosti istraživanja posljedica unosa većih doza zbog interferencija sa sintezom u koži, kao i individualnim razlikama između pojedinaca i reakcija na doze (Tablica 2) (Spiro i Buttriss, 2014). Mogućnost sinteze samog vitamina D pri izlaganju sunčevoj svjetlosti je među najvećim preprekama u istraživanjima. Pri preporukama za izlaganje Suncu, potrebno je voditi brigu o povezanosti izlaganja sunčevoj svjetlosti i karcinoma, kao i uzeti u obzir rasu (Institute of Medicine (US), 2011). Preporučeni dnevni unos vitamina D je 600 IU ili 15 µg za odrasle i djecu stariju od 1 godine, dok je za osobe starije životne dobi (>70 godina), taj unos povećan na 800 IU (Institute of Medicine (US), 2011; EFSA, 2018). Za dojenčad mlađu od 12 mjeseci, dnevna referentna vrijednost je 5 µg, a za djecu od 12 do 36 mjeseci je 10 µg (Spiro i Buttriss, 2014).

Tablica 2. Preporučeni dnevni unos vitamina D izraženo kao µg/dan u pojedinim zemljama Europe (prema Spiro i Buttriss, 2014)

	Dojenčad <1 godina	Mlada djeca –3 godine	Djeca 4–10 godina	Adolescenti 11–18 godina	drasli	Starije osobe	Trudnice	Vrijeme laktacije
Zemlje Europe								
Austrija	10	20	20	20	20	20	20	20
Belgija	10	10	10	10–15	10–15	15	20	20
Francuska	20–25	10	5	5	5	5	10	10
Njemačka	10	20	20	20	20	20	20	20
Irska	7.0–8.5	10	0–10	0–15	0–10	10	10	10
Španjolska	10	15	15	15	15	20	15	15
Švicarska	10	20	20	20	20	20	20	20
Turska	10	10	10	10	10	10		
Nizozemska	10	10	10	10	10	20	10	10
Nordičke zemlje	10	10	10	10	10	20	10	10
Ujedinjeno Kraljevstvo	8.5	7	–	–	–	10	10	10

## 2.4. SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D

Tržište dodataka prehrani pokazuje stalni rast kroz godine, koji je omogućen relativno blagom regulativom budući da mnoge zemlje, uključujući EU, svrstavaju dodatke prehrani u skupinu hrane a ne lijekova koji su podvrgnuti znatno većoj kontroli. Marketinške strategije usmjerene su na odraslu i stariju populaciju, ali dodaci prehrane za djecu premašuju prodaju proizvoda za odrasle. Budući da se dodaci prehrani svrstavaju pod hranu, posljedično je slabija regulacija i manje istraživanja povezanih s kroničnom upotrebom dodataka.

Određene su akutne doze, ali su rijetki podaci o posljedicama dugotrajnog korištenja (Salapić, 2015).

Zbog nedostatka suglasja oko optimalne razine serumskog 25(OH)D, te različitih definiranih terminologija i vrijednosti u literature koje opisuju deficit, insuficijenciju, adekvatni unos i optimalni unos, postoje i razlike u preporuci oko suplementacije vitaminom D (Spiro i Buttriss, 2014). Budući da je malo namirnica izvorom vitamina D, ako nema UVB zračenja, tj. ako ne dolazi do izlaganja sunčevoj svjetlosti, prosječan unos vitamina D se smatra neadekvatnim, ali preporuke moraju biti rađene individualno, s obzirom na spol, rasu i mjesto prebivanja (broj sunčanih dana tj. geografski položaj), a skupine koje se smatraju rizičnima su osobe starije životne dobi i novorođenčad (Lamberg-Allardt, 2006). Povećan je unos vitamina D putem suplemenata. U istraživanju navika Kanađana, čak 48% žena u dobi 65-69 godina uzima neki oblik dodatka prehrani vitamina D, te je ustanovljeno da su žene veći konzumenti suplemenata vitamina D od muškaraca, a unos suplemenata pozitivno korelira sa većim kućnim primanjima i razinom edukacije, dok negativno korelira sa samopercipiranim zdravstvenim stanjem (McCormack i sur., 2017).

Također, zabilježen je veliki broj upita i interes kod pedijataru za suplementaciju djece i benefite, kao i davanje suplemenata bez liječničkog nadzora od strane roditelja (Diab i Krebs, 2018). Istraživanje među rekreativcima u teretanama je pokazalo da od 1102 ispitanika, čak 19% uzima neki multivitaminski/mineralni dodatak prehrani, a 55% ispitanika uzima dodatke samopropisano, bez liječničkog nadzora (Goston i Correia, 2010).

## **2.5. DEFINICIJA I ZAKONSKA REGULATIVA DODATAKA PREHRANI U REPUBLICI HRVATSKOJ KAO ČLANICI EUROPSKE UNIJE**

U Republici Hrvatskoj kao i u Europskoj uniji, odobravanje i stavljanje na tržište dodataka prehrani, regulirano je preko Ministarstva zdravstva, putem Pravilnika o dodacima prehrani. Dodacima prehrani smatraju se pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja. U dodatke prehrani spadaju hranjive tvari i druge tvari; vitamini i mineralne tvari, aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, organi i ekstrakti biljnih vrsta, mikroorganizmi, jestive gljive, alge, pčelinji proizvodi i druge tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom. Oblici dodataka prehrani su: 1) dozirani oblici: kapsule, pastile, tablete i slično; 2) prah, granule, tekućine, te ostali oblici koji su

pripremljeni da se uzimaju u odmjerenim količinama i/ili posebnim načinom primjene (Pravilnik, 2013).

U proizvodnji dodataka prehrani mogu se koristiti vitamini i minerali isključivo u skladu s dopuštenim kemijskim oblicima. Druge tvari i sirovine koje su dopuštene kao sastojci pri proizvodnji dodataka prehrani regulirane su posebnim propisom kojim se uređuje dodavanje tvari hrani. Za tvari za koje još nisu propisani kriteriji čistoće, upotrebljavaju se opće prihvatljiviji kriteriji čistoće, koje preporučuju međunarodna tijela (Pravilnik, 2013).

Označavanje, reklamiranje i prezentiranje dodataka prehrani mora biti takvo da:

- proizvodu ne pripisuje svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućuje na takva svojstva,
- ne sadrži navode koji upućuju da uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti primjerene količine hranjivih tvari (Pravilnik, 2013).

Iznimno prilikom označavanja, reklamiranja i prezentiranja dodataka prehrani mogu se navoditi zdravstvene tvrdnje u skladu s posebnim propisom. Količina vitamina i minerala prisutna u proizvodu izražava se brojčanom vrijednošću u mjernim jedinicama uz koje se izražava postotak preporučenog dnevnog unosa sukladno Pravilniku o navođenju hranjivih vrijednosti hrane (Pravilnik, 2013). Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno su propisane najveće dopuštene količine vitamina i minerala koje dodaci prehrani mogu sadržavati u najvećoj dopuštenoj dnevnoj dozi. Popis dopuštenih količina za dodatke prehrani za odrasle nalazi se u prilogu pravilnika, dok za proizvode namijenjene dojenčadi i maloj djeci do tri godine propisano da u dnevnoj dozi ne smiju sadržavati veće količine od referentnih vrijednosti propisanih Pravilnikom o početnoj i prijelaznoj hrani za dojenčad. Također je određeno da dodaci prehrani za djecu do 12 godina ne smiju sadržavati količine vitamina i minerala veće od preporučenog dnevnog unosa (Pravilnik, 2013).

U dodacima prehrani mogu se nalaziti različiti aditivi koji imaju svoju tehnološku svrhu, poput konzervansa, nosača, boja i sl. Prehrambeni aditivi mogu biti dopušteni ako prema znanstvenim dokazima ne predstavljaju opasnost za zdravlje potrošača, ako postoji nužna potreba za korištenjem aditiva, te ako se njegovim korištenjem ne obmanjuje potrošača. Uz ime aditiva navodi se i njegov E broj, namirnice kojima se može dodati, uvjete u kojima se može koristiti i ukoliko je potrebno posebna upozorenja. Proizvođači su obavezni poštivati maksimalne dopuštene količine, a ukoliko one nisu propisane vrijede načela dobre proizvođačke prakse te da se aditiv ne dodaje u količini većoj od potrebne. Prehrambeni

aditivi se ne mogu koristiti u pripravcima za dojenčad i malu djecu, osim ako se nalaze na posebnom popisu dopuštenih aditiva (Salapić, 2015).

Dodaci prehrani u SAD-u regulirani su od strane Agencije za hranu i lijekove (FDA), Centra za sigurnost hrane i primijenjenu prehranu, kao potkategorija hrane, zakonskim aktom „Dietary Supplement Health and Education“ iz 1994. godine u SAD (FDA, 2019). "Dietary Supplement Health and Education" (DSHEA) definira i postavlja standarde za označavanje i sigurnost dodataka prehrani. Za osiguranje sigurnosti proizvoda prije plasiranja na tržište odgovoran je proizvođač ili distributer. Budući da su mikronutrijenti preporučeni i prodavani općoj populaciji prije donošenja DSHEA, smatraju se sigurnima za upotrebu zbog perioda korištenja, stoga za njih nije potrebna potvrda od FDA-e za sigurnost ili efikasnost. Za novi dodatak prehrani, koji još nije na tržištu, potrebno je predati potrebne informacije o sigurnosti sastojka (FDA, 2021).

Označavanje dodataka prehrani mora biti jednoznačno i ne navoditi na krive informacije. Tvrdnje navedene mogu biti zdravstvene, o sastavu nutrijenata ili funkcionalne. Ne smiju se navoditi tvrdnje o liječenju ili prevenciji bolesti. DSHEA propisuje- dobru proizvođačku praksu kako bi osigurali odgovarajući identitet, čistoća, doza i sastav. Proizvođač je odgovoran za provođenje dobre proizvođačke prakse, koja uključuje i pravilno označavanje te odgovornost da proizvod nije kontaminiran. Nakon stavljanja na tržište, FDA ima ovlasti za micanje proizvoda sa tržišta ako se ustanovi da nije siguran za konzumaciju ili da ima štetne nuspojave koje nisu navedene (FDA, 2021).

Kao članica Europske unije, Hrvatska ima istu regulaciju dodataka prehrani kao i ostale članice Europske unije. Zanimljivo je da su se tek 2006. skupili podaci o najvišoj neškodljivoj dozi većine mikronutrijenata te o škodljivosti pretjeranog unosa raznih nutrijenata. 2018. godine je dodijeljena nova uloga EFSA NDA Panelu koja uključuje evaluaciju izvora nutrijenata i zahtjeve za sigurnost kao nastavak na regulacijski zakonik iz 2006. godine (EFSA, 2021).

## **2.6. IZVORI VITAMINA D**

Prehrambeni izvori vitamina D uključuju hranu koja je prirodno bogata vitaminom D, hranu obogaćenu vitaminom D te dodatke prehrani (Institute of Medicine (US), 2011). Vitamin D koji se nalazi u hrani životinjskog porijekla je prisutan u obliku kolikalciferola (D<sub>3</sub>), dok je ergokalciferol (D<sub>2</sub>) prisutan u nekim kvascima i gljivama, sintetiziran iz prekursora-provitamina ergosterola (Mawer i sur., 1998). Hrana koja je prirodno bogata vitaminom D je

masna riba poput lososa, srdele, skuše, tune i bakalara te jaja i pojedine vrste mesa i iznutrice poput jetrica, ali koji sadrže puno manje količine vitamina D. Dobar izvor vitamina D je i obogaćeno mlijeko i mliječni proizvodi, margarin i sokovi, kao i pojedine obogaćene žitarice (Spiro i Buttriss, 2014). Sadržaj vitamina D u pojedinim namirnicama nalazi se u Tablici 3.

Tablica 3. Sadržaj vitamina D u pojedinim namirnicama (prema Lamberg-Allardt, 2006; Spiro i Buttriss, 2014)

Hrana	Sadržaj vitamina D ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
Haringa	15,4
Losos	5,9 – 12,4
Skuša, sirova	8,0
Žumanjak jajeta	7,8
Tuna	3,2 – 7,2
Bakalar	7,0
Jaja, cijela	3,2
Juneća jetrica	0,8
Janjetina, sirova	0,8
Maslac	0,3
Škampi, sirovi	u tragovima

U SAD-u, svježe mlijeko se po volji proizvođača obogaćuje vitaminom D u dozi od 385 IU/L, dok je u Kanadi fortifikacija svježeg mlijeka i margarina vitaminom D obavezna (Institute of Medicine (US), 2011). Iako Holick u radu iz 2004. tvrdi kako je izloženost sunčevoj svjetlosti zaslužna za čak 90% dnevnog unosa vitamina D., novija su istraživanja pokazala kako je i egzogen unos vitamina D, kroz hranu i dodatke prehrani, jednako bitan kao i izloženost UVB zračenju, a tijekom zimskih mjeseci od vitalne važnosti (Holick, 2004, WHO/IARC 2008).

Zanimljiv je specifičan odabir namirnica koje su izvor vitamina D ovisno o dobi i nacionalnosti građana: dok je u SAD-u najviše konzumirani izvor vitamina D obogaćeno mlijeko, u Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj to je meso, dok su u Španjolskoj i Francuskoj ribe. I dok je meso lošiji izvor vitamina D, ono sadrži metabolit kalcidiol (25(OH)D), za koji se pretpostavlja da ima veću bioaktivnost, kao i kod sastava majčinog mlijeka koje također sadrži ovaj metabolit (Institute of Medicine (US), 2011; Spiro i Buttriss, 2014).

## 2.7. TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI PREKOMJERNOG UNOSA VITAMINA D

Kada se povezala pojavnost rahitisa s manjkom vitamina D, fortifikacija mlijeka i pojedinih namirnica je bila preporučena u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu od 1930-ih do 1950-ih godina kao intervencija u smanjenju incidencije. U 1940-ima, doze između 200 000 i 300 000 IU/dan vitamina D su davane kao lijek za kronične bolesti poput reumatoidnog artritisa i tuberkuloze. Zbog pojave simptoma hiperkalcemije prekinuta je terapija te su se simptomi trovanja povukli nakon par mjeseci. Međutim, fortifikacija hrane većim dozama nije prestala dok se nisu zabilježili slučajevi djece sa facijalnim abnormalnostima, supravulvularnom aortalnom stenozom, mentalnom retardacijom i hiperkalcemijom (Suchowierska i sur., 2018).

Kod davanja dodataka prehrani djeci, potrebno je obratiti posebnu pažnju zbog manje doze koja uzrokuje toksične učinke, što je povezano sa znatno manjom tjelesnom masom djeteta. Istraživanje Salapić iz 2015. je pokazalo da čak 30% roditelja daje djeci vitaminsko-mineralne pripravke, a većina roditelja i ¼ ispitanih zdravstvenih djelatnika smatra kako količine dodataka prehrani veće od preporučenih neće naškoditi djetetu. Pretpostavlja se da takav način razmišljanja potječe iz uvjerenja kako su dodaci prehrani prirodni i blagotvornog djelovanja (Salapić, 2015).

U istraživanju Green i sur. iz 2010. godine, pokazalo se da čak 60% ispitanika koristi vitamin D kao dodatak prehrani, a čak 3% unosom premašuje gornju granicu sigurnu za konzumaciju (eng. *Tolerable Upper Level, UL*) od 50 µg/dan, koja je 2012. povišena na 100 µg/dan. Kao i u istraživanju McCormack i sur. (2017), pokazana je pozitivna korelacija između unosa vitamina D i višeg stupnja edukacije i samopercepcije zdravlja (Green i sur., 2010). Vieth u svome radu iz 2006. zagovara povišenje UL vitamina D sa 50 µg /dan na 100 µg /dan, što je 2012. godine EFSA i službeno promijenila (Vieth, 2006; EFSA, 2012). Centar za kontrolu trovanja Sjedinjenih Američkih Država zabilježio je 25,397 slučajeva trovanja vitaminom D. Prosječni broj slučajeva godišnje je bio 196 u periodu između 2000. i 2005. godine. Taj je broj porastao za 1600% u periodu između 2005. i 2011. godine te iznosi 4535 slučajeva godišnje (Asif i Farooq, 2021).

Izlaganje sunčevoj svjetlosti i unos namirnica bogatim i obogaćenim vitaminom D ne predstavlja rizik za trovanje vitaminom D. Izlaganje sunčevoj svjetlosti je povezano i s povećanom tjelesnom aktivnosti, koja također djeluje na prevenciju bolesti (Laktašić-Žerjavić i sur., 2011). Kod manjka vitamina D, potrebno je prije početka povećanja unosa vitamina D odlučiti se za izvor - iz prehrambenih izvora ili dodataka. Kod izbora povećanja unosa



putem namirnica, promjena prehrambenih navika je neizbježna, kao i povećani unos plave ribe, koja možda nije senzorički prihvatljiva nekima, pa je suplementacija bolji izbor (Lamber-Allardt, 2006). Neupitna je povećana konzumacija dodataka prehrani općenito, a pogotovo vitamina D. No, zabrinjavajući je manjak radova o kroničnom unosu vitaminsko-mineralnih pripravaka, uključujući i vitamin D, kao i manjak upućenosti konzumenata u predoziranje vitaminom D (Salapić, 2015). Također, dodaci prehrani, kao i vitamin D mogu biti kontaminirani raznim teškim metalima (Beltrán i sur., 2010) i doze u dodacima prehrani često ne odgovaraju onima navedenima na deklaraciji (Jairoun i sur., 2020).

### **2.7.1. DOZIRANJE VITAMINA D**

Prema zahtjevu Europske komisije, granica tolerancije dnevnog unosa (UL) vitamina D 2012. godine, od strane EFSA-e, je revidirana za sve relevantne dobne skupine. Za odrasle, indikator intoksikacije vitaminom D je hiperkalcemija, a dnevni neškodljivi unos (NOAEL – engl. *No Observed Adverse Effect Level*) od 250 µg/dan je definiran. Iz toga je definiran UL za odrasle, trudne žene i dojilje od 100 µg/dan. Unatoč mnogobrojnim istraživanjima viših unosa vitamina D u djece i adolescenata, UL za dobnu skupinu od 11-17 godina je također 100 µg/dan. Zbog manje tjelesne mase, UL za djecu dobne skupine od 1. do 10. godine je definiran količinom od 50 µg/dan, dok je za dojenčad ta vrijednost upola manja te je UL za djecu mlađu od 1 godine 25 µg/dan (EFSA, 2012).

Preporučena koncentracija vitamina D u serumu je 20 ng/mL za zdravu populaciju do 60-e godine starosti, a za rizične skupine (trudne žene i žene u periodu laktacije, osobe starije životne dobi, osobe s osteomalacijom / osteoporozom / rahitisom, osobe s hiperparatireoidizmom, inflamatornim bolestima, autoimunim bolestima, kroničnim renalnim ozljedama, sindromom malapsorpcije te poviješću lomova) je između 30 ng/mL i 60 ng/mL. Koncentracije vitamina D u serumu iznad 100 ng/mL se smatraju visokorizičnima za intoksikaciju i hiperkalcemiju (De Paula i sur., 2020).

Posljednjih godina, sve je veća upotreba suplemenata vitamina D zbog svojih potencijalnih mnogobrojnih benefita, koji su zasada nepotvrđeni osim u slučaju stanja deficita vitamina D (De Paula i sur., 2020). Oblik vitamina D u suplementima je D<sub>2</sub> ili D<sub>3</sub>, no prema nekim opažanjima čini se kako proizvođači sve više proizvode oblik vitamina D<sub>3</sub>, a pojedini proizvođači i povećavaju doze u proizvodima. Iako je prije dnevna doza bila 400 IU pri proizvodnji dodataka vitamina D, sada se u SAD-u mogu pronaći vitaminsko-mineralni

pripravci sa dozama od 1000 do 5000 IU vitamina D<sub>3</sub> te čak do 50,000 IU vitamina D<sub>2</sub> u preporučenoj dnevnoj dozi (Institute of Medicine (US), 2011).

U zadnje vrijeme upitna je i sigurna gornja neškodljiva doza dnevnog unosa (UL) koja za vitamin D iznosi 4000 IU/dan te se preporuča razina od 800-1000 IU/dan za prevenciju ili korekciju manjka, zbog mogućih posljedica hiperkalcemije i depozita u mekim tkivima, budući da po novijim saznanjima negativne posljedice koje potječu od prevelikog unosa, ne ovise samo o dozi već i drugim faktorima poput dobi, spola, režima uzimanja i prehrambenih navika (Rizzoli, 2020). Različite koncentracije serumskog vitamina D u osoba s ispoljenim simptomima trovanja vitaminom D pokazuje i studija Lee i suradnika iz 2018. godine: razine iznad 80 ng/mL serumske vrijednosti pokazale su se kao rizične za određeni broj osoba osjetljivijih na te koncentracije zbog faktora koji utječu na metabolizam vitamina D. Uzroci trovanja vitaminom D su najčešće samopropisano doziranje i suplementacije, pogreške u proizvodnji i pogreške pri doziranju tekuće formulacije suplementa vitamina D (Lee i sur. 2018).

Intoksikacija D vitaminom je kliničko stanje koje karakterizira hiperkalcemija. Hiperkalcemija dovodi do simptoma važnih za prepoznavanje trovanja, a najčešće se javljaju: neuropsihološki problemi, problemi sa koncentracijom, zbunjenost, apatija, pospanost, depresija, psihoza, gastrointestinalni problemi, povraćanje, anoreksija, abdominalni bolovi, pankreatitis, problemi sa srcem i kardijalnim ritmom, te bubrežni problemi, koji mogu rezultirati zatajenjem bubrega (Suchowierska i sur., 2018).

Laboratorijski rezultati koji potvrđuju trovanje vitaminom D uključuju: hiperkalcemiju, normalnu ili povišenu razinu fosfora u serumu, normalnu ili nisku razinu alkalne fosfataze, visoku razinu 25(OH)D u serumu, nisku razinu paratireoidnog hormona u serumu i visoku razinu kalcija/kreatinina u urinu. Budući da je vitamin D topiv u mastima, on se pohranjuje te efekti intoksikacije mogu trajati mjesecima, unatoč tome što je egzogeni unos vitamina D otklonjen (Ozkan i sur., 2012).

Iako su pojedini simptomi zajednički, neki od simptoma mogu se javiti samo u određenih pojedinaca. U tablici 4 navedeni su pojedini slučajevi intoksikacije vitaminom D, klinička slika, dnevna doza (gdje je poznata), period uzimanja suplemenata te oblik uzimanja suplemenata (tableta, prašak ili tekući) kao i dob pacijenata.

Tablica 4. Klinički simptomi intoksikacije vitaminom D

Literaturni izvor	Razina vitamina D u serumu (ng/mL)	Simptomi trovanja vitaminom D	Uzimana dnevna doza (IU)/dan	Period uzimanja	Oblik uzimanja suplementa	Dob pacijenta
De Paula i sur., 2020	100	Postprandijalno povraćanje, gubitak TM, muskuloskeletalni bolovi- sve u trajanju duljem od 12 mjeseci	-	6 mjeseci	-	67 godina
Lee i sur., 2018	496	Usporen rast i razvoj, konstipacija, gubitak TM, hiperkalcemija	100,000-150,000	2 mjeseca	tekući	4 mjeseca
	480	Gastroenteritis, gubitak TM, povraćanje, abdominalna bol, hiperkalcemija	40,000-80,000	-	tekući	3 godine
	247	Abdominalni bolovi, konstipacija, mučnina	50,000	-	tekući	62
	194	Otkazivanje bubrega, slabost, zbunjenost, neravnoteža, otežana mogućnost govora	1000	-	tableta	70
Radlović i sur., 2014	>400	Intervencija prije pojave simptoma	200,000-tokom	1 mjesec	tekući	1.5 mjeseci

			mjesec dana			
Barrueto i sur., 2005	470	Gastrointestinalni problemi, hiperkalcemija, hipertenzija	600,000	4 dana	tekući	2 godine

Iz tablice je vidljivo kako je većina intoksikacija posljedica uzimanja tekućih dodataka vitamina D, a populacija su pretežito djeca. Do pogrešaka u navedenim slučajevima najčešće dolazi kod neshvaćanja uzimanja jedne kapi na kapaljku, već se daje cijeli ispust kapaljke ili cijela ampula, dok na uputama piše drugačije. Iako su navedeni slučajevi akutne intoksikacije, nema radova o posljedicama kronične suplementacije vitaminom D, stoga su rizici kroničnog uzimanja ovog suplementa još nepoznati (Lamberg-Allardt, 2006).

U istraživanju Troxler i suradnici iz 2013. godine na populaciji u Švicarskoj, pokazalo se da od 147 korisnika dodataka prehrani, čak 21% konzumenata nisu znali svrhu za barem jedan od proizvoda dodataka prehrani te je tek 49% potvrdilo uključenost njihovih liječnika u suplementiranje, a za informacije o potencijalnoj štetnosti, ispitanici su tražili druge izvore informacija, a ne stručno mišljenje (Troxler i sur., 2013).

### **2.7.2. KONTAMINACIJA DODATAKA PREHRANI**

Budući da se dodaci prehrani svrstavaju u kategoriju hrane, a ne lijekova, kontrole koje moraju proći da bi došli na tržište su manje zahtjevne. Kod provjera, većina dodataka prehrani prolazi zadane kriterije, no dešavaju se kontaminacije teškim metalima, koji se uz kroničnu upotrebu dodataka mogu akumulirati te dovesti do zdravstvenih problema.

Istraživanje Dragun i sur. iz 2003. godine o pojavnosti i količini toksičnih metala i metaloida u dodacima prehrani u Hrvatskoj, je pokazalo da od 30 ispitanih dodatka prehrani, 2 uzorka su sadržavali kadmij, 5 uzoraka je sadržavalo olovo, a čak 16 ih je sadržavalo živu u koncentracijama višim od dopuštenih. Koncentracija arsena je bila u svim uzorcima niža od dopuštene. Sveukupno, u 17 uzoraka je koncentracija teških metala premašila dopuštene maksimalne koncentracije (Dragun i sur., 2003).

Drugo istraživanje kontaminacije dodataka prehrani u Europskoj uniji, od strane Poniedziałek i sur. iz 2018. godine pokazalo je da sadržaj olova u svih 167 uzoraka prelazi maksimalnu

dopuštenu razinu, a većina dodataka pokazuje znatno odstupanje stvarne koncentracije od navedenog sadržaja na deklaraciji u razini 70- 130% (Poniedziałek i sur., 2018).

Istraživanje Jairoun i sur. iz 2020. godine o kontaminaciji dodataka prehrani teškim metalima u Ujedinjenim Arapskim Emiratima pokazalo je da su razine dnevnog unosa kroz suplemente niske, ali budući da pojedinci uzimaju više dodataka prehrani, unos teških metala kroz akumulaciju predstavlja rizik (Jairoun i sur., 2020). Živa je također nađena i u dodacima prehrani za mršavljenje, kao i dodacima prehrani koji sadrže alge (Rzymiski i sur., 2019; Figueiredo i sur., 2020).

Kao i hrani, i dodacima prehrani se dodaju razni aditivi za stabilnost proizvoda i lakšu proizvodnju, konzumaciju i skladištenje. Boas i sur. u radu iz 2020. godine ukazuju na opasnost kolestatskog oštećenja jetre prehranbenim aditivima te dodacima prehrani. Golonka i sur. u radu iz 2019. godine navode povezanost između povećanog unosa prehranbenih aditiva i patofiziologije raznih bolesti, za čiji se uzrok pretpostavlja disbalans u mikrobioti nastao kroničnim unosom aditiva (Golonka i sur., 2019). Iako su prehranbeni aditivi istraženi i neškodljivi u preporučenim dozama, preporuka je što manja svakodnevna konzumacija.

### **2.7.3. LIJEČENJE AKUTNE TOKSIČNOSTI UZROKOVANE VITAMINOM D**

Liječenje akutne toksičnosti započinje micanjem egzogenog unosa vitamina D. Pacijent se stavlja na dijetu s niskim unosom kalcija i fosfora zbog hiperkalcemije. Od lijekova se koriste diuretici i intravenozna fiziološka otopina kako bi se očuvala funkcija bubrega. Glukokortikoidi se koriste kako bi se povećala urinarna ekskrecija kalcija i smanjila hiperkalcemija, dok se kalcitonin i bisfosfonati koriste za antiresorpciju kostiju (Ozkan i sur., 2012).

Sekundarna terapija kod trovanja vitaminom D uključuje upotrebu fenobarbitala, koji smanjuje razinu serumskog vitamina D i aminokvinola koji smanjuju razinu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  te ostalih tvari koje djeluju inhibicijski na enzime odgovorne za produkciju  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Unatoč prestanku uzimanja vitamina D, budući da se akumulira u masnom tkivu, simptomi mogu trajati i do 18 mjeseci pri prestanku uzimanja. Također se uzima u obzir oblik u kojem se vitamin D uzimao - vitamin  $\text{D}_2$  i  $\text{D}_3$  imaju puno dulji period izlučivanja od metabolita koji se izlučuju već nakon 15 sati (Rizzoli, 2020).

Iako su simptomi teški, većina je posljedica reverzibilna, ukoliko stadiji osteomalacije i bubrežnog oštećenja nisu otišli predaleko.

### **3. ZAKLJUČAK**

Vitamin D je neupitno bitan za zdravlje čovjeka, ne samo za zdravlje kostiju budući da mu je najbitnija uloga održavanje homeostaze kalcija, već i za druge organske sustave. Nedavno se pokazalo kako većina stanica ljudskog organizma ima receptor vitamina D, čija uloga na svaki sustav još nije potpuno poznata, ali utječe na regulaciju gena.

Iako je deficit vitamina D vrlo raširen u općoj populaciji i zahtjeva visoke troškove liječenja, treba biti i na oprezu pri uzimanju dodataka prehrani. Najčešća je pogreška, i najčešći uzrok trovanja vitaminom D, samopropisano uzimanje dodataka prehrani bez savjetovanja sa stručnom osobom. Budući da je vitamin D postao jako promoviran za zdravlje, njegova potrošnja, kao i ostalih suplemenata je u stalnom porastu. No, konzumenti su često nesvjesni opasnosti koje mogu proizaći iz kroničnog ili akutnog uzimanja prevelikih doza te smatraju dodatke prehrani bezopasnim i sigurnim, te također smatraju kako veća doza od propisane može donijeti veće benefite. Često dolazi i do pogreške pri rukovanju dodacima prehrani, pogotovo kod vitamina D u tekućem obliku, koji se najčešće daje djeci. Kod davanja dnevne doze, ona je izražena u kapima iz kapaljke, dok roditelji često shvate da je jedna doza cijeli ispus kapaljke, što dovodi vrlo brzo do intoksikacije djeteta.

Budući da dodaci prehrani spadaju u kategoriju hrane, nisu regulirani strogim kontrolama poput lijekova te su česti slučajevi kontaminacije dodataka prehrani teškim metalima, čija kronična konzumacija može imati ozbiljne posljedice na zdravlje s obzirom na svojstvo kumulacije. U slučaju aditiva, moguća je pojavnost alergija na pojedine aditive, kao i sama upitnost unošenja veće količine aditiva kroz dulji period na ljudsko zdravlje.

Vitamin D je poseban zbog mogućnosti sinteze u koži pri izloženosti UVB zračenju te je već 15 minuta dnevno, za osobu bjelačke rase (izloženost ruku i nogu) dovoljno za sintezu dnevne doze vitamina D. Potreba za eventualnom suplementacijom vitaminom D se javlja jedino pri dugim periodima bez sunčeve svjetlosti, kod osoba tamnije puti, kod djece koja se isključivo doje te osoba starije životne dobi. No, i tijekom zimskih mjeseci, zadovoljavajuća prehrana, uz obogaćeno mlijeko, žitarice, sokove te prirodne izvore vitamina D bi trebala biti dovoljna da zadovolji potrebe za vitaminom D kod većine populacije. Stoga se dovodi u

pitanje uopće potreba za suplementiranjem kod zdravih pojedinaca bez simptoma koji bi mogli upućivati na deficit vitamina D.

Potrebe za suplementacijom vitamina D imaju samo rizične skupine - dojenčad, adolescenti i osobe starije životne dobi te osobe s deficitom vitamina D. No, i osobe koje spadaju u rizičnu kategoriju ili im je dokazan deficit, trebaju uzimati suplemente pod nadzorom i prema savjetu stručne osobe. Za većinu populacije, unos vitamina D putem hrane, uz izlaganje UVB zračenju je dovoljan da zadovolji dnevne potrebe za vitaminom D te obzirom da nenadzirana suplementacija donosi rizik za zdravlje i nisu poznate posljedice kronične upotrebe dodataka prehrani, savjetuje se imati raznoliku prehranu i konzumirati proizvode obogaćene vitaminom D u umjerenj količini te izbjegavati suplementaciju.

#### 4. LITERATURA

Asif A., Farooq N. (2021) Vitamin D Toxicity. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557876/>>. Pristupljeno 8. rujna 2021.

Barrueto F., Flores H. H. W., Howland M. A., Hoffman R. S., Nelson L. S. (2005) Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* **116**: 453.

Beltrán B. G., Ramos-Sanchez V., Chávez-Flores D., Rodríguez-Maese R., Palazio E. (2020) Total reflection x-ray fluorescence spectroscopy (TXRF) method validation: determination of heavy metals in dietary supplements. *Journal of Chemistry* **2020**: 8817393.

Bielen L., Žagar I. (2015) Alphacalcidol. *Medicus* 24(2): 183-189.

Bikle D. (2017, 11. kolovoz) Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action [online], <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>>. Pristupljeno 18. lipnja 2021.

Boas V. V., Gijbels E., Jonckheer J., Waele D. E., Vinken M. (2019) Cholestatic liver injury induced by food additives, dietary supplements and parenteral nutrition. *Environment International* **136**: 105422.

Charles P. (1992) Calcium absorption and calcium bioavailability. *Journal of Internal Medicine* **231**(2): 161-168.

Cvijetić S., Grazio S., Kaštelan D., Korsić M. (2006) Epidemiology of osteoporosis in Croatia. *Liječnički vijesnik* **128** (9-10): 261-4.

De Paula A. L. T., Gonzaga W. P. F., Oliveira L. M., Feibelmann T. C. M., Markus J. (2020) Exogenous intoxication by non-prescribed use of vitamin D. *BMC Geriatrics* **20**: 221.

Diab L., Krebs N. F. (2018) Vitamin excess and deficiency. *Pediatrics Review* **39**(4): 161-179.

Dragun Z., Puntarić D., Prpić-Majić D., Bošnjir J., Gmajnić R., Klarić M. (2003) Toxic metals and metalloids in dietetic products. *Croatian Medical Journal* **44** (2): 214-218.

EFSA (2012) Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. EFSA-European Food Safety Authority. *EFSA Journal* **10** (7): 2813.

EFSA (2018) Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA-European Food Safety Authority. *EFSA Journal* **16** (8): 5365.

EFSA (2021) Food supplements. EFSA- European Food Safety Authority, <<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>>. Pristupljeno 10. svibnja 2021.

FDA (2021) Dietary supplements. FDA - Food and Drug Administration, <<https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>> Pristupljeno 10. svibnja 2021.

Figueiredo A., Costa I. M., Fernandes T. A., Gonçalves L. L., Brito J. (2020) Food Supplements for Weight Loss: Risk Assessment of Selected Impurities. *Nutrients* **12**: 954.

Golonka R. M., Yeoh B. S., Kumar M. V. (2019) Dietary additives and supplements revisited: the fewer, the safer for gut and liver health. *Current Pharmacology Reports* **5** (4): 303-316.

Goston J. L., Correia M. I. T. D (2010) Intake of nutritional supplements among people exercising in gyms and influencing factors. *Nutrition* **26**: 604 – 611.

Grant W. B., Giovannucci E. (2009) The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinology* **1**(4): 215–219.

Green T. J., Barr S., Chapman G. E. (2010) The majority of older British Columbians take vitamin D-containing supplements. *Canadian Journal of Public Health* **101** (3): 246-250.



Hatcher H. (2021) Dietary supplement use and COVID-19: what you need to know [online] <<https://www.natlawreview.com/article/dietary-supplement-use-and-covid-19-what-you-need-to-know>>. Pristupljeno 25.lipnja 2021.

Hill T., Collins M., O'Brien M., Kiely M., Flynn A., Cashman K. D. (2005) Vitamin D intake and status in Irish postmenopausal women. *European Journal of Clinical Nutrition* **59**: 404-410.

Holick M. F. (1985) The Photobiology of vitamin D and its consequences for humans. *Annals of the New York Academy of Sciences* **453**(1): 1–13.

Holick M. F. (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* **80**: 1678S–1688S.

Holick M. F. (2008) Vitamin D- a D-fightful health perspective. *Nutrition Reviews* **66**(2): 182–194.

Hollis B. W., Wagner C. L. (2011) Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Diabetes* **18** (6):371-375.

Iacopetta K., Collins-Praino L. E., Buisman-Pijlman F. T. A., Liu J. J., Hutchinson A. D., Hutchinson M. R. (2020) Are the protective benefits of vitamin D in neurodegenerative disease dependant on route of administration? A systematic review. *Nutritional Neuroscience* **23** (4): 251-280.

Institute of Medicine (US) (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. U: DRI – Dietary Reference Intakes, (Ross A. C., Taylor C. L., Yaktine A. L., ured.), Washington (DC): National Academies Press (US), Washington.

Jairoun A. A., Shahwan M., Sa'ed H. Z. (2020) Heavy metal contamination of dietary supplements products available in the UAE markets and the associated risk. *Nature Research* **10**: 18824.

Jovičić S., Ignjatović S., Majkić-Singh N. (2012) Biochemistry and metabolism of vitamin D. *Journal of Medical Biochemistry* **31**: 309–315.

Kiely M., Hemmingway A., O'Callaghan K. M. (2017) Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* **9** (6): 145–154.

Koduah P., Paul F., Dorr J. M. (2017) Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA Journal* **8**(4): 313-325.

Kutner A., Brown G. (2018) Vitamins D: relationship between structure and biological activity. *International Journal of Molecular Sciences* **19**(7): 2119.

Laktašić-Žerjavić N., Koršić M., Crnčević-Orlić Ž., Anić B. (2011) Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora* **133**: 194 – 204.

Lamberg-Allardt C. (2006) Vitamin D in foods and as supplements. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **92** (1): 33-38.

Lane N. E. (2006) Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **194**: 3-11.

Lee J. P., Tansey M., Jetton J. G., Krasowski M. D. (2018) Vitamin D Toxicity: a 16-year retrospective study at an academic medical center. *Laboratory Medicine* **49**: 123–129.

Libon F., Courtois J., Le Goff C., Lukas P., Fabregat-Cabello N., Seidel L., Cavalier N., Nikkels A. (2017) Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Archives of Osteoporosis* **12**(1): 66.

Mataić F. (2020) Uloga vitamina D u liječenju i prevenciji kroničnih bolesti. Specijalistički rad. Farmaceutsko-biološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

Matsuoka L. Y, Ide L., Wortsman J., MacLaughlin J. A., Holick M. F. (1987) Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **64**: 1165–1168.

Mawer E. B., Jones G., Davies M., Still P. E., Byford V., Schroeder N. J., Makin H. L., Bishop W., Knutson J.C . (1998) Unique 24-hydroxylated metabolites represent a significant pathway of metabolism of vitamin D<sub>2</sub> in humans: 24-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> and 1,24-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> detectable in human serum. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **83** (6): 2156-2166.

McCormack D., Mai X. M., Chen Y. (2017) Determinants of vitamin D supplement use in Canadians. *Public Health Nutrition* **20** (10): 1768-1774.

Nissou M. F., Guttin A., Zenga C., Berger F., Issartel J. P., Wion D. (2014) Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1,25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericytes. *Journal of Alzheimers Disease* **42** (3): 789-799.

Ozkan B., Hatun S., Bereket A. (2012) Vitamin D intoxication. *Turkish Journal of Pediatrics* **54**: 93-98.

Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H., Grübler M.R., März W., Pandis M. (2019) Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine Connections* **8**(2): R27–R43.

Poniedziałek B., Niedzielski P., Kozak L., Rzymiski P., Wachelka M., Rzymska I., Karczewski J., Rzymisk P. (2018) Monitoring of essential and toxic elements in multi-ingredient food supplements produced in European Union. *Journal of Consumer Protection and Food Safety* **13**: 41–48.

Pravilnik o dodacima prehrani (2013) *Narodne novine* **126**, Zagreb.

Primorac D. (2016) Važnost vitamina D za zdravlje. Diplomski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

Radlović N., Leković Z., Ristić, D., Radlović V., Djurdic G., Dimitrijević A., Vuletić B. (2014) Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo* **142** (11-12): 736-739.

Reeves G.D., Bachrach S., Carpenter T.O., Mackenzie W.G. (2000) Vitamin D-deficiency rickets in adopted children from the former Soviet Union: an uncommon problem with unusual clinical and biochemical features. *Pediatrics* **106**: 1484-1488.

Rizzoli R. (2020) Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clinical and Experimental Research* **33**: 19–24.

Rzymiski P., Budzulak J., Niedzielski P., Klimaszuk P., Proch J., Kozak L., Poniedziałek B. (2019) Essential and toxic element sin commercial microalgal food supplements. *Journal of Applied Phycology* **31**: 3567-3579.

Sahay M., Sahay R. (2012) Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* **16**(2): 164–176.

Salapić A. (2015) Stavovi i navike roditelja o dodacima prehrani za djecu. Diplomski rad. Farmaceutsko-biološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

Saraf R., Morton S. M., Camargo C. A. Jr. (2016) Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Maternal and Child Nutrition* **12**: 647–668.

Shin J. S., Choi M. Y., Longtine M. S., Nelson D. M. (2010) Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* **31**(12): 1027-1034.

Sirajudeen S., Shah I., Menhali A.A. (2019) A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *International Journal of Molecular Sciences* **20**:3832.

Smith L. M., Gallagher J. C. (2017) Dietary vitamin D Intake for the elderly population: update on the Recommended Dietary Allowance (RDA) for vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **46** (4): 871–884.

Specker B. (2004) Vitamin D requirements during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* **80** (6): 1740S-1747S.

Spiro A., Buttriss J. L. (2014) Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin* **39**: 322-350.

Suchowierska E. M., Kupisz-Urbanska M., Łukaszkiwicz J., Płudowski P., Jones G. (2018) Vitamin D toxicity - a clinical perspective. *Frontiers in Endocrinology* **9**: 505.

Troxler D. S., Michaud P. A., Graz B., Rodondi P. Y. (2013) Exploratory survey about dietary supplement use: a hazardous and erratic way to improve one's health? *Swiss Medical Weekly* **143**: 13807.

Turjak-Lovrić N. (2018) Učinkovitost i sigurnost primjene kalcija i vitamina D u kliničkoj praksi. Završni specijalistički rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

Van Amerongen B. M., Dijkstra C. D., Lips P., Polman C. H. (2004) Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European Journal of Clinical Nutrition* **58**: 1095–1109.

Vanlint S. (2013) Vitamin D and obesity. *Nutrients* **5**: 949-956.

Vieth R. (2006) Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *The Journal of Nutrition* **136** (4): 1117-1122.

Vyas N., Kurian S. J., Bagchi D., Manu M. K., Saravu K., Mukhopadhyay C., Rao M., Miraj S. S., Unnikrishnan M. K. (2020) Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Journal of the American College of Nutrition* **1**: 1-14.

Zaki M. E., Hussien F. H., El Banna R .A. E. (2009) Osteoporosis among ancient egyptians. *International Journal of Osteoarchaeology* **19**: 78-89.

Zmijewski M. A. (2019) Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences* **20**(1): 145.

Weaver C. M., Alexander D. D., Boushey C. J. (2016) Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International* **27**: 367-376.

WHO/IARC (2008) Vitamin D and cancer: a report of the IARC Working Group on Vitamin D. WHO/IARC - World Health Organization/International Research Agency for Cancer, Ženeva.

## 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 Bobovčan