

# Osobitosti nadomjesne primjene vitamina D u bolesnika s pretilošću

---

**Rađa, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:159:790911>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, Rujan 2023

Klara Rađa

**OSOBITOSTI NADOMJESNE  
PRIMJENE VITAMINA D U  
BOLESNIKA S PRETILOŠĆU**

Rad je izrađen u Laboratoriju za znanost o prehrani na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Odjelu za Kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Darije Vranešić Bender te komentorstvom dr. sc. Martine Matovinović, dr. med, viša znanst. sur. s Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Referentni Centar RH za liječenje debljine.

PROJEKT - „Retrospektivna analiza podataka pretilih bolesnika koji su liječeni individualnim ili 5-dnevnim grupnim strukturiranim pristupom kroz dnevnu bolnicu” voditelja dr. sc. Martine Matovinović koje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb (Klasa: 8.1-18/161-2, broj: 02/21 AG).

*Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender što mi je ukazala svoje povjerenje, uložila svoj trud i vrijeme te svojim stručnim savjetima i znanjem pomogla u pisanju ovoga rada. Također želim zahvaliti komentorici dr. sc. Martina Matovinović, dr.med na nesebičnoj pomoći u prikupljanju podataka bez kojih ne bi bilo rada.*

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

Diplomski sveučilišni studij: Nutricionizam

## OSOBITOSTI NADOMJESNE PRIMJENE VITAMINA D U BOLESNIKA S PRETILOŠĆU

*Klara Rađa, univ. bacc. nutr. 0058211106*

**Sažetak:** Znanstvenici pokazuju povećani interes za istraživanje utjecaja suplementacije vitamina D na liječenje pretilosti i drugih bolesti povezanih s manjkom ovog vitamina. Cilj rada bio je utvrditi odgovor na nadomjesne primjene vitamina D u bolesnika s pretilošću s obzirom na primijenjene doze vitamina D, vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM) te metaboličkog panela biokemijskih parametara. Istraživanje je obuhvatilo 53 pacijenta, 42 žene i 11 muškaraca, dobi 22-72 godine. Utvrđena je slaba povezanost između ITM i vitamina D u krvi ( $p < 0,05$ ) kod pacijenata koji su početno bili u prvom i drugom stupnju pretilosti, dok je izrazito jaka povezanost između ova dva parametra ( $p < 0,001$ ) uočena kod pacijenata s početnim trećim stupnjem pretilosti. Nakon provedene suplementacije status vitamina D povećao se kod 56,6 % pacijenata. Nije utvrđena povezanost između ITM i nadomjesne terapije vitaminom D što pokazuje da suplementacija nema utjecaja na liječenje pretilosti.

**Ključne riječi:** *pretilost, manjak vitamina D, suplementacija vitaminom D, nadomjesne doze vitamina D*

**Rad sadrži:** 47 stranica, 12 slika, 11 tablica, 78 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender

**Komentor:** dr. sc. Martina Matovinović, dr. med., viši znanstveni suradnik, Klinički bolnički centar Zagreb

**Pomoć pri izradi:**

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender (mentor)
3. dr. sc. Martina Matovinović, dr. med., viši znanstveni suradnik, Klinički bolnički centar Zagreb (član)\*
4. prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić (zamjenski član)

**Datum obrane:** 25. rujna 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Department of Food Quality Control**  
**Laboratory for Nutrition Science**

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

**Graduate university study program:** Nutrition

### CHARACTERISTICS OF VITAMIN D REPLACEMENT IN PATIENTS WITH OBESITY

*Klara Rađa, univ. bacc. nutr. 0058211106*

**Abstract:** Scientists have shown a growing interest in researching the impact of vitamin D supplementation on the treatment of obesity and other diseases associated with its deficiency. This work aimed to determine the response to replacement administration of vitamin D in patients with obesity concerning the applied doses of vitamin D, body mass index (BMI) values, and metabolic panel of biochemical parameters. The research included 53 patients, 42 women and 11 men, aged 22-72. A weak association between BMI and blood vitamin D ( $p < 0.05$ ) was found in patients who were initially in the first and second degree of obesity. A very strong association between two parameters ( $p < 0.001$ ) was observed in patients with initial third degree of obesity. After supplementation, vitamin D status increased in 56.6 % of patients. No association was found between BMI and vitamin D replacement therapy, indicating that supplementation does not affect obesity treatment.

**Keywords:** *obesity, vitamin D deficiency, vitamin D supplementation, replacement doses of vitamin D*

**Thesis contains:** 47 pages, 12 figures, 11 tables, 78 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) form is deposited in:** The Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

**Mentor:** PhD. Darija Vranešić Bender, Associate professor

**Co-mentor:** PhD. Martina Matovinović, MD, senior research associate, University Hospital Center Zagreb

**Technical support and assistance:**

#### **Reviewers:**

1. Ines Panjkota Krbavčić, PhD, Full professor (president)
2. Darija Vranešić Bender, PhD, Associate professor (mentor)
3. Martina Matovinović, MD, senior research associate, Clinical Hospital Center Zagreb
4. Jasenka Gajdoš Kljusurić, PhD, Full professor (substitute)

**Thesis defended:** September 25<sup>th</sup>, 2023



<b>Sadržaj</b>	
<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b>	<b>3</b>
<b>2.1. PRETILOST</b>	<b>3</b>
<b>2.2 VITAMIN D</b>	<b>4</b>
<b>2.3. POVEZANOST PRETILOSTI I VITAMINA D</b>	<b>6</b>
2.3.1. Smanjena izloženost suncu	7
2.3.2. Negativna povratna veza 1,25-dihidroksi vitamina D	7
2.3.4. Volumetrijsko razrjeđivanje	8
<b>2.4. POVEZANOST VITAMINA D S OSTALIM STANJIMA U ORGANIZMU</b>	<b>8</b>
<b>2.5. NADOMJESNA PRIMJENA VITAMINA D</b>	<b>10</b>
2.5.1. Nadomjesna primjena vitaminom D kod pacijenata s COVID-19	13
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b>	<b>14</b>
<b>3.1. ISPITANICI</b>	<b>14</b>
<b>3.2. METODE ISTRAŽIVANJA</b>	<b>14</b>
<b>3.3. OBRADA PODATAKA</b>	<b>19</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	<b>21</b>
<b>4.1. ANALIZA ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA</b>	<b>22</b>
<b>4.2. USPOREDBA ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA S KONCENTRACIJOM 25-OH D VITAMINA U KRVI</b>	<b>25</b>
<b>4.3. POVEZANOST OSTALIH BIOKEMIJSKIH PARAMETARA S VITAMINOM D</b>	<b>32</b>
<b>4.4. NADOMJESNA PRIMJENA VITAMINA D</b>	<b>36</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b>	<b>40</b>
<b>6. LITERATURA</b>	<b>42</b>

# 1. UVOD

Globalna prevalencija pretilosti i manjka vitamina D poprimaju epidemijske razmjere i smatraju se pandemijama (Karampela i sur., 2022). Prema podacima iz 2019. godine u Republici Hrvatskoj od pretilosti boluje 23 % odraslih osoba, a 42 % ima prekomjernu tjelesnu masu (HZJZ, 2021). Nema preciznih podataka o udjelu stanovništva s dijagnozom deficita vitamina D. Procjenjuje se da bi taj postotak mogao biti sličan kao i za ostatak sjeverne hemisfere, dakle oko 50 % (HZJZ, 2020).

Vitamin D je vitamin topiv u mastima i kao takav ima ulogu u masnom tkivu i metabolizmu masti, sudjeluje u procesima lipolize i lipogeneze koje se odvijaju u visceralnom i potkožnom masnom tkivu, a osim toga sudjeluje i u oksidaciji masnih kiselina u smeđem masnom tkivu (Szymczak-Pajor, 2022). Međutim, kod povećanog udjela masnog tkiva može se dogoditi da vitamin D ostane „zarobljen“ u masnom tkivu i u tom slučaju njegova koncentracija u krvnom serumu se smanjuje. Teorija o „zarobljavanju“ ili nakupljanju vitamina D u masnom tkivu jedna je od najprihvaćenijih teorija o povezanosti vitamina D i pretilosti uz teoriju volumetrijskog razrjeđivanja (Carreli i sur., 2016; Wortsman i sur., 2000). Smanjena koncentracija vitamina D u krvnom serumu može uzrokovati druge poremećaje u organizmu ili ubrzati komplikacije već postojećih bolesti (Donatela Vrbanac, 2020). Stoga, osim uloge u održavanju homeostaze kalcija i fosfora, 1,25-dihidroksivitamin D (aktivni oblik vitamina D u organizmu) ima ulogu u prodiferencijaciji i antiproliferaciji keratinocita, antitumorskoj i antimetastatskoj aktivnosti na nekoliko vrsta stanica raka, imunomodulatorne učinke na makrofage i na aktivirane T i B limfocite, zaštitne učinke protiv kardio-metaboličkih poremećaja i komplikacija povezanih s trudnoćom (Rosen i sur., 2012).

Deficit vitamina D se najčešće asocira s bolestima kod kojih je poremećena ravnoteža kalcija i fosfora poput rahitisa i osteomalacije. Također, nedostatak vitamina D može pogoršati osteoporozu, a povezan je s kroničnom mišićno-koštanom boli kao i s mišićnom slabosti što za posljedicu ima veći rizik od padova i lomova (Charoenngam i sur., 2019). Veliki broj studija pokazao je i utjecaj vitamina D na inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i dislipidemiju koje zajedno s abdominalnom pretilošću uzrokuju metabolički sindrom. Osim navedenog, deficit vitamina D je povezan i s kardiovaskularnim bolestima kao i s bolesti nealkoholne masne jetre (Imga i sur., 2019).

Zato se kod dijagnoze ovih bolesti kao dio terapije uvodi i suplementacija vitamina D koja se

pokazala uspješnom u ublažavanju nekih od simptoma navedenih bolesti i usporavanju daljnjih komplikacija bolesti. Međutim, kod liječenja pretilosti nema jakih dokaza da nadomjesne terapije vitamina D imaju utjecaj na smanjenje tjelesne mase, ali postoje indikacije da bi mogle biti korisne u prevenciji daljnjeg povećanja tjelesne mase (Bennour i sur., 2022; Robert P Heaney, 2014). Dva najčešća oblika nadomjesne terapije vitamina D za održavanje statusa vitamina D ili liječenje njegovog nedostatka su ergokalciferol (vitamin D2) i kolekalciferol (vitamin D3). Postoji i treći oblik kalcifediol koji se do sada koristio samo u Španjolskoj, ali polako dolazi i na tržište ostalih zemalja Europske Unije. Kalcifediol je prikladna opcija za sve bolesnike s nedostatkom vitamina D i poželjniji je od kolekalciferola za bolesnike s pretilošću, teškim jetrenim bolestima, ili malapsorpcijom te onima koji zahtijevaju brzi porast koncentracije 25-OH vitamina D u krvi (Jodar i sur., 2023).

Cilj ovog rada bio je utvrditi odgovor na nadomjesne primjene vitamina D u bolesnika s pretilošću s obzirom na primijenjene doze vitamina D, indeks tjelesne mase te metaboličkog panela biokemijskih parametara.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. PRETILOST

Pretilost ili debljina je pretjerano nakupljanje masti koja ugrožava zdravlje i život pojedinca. Dugo se smatralo da je pretilost posljedica pretjerane konzumacije hrane. Međutim, veći unos hrane u organizam od potrebnog samo je jedan od uzroka epidemije pretilosti u današnje vrijeme. Za razliku od stavova znanstvenika s početka dvadesetog stoljeća, uzroci pretilosti danas se ne traže samo u prejedanju i rijetkim bolestima već se sagledavaju i čimbenici kao što su: genetski, endokrini, psihosocijalni i brojni drugi. Prekomjerna tjelesna masa postaje sve veći medicinski i socioekonomski problem modernog društva te je uzrok nastanka kroničnih i degenerativnih bolesti i povećava rizik od prerane smrti (Roko Živković, 2002).

Pretilost se dijagnosticira kod osoba kojima je indeks tjelesne mase (ITM) 30 kg/m<sup>2</sup> i više.

Pretilost se dijeli na tri kategorije:

1. ITM između 30 i 34,9 kg/m<sup>2</sup> (pretilost I. stupnja)
2. ITM između 35 i 39,9 kg/m<sup>2</sup> (pretilost II. stupnja)
3. ITM iznad 40 kg/m<sup>2</sup> (pretilost III stupnja ili morbidna pretilost)

S rastom ITM -a raste i morbiditet osoba s pretilošću, ali za što preciznije procjene rizika svake osobe s pretilošću uz ITM se u obzir uzima raspodjela masnog tkiva u tijelu kao važan rizičan čimbenik za zdravlje (Roko Živković, 2002).

Masno tkivo je rahlo vezivno tkivo čija je primarna uloga zaštita organa. Uz svoju funkciju zaštite unutarnjih organa od ozljeda ima i ulogu toplinske izolacije i termoregulacije, te je ključni regulator opskrbe energijom. Sastoji se od zrelih adipocita, preadipocita, mezenhimalnih stromalnih/matičnih stanica (MSC), vaskularnih endotelnih i kontraktilnih stanica, neurona, kao i raznih imunoloških stanica. Masno tkivo uz navedeno djeluje i kao endokrini organ zbog činjenice da izlučuje brojne adipocitokine, kao što su hormoni, pro- i protuupalni citokini, proteini akutne faze i faktori rasta, koji utječu na druge stanice i organe (Szymczak-Pajor, 2022). Razlikujemo tri vrste masnog tkiva: smeđe masno tkivo, bijelo masno tkivo i bež masno tkivo. Bijelo masno tkivo služi za skladištenje energije u obliku masti te izlučuje adiponektin i leptin koji su uključeni u održavanju energetske ravnoteže. Smeđe masno tkivo se razlikuje od bijelog po tome što sadrži specifičan mitohondrijski razdvajajući protein 1 (UCP1) koji se može aktivirati simpatičkim stimulusom, poput hladnoće. Stoga smeđe masno tkivo ima ulogu u termogenezi, potrošnji kemijske energije i kisika što omogućava zagrijavanje tijela bez potrebe

za tjelesnom aktivnosti (Zhang i sur., 2021; Angelo Timko, 2018). Uz bijelo i smeđe masno tkivo postoji i treća vrsta, bež masno tkivo koje nastaje iz bijelog masnog tkiva djelovanjem simpatičkog stimulusa te je i dio istoga, ali je po funkciji smeđe masno tkivo (Angelo Timko, 2018; Shabalina i sur., 2013). Vitamin D također ima ulogu u metabolizmu masnog tkiva. Naime, dosadašnje studije pokazale su da vitamin D ima učinak na lipolizu i lipogenezu ovisno o vrsti masnog tkiva. Tako će poticati lipolizu u visceralnom masnom tkivu, a usporavati je u potkožnom. Dok će za proces lipogeneze biti obrnuto, poticati će je u potkožnom, a inhibirati u visceralnom masnom tkivu. Također ima ulogu i u smeđem masnom tkivu gdje potiče oksidaciju masnih kiselina (Szymczak-Pajor, 2022). Danas se sve više istražuje djelotvornost konvergencije bijelog masnog tkiva u smeđe kao jedan od načina liječenja pretilosti i metaboličkih poremećaja povezanih s pretilošću (Herz i sur., 2019).

## 2.2 VITAMIN D

Vitamin D pripada skupini vitamina topivih u mastima zajedno s vitaminima A, E i K. Međutim, zbog svoje specifične strukture ubraja se u steroide. Sekosteroidni hormon 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> je prirodni metabolit vitamina D<sub>3</sub>. Prijeko je potreban za održavanje homeostaze kalcija i fosfora te metabolizma kostiju u ljudskom organizmu (Szymczak-Pajor, 2022; Feldman i sur., 2005). 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> ostvaruje svoje učinke putem unutarstaničnog receptora koji pripada obitelji steroidnih receptora. Receptori vitamina D su pronađeni u cijelom ljudskom organizmu što ukazuje na njegove brojne funkcije. Upravo zbog širokog spektra djelovanja na organizam više od svih ostalih vitamina, vitamin D nalikuje hormonu, a njegova primjena u prevenciji i liječenju brojnih bolesti svakim danom postaje sve veća. (Donatela Vrbanac, 2020; Feldman i sur., 2005).

Postoje različiti analozi vitamina D, ali analog D<sub>3</sub> je najzastupljeniji u prehrani ljudi te se ujedno sintetizira i putem kože, dok se vitamin D<sub>2</sub> dobiva UV zračenjem ergosterola dobivenog iz kvasca. Iako su i D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> inaktivni oblici vitamina D, različite studije su pokazale kako D<sub>2</sub> oblik ima manji afinitet za vezanje na vitamin D vezujući protein u odnosu na D<sub>3</sub> što D<sub>3</sub> oblik čini učinkovitijim u suplementaciji (Szymczak-Pajor, 2022; Holick i sur., 2007).

Iako je kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>) aktivni oblik vitamina D u organizmu, za određivanje statusa vitamina D mjeri se koncentracija kalcidiola (25-OH vitamina D) u krvi. Naime, koncentracija 1,25-dihidroksi vitamina D<sub>3</sub> često je normalna ili čak povišena kao posljedica sekundarnog hiperparatireoidizma povezanog s nedostatkom vitamina D i zbog toga

se ne koristi u dijagnostici nedostatka vitamina D (Michael F Holick, 2009).

Aktivni oblik vitamina D, 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> metabolizira se u ciljanim tkivima, a dobiva se iz vitamina D unesenog prehranom ili sintetiziranog u koži koji prolazi put hidroksilacije u jetri ( i nastaje 25-hidroksivitamin D, a potom u bubrezima i nastaje kalcitriol. (Di Nisio i sur.,2017).

Ozbiljan manjak vitamina D uzrokuje osteomalaciju kod odraslih i rahitis kod djece, dok manji nedostatak dovodi do povećane pregradnje kostiju i posljedično većeg rizika od prijeloma kostiju. Prema najnovijim smjernicama nedostatak vitamina D (hipovitaminoza), definiran je kao koncentracija 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) u krvi manja od 75 nmol/L. Tim nedostatkom pogođeno je između 40 i 50 % svjetske populacije. Navedeni nedostatak povezan je s brojnim poremećajima, kao što su kardiovaskularne bolesti, arterijska hipertenzija, dislipidemija, dijabetes tipa 2, određene vrste karcinoma, multipla skleroza, depresija, demencija, psihijatrijske bolesti i dr. Stoga danas vitamin D i njegova uloga u patogenezi i progresiji tih poremećaja postaju predmet mnogih znanstvenih istraživanja (Vranić i sur., 2019; Bender i sur., 2016).

Koncentracija vitamina D u organizmu ovisna je o brojnim čimbenicima poput izloženosti suncu i UV-zračenju, tipu kože, prehranbenim navikama i zdravstvenom statusu pojedinca. S obzirom da se sinteza vitamina D odvija u koži pod utjecajem svjetlosti Sunca odnosno UV-zračenja, stanovnici područja koja se nalaze iznad 40 ° sjeverne i južne geografske širine imaju veći rizik za razvoj deficita vitamina D posebice u zimskim mjesecima. Nadalje, osobe s prirodno tamnijom kožom imaju više melanina koji predstavlja prirodnu zaštitu protiv UV zračenja pa posljedično takav tip kože sintetizira manje vitamina D. Osim boje i debljina kože također utječe na stvaranje vitamina D te su stariji ljudi zbog tanje kože i manjka 7-dehidrokolesterola skloniji razvoju hipovitaminoze D (Verbanac D, 2020).

Stanovnici Europe, imaju najviše koncentracije vitamina D u svijetu zbog shvaćanja važnosti izloženosti suncu, kvalitetne prehrane i uzimanja nadomjestaka vitamina D. Hrvatska, iako je zemlja središnje i južne Europe, pokazuje neka odstupanja od susjednih zemalja poput Italije pa tako rezultati istraživanja provedenih u Hrvatskoj pokazuju da gotovo 90 % žena u postmenopauzi ima nedovoljne koncentracije vitamina D, dok je u sjevernoj Italiji taj postotak znatno manji i iznosi oko 50 %. Nedostatak vitamina D zahvaća velik broj hrvatske populacije, ne samo rizične skupine već i mlađu populaciju. Kako manjak vitamina D ne obuhvaća samo žensku populaciju pokazuje podatak da više od 80 % osoba muškog spola ima niske koncentracije vitamina D (Verbanac D, 2020).

Neki od najučestalijih simptoma deficita vitamina D su stalna bol u mišićima koja nije posljedica tjelovježbe kao i bol u kostima. Bol se razlikuje prema površini tijela koja je zahvaćena. Tako bol u kostima obuhvaća veće dijelove tijela, dok je bol u mišićima uglavnom lokalizirana. Uz navedeno, kronični umor i slaba izdržljivosti kod tjelovježbe su također mogući tjelesni simptomi. Uz tjelesne, mogu biti prisutni i psihički simptomi koji do izražaja dolaze najviše zimi kada zbog smanjene izloženosti suncu mnogi pate od lošeg raspoloženja koje često može voditi ka depresivnim stanjima. Također, manjak vitamina D može dovesti i do nesаницe. Od ostalih simptoma uočeni su sporo zarastanje rana, vrtoglavica, ispadanje kose, kardiovaskularni problemi te oslabljen imunitet. (Verbanac D, 2020).

### **2.3. POVEZANOST PRETILOSTI I VITAMINA D**

Budući da je vitamin D topiv u mastima, skladišti se u masnom tkivu i jetri. Kod osoba koje imaju povećani udio masnog tkiva u organizmu, vitamin D se nakuplja u njemu, što za posljedicu ima smanjenu koncentraciju vitamina D u krvi. (Verbanac D, 2020). Povezanost smanjene koncentracije vitamina D u krvi i pretilosti datira od kasnih 1970-ih kada su uočene niske koncentracije vitamina D u krvi prije i poslije barijatrijske operacije (L. Kirsty Pourshahidi, 2015).

Naime, masno tkivo ima važnu funkciju u sustavnom metabolizmu putem izlučivanja adipocitokina te pohranjivanja i otpuštanja energije. Kod pretilosti, masno tkivo gubi svoju ulogu i kao posljedicu ima hipertrofirane adipocite, upalu, hipoksiju i oslabljenu angiogenezu. Iako je masno tkivo jedno od glavnih skladišta vitamina D, njegov nedostatak je uočen kod mnogih osoba koji žive s pretilosti. Normalizacija funkcionalnosti masnog tkiva kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom je od izuzetne važnosti za što manji rizik od razvoja komplikacija povezanih s pretilošću, kao što su kardiovaskularne bolesti i dijabetes. Rezultati eksperimentalnih studija upućuju na vitamin D kao mogući lijek za disfunkciju masnog tkiva, ali rezultati kliničkih ispitivanja nisu dosljedni, neki od njih pokazuju pozitivne učinke vitamina D i poboljšanja, dok kod drugih nema znakova da kod osoba s pretilošću nadoknada vitamina D ispravlja metaboličke parametre (Szymczak-Pajor, 2022).

Postoje četiri mehanizma koja objašnjavaju vezu između niskih koncentracija vitamina D u krvi i pretilosti.

1. Osobe s pretilošću se manje izlažu suncu u usporedbi s osobama adekvatne tjelesne mase
2. Povećane koncentracije 1,25-dihidroksivitamina D smanjuju koncentracije 25-OH vitamina

D u osoba s pretilošću

3. Vitamin D se nakuplja u masnom tkivu zbog čega je njegova koncentracija u krvi smanjena

4. Smanjena koncentracija 25-OH vitamina D u krvi je posljedica volumetrijskog razrjeđivanja (L. Kirsty Pourshahidi, 2015).

### 2.3.1. Smanjena izloženost suncu

Danas se poslovi sve više premještaju iz otvorenog u zatvoreni prostor. Uz to, vrlo često, posebno tijekom ljetnih mjeseci, javljaju se kampanje koje upozoravaju o opasnosti sunčevog zračenja za nastanak karcinoma kože. Savjetuje se što manje izlaganje suncu uz redovito korištenje krema s visokom UV zaštitom čak i tijekom zimskog razdoblja. Međutim, iako pretjerano izlaganje suncu ima štetne posljedice, jednako tako i premala izloženost može imati neželjene nuspojave, jedna od kojih je nedostatak vitamina D. Kada se govori o povezanosti pretilosti i nedostatka vitamina D, nema jakih dokaza da je deficit vitamina D kod osoba s pretilošću direktno uzrokovan smanjenim izlaganjem suncu. Naime, izrazito je teško pratiti izloženost suncu u stvarnom životu. Međutim, istraživanja su pokazala da osobe s pretilošću imaju smanjenu razinu tjelesne aktivnosti, uglavnom zbog smanjene mobilnosti. Samim time imaju i ograničen broj vanjskih aktivnosti. Uz to, osobe s pretilošću u javnosti više se pokrivaju što dodatno smanjuje sintezu vitamina D putem kože (Alfredsson i sur., 2020; Simon Vanlint S, 2013; Anne C. Looker, 2007; Atienza i sur., 2006).

### 2.3.2. Negativna povratna veza 1,25-dihidroksi vitamina D

1,25-dihidroksivitamin D nastaje hidrosilacijom 25-OH vitamina D, stoga dovoljno velike koncentracije 1,25-dihidroksivitamina D prekidaju daljnju sintezu 25-OH vitamina D u jetri. Ranije studije su pokazale da povećani 1,25-dihidroksivitamin D uzrokuje smanjene koncentracije 25-OH vitamina D kod osoba s pretilošću u odnosu na osobe s adekvatnom tjelesnom masom. Novije studije pokazuju kako više čimbenika može utjecati na povećanu koncentraciju 1,25-dihidroksivitamina D, jedna od kojih je i hiperparatireoidizam. Istraživanja koja podupiru ovaj mehanizam su nedosljedna i vrlo rijetka jer 1,25-dihidroksivitamin D ima kratak poluživot i strogu metaboličku regulaciju (Lagunova i sur., 2011; Moan i sur., 2009; Michael F Holick, 2009; Konradsen i sur., 2008).



### 2.3.3. Zadržavanje vitamina D u masnom tkivu

Wortsman i sur. su prvi uspješno dokazali da vitamin D može ostati „zarobljen“ unutar masnog tkiva što značajno smanjuje njegovu bioraspoloživost. Pokazali su da je skupina s pretilosti imala 57 % nižu koncentraciju cirkulirajućeg 25-OH vitamina D u krvi u odnosu na skupinu s ITM manjim od 25 kg/m<sup>2</sup> nakon 24-satne izloženosti UVB zračenju. Ono što dodatno ide u prilog kvaliteti ove studije je što su i jedna i druga skupina imale slične početne razine 7-dehidrokolesterola dostupnog u koži (Wortsman i sur., 2000). Daljnja istraživanja pokazala su da je sadržaj kolekalciferola u masnom tkivu u pozitivnoj korelaciji s koncentracijama 25-OH vitamina D u krvi osoba s pretilošću (Blum i sur., 2008).

Ova teorija „zarobljavanja“ vitamina D u masnom tkivu jedna je najviše podržanih teorija o povezanosti vitamina D i pretilosti.

### 2.3.4. Volumetrijsko razrjeđivanje

Pristup volumetrijskog razrjeđivanja omogućuje uključivanje veličine tijela u procjenu raspodjele vitamina D u masnom tkivu i krvi. Dakle, prema ovoj teoriji povećanjem tjelesne mase povećava se i razrjeđenje vitamina D u masnom tkivom, a samim time razina vitamina D u krvi se smanjuje (Carreli i sur., 2016).

Znanstvena istraživanja najviše podržavaju posljednje dvije teorije, samostalno ili u kombinaciji, za objašnjenje povezanosti pretilosti i niskih koncentracija vitamina D u krvi. Naime, za obje hipoteze postoje jaki dokazi, ali i nedostatak kontradiktornih studija koje bi ih poništile (L. Kirsty Pourshahidi, 2015).

## 2.4. POVEZANOST VITAMINA D S OSTALIM STANJIMA U ORGANIZMU

Osim s pretilošću, vitamin D se povezuje i s drugim bolestima i stanjima, a najčešće se asocira s bolestima u kojima je poremećena ravnoteža kalcija i fosfora poput rahitisa i osteomalacije. Nedostatak vitamina D može pogoršati osteoporozu, a povezan je s kroničnom mišićno-koštanom boli kao i s mišićnom slabosti što za posljedicu ima veći rizik od padova i lomova. Naime, vitamin D potiče mineralizaciju kostiju tako da povećava apsorpciju kalcija i fosfora iz crijeva. Dok 1,25-dihidroksivitamin D i paratiroidni hormon (PTH) sudjeluju u pregradnji kosti

stimulirajući osteoblaste na sintetiziranje i lučenje koštanog matriksa potrebnog za mineralizaciju kostiju. Osim toga 1,25-dihidroksivitamin D je također dio negativne povratne sprege za održavanje razina kalcija i fosfora u krvi tako što potiče povećanu apsorpciju kalcija iz crijeva dok paratiroidni hormon započinje oslobađanje kalcija iz kostiju (Charoenngam i sur., 2019; Xiu-Mei i sur., 2019; C. Bergwitz i H. Jüppner, 2016).

Osim uloge u održavanju homeostaze kalcija i fosfora, 1,25-dihidroksivitamin D ima ulogu u prodiferencijaciji i antiproliferaciji keratinocita, antitumorskoj i antimetastatskoj aktivnosti na nekoliko vrsta stanica raka, imunomodulatorne učinke na makrofage i na aktivirane T i B limfocite, zaštitne učinke protiv kardio-metaboličkih poremećaja i komplikacija povezanih s trudnoćom (Rosen i sur., 2012).

Razine vitamina D povezuju se i s izlučivanjem inzulina putem  $\beta$  stanica gušterače, ali i s njegovom aktivnošću nakon što dospije u krvotok. Naime, zbog nedostatka vitamina D, paratiroidni hormon (PTH) se izlučuje u većim količinama što prati porast koncentracije kalcija u krvi, a samim time i u stanicama. Prekomjerno nakupljanje kalcija u masnim stanicama uzrokuje povećano izlučivanje kortizola koji neutralizira djelovanje inzulina dok povećane koncentracije kalcija u mišićnim stanicama inhibiraju sintezu specifičnog proteina koji je reguliran inzulinom za prijenos glukoze iz krvotoka u stanice. Osim toga u  $\beta$  stanicama gušterače nedostatak vitamina D inhibira transformaciju proinzulina u inzulin. Sve navedeno može za posljedicu uzrokovati inzulinsku rezistenciju koja zajedeno s abdominalnom pretilošću dovodi do razvoja metaboličkog sindroma (Schmitt i sur., 2018; Zeitz i sur., 2003; Borissova i sur., 2003).

Postoje različite definicije metaboličkog sindroma i koje variraju od autora do autora baš kao i ime ovog čestog metaboličkog poremećaja koji se povezuje s pretilošću. 1988. godine Gerry Reaven, profesor emeritus sa sveučilišta Stanford dao mu je naziv sindrom X i opisao ga kao skupinu tegoba unutar koje se nalaze: dijabetes tipa 2, pretilost, hipertenzija i dislipidemija. Reaven pod dislipidemijom podrazumijeva povišenje razine LDL-kolesterola i triglicerida kao i sniženje razine HDL-kolesterola. On je ustrajao na imenu sindrom X i odbijao koristiti naziv metabolički sindrom jer inzulinsku rezistenciju nije smatrao posebnim metaboličkim poremećajem. (Vranešić Bender i Alebić, 2005).

Metabolički sindrom osim pod nazivom sindrom X i sindrom inzulinske rezistencije nalazimo i pod nazivima: *diabesity*, sindrom X plus, veliki 4, smrtonosni kvartet, plurimetabolički sindrom i metabolički sindrom. Metabolički sindrom karakterizira abdominalna pretilost u kombinaciji s bar još jednim od poremećenih stanja kao što su hipertenzija, hiperglikemija, povišena razina

triglicerida i kolesterola, smanjena razina lipoproteina visoke gustoće (HDL) i inzulinska rezistencija (Melguizo-Rodríguez, 2021). Ovi navedeni zdravstveni problemi redovito se pojavljuju u kombinaciji i uzrokuju bolesti kao što su dijabetes i bolesti krvnih žila i srca koje često završavaju moždanim ili srčanim udarom. Zato mnogi znanstvenici naglašavaju važnost mjerenja opsega struka uz izračunavanje ITM-a. Uzroke metaboličkog sindroma možemo tražiti u lošim životnim navikama suvremenog društva: pretjeranoj konzumaciji hrane, neredovitim obrocima, sjedilačkom načinu života, premaloj količini kretanja i sna. U izmjenama takvog načina života kriju se i počeci liječenja. Prva i najvažnija mjera je smanjenje tjelesne mase, a onda uvođenje reda i u druge aspekte života. Uz redovite i izbalansirane obroke uvodi se redovito vježbanje, izbalansiranost dnevnih aktivnosti, sna i sl. (Vranešić Bender i Alebić, 2005).

## **2.5. NADOMJESNA PRIMJENA VITAMINA D**

Prema Smjernicama za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih iz 2016. godine preporučena koncentracija vitamina D u krvi u odrasloj populaciji trebala bi iznositi 75 nmol/L – 125 nmol/L. Preporučena dnevna doza na razini Europske Unije iznosi 5 µg dnevno, što je 100 % preporučenog dnevnog unosa, dok se kod odraslih osoba koje su u povećanom riziku za pojavu deficita vitamina D preporučuju preventivne doze od 1.500 – 2.000 internacionalnih jedinica (IJ) dnevno, gdje je 400 IJ ekvivalent 10 µg. Kod dokazanog nedostatka vitamina D u odraslih, propisuju se početne više doze vitamina D od 6000-10 000 IJ dnevno, a potom održavanje s 1.500 – 2.000 IJ/dan. Nakon provođenja terapije nadomjesnim vitaminom D preporučuje se ponovna provjera koncentracije 25-OH vitamina D u krvi nakon tri mjeseca. Nadomjesnu terapiju moguće je provesti s pripravcima (kapi, kapsule) koji su namijenjeni svakodnevnoj primjeni ili s ampulama koje se preporučuju kod primjene koja zahtjeva veće doze odjednom, ali u većem vremenskom rasponu na primjer, primjena jednom tjedno, jednom u dva tjedna ili mjesečno (HZJZ, 2020; Vranešić Bender i sur., 2016).

Studije usmjerene na istraživanja djelotvornosti nadomjesne primjene vitamina D su podijeljene, posebno oko definiranja adekvatnih doza kod liječenja nedostatka vitamina D.

Prospektivne studije koje teže definiranju deficita 25-OH vitamina D u krvi kao prediktora povećavanja tjelesne mase pokazuju pozitivne učinke suplementacije vitaminom D kao preventivne terapije. Međutim, studije koje proučavaju ulogu suplementacije vitaminom D u liječenju pretilosti na miševima nisu pokazale djelotvornost nadomjesne terapije vitamina D na poboljšanje pretilosti. Slične rezultate pokazuju i studije provedene na pacijentima s pretilošću

(Bennour i sur., 2022; Robert P Heaney, 2014).

Nedostatak vitamina D nema utjecaj samo na povećanje tjelesne mase već i na hipertenziju, šećernu bolest tipa 2, inzulinsku rezistenciju, parametre lipida, upalne markere i rizik od ateroskleroze. Neke studije pokazuju negativnu povezanost između koncentracija 25-OH vitamina D u krvi i inzulinske rezistencije, dakle što je razina vitamina D u krvi niža to je inzulinska rezistencija veća.  $\beta$  stanice gušterače imaju receptore za aktivni oblik vitamina D, a 1,25-dihidroksivitamin D mogao bi biti bitan posrednik za funkciju Langerhansovih otočića u gušterači. Forouhi i sur. (2008) u svojoj prospektivnoj studiji otkrili su kako postoji obrnuto proporcionalni odnos između početnih koncentracija 25-OH vitamina D u serumu i desetogodišnjeg rizika od hiperglikemije, metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije. Dok su Chiu i sur. (2004) izmjerili da povećanjem koncentracije 25-OH vitamina D u krvi s 10 ng/mL na 30 ng/mL smanjuje inzulinsku rezistenciju za 60 %. Ovi rezultati pokazuju da suplementacija vitaminom D u osoba s pretilošću može biti ekonomično i preventivno sredstvo za upravljanje inzulinskom rezistencijom i šećernom bolesti tipa 2. Osim toga primijećeno je kako povećanje koncentracije 25-OH vitamina D u krvi od 1 ng/mL smanjuje razinu inzulinske rezistencije izračunate putem procjene homeostatskog modela za inzulinsku rezistenciju (HOMA1-IR)<sup>1</sup> 0,30 puta (Imga i sur., 2019; Po Sing Leung, 2016; Furouhi i sur., 2008; Chiu i sur., 2004).

Osim s inzulinskom rezistencijom postoje indikacije da nedostatak vitamina D uzrokuje dislipidemiju. Dokazano je da vitamin D ima utjecaj u stvaranju čestica kolesterola visoke gustoće putem apolipoproteina AI. Naime, što je veća koncentracija 25-OH vitamina D u serumu veća je i koncentracija apolipoproteina AI koji čini veliki dio HDL čestica. Studija na ženama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću pokazala je kako ispitanice s manjom koncentracijom vitamina D u krvi imaju povećane razine kolesterola niske gustoće (LDL) i triglicerida koje su se nakon primijenjene nadomjesne terapije vitaminom D smanjile. S time da se razina LDL-a smanjila i kod ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom i onih s pretilošću, a trigliceridi su se smanjili samo kod ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom. Unatoč dosadašnjim istraživanjima utjecaj deficita vitamina D na dislipidemiju nije do kraja razriješen (Imga i sur., 2019; Kazlauskaitė i sur., 2010).

Suplementacija vitaminom D pokazala se korisna i kod liječenja kardiovaskularnih bolesti i

---

<sup>1</sup> HOMA1-IR=(koncentracija inzulina na tašte × koncentracija glukoze na tašte) / 22,5 (Salgado i sur., 2010)

nealkoholne masne jetre. Vitamin D aktivira prostaciklin<sup>2</sup> u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, može utjecati na promjene u krvnim žilama poput vazokonstrukcije i/ili vazodilatacije te potencijalno ima zaštitnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Gurses i sur. (2014) su došli do zaključka da šestomjesečna suplementacija vitaminom D rezultira poboljšanjem endotelne funkcije kod žena u menopauzi. Vitamin D također ima i terapijsku ulogu kod odraslih s nealkoholnom masnom jetrom koja je često povezana s pretilošću. Dakle, navedena istraživanja pokazuju da iako nadomjesna terapija vitaminom D nema direktnog utjecaja na liječenje pretilosti može pomoći u usporavanju komplikacija koje su povezane s pretilošću (Imga i sur., 2019; Wakasugi i sur., 1991).

Dva najčešća oblika nadomjesne terapije vitamina D za održavanje statusa vitamina D ili liječenje njegovog nedostatka su ergokalciferol (vitamin D2) i kolekalciferol (vitamin D3). Uz navedene u Španjolskoj se zadnjih 40 godina primjenjuje i kalcifediol (metabolit kolekalciferola), a odnedavno je postao dostupan u nekoliko drugih zemalja Europske Unije kao što su Poljska, Belgija i Nizozemska. Ključna molekularna razlika između kalcifediola i vitamina D3 je u tome što je kalcifediol korak bliže do biološki aktivnog oblika vitamina D, 1,25-dihidroksi vitamina D (Jodar i sur., 2023; Cesareo i sur., 2019; Michael F Holick, 2007; ). Kalcifediol ima nekoliko farmakoloških prednosti u odnosu na kolekalciferol (Jodar i sur., 2023):

- Kalcifediol brže povećava razinu 25-OH vitamina D u serumu od kolekalciferola
- Kalcifediol ne zahtijeva metabolizam u jetri za aktivaciju što ga čini prikladnijim za pacijente s oštećenom funkcijom jetre
- Kalcifediol ima linearnu krivulju doza-odgovor što ga čini predvidljivijim od kolekalciferola
- Kalcifediol je hidrofilniji od kolekalciferola te je manje vjerojatno da će se nakupljati u masnom tkivu
- Vjerojatnije je da će kalcifediol biti učinkovitiji kod pacijenata s malapsorpcijom

Preporučena doza kalcifediola je jedna kapsula (266 µg) dva puta mjesečno. Pri koncentracijama u serumu od 30–50 nmol/L, vitamin D3 preporučuje se u dozama od 750–1000 IU/dan ili u odgovarajućim tjednim ili mjesečnim primjenama, a zamjenska doza kalcifediolom je jedna kapsula

---

<sup>2</sup> Prostaciklin inhibira agregaciju trombocita, vazodilataciju, hipotenziju, povećava izlučivanje natrija, kalija i klora, povećava količinu renina u plazmi te uzrokuje bronhodilataciju. (Medicinski leksikon, 1992)

(266 µg) mjesečno. Preporučene doze kalcifediola za različite populacije pacijenata s nedostatkom vitamina D prema Španjolskom društvu za istraživanje kostiju i metabolizam minerala prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1.** Smjernice za terapijsku primjenu kalcifedola kod dokazanog nedostatka ovisno o populaciji pacijenata (*prema Casado i sur., 2013*)

Populacija	Preporuke
Opća populacija s teškim nedostatkom (serumske koncentracije 25(OH)D < 25 nmol/L)	Kalcifediol 266 µg/tjedan tijekom 5 tjedana, a zatim 266 µg/mjesečno
Opća populacija s insuficijencijom (serumske koncentracije 25(OH)D 25–62,5 nmol/L) Osteoporoza i druge populacije s rizikom od nedostatka i s koncentracijama 25(OH)D u serumu < 25 nmol/L	Kalcifediol 266 µg/mjesečno  Kalcifediol 266 µg/tjedan tijekom 5 tjedana zatim 266 µg svaka 3–4 tjedna
Osteoporoza i druge populacije s rizikom od nedostatka i s koncentracijama 25(OH)D u serumu 25–75 nmol/L	Kalcifediol 266 µg svaka 3-4 tjedna

Dakle, kalcifediol je prikladna opcija za sve bolesnike s nedostatkom vitamina D i poželjniji je od kolekalciferola za bolesnike s pretilošću, teškim jetrenim bolestima, ili malapsorpcijom te onima koji zahtijevaju brzi porast koncentracije 25-OH vitamina D u krvi (Jodar i sur., 2023).

#### 2.5.1. Nadomjesna primjena vitaminom D kod pacijenata s COVID-19

Nekoliko studija je pokazalo zaštitnu ulogu vitamina D u smanjenju rizika od akutnih virusnih infekcija dišnog sustava i upale pluća. To uključuje izravnu inhibiciju virusnom replikacijom ili protuupalnim ili imunomodulatornim načinima obrane organizma (Nurshad Ali, 2020). Nurshad Ali (2020) je proveo studiju u 20 europskih zemalja i utvrdio da pacijenti s nižim vrijednostima vitamina D u krvi češće obolijevaju od COVID-a 19.

Studije pokazuju da je suplementacija vitaminom D učinkovita u ublažavanju bolesti COVID-19. Stoga bi se vitamin D trebao preporučiti kao pomoćna terapija za COVID-19 (Shah i sur.,

2022). Također, Studije koje su procjenjivale suplementaciju kalcifediolom za COVID-19 izvijestile su o povoljnim kliničkim ishodima. Castillo i sur. (2020) proveli su studiju na 76 hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom. Pokazalo se izrazito smanjenje broja prijema u jedinicu intenzivne njege onih koji su liječeni kalcifediolom. S obzirom na dokaze o ublažavanju najtežih simptoma COVID-a 19 kao i manjeg broja slučajeva s težim posljedicama bolesti, kalcifediol se može razmotriti za upotrebu kod svih pacijenata u ranim fazama infekcije COVID-19 i kao nadomjesna terapija kod deficita vitamina D (Jodar i sur., 2023; Quesada i sur., 2022)

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

Podaci za ovo istraživanje dobiveni su retrospektivno te uključuju podatke za pacijente koji su u razdoblju između 2016. i 2023. godine dolazili na kontrole kod specijalistice interne medicine sa subspecijalizacijom iz endokrinologije i dijabetologije dr. sc. Martine Matovinović. Potrebni podaci o pacijentima skupljani su putem bolničkog informacijskog sustava WinBis verzija 208.0.000 u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti. Metode istraživanja obuhvatile su antropometrijska mjerenja, standardne laboratorijske metode i kliničke preglede koje je provela dr. sc. Martina Matovinović, dr. med. Istraživanje je dio projekta: „Retrospektivna analiza podataka pretilih bolesnika koji su liječeni individualnim ili 5-dnevnim grupnim strukturiranim pristupom kroz dnevnu bolnicu” voditelja dr. sc. Martine Matovinović koje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb (Klasa: 8.1-18/161-2, broj: 02/21 AG).

Istraživanje je provedeno prema svim smjernicama za pravilno prikupljanje, obradu i pohranjivanje podataka, kao i sigurnost osoba koje su uključene u istraživanje, a koji su propisani Općom uredbom o zaštiti podataka – GDPR (Zakon, 2018).

#### **3.1. ISPITANICI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 53 pacijenata, od kojih 42 žene i 11 muškaraca. Potrebni podaci o pacijentima skupljani su putem bolničkog informacijskog sustava WinBis verzija 208.0.000 u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti. Kriteriji za uključivanje pacijenta u istraživanje bili su minimalni indeks tjelesne mase (ITM)  $30 \text{ kg/m}^2$  na prvom pregledu i utvrđeni nedostatak vitamina D na nekom od dalje obavljenih pregleda.

#### **3.2. METODE ISTRAŽIVANJA**

Metode istraživanja obuhvatile su antropometrijska mjerenja, standardne laboratorijske metode i klinički pregled. Antropometrijskim mjerenjem dobili su se podaci o tjelesnoj masi (TM) i tjelesnoj visini (TV) pacijenata, a iz tih podataka se izračunao ITM, prema jednadžbi:



$$ITM = \frac{TM(kg)}{(TV(m))^2}$$

Dobivene vrijednosti potom su se usporedile s podacima iz tablice 2 kako bi se mogao odrediti stupanj uhranjenosti pacijenta. Antropometrijski parametri bilježeni su tijekom svake kontrole pojedinog pacijenta.

**Tablica 2.** Klasifikacija stupnja uhranjenosti prema ITM (prema WHO, 2010)

<b>ITM</b>	<b>Stupanj uhranjenosti</b>
< 18,5	Pothranjenost
18,5 – 24,9	Adekvatna TM
25 – 29,9	Prekomjerna TM
30 – 34,99	1. Stupanj pretilosti
35 – 39,99	2. Stupanj pretilosti
> 40	3. Stupanj pretilosti

Standardnim laboratorijskim metodama mjereni su biokemijski parametri pacijenata. Zbog individualnih razlika u kliničkom tijeku, liječenju i praćenju pacijenata, nisu prikupljeni svi biokemijski parametri za sve bolesnike koji su prikazani u tablici 3. Također nisu svi biokemijski parametri praćeni tijekom svih kontrola. Promatrani su oni parametri za koje se na prethodnoj kontroli, kliničkim pregledom i pregledom prethodnog laboratorijskog nalaza utvrdilo da ih je potrebno dodatno provjeriti.

**Tablica 3.** Popis svih promatranih biokemijskih parametara praćenih tijekom istraživanja i njihove referentne vrijednosti

Biokemijski parametar		Referentna vrijednost
Opća krvna slika	Hemoglobin (Hb) (g/L)	Ž: 119 – 157 g/L* M: 138 – 175 g/L
	Glikirani hemoglobin (HbA1c) (%)	Dijagnostički kriterij > 6,5; terapijski cilj < 7,0
	Glukoza (GLC) (mmol/L)	4,4 – 6,4 mmol/L
	C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	< 5,0 mg/L
	Feritin (FER) (µg/L)	Ž: 15 – 150 µg/L M: 15,0 – 200,00 µg/L
	Glomerularna filtracija (GF-CKD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Preporučene vrijednosti > 60
Hormoni	Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) (mIU/L)	0,35 – 4,9 mIU/L
	Trijodtironin (T3) (nmol/L)	
	Tiroksin (T4) (nmol/L)	62,00 – 181 nmol/L
	Parathormon (PTH) (pmol/L)	1,6 – 7,2 pmol/L
	Folikularni stimulirajući hormon (FSH) (IU/L)	Folikulinska faza 3,0 – 8,1 Ovulacijska faza 2,6 – 16,7 Luteinska faza 1,4 – 5,5 Menopauza > 26
	Inzulin (pmol/L)	2,7 – 17,0 mU/L
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (µmol/L)	1,5 – 7,7 µmol/L	

\*Gdje referentne vrijednosti nisu odvojene po spolu ili dobi to znači da za te biokemijske parametre referentne vrijednosti su jednake bez obzira na dob i spol.

**Tablica 3. - nastavak** Popis svih promatranih biokemijskih parametara praćenih tijekom istraživanja i njihove referentne vrijednosti

Lipidogram	Kolesterol (KOL) (mmol/L)	< 5,0 mmol/L
	Trigliceridi (TGC) (mmol/L)	< 1,7 mmol/L
	Kolesterol visoke gustoće (HDL-C) (mmol/L)	Ž: > 1,2 mmol/L M: > 1,0 mmol/L
	Kolesterol niske gustoće (LDL-C) (mmol/L)	Za osobe s vrlo velikim rizikom < 1,4 Za osobe s velikim rizikom < 1,8 Za osobe s umjerenim rizikom < 2,6 Za osobe s malim rizikom < 3,0
Vitaminski	Vitamin B12 (pmol/L)	138 – 652 pmol/L
	Vitamin 25-OH D (nmol/L)	> 75 nmol/L
	Folna kiselina (nmol/L)	7,0 – 46,4 nmol/L
Mineralne tvari	K (mmol/L)	3,9 – 5,1 mmol/L
	Na (mmol/L)	137 – 146 mmol/L
	Ca (mmol/L)	2,14 – 2,53 mmol/L
	P (mmol/L)	0,79 – 1,42 mmol/L
	Mg (mmol/L)	0,65 – 1,05 mmol/L
	Fe (μmol/L)	Ž: 8 – 30 μmol/L M: 11 – 32 μmol/L
	Cu (μmol/L)	12,2 – 25,1 μmol/L
	Zn (μmol/L)	9,9 – 17,9 μmol/L
Jetreni enzimi	Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	Ž: 64 – 153 U/L M: 60 – 142 U/L
	Aspartat-aminotransferaza (AST) (U/L)	8 – 30 U/L
	Alanin-aminotransferaza (ALT) (U/L)	10 – 36 U/L
	Gama-glutamilttransferaza (GGT) (U/L)	Ž: 9 – 35 U/L M: 11 – 55 U/L

Referentne vrijednosti za 25-OH D u krvi (tablica 4) uzete su iz „Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih“ (Bender i sur., 2016).

**Tablica 4.** Preporučene referentne vrijednosti za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti vitamina D (prema Bender i sur., 2016)

<b>25-OH D (nmol/L)</b>	<b>Interpretacija</b>
< 30	Teški nedostatak vitamina D
< 50	Nedostatak vitamina D
< 75	Manjak vitamina D
≥ 75	Aдекватna razina vitamina D
75-125	Optimalna vrijednost
> 250	Suvišak vitamina D
> 375	Intoksikacija

Navedene smjernice korištene su i prilikom propisivanja vitamina D kao lijeka kod njegovog dokazanog nedostatka (tablica 5). Nadomjesne terapije provodile su se s Oleovit kapima (Fresenius Kabi d.o.o.) gdje jedna kap sadrži 400 internacionalnih jedina (IJ) (Mediatel, pristupljeno 3.7.2023.) i D-vital oralnim otopinama od 25 000 i 100 000 IJ (Proximum d.o.o.).

**Tablica 5.** Smjernice za terapijsku primjenu vitamina D kod dokazanog nedostatka ovisno o dobi i komorbiditetima (prema Bender i sur., 2016 i Holick i sur.; 2011).

Dob/komorbiditet	Preporuka (IJ/dan)
18 +	Tijekom 8 tjedana: 6000 Održavanje: 1500 – 2000
Pretilost, malapsorpcija, uzimanje lijekova koji utječu na metabolizam vitamina D	Minimalno 6000 – 10.000 do koncentracije 25-OH D u krvi veće od 75 nmol/L Održavanje: 3000 – 6000
Ekstrarenalna produkcija 1,25(OH) <sub>2</sub> D (npr. sarkoidoza, tuberkuloza, kronične gljivične infekcije)	Terapija vitaminom D do postizanja koncentracije 25-OH D u krvi 50-75 nmol/L. Potrebno je praćenje koncentracija 25-OH D i kalcija u krvi kako bi se spriječile hiperkalcemija i hiperkalciurija koje se mogu javiti kada koncentracije 25-OH D u krvi prijeđu 75 nmol/L.
Primarni hiperparatiroidizam	Terapija vitaminom D prema potrebi uz praćenje koncentracije kalcija u krvi. Kod većine pacijenata neće doći do povećanja koncentracija kalcija u krvi, a koncentracije paratiroidnog hormona (PTH) bi se čak mogle sniziti.

Klinički pregled obavljen je prilikom svake od kontrola od strane liječnika, osim u iznimnim slučajevima kada bi kontrola bila telefonskim putem za vrijeme pandemije COVID-19. Kliničkim pregledom se dobio uvid u opće tjelesno stanje pacijenta, nakon kojeg su pacijenti upućeni na daljnje pretrage, a nerijetko i kod nutricionista radi provedbe redukcijske dijetae.

### 3.3. OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podaci su obrađeni i analizirani pomoću Microsoft Excel 2013 i Jamovi programa za statističku obradu podataka, verzija 2.3.28 programa. Rezultati su prikazani metodama deskriptivne statistike, odnosno za prikaz podataka s normalnom distribucijom korištene su srednja vrijednost i standardna devijacija (SD), a za podatke s nenormalnom distribucijom

korišteni su medijan i standardna pogreška medijana (SEM). Kod utvrđivanja normalnosti distribucije podataka korišten je Shapiro-Wilk test pri čemu podaci imaju normalnu distribuciju ako je vrijednost veća od 0,05.

Korelacija između početnih i posljednjih vrijednosti antropometrijskih i biokemijskih parametara određena je Pearsonovim koeficijentom korelacije, pri čemu je korelacija bila statistički značajna ako je  $p < 0,05$  što predstavlja slabu korelaciju, a  $p$  vrijednosti manje od 0,01 i 0,001 ukazuju na jaku povezanost između promatranih parametara. Isto je vrijedilo i za određivanje korelacije između antropometrijskih i biokemijskih parametara.

Za utvrđivanje razlika između određenih biokemijskih parametara i stupnjeva pretilosti korišten je One-Way ANOVA (Welch's) test pri čemu je razlika značajna ako je  $p < 0,05$ . Kako bi se dobili dodatni uvidi u rezultate, proveden je Tukey *Post Hoc* test.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je utvrditi odgovor na nadomjesne primjene vitamina D u pacijenata s pretilošću (n = 53), oba spola, s obzirom na primijenjene doze vitamina D, vrijednosti ITM te metaboličkog panela biokemijskih parametara. Također se željelo utvrditi kakva je razlika u promatranim parametrima ovisno o stupnju uhranjenosti ispitanika.

Rezultati ovog rada prikazani su u 6 tablica i 12 slika, sljedećim redoslijedom:

- U tablici 6 prikazana je usporedba početnih antropometrijskih parametara pacijenata po stupnjevima pretilosti (n pacijenata = 53)
- Slika 1 prikazuje raspodjelu pacijenata s obzirom na promjenu u ITM-e (n pacijenata = 53)
- Slika 2 prikazuje usporedbu raspodjele ispitanika s obzirom na stupanj uhranjenosti nakon odrađene prve i zadnje kontrole (n pacijenata = 53)
- U tablici 7 prikazana je usporedba koncentracija 25-OH vitamina D u krvi (nmol/L) po stupnjevima uhranjenosti (n kontrola = 113)
- Na slici 3 vidi se prikaz zastupljenosti pojedinih komorbiditeta uz pretilost (n pacijenata = 53)
- U tablici 8 prikazane su prosječne vrijednosti lipidograma po stupnjevima uhranjenosti (n pacijenata = 53, n kontrola = 149)
- Slika 4 prikazuje raspodjele srednjih vrijednosti ukupnog kolesterola po stupnjevima uhranjenosti (n pacijenata = 53 n kontrola = 149)
- Slika 5 prikazuje raspodjele srednjih vrijednosti HDL-a po stupnjevima uhranjenosti (n pacijenata = 53 n kontrola = 149)
- Slika 6 prikazuje raspodjele srednjih vrijednosti LDL-a po stupnjevima uhranjenosti (n pacijenata = 53 n kontrola = 149)
- Slika 7 prikazuje udjele zastupljenosti pojedinih lijekova (n pacijenata = 53)
- Slika 8 prikazuje raspodjelu pacijenata prema izmjerenim razinama koncentracije folata u krvi (n pacijenata = 49)
- Tablica 9 prikazuje prosječne vrijednosti mineralnih tvari te njihove minimalne i maksimalne vrijednosti, gdje su vrijednosti magnezija bile poznate na 68 kontrola, željeza na 47, bakra na 35 i cinka na 33 kontrole
- Slika 9 prikazuje udio pacijenata s obzirom na koncentracije željeza u krvi (n pacijenata = 36)

- Tablica 10 prikazuje prosječne vrijednosti jetrenih enzima te njihovih minimalnih i maksimalnih vrijednosti u krvi, gdje su vrijednosti ALP-a bile poznate na 23 kontrole, ALT-a na 53, a AST-a i GGT-a na 54 kontrole
- Slika 10 prikazuje raspodjelu ispitanika prema početnim koncentracijama 25-OH vitamina D u krvi (n pacijenata = 53)
- Slika 11 prikazuje udio pacijenata koji je uspio postići optimalne vrijednosti vitamina D nakon zadnje kontrole na kojoj se mjerio status vitamina D ( n pacijenata = 53)
- Slika 12 prikazuje raspodjelu pacijenata s obzirom na promjenu statusa vitamina D nakon zadnje kontrole na kojoj se mjerila koncentracija vitamina D u krvi (n pacijenata = 53)
- Tablica 11 prikazuje prosječne vrijednosti dnevnih doza nadomjesne terapije vitaminom D (IJ/dan) u odnosu na stupanj uhranjenosti (n kontrola = 113)

#### **4.1. ANALIZA ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA**

Od 53 ispitanika u dobi 22 – 72 godine, njih 42 (79,2 %) je bilo ženskog, a 11 (20,8 %) muškog spola. Prosječna dob ispitanika bila je  $48,1 \pm 13,2$  godina.

Početne vrijednosti antropometrijskih parametara podijeljene prema stupnju pretilosti prikazane su u tablici 6. Najviše ispitanika nalazilo se u 1. stupnju pretilosti ( 43,4 %), a najmanje u 2. stupnju pretilosti (20,8 %).



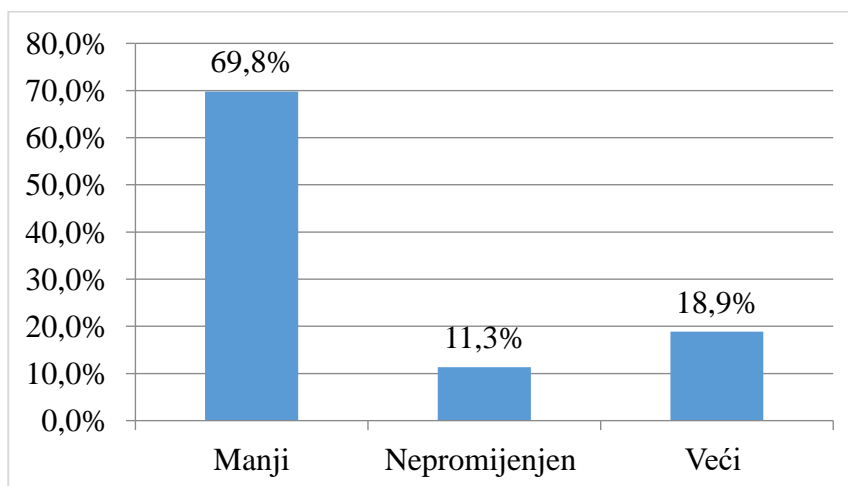
**Tablica 6.** Usporedba početnih antropometrijskih parametara 53 pacijenta po stupnjevima pretilosti (n = broj pacijenata)

Stupanj pretilosti	Parametri	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
1. stupanj pretilosti (n = 23)	Tjelesna visina (cm)	165 $\pm$ 2,8*	155	195
	Početa tjelesna masa (kg)	87,5 $\pm$ 1,2*	77	119
	Početni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	32,3 $\pm$ 1,6	30,1	34,9
2. stupanj pretilosti (n = 11)	Tjelesna visina (cm)	172 $\pm$ 2,0	163	182
	Početa tjelesna masa (kg)	111 $\pm$ 7,7	99,8	124
	Početni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	37,4 $\pm$ 1,47	35,8	39,9
3. stupanj pretilosti (n = 19)	Tjelesna visina (cm)	167 $\pm$ 7,1	157	182
	Početa tjelesna masa (kg)	120 $\pm$ 4,3*	101	173
	Početni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	44,6 $\pm$ 3,98*	40,2	55,8
Ukupno (n = 53)	Tjelesna visina (cm)	167 $\pm$ 1,2*	155	195
	Početa tjelesna masa (kg)	106,8 $\pm$ 2,8*	77	173
	Početni ITM (kg/m <sup>2</sup> )	36,5 $\pm$ 0,9*	30,1	55,8

SD – standardna devijacija

\*Vrijednost je prikazana kao medijan  $\pm$  standardna pogreška medijana (SEM)

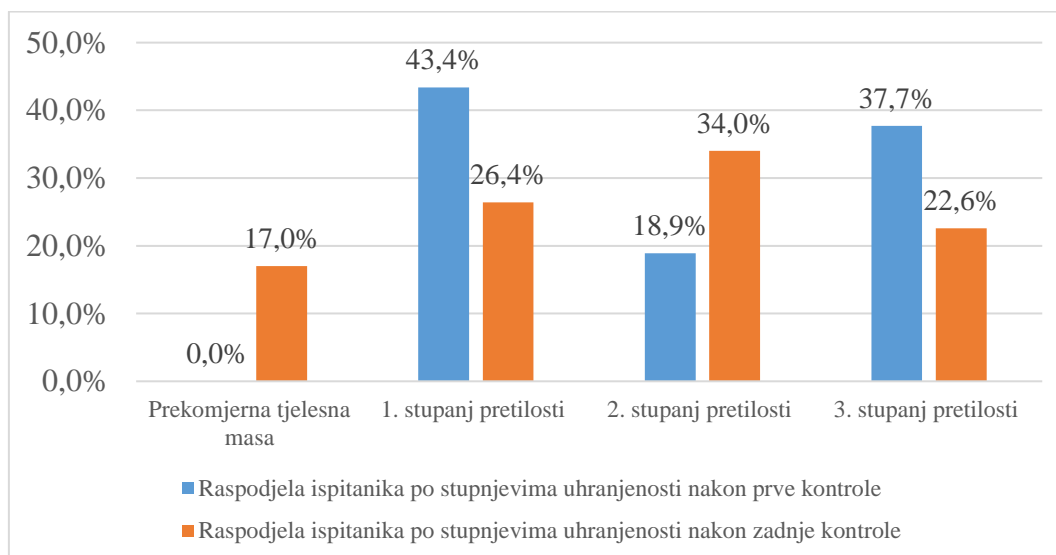
Provedene su ukupno 343 kontrole, a prosječan broj odrađenih kontrola po ispitaniku iznosi  $4 \pm 0,7$ . S obzirom da su u 91,7 % slučajeva ispitanici bili suradljivi ili djelomično suradljivi na kontrolama ( $n = 288$ )<sup>3</sup> za očekivati je da će veći udio ispitanika smanjiti ITM u odnosu na prvu kontrolu pa je tako njih 69,8 % uspjelo smanjiti ITM do zadnje odrađene kontrole (slika 1).



**Slika 1.** Raspodjela ispitanika s obzirom na promjenu u ITM (n pacijenata = 53)

Postoji značajna pozitivna statistička korelacija ( $p < 0,001$ ) između početnih i posljednjih vrijednosti ITM što pokazuje da vrijednosti padaju u odnosu na početne. Na slici 2 je prikazano kako je na početku najveći udio pacijenata bio u 1.stupnju pretilosti, a na zadnjoj kontroli se smanjio s 43,39 % na 26,9 % na račun prelaska dijela pacijenata u prekomjernu tjelesnu masu. Udio pacijenata u 3.stupnju pretilosti se smanjio s 35,8 % na 22,6 %, ali se zato povećao udio bolesnika s 2.stupnjem pretilosti zbog prelaska bolesnika iz 3.stupnja u 2.stupanj pretilosti.

<sup>3</sup> Broj kontrola u kojima se mogla odrediti suradljivost ispitanika s obzirom na pridržavanje terapije – smanjenje TM i uzimanje nadomjesne terapije vitamina D.



**Slika 2.** Usporedba raspodjela ispitanika s obzirom na stupanj uhranjenosti nakon odrađene prve i zadnje kontrole (n pacijenata = 53)

#### **4.2. USPOREDBA ANTROPOMETRIJSKIH PARAMETARA S KONCENTRACIJOM 25-OH D VITAMINA U KRVI**

Nije utvrđena korelacija ( $p = 0,372$ ) niti značajna razlika ( $p = 0,245$ ) u ITM s obzirom na koncentracije 25-OH vitamina D u krvi što nije u skladu s prethodim studijama. Naime, većina prethodnih studija pokazuju ireverzibilnu povezanost između deficita vitamina D i pretilosti. Međutim, te studije su uključivale ispitanike s adekvatnom tjelesnom masom kao i one s pretilošću, dok u provedenom istraživanju sudjeluju isključivo pacijenti s pretilošću. Stoga je za očekivati da će takve studije pokazivati rezultate gdje su koncentracije vitamina D manje u osoba s pretilošću nego kod osoba s adekvatnom tjelesnom masom. (Karampela i sur., 2021; Wamberg i sur., 2015). Koncentracija vitamina D u krvi se mjerila na ukupno 113 kontrole. Medijan svih vrijednosti vitamina D u krvi iznosi  $58,0 \pm 3,29$ , dok su srednje vrijednosti i rasponi po stupnju uhranjenosti prikazani u tablici 7. Međutim, prijašnje studije su također pokazale da veliku ulogu u povezanosti ITM i koncentracija 25-OH D vitamina u krvi imaju: broj ispitanika, heterogenost podataka, spol, prisutne dijagnoze u pacijenata, vrijednosti koje su uzete kao granične za vitamin D u krvi, ali i za ITM kao i dizajn provedenih studija i metode istraživanja (Karampela i sur., 2021). Stoga prema podacima iz tablice 7 može se zaključiti kako u provedenom istraživanju postoji velika heterogenost podataka za vrijednosti vitamina D u krvi, a iz tablice 6 vidi se heterogenost i u vrijednostima za ITM. Iz tog razloga ako se gleda povezanost ITM i vitamina D po stupnjevima pretilosti, dobiju se rezultati gdje pacijenti koji su početno bili u prvom i

drugom stupnju pretilosti imaju slabu povezanost između ITM i koncentracija 25-OH vitamina D u krvi ( $p < 0,05$ ), a pacijenti s početnim trećim stupnjem pretilosti imaju izrazito jaku povezanost između ova dva promatrana parametra ( $p < 0,001$ ). Ovi podaci pokazuju da što je manja heterogenost podataka, korelacija među njima je izraženija. Također, s obzirom da je kod drugog stupnja pretilosti uočena najslabija korelacija, vidi se i važnost broja ispitanika. Naime, broj ispitanika s početnim drugim stupnjem pretilosti bio je 11.

**Tablica 7.** Vrijednosti koncentracija 25-OH vitamina D u krvi (nmol/L) prema stupnjevima uhranjenosti (n kontrola = 113)

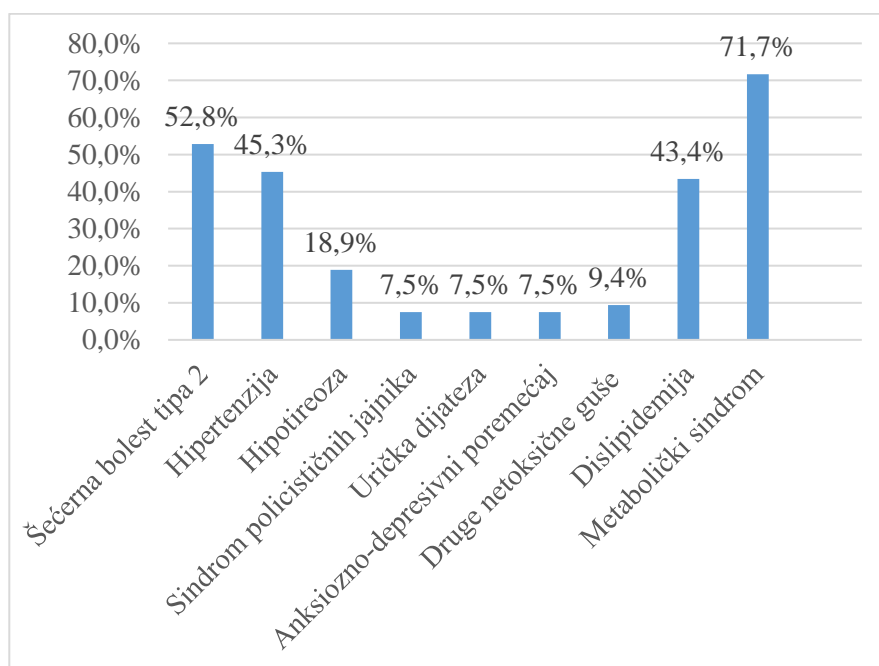
Stupanj uhranjenosti	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Prekomjerna TM	58,9 $\pm$ 33,8	15	126
1. stupanj pretilosti	57,0 $\pm$ 5,8*	11	145
2. stupanj pretilosti	66 $\pm$ 7,62*	20	194
3. stupanj pretilosti	56,5 $\pm$ 24,4	5	101

\*Vrijednost je prikazana kao medijan  $\pm$  SEM

Uz važnost heterogenosti podataka i broja ispitanika, istraživanje dobro prikazuje koliko broj i heterogenost komorbiditeta mogu utjecati na povezanost podataka. Slika 3 prikazuje komorbiditete koji su se javljali u pacijenata uz dijagnozu pretilosti. Prosječan broj komorbiditeta po pacijentu je iznosio  $3,5 \pm 2,0$ . Ukupno je zabilježeno 67 različitih komorbiditeta na 53 pacijenata. Na slici 3 prikazani su najučestaliji komorbiditeti, odnosno oni koji su bili zastupljeni u najmanje četiri pacijenta. Ostali komorbiditeti koji nisu prikazani na slici 3 uključuju postoperativna stanja, mentalne poremećaje, anomalije mokraćnog mjehura i bubrega, bolesti kardiovaskularnog sustava i slično. Slika 3 također prikazuje kako je od komorbiditeta najzastupljeniji metabolički sindrom (71,7 %), a odmah iza njega slijede hipertenzija, dislipidemija i šećerna bolest tipa 2 što se moglo i očekivati s obzirom da su navedeni komorbiditeti komponente metaboličkog sindroma. Nedostatak vitamina D može se povezati s metaboličkim sindromom putem nekoliko mehanizama. Prvi od njih je učinak vitamina D na  $\beta$  stanice gušterače. Naime, receptori vitamina D nalaze se na  $\beta$  stanicama gušterače kao i u mišićno-koštanom i masnom tkivu uz druga periferna tkiva te njegov deficit može uzrokovati smanjenu sposobnost  $\beta$  stanica da pretvaraju proinzulin u inzulin (Schmitt i sur., 2018). U provedenom istraživanju nije utvrđena korelacija između vitamina D i

koncentracija inzulina u krvi ( $p = 0,620$ ). Medijan vrijednosti koncentracija inzulina u krvi iznosio je  $15,6 \pm 2,4$  mU/L gdje je najniža vrijednost bila 3,3 mU/L, a najviša 95,1 mU/L (podaci su dobiveni iz 53 provedene kontrole). Ako se dobiveni rezultati pretvore u pikomole po litri ( $1 \text{ mU/L} = 6 \text{ pmol/L}$ ) dobije se da je medijan koncentracije inzulina u krvi  $93,6 \pm 14,4$  pmol/L i onda bi najniža vrijednost iznosila 19,8 pmol/L, a najviša 570,6 pmol/L. Prema dobivenim podacima možemo zaključiti da nitko od promatranih pacijenata nema nedostatak inzulina, ali kod određenih pacijenata su prisutne povišene koncentracije inzulina pa možemo govoriti o inzulinskoj rezistenciji.

Druge dvije teorije su upravo vezane uz povezanost deficita vitamina D i pretilosti. Dvije najprihvaćenije koje povezuju deficit vitamina D s pretilošću su teorija nakupljanja vitamina D u masnom tkivu i volumetrijsko razrjeđivanje vitamina D (Vranić i sur., 2019; Walsh i sur., 2017). Dokazi o povezanosti vitamina D s pojedinim komponentama metaboličkog sindroma za sada su nedosljedni te je potrebno provesti daljnja istraživanja (Melguizo-Rodriguez i sur., 2021).



**Slika 3.** Prikaz zastupljenosti pojedinih komorbiditeta uz pretilost (n pacijenata=53)

U provedenom istraživanju povezanost između pojedinih komponenata lipidograma i koncentracije 25-OH vitamina D u krvi bilo je moguće odrediti kod 45 pacijenata na 73 provedene kontrole koji su imali laboratorijske nalaze za vitamin D i lipidogram vađene u isto vrijeme. Dok se povezanost između ITM i vrijednosti lipidograma mogla utvrditi za svih 53

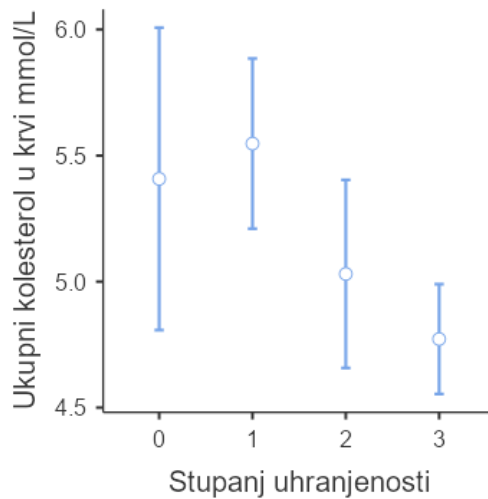
pacijenta koji su bili dio istraživanja na 149 kontrola. Nije utvrđena povezanost između koncentracija 25-OH vitamina D u krvi i bilo koje od komponenata lipidograma kao ni s glukozom (sve p vrijednosti su veće od 0,05). Slično kao i kod Mehri i sur. (2019) zbog izostanka dugotrajnog praćenja svih komponenata istovremeno nije moguće utvrditi uzročnu posljedičnu vezu. Međutim, rezultati za ITM očekivano su pokazali izrazito jaku povezanost s ukupnim kolesterolom i kolesterolom visoke gustoće ( $p < 0,001$ ) te nešto slabiju vezu s kolesterolom niske gustoće ( $p < 0,01$ ). U tablici 8 prikazane su prosječne vrijednosti komponenti lipidograma po stupnjevima uhranjenosti. Nema korelacije između ITM i koncentracije triglicerida ( $p = 0,199$ ) kao ni između ITM i glukoze u krvi ( $p = 0,106$ ).

**Tablica 8.** Prikaz prosječnih vrijednosti lipidograma po stupnjevima uhranjenosti

(n kontrola = 149)

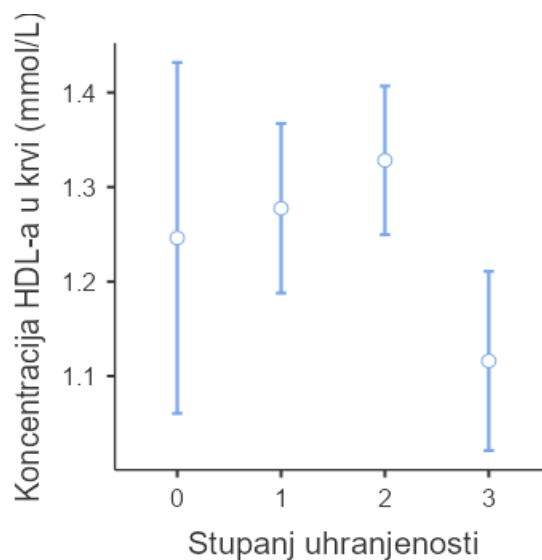
Stupanj uhranjenosti	Ukupni kolesterol (mmol/L)	Trigliceridi (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
Prekomjerna TM	5,4 ± 1,0	1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,3	3,2 ± 1,1
1. stupanj pretilosti	5,5 ± 1,0	1,8 ± 0,7	1,3 ± 0,3	3,4 ± 0,9
2. stupanj pretilosti	5,0 ± 1,2	1,6 ± 0,6	1,3 ± 0,3	3,1 ± 1,1
3. stupanj pretilosti	4,7 ± 0,7	2,0 ± 1,7	1,1 ± 0,3	2,8 ± 0,7
Ukupni rezultati	5,1 ± 0,8	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,3	3,1 ± 0,8

Osim povezanosti, između ITM, ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a, utvrđena je i značajna statistička razlika. Jednosmjernom varijancom utvrđena je statistički značajna razlika u razini ukupnog kolesterola u krvi obzirom na stupanj uhranjenosti ( $p = 0,002$ ). Daljnjom analizom utvrđena je značajna statistička razlika u razini ukupnog kolesterola između osoba koje imaju prvi i treći stupanj pretilosti (slika 4.) Odnosno osobe koje imaju treći stupanj pretilosti pokazuju niže razine ukupnog kolesterola u krvi u odnosu na osobe s prvim stupnjem pretilosti, dok među ostalim grupama nije utvrđena razlika.



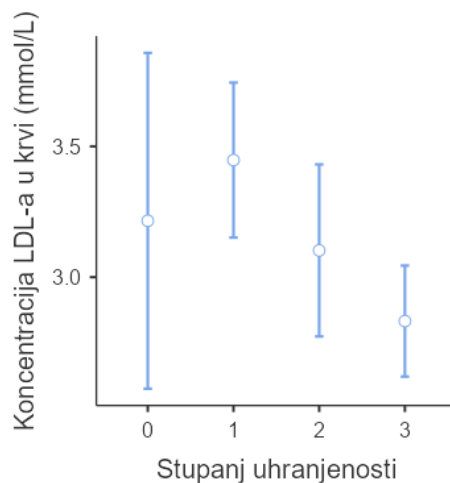
**Slika 4.** Prikaz raspodjele srednjih vrijednosti ukupnog kolesterola po stupnjevima uhranjenosti (n kontrola = 149)

Statistički značajna razlika postoji i u razini HDL-a u odnosu na stupanj uhranjenosti ( $p = 0,012$ ). Odnosno utvrđena je razlika u koncentraciji HDL-a u krvi između osoba koje imaju stupanj pretilosti 2 i stupanj pretilosti 3 (slika 5). Osobe sa trećim stupnjem pretilosti pokazuju značajno manje razine HDL-a u krvi u odnosu na osobe s drugim stupnjem pretilosti, dok među ostalim grupama nije utvrđena razlika.



**Slika 5.** Prikaz raspodjele srednjih vrijednosti HDL-a po stupnjevima uhranjenosti (n kontrola = 149)

Također je utvrđena i razlika na razini LDL-a u odnosu na stupanj uhranjenosti ( $p = 0,015$ ) (slika 6). Statistički značajna razlika postoji između osoba koje imaju prvi i treći stupanj pretilosti. Osobe s trećim stupnjem pretilosti imaju niže koncentracije LDL-a u krvi u usporedbi s osobama s prvim stupnjem pretilosti, dok među ostalim skupinama nema utvrđenih razlika.



**Slika 6.** Prikaz raspodjele srednjih vrijednosti LDL-a po stupnjevima uhranjenosti (n kontrola = 149)

Podaci dobiveni za HDL su u skladu s ostalim istraživanjima koja utvrđuju negativnu povezanost između koncentracija HDL-a u krvi i ITM-a što bi značilo da veći ITM prati manja koncentracija HDL-a u krvi. Dok podaci za LDL i ukupni kolesterol u prethodno provedenim istraživanjima nemaju jasne rezultate. Hussain i sur. (2019) utvrdili su da postoji značajna veza između ITM i koncentracija HDL-a u krvi, ali isto ne vrijedi za koncentracije LDL-a. Haibin i sur. (2021) uočili su pozitivnu korelaciju između LDL-a i ITM, međutim, također su primijetili da koncentracije kod ispitanika s većim vrijednostima ITM stagniraju ili se čak smanjuju posebno kod ispitanika muškog spola. Zašto dolazi do ove pojave nije u potpunosti razjašnjeno, ali neka od mogućih objašnjenja jesu, da nakupljanje lipida u masnom tkivu ima svoj maksimum i kada se taj maksimum dosegne trigliceridi će se pohranjivati u obliku kolesterola vrlo niske gustoće (VLDL) što će smanjiti daljnje nastajanje LDL-a. Drugo moguće objašnjenje je da masno tkivo pohranjuje velike količine kolesterola čime se sprječava daljnje opterećenje jetre. Izlučivanje kolesterola putem žuči u osoba s pretilošću povećava se povećanjem i nakupljanjem masnih stanica stoga se može pretpostaviti da kod osoba s pretilošću povećani adipociti održavaju homeostazu kolesterola (Haibin i sur., 2021; Hussain i sur., 2019).

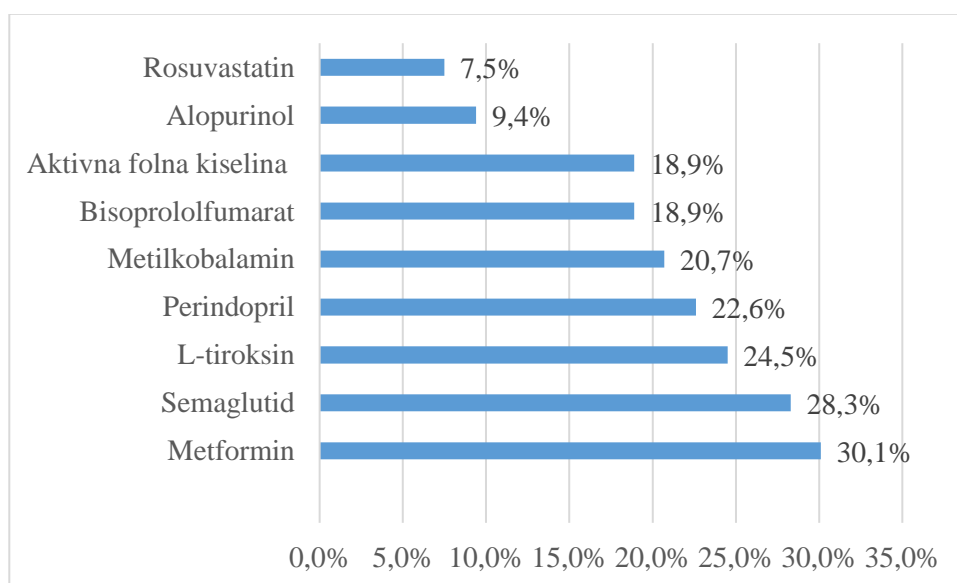
Podaci sa slike 3 mogu se povezati s podacima na slici 7 koja prikazuje udjele zastupljenosti pojedinih lijekova kod promatranih pacijenata. Naime, prosječan broj konzumiranih lijekova po pacijentu iznosi  $4,3 \pm 3,4$ , a ukupan broj korištenih lijekova ( $n = 125$ ) je gotovo dvostruko veći



od broja dijagnosticiranih komorbiditeta. Nema puno lijekova za koje je dokazano da utječu na koncentraciju 25-OH vitamina D u krvi, osim kod glukokortikoida, antiepileptika i još nekoliko skupina lijekova. Glukokortikoidi djeluju na način da smanjuju ekspresiju receptora za vitamin D u bubrezima i crijevima. (Skversky i sur., 2011) i povećavaju katabolizam 25(OH)D (Davidson i sur., 2012).

Osim za glukokortikoide postoje indikacije za nepoželjne interakcije između nadomjesnih pripravaka vitamina D i određenih lijekova. Tako na primjer antikonvulzivi i pripravci na bazi mineralnih ulja mogu smanjiti koncentraciju vitamina D u krvi, dok statini i tijazidski diuretici mogu povisiti koncentracije vitamina D u krvi. Ne utječu samo lijekovi na status vitamina D, interakcije mogu ići i u obrnutom smjeru. Vitamin D može potencijalno interferirati s lijekovima čiji metabolizam se odvija putem enzima citokroma P450, ali i s antikoagulansima i antiaritmikima čije djelovanje može biti smanjeno primjenom dodataka s vitaminom D. Nadalje, istodobnom primjenom dodataka vitamina D sa supstancijama koje sadržavaju aluminij i magnezij kao što su sukralfat i antacidi može dovesti do pretjeranog nakupljanja ovih minerala i potencijalno toksičnog učinka (Vranešić Bender i sur., 2016; Sahebkar i sur., 2016; Robien i sur., 2013; Mayo Clinic, 2013).

S obzirom da provedeno istraživanje pokazuje veliki broj različitih lijekova u primjeni potrebno je dodatno istražiti interakcije između nadomjesnih pripravaka vitamina D, lijekova i ostalih pripravaka koji se koriste u terapijske svrhe.



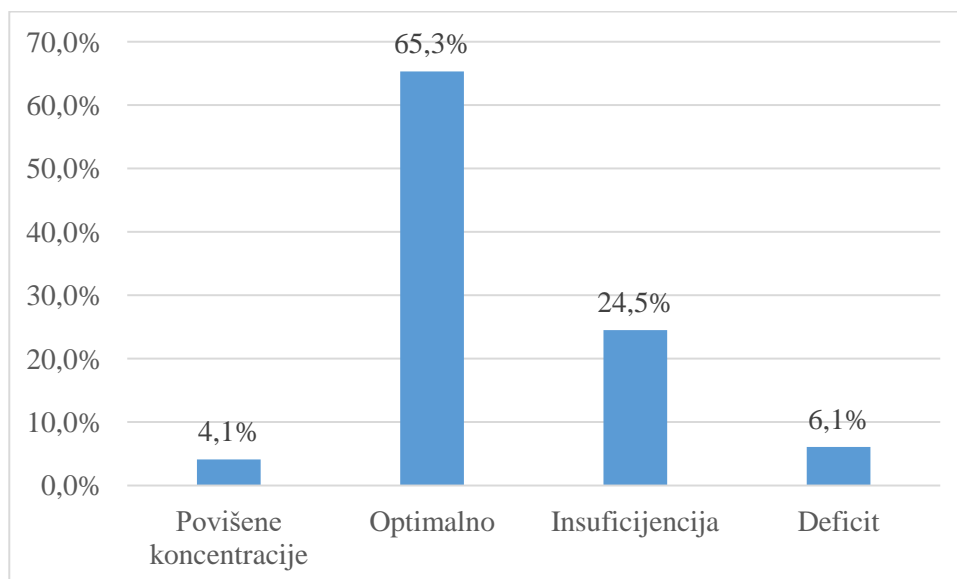
**Slika 7.** Udjeli zastupljenosti pojedinih lijekova (n pacijenata = 53)

### 4.3. POVEZANOST OSTALIH BIOKEMIJSKIH PARAMETARA S VITAMINOM D

Uz vitamin D promatrane su koncentracije još dva vitamina u krvi, B12 i folata. Dilek Konuksever i Sevinç Püren Yücel Karakaya MSc (2022) su utvrdili pozitivnu korelaciju između vitamina D s vitaminima B12 i folatom. Još jedna novija studija pokazala je pozitivnu vezu između vitamina D i vitamina B12 (Karabayir i sur., 2022). Novije studije su fokusirane najviše na deficit ovih vitamina u djece dok su se prijašnje studije više orijentirale na povezanost nedostatka ovih vitamina i smanjenja kognitivnih funkcija. Dok nedostatak vitamina B12 i folata može uzrokovati umor, slabost makrocitnu anemiju, zastoje u kognitivnom razvoju te ireverzibilna neurološka oštećenja (Karabayir i sur., 2022).

U provedenom istraživanju također je utvrđena jaka pozitivna korelacija između vitamina D i vitamina B12 ( $p < 0,001$ ) te slaba pozitivna korelacija između vitamina D i folata ( $p = 0,034$ ). Korelacije su utvrđene na 89 kontrola. Dakle, ako su koncentracije vitamina D u krvi niske, koncentracije vitamina B12 i folata također će biti niske. Na slici 7 vidi se da su neke od najčešćih terapija upravo s metilkobalminom i aktivnom folnom kiselinom uz to veliki broj pacijenta ih uzima i kao dodatnu (preventivnu) terapiju. Medijan koncentracija vitamina B12 u krvi iznosio je  $302 \pm 12,4$  pmol/L. Najmanja koncentracija je bila 121 pmol/L, a najviša 680 pmol/L. Hannibal i sur. 2016 utvrdili su da se simptomi manjka vitamina B12 uočavaju kod koncentracija od 147,6 – 258,3 pmol/L, a optimalnim koncentracijama se smatraju vrijednosti od 200 – 350 pmol/L. Stoga prema tim podacima deficit nakon zadnje kontrole na kojoj se mjerio vitamin B12 u krvi izmjereno je kod 7 pacijenata.

Medijan koncentracija folata u krvi iznosio je  $15,8 \pm 0,9$  nmol/L. Najmanja koncentracija u krvi je iznosila 3,4 nmol/L, a najveća 51 nmol/L. Prema podjeli WHO (2015) za folnu kiselinu, deficit je zabilježen samo kod tri pacijenta, dok je njih dvoje imalo zabilježene povišene koncentracije folata u krvi (slika 8).



**Slika 8.** Raspodjela pacijenata prema razinama koncentracije folata u krvi (n pacijenata = 49)

Uz vitamine mjerile su se i koncentracije minerala. Minerali koji se najčešće povezuju s vitaminom D su kalcij, fosfor i magnezij. Medijan koncentracija kalcija u krvi je iznosio  $2,4 \pm 0,1$  mmol/L gdje je najniža koncentracija bila 2,18 mmol/L, a najviša 3 mmol/L. Dakle niti jedan pacijent nema nedostatak kalcija u krvi te nije utvrđena povezanost kalcija i vitamina D ( $p = 0,121$ ). Prijašnja istraživanja dokazala su povezanost između niskih koncentracija vitamina D i smanjene apsorpcije kalcija, međutim nema jakih dokaza o korelaciji između ova dva parametra. Abbas i sur., (2019) utvrdili su slično kao i u provedenom istraživanju da nema korelacije niti statistički značajne razlike između koncentracija vitamina D i kalcija, naprotiv pokazalo se da je koncentracija kalcija ostala konstantna bez obzira na povećanje ili smanjenje koncentracije vitamina D u krvi. Druge studije uglavnom povezuju kalcij i vitamin D promatranjem njihovih razina u krvi kod određenih bolesti ili provođenjem eksperimenata na životinjama. Istraživanja na životinjama su pokazala da povišeni unos kalcija produljuje poluživot 25-OH vitamina D. Dok studije provedene tijekom pandemije COVID- 19 pokazuju značajnu povezanost niskih koncentracija vitamina D, kalcija, fosfora, cinka i magnezija s težim oblicima te bolesti (Elham i sur., 2019; Paul Lips, 2012).

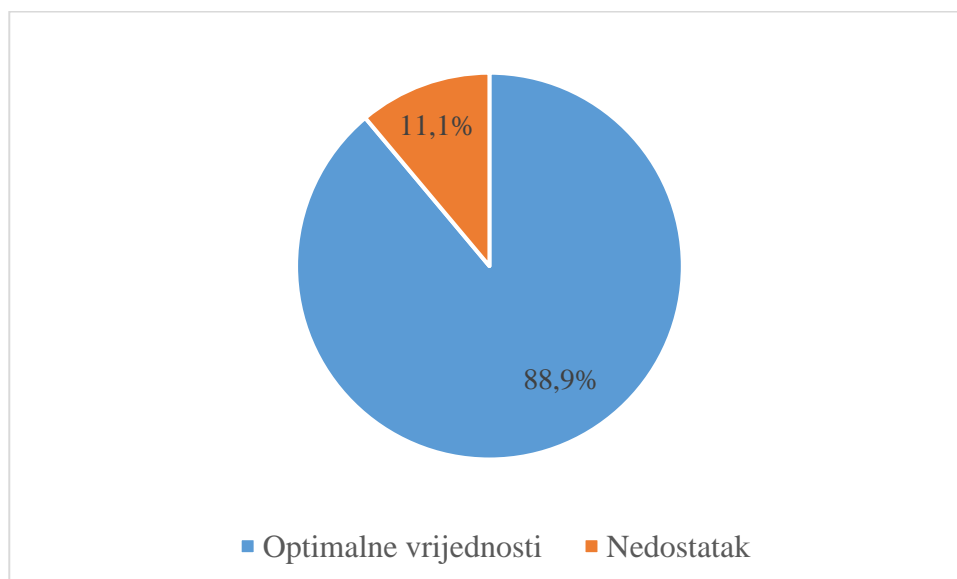
S obzirom da u provedenom istraživanju nije pronađena veza između koncentracija kalcija i vitamina D u krvi, očekivano rezultati pokazuju da nema korelacije između vitamina D i fosfora ( $p = 0,394$ ). Medijan koncentracija fosfora u krvi je iznosio  $1,07 \pm 0,1$  mmol/L, najniža koncentracija je 0,76 mmol/L, a najviša 1,73 mmol/L (n kontrola = 72). Manjak je zabilježen samo kod dva pacijenta.

Od ostalih mineralnih tvari mjerili su se: magnezij, željezo, bakar i cink. Nije utvrđena korelacija vitamina D niti s jednim od ovih minerala (sve p vrijednosti su bile iznad 0,05). Prosječne koncentracije mineralnih tvari kao i njihovi minimumi i maksimumi prikazani su u tablici 9. Udio ispitanika koji su imali manjak pojedinih mineralnih tvari uvelike ovisi o tome koliki je broj pacijenata od promatranih imao nalaze koji su sadržavali navedene mineralne tvari. Tako prema minimalnim vrijednostima iz tablice 9 vidimo da nitko nije imao manjak cinka, ali postoji mogućnost da su neki od pacijenata imali manjak željeza (slika 9). Relativno dobre vrijednosti cinka mogu se objasniti većom suplementacijom tijekom trajanja pandemije COVID-19 s obzirom da je većina pacijenata koji su uključeni u istraživanje odrađivali kontrole tijekom ili post COVID-19 razdoblja (2019.- 2023. godine) (Arlauskas i sur., 2022).

**Tablica 9.** Prikaz prosječnih vrijednosti mineralnih tvari te njihove minimalne i maksimalne vrijednosti (n = broj kontrola)

Mineralna tvar	Medijan ± SEM	Minimum	Maksimum
Magnezij (mmol/L) (n = 68)	0,83 ± 0,01	0,58	0,95
Željezo (μmol/L) (n = 47)	14,7 ± 5,7*	5	34
Bakar (μmol/L) (n = 35)	18 ± 1,0	10,2	39,1
Cink (μmol/L) (n = 33)	14,8 ± 0,5	12,1	28,3

\*Vrijednost je izražena kao srednja vrijednost ± SD



**Slika 9.** Prikaz udjela pacijenata s obzirom na koncentracije željeza u krvi (n = 36)

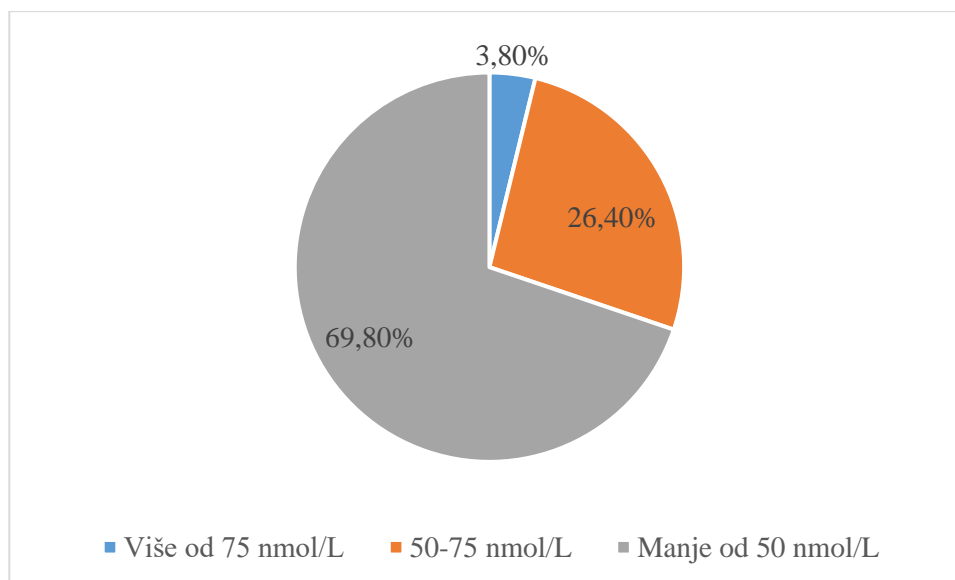
Osim vitamina i mineralnih tvari promatrali su se i jetreni enzimi: alkalna fosfataza (ALP), aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT) i gama-glutamilttransferaza (GGT). Jetreni enzimi se koriste u procjeni niza bolesti kako bi se utvrdilo je li određena bolest jetrenog ili kolestatskog podrijetla (Philip Hall i Johnny Cash, 2012). Jetreni enzimi sudjeluju u metabolizmu i apsorpciji masti, proteina, vitamina topljivih u mastima i vitamina B skupine (Vranešić Bender, 2006). Tablica 9 daje prikaz srednjih vrijednosti jetrenih enzima kao i njihovih minimalnih i maksimalnih vrijednosti u krvi. Prema podacima iz tablice 9 može se zaključiti kako za jetrene enzime AST i GGT nemamo pacijenata koji su u nedostatku, ali za sve parametre hepatograma postoje pacijenti koji imaju više koncentracije od optimalnih. Povišeni jetreni enzimi često indiciraju na upalu ili oštećenje stanica jetre (Lawrence S Friedman, 2022). S obzirom da je metabolizam vitamina D jednim dijelom vezan uz jetru za očekivati je da će kronične bolesti jetre uzrokovati njegov deficit, ali za sada nema čvrstih dokaza o povezanosti bolesti jetre i vitamina D, a studija koje uspoređuju koncentracije vitamina D s koncentracijama jetrenih enzima u krvi nema. Studije koje su uključivale intervencije vitamina D kod bolesti jetre uglavnom su male i nedosljedne (Keane i sur., 2018; Arteh i sur., 2010).

**Tablica 10.** Prikaz prosječnih vrijednosti jetrenih enzima te njihovih minimalnih i maksimalnih vrijednosti u krvi (n = broj kontrola)

Jetreni enzim	Medijan ± SEM	Minimum	Maksimum
ALP (U/L) (n = 23)	66,0 ± 5,3	42	152
AST (U/L) (n = 54)	20,0 ± 1,2	12	59
ALT (U/L) (n = 53)	24,0 ± 1,9	9	83
GGT (U/L) (n = 54)	22,5 ± 3,9	9	174

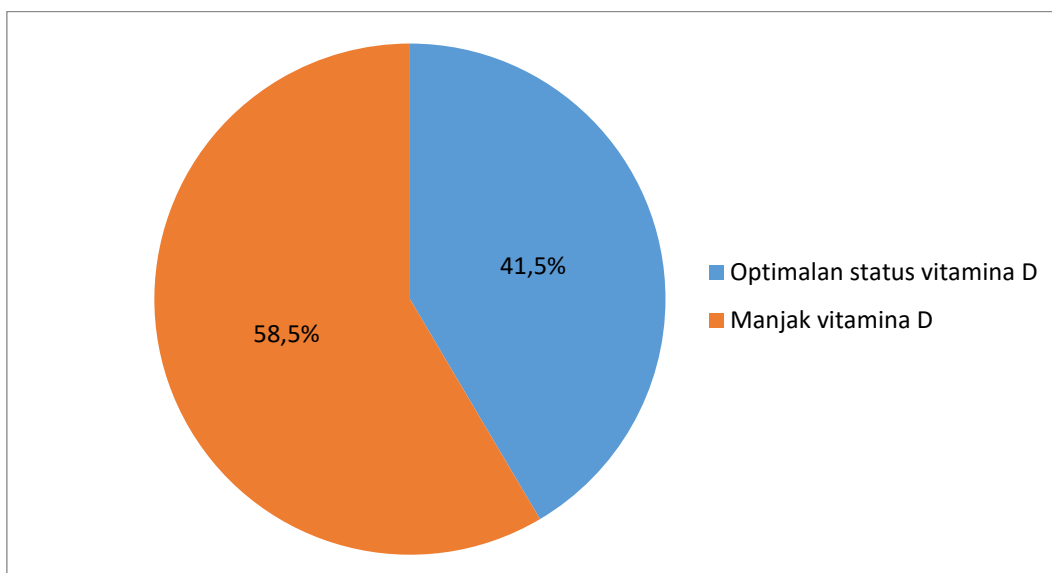
#### 4.4. NADOMJESNA PRIMJENA VITAMINA D

Medijan početnih vrijednosti 25-OH vitamina D iznosio je  $42,0 \pm 2,3$  nmol/L, najniža koncentracija u krvi je iznosila 5 nmol/L, a najviša 100,7 nmol/L. Samo dva ispitanika su ušla u istraživanje da su na početnim kontrolama imali optimalan status vitamina D, odnosno koncentracije 25-OH vitamina D u krvi iznad 75 nmol/L (slika 10).



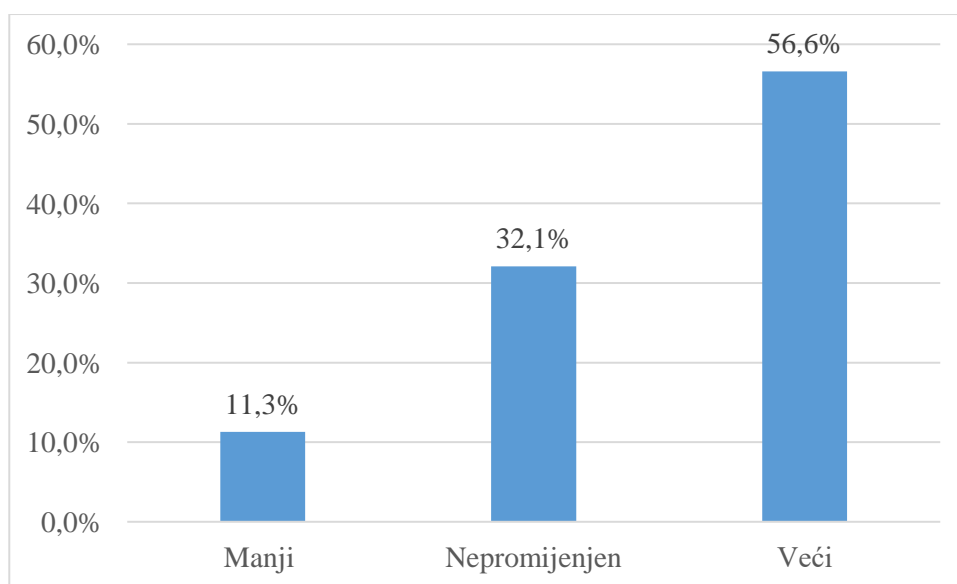
**Slika 10.** Raspodjela ispitanika prema početnim koncentracijama 25-OH vitamina D u krvi (n pacijenata = 53)

Nakon zadnje kontrole gotovo polovica ispitanika je uspjela postići ili je zadržala optimalne vrijednosti vitamina D u krvi (slika 11).



**Slika 11.** Udio pacijenata koji je uspio postići optimalne vrijednosti vitamina D nakon zadnje kontrole na kojoj se mjerio status vitamina D ( n pacijenata = 53)

Nakon što je utvrđen nedostatak vitamina D, pacijentima se davala prilagođena terapija, a neki su i preventivno dobili nadomjesnu terapiju. Pregledom posljednjih nalaza medijan koncentracija vitamina D u krvi je iznosio  $66,0 \pm 5,0$  nmol/L, gdje je najniža vrijednost iznosila 15 nmol/L, a najviša 194 nmol/L. Između početnih i završnih koncentracija vitamina D u krvi nema utvrđene korelacije ( $p = 0,738$ ). Iz navedenih podataka je vidljivo da se status vitamina D povećao kod većine pacijenata što je jasnije prikazano i na slici 12.



**Slika 12.** Prikaz raspodjele pacijenata s obzirom na prvu i zadnju kontrolu na kojoj se mjerio status vitamina D ( n pacijenata = 53)

Provedeno istraživanje pokazuje da uzimane dnevne doze vitamina D u obliku nadomjesne terapije nisu povezane s ITM ( $p = 0,488$ ) te nema statistički značajne razlike između konzumiranih dnevnih doza vitamina D i stupnja uhranjenosti u pacijenata ( $p = 0,703$ ). Jedan od razloga zašto nema povezanosti između ITM i nadomjesne terapije vitaminom D može biti jer su se tijekom ljeta davale manje doze terapije, dok su zimi bile veće. Nadalje, preporuka za dnevnu dozu vitamina D univerzalno je povišena za sve bolesnike koji imaju  $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$  i nema gradacije u dozama u odnosu na različite stupnjeve pretilosti. Kod nekih pacijenata držalo se nižih doza zbog opasnosti od komplikacija kao što je hiperkalcijemija. Osim toga uspješnost terapije ovisi i o tome koliko su se pacijenti držali uputa danih od strane liječnice kao i o vremenskom razdoblju uzimanja nadomjesne terapije. Tablica 11 daje uvid u prosječne dnevne doze nadomjesne terapije vitaminom D po stupnju uhranjenosti pacijenata uz njihove minimalne i maksimalne vrijednosti.

**Tablica 11.** Prikaz prosječnih vrijednosti dnevnih doza nadomjesne terapije vitaminom D (IJ/dan) u odnosu na stupanj uhranjenosti (n = broj kontrola)

Stupanj pretilosti	Medijan $\pm$ SEM	Minimum	Maksimum
Prekomjerna TM (n = 9)	4121,0 $\pm$ 2324,0*	1200	8035,7
1. Stupanj pretilosti (n = 41)	4000,0 $\pm$ 365,0	892,8	8482,1
2. Stupanj pretilosti (n = 29)	4000,0 $\pm$ 519	446,4	8482,1
3. Stupanj pretilosti (n = 34)	6000,0 $\pm$ 442,0	892,9	10714,3

\*Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

Utvrđena je jaka negativna korelacija između dnevnih doza nadomjesne terapije vitamina D i koncentracija 25-OH vitamina D u krvi ( $p < 0,001$ ). Dakle što je koncentracija 25-OH vitamina D u krvi niža to je dnevna doza nadomjesne terapije vitaminom D veća.

Gallagher i sur. (2013) u nasumičnoj kontroliranoj studiji na ženama s adekvatnom TM i ženama s pretilošću pokazali su da je odgovor na niske doze vitamina D (400-800 IJ/dan) bio značajno manji nego u skupinama sa srednjim (1600-2400 IJ/dan) i visokim dozama (3200-4800 IJ) u svim kategorijama ITM. Kao i u provedenoj studiji porast 25-OH vitamina D u krvi u skupinama



sa srednjom i visokom dozom nije se značajno razlikovao s povećanjem stupnja pretilosti. Međutim, žene s adekvatnim ITM pokazale su puno bolji odgovor na dodatnu primjenu vitamina D pri bilo kojoj razini doze u usporedbi s drugim skupinama ITM. Nije bilo značajne promjene u tjelesnoj masi nakon terapije vitaminom D ili kalcitriolom. Razlike u koncentracijama 25-OH vitamina D u krvi između žena s adekvatnom TM i žena s pretilošću mogu biti posljedica razlika u razrjeđenju volumena. Nakon nadomjesne primjene vitamina D, sve žene s pretilošću postigle su odgovarajuće razine 25-OH vitamina D u krvi, ali žene s adekvatnom TM postižu puno bolje razine 25-OH vitamina D s manjim dozama nadomjesne terapije. (Gallagher i sur., 2013).

Također posljednje meta-analize pokazuju da je utjecaj gubitka TM na poboljšanje statusa vitamina D mali, dok su studije o nadomjesnoj primjeni vitamina D nakon barijatrijske operacije pokazale proturječne rezultate u pogledu statusa vitamina D. Štoviše, intervencijske studije ne podupiru povoljan učinak suplementacije vitamina D na TM. Međutim, treba uzeti u obzir metodološka ograničenja studija i druge čimbenike, kao što su visoka heterogenost studija, različite metode određivanja vitamina D i definicije nedostatka vitamina D te korištenje različitih definicija pretilosti (Karampela i sur., 2012).

## 5. ZAKLJUČAK

1. Najviše ispitanika na početku istraživanja nalazilo se u 1. stupnju pretilosti (43,4 %), a najmanje u 2. stupnju pretilosti (20,8 %). Od prve do zadnje kontrole njih 69,8 % uspjelo smanjiti ITM, a 17,0 % je prešlo iz pretilosti u prekomjernu TM. Ovi rezultati ukazuju na uspješnost liječenja i praćenja ovih bolesnika kojima je često potrebna multimodalna „*lifestyle*“ terapija.
2. Pacijenti koji su na početku praćenja bili u prvom i drugom stupnju pretilosti imaju slabu povezanost između ITM i koncentracija 25-OH vitamina D u krvi ( $p < 0,05$ ), a pacijenti s početnim trećim stupnjem pretilosti imaju izrazito jaku povezanost između ova dva promatrana parametra ( $p < 0,001$ ). Ovi podaci pokazuju da se smanjenjem heterogenosti podataka dobivaju precizniji rezultati.
3. Prosječan broj komorbiditeta po pacijentu je iznosio  $3,5 \pm 2,0$  a ukupno je zabilježeno 67 različitih komorbiditeta na 53 pacijenta. Prosječan broj konzumiranih lijekova po pacijentu bio je  $4,3 \pm 3,4$ , a ukupan broj korištenih lijekova je 125 na 53 pacijenta. Ovaj omjer upućuje na potrebu evaluacije propisanih lijekova i edukaciju pacijenata o nuspojavama i interakcijama lijekova koje uzimaju samostalno ili propisano od strane liječnika.
4. Nije utvrđena korelacija odnosno povezanost između vitamina D i koncentracija inzulina u krvi kao ni povezanost s glukozom, komponentama lipidograma, mineralnim tvarima te jetrenim enzimima. Uzrok tome može biti izostanak dugotrajnog praćenja svih komponenata istovremeno zbog čega nije moguće utvrditi uzročno posljedičnu vezu.
5. ITM je pokazao izrazito jaku povezanost s ukupnim kolesterolom i kolesterolom visoke gustoće ( $p < 0,001$ ) te nešto slabiju vezu s kolesterolom niske gustoće ( $p < 0,01$ ). Osobe koje imaju treći stupanj pretilosti pokazuju niže razine ukupnog kolesterola i LDL-a u krvi samo u odnosu na osobe s prvim stupnjem pretilosti, a značajno manje razine HDL-a u krvi samo u odnosu na osobe s drugim stupnjem pretilosti. Uzroci ovih rezultata nisu potpuno razjašnjeni. Postoje razne teorije koje će u budućnosti biti predmet novih istraživanja.

6. Utvrđena je jaka pozitivna korelacija između vitamina D i vitamina B12 ( $p < 0,001$ ) te slaba pozitivna korelacija između vitamina D i folata ( $p = 0,034$ ), dakle ako su koncentracije vitamina D u krvi niske isto će vrijediti i za koncentracije vitamina B12 i folata. Velik udio pacijenata je bio terapijski pokriven uz vitamin D i metilkobalminom te aktivnom folnom kiselinom što objašnjava mali broj pacijenata s nedostatkom ova dva vitamina.
7. Optimalne vrijednosti vitamina D uspjelo je postići 41,5 % promatranih pacijenata, a njih 56,6 % je povećalo razinu 25-OH vitamina D u krvi u odnosu na prvo mjerenje. Međutim, nije utvrđena povezanost između ITM i primijenjenih dnevnih nadomjesnih doza vitamina D.
8. Iako nije dokazan izravan utjecaj nadomjesne terapije vitaminom D na smanjenje tjelesne mase postoje indikatori koji upućuju na njihovu povezanost pa bi im u budućnosti trebalo posvetiti daljnja istraživanja.
9. Potrebno je redovito pratiti razine vitamina D u krvi kako bi se na vrijeme moglo reagirati na njegov nedostatak jer dosadašnja istraživanja pokazuju da vitamin D ima potencijalno preventivnu ulogu kod brojnih patoloških stanja u organizmu.

## 6. LITERATURA

Abbas HM, Hasan MA, Ali SD (2019). The relationship between vitamin D concentration and some biochemical parameters in patients suffers from vitamin D deficiency at Kirkuk city. *Biochem. Cell. Arch* **19**, 3553-3557. Preuzeto s: <https://connectjournals.com/bca> Pristupljeno 30.8.2023.

Alfredsson L, Armstrong BK, Butterfield DA, Chowdhury R, de Grujil FR, Feelisch M, i sur. (2020) Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health*. **13**, 5014. doi: 10.3390/ijerph17145014

Ali N (2020) Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. **13**, 1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.

Arlauskas R, Austys D, Stukas R (2022) COVID-19 Pandemic and Consumption of Dietary Supplements among Adult Residents of Lithuania. *Int J Environ Res Public Health*. **19**, 9591. doi: 10.3390/ijerph19159591.

Arteh J, Narra S, Nair S (2010) Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Dig. Dis. Sci*. **55**, 2624–2628. doi: 10.1007/s10620-009-1069-9

Atienza AA, Yaroch AL, Mässe LC, Moser RP, Hesse BW, King AC (2006) Identifying sedentary subgroups: the National Cancer Institute's Health Information National Trends Survey. *Am J Prev Med*. **31**, 383-90. doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.024.

Bennour, I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF (2022) Vitamin D and Obesity/Adiposity—A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients* **14**, 2049. doi: 10.3390/nu14102049.

Bergwitz C, Jüppner H (2010) Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. **61**, 91e104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339.

Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B (2008) Vitamin D (3) in fat tissue. *Endocrine*. **33**, 90-4. doi: 10.1007/s12020-008-9051-4.

Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R (2003) The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract*. **57**, 258-261. Preuzeto s <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12800453/> Pristupljeno 20.8.2023.

Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M i sur. (2016) Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J. Bone Miner. Res* **32**, 237–242. doi: 10.1002/jbmr.2979.

Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A (2019) Hypovitaminosis D: is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* **11**, 1016. doi: 10.3390/nu11051016.

Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF (2019) Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. **10**, 1082-1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004.

Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction *Am J Clin Nutr*. **79**, 820-5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.

Darija Vranešić Bender (2006) Jetra-glavni laboratorij organizma-Pliva zdravlje <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/8793/Jetra-glavni-laboratorij-organizma.html> Pristupljeno 28.8.2023.

Di Nisio A, De Toni L, Sabovic I, Rocca MS, De Filippis V, Opocher G i sur. (2017) Impaired Release of Vitamin D in Dysfunctional Adipose Tissue: New Cues on Vitamin D Supplementation in Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. **102**, 2564–2574. doi: 10.1210/jc.2016-3591.

Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N (2021) Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN* **43**, 276-282., doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.040.

Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM (2020) Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* **203**, 105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.

Forouhi NG, Luan JA, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ (2008). Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance *Diabetes*. **57**, 2619-25. doi: 10.2337/db08-0593

Friedman LS (2022) Approach to the patient with abnormal liver and biochemical function tests-UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/search>. Pristupljeno 22.8.2023.

Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM (2013) The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. **136**, 195-200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003.

Gurses KM, Tokgozoglu L, Yalcin MU i sur. (2014) Markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with vitamin D deficiency and effect of vitamin D replacement. *Atherosclerosis*. **237**, 784-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.096.

Hall P, Cash J. (2012) What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med J*. **81**, 30-6. Preuzeto s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609680/> Pristupljeno 25.8.2023.

Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U i sur. (2016) Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. **3**, 27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.

Heaney RP (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. **72**, 48-54. doi: 10.1111/nure.12090.

Herz CT, Kiefer FW (2019) Adipose tissue browning in mice and humans. *J. Endocrinol.* **241**, R97–R109. doi: 10.1530/JOE-18-0598

Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* **19**, 73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001

Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W i sur. (2007) Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin. D. *J Clin Endocrinol Metab.* **93**, 677-81. doi: 10.1210/jc.2007-2308

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP i sur. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

Hussain A, Ali I, Kaleem WA, Yasmeen F (2019) Correlation between Body Mass Index and Lipid Profile in patients with Type 2 Diabetes attending a tertiary care hospital in Peshawar. *Pak J Med Sci.* **35**, 591-597. doi: 10.12669/pjms.35.3.7.

HZJZ (2021) Gotovo dvije trećine odraslih osoba u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu!-Hrvatski zavod za javno zdravstvo <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/gotovo-dvije-trecine-odraslih-osoba-u-hrvatskoj-ima-prekomjernu-tjelesnu-masu-ili-debljinu/> Pristupljeno 1.9.2023.

HZJZ (2020) Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni – Hrvatski zavod za javno zdravstvo <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jesen/> Pristupljeno 1.9.2023.

Jodar E, Campusano C, De Jongh RT, Holick MF (2023) Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur.J.Nutr.* **62**:1579–1597 doi:10.1007/s00394-023-03103-1

Imga NN, Karci AC, Oztas D, Berker D, Guler S (2019). Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and dyslipidemia in overweight and obese premenopausal women. *AMS* **15**, pp.598-606. doi: 10.5114/aoms.2018.75864.

Karabayir N, Teber BG, Dursun HK, Pehlivan LS (2022) Is There An Association Between Vitamin B12 Level and Vitamin D Status in Children? *J Pediatr Hematol Oncol.* **44**, e677-e681. doi: 10.1097/MPH.0000000000002329.

Karampela, I, Sakelliou, A, Vallianou, N (2021) Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep* **10**, 162–180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.

Kazlauskaitė R, Powell LH, Mandapakala C, Cursio JF, Avery EF, Calvin J (2010) Vitamin D is associated with atheroprotective high-density lipoprotein profile in postmenopausal women. *J Clin Lipidol.* **4**, 113-9. doi: 10.1016/j.jacl.2010.01.006.

Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. (2018) Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients.* **10**, 496. doi: 10.3390/nu10040496.

Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R (2008) Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* **47**, 87-91. doi: 10.1007/s00394-008-0700-4.

Konuksever D, Karakaya SPY (2022) Evaluation of correlation between vitamin D with vitamin B<sub>12</sub> and folate in children. *Nutrition*, 99-100. doi: 10.1016/j.nut.2022.111683.

Lagunova Z, Porojnicu AC, Vieth R, Lindberg FA, Hexeberg S, Moan J (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients. *J Nutr.* **141**, 112-7. doi: 10.3945/jn.109.119495.

Leung PS (2016) The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus *Nutrients* **8**, 147. doi: 10.3390/nu8030147.

Li H, Ma J, Zheng D i sur. (2021) Sex differences in the non-linear association between BMI and LDL cholesterol in middle-aged and older adults: findings from two nationally representative surveys in China. *Lipids Health Dis* **20**, 162. doi: 10.3389/fendo.2023.1180012.

Lips P. (2012) Interaction between vitamin D and calcium. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* **243**, 60-4. doi: 10.3109/00365513.2012.681960.

Looker AC (2007) Do body fat and exercise modulate vitamin D status? *Nutr Rev* **65**, S124-S126. doi: 10.1301/nr.2007.aug.s124-s126.

Mayo Clinic (2013) Drugs and supplements: vitamin D interactions. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/vitamin-d/interactions/HRB-20060400>. Datum pristupa: 24. 8. 2023.

Mediatelly (2023) Oleovit D3 14400 IU/ml oralne kapi, otopina, Mediatelly verzija 9.10.2. <https://mediately.co/hr/drugs/GshqqZFidwHUVWmcNVwDn8WhuM7/oleovit-d3-14400-iu-ml-oralne-kapi-otopina> Pristupljeno 4.7.2023.

*Medicinski leksikon - 1992. (mrežno izdanje)*. Prostaciklin-Leksikografski zavod Miroslav Krleža, <https://ml.lzmk.hr/clanak/11795> Pristupljeno 2. 9. 2023.

Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. (2021) Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients* **13**, 830. doi: 10.3390/nu13030830

Moan J, Lagunova Z, Lindberg FA, Porojnicu AC (2009) Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **113**, 217-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.01.001.

Pourshahidi L (2015) Vitamin D and obesity: Current perspectives and future directions. *Proc. Nutr. Soc.* **74**, 115-124. doi:10.1017/S0029665114001578

Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Díaz A, Nogues Y, Solans X, Mansur JL, Bouillon R (2022) Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with calcifediol. *Nutrients* **14**, 2716. doi: 10.3390/nu14132716.

Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hailton-Reeves JM (2013) Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* **28**, 194–208. doi: 10.1177/0884533612467824.

Roko Živković (2002) Dijetetika, 1. izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 282-286.

Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD i sur. (2012) The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* **33**, 456e492 doi: 10.1210/er.2012-1000.

Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S i sur. (2016) Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharmaceut Design* **115**, 520. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897.

Salgado AL, Carvalho LD, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER (2010) Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol.* **47**, 165-9. doi: 10.1590/s0004-28032010000200009.

Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri-Nahas EA (2018) Vitamin D Deficiency Is Associated with Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Maturitas.* **107**, 97–102. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.

Shabalina I, Petrović N, de Jong J, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J (2013) UCP1 in Brite/Beige Adipose Tissue Mitochondria Is Functionally Thermogenic. *Cell Rep.* **5**, 1196–1203. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.044

Shah K, Varna VP, Sharma U, Mavalankar D (2022) Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. *QJM.* **25**, 115(10):665-672. doi: 10.1093/qjmed/hcac040.

Sharifi N, Amani R. (2017). Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a critical and systematic review of clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **59**, 693-703. doi:10.1080/10408398.2017.1389693.

Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML (2011) Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *Clin Endocrinol Metab* **96**, 3838–45. doi: 10.1210/jc.2011-1600.

Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, Balcerczyk A, Śliwińska A (2022) The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders?. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 956. doi: 10.3390/ijms23020956.

Timko A (2018) Funkcija i značaj smeđeg masnog tkiva (završni rad), Zdravstveno veleučilište, Zagreb



Van Leeuwen JPTM, Pols HAP (2005) Vitamin D U: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux FH (ured.) Vitamin D: Cancer and Differentiation, 2.izd., Elsevier Academic Press, Burlington, str. 1571.

Vanlint S (2013) Vitamin D and obesity. *Nutrients* **5**, 949–956. doi: 10.3390/nu5030949.

Verbanac D (2020) Vitamin D-Pliva zdravlje. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/33807/Vitamin-D.html> Pristupljeno 15.8.2023.

Vranešić Bender D, Alebić I (2005) Što je metabolički sindrom?-Pliva zdravlje. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/8301/Sto-je-metabolicki-sindrom.html> Pristupljeno 16.8.2023.

Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E i sur. (2016) Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina d u odraslih. *Liječ Vjesn* **138**,121–132. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/file/255068> Pristupljeno 4.7.2023.

Vranić L, Mikolašević I, Milić S (2019) Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* **55**, 541. doi: 10.3390/medicina55090541.

Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M i sur. (1991) Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins*. **42**, 127-36. doi: 10.1016/0090-6980(91)90072-n.

Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, 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. *Eur J Intern Med*. **24**, 644-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.005.

WHO (2010) A healthy lifestyle - WHO recommendations. WHO-World Health Organization, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle--who-recommendations> Pristupljeno 1.7.2023.

WHO (2015) Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162114/WHO\\_NMH\\_NHD\\_EPG\\_15.01.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162114/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf?ua=1). Pristupljeno 4.9.2023.

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. **72**, 690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.

Xiu-Mei W, Zhi-Ye Q, Cui H (2019) Mineralized Collagen Bone Graft Substitutes, Woodhead Publishing, Duxford, str. 1-22.

Zakon (2018) Zakon o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka. Narodne novine 42, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_05\\_42\\_805.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_05_42_805.html) Pristupljeno 4.9.2023.

Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG (2003) Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. **17**, 509-511. doi: 10.1096/fj.02-0424fje

Zhang Z, Yang D, Xiang J, Zhou J, Cao H, Che Q, Bai Y, Guo J, Su Z (2021) Non-shivering Thermogenesis Signalling Regulation and Potential Therapeutic Applications of Brown Adipose Tissue. *Int. J. Biol. Sci.* **17**, 2853–2870. doi: 10.7150/ijbs.60354

Zoe E. Davidson i sur. (2012) Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies, *JCEM* **97**, 738–744. doi: 10.1210/jc.2011-2757

## IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja KLARA RAĐA izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kl. Rađa', written over a horizontal line.

Vlastoručni potpis