

Petra Devetak<sup>1</sup>, Dušanka Mičetić-Turk<sup>2</sup>, Maja Šikić Pogačar<sup>3</sup>

# Terapevtski potencial vitamina D

## *Vitamin D and Its Therapeutic Potential*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, nadomeščanje, referenčna vrednost, imunomodulator, imunski sistem, receptor za vitamin D

Najbolj znana naloga vitamina D je uravnavanje kalcija in fosforja v telesu ter presnova kosti. Receptor za vitamin D se nahaja v skoraj vseh tkivih človeškega telesa in vedno več je raziskav, ki pripisujejo čedalje večjo vlogo vitaminu D pri razvoju bolezni, preprečevanju ali celo poteku različnih bolezni. Vitamin D ima vlogo pri nevrodegenerativnih boleznih, boleznih kože in ustne votline, avtoimunskih boleznih, imunskem sistemu, karcinogenezi, boleznih srca in žilja ter drugih. Pri nekaterih boleznih, kot je sistemski eritematozni lupus, in nekaterih boleznih ustne votline se svetuje sistematsko nadomeščanje vitamina D, pri drugih boleznih, kot je npr. multipla skleroza, pa so mnenja deljena. Vitamin D zmanjšuje tveganje za virusne okužbe z ohranjanjem celičnih stikov in s tem tudi celovitosti pregrade. Vitamin D vpliva na prirojeno imunost, saj se vključuje v sintezo in delovanje protimikrobnih peptidov, kot so katelicidin LL-37 in  $\beta$ -defenzini. Zaradi zmanjšane sinteze provnetnih citokinov pa omeji vnetni proces. Čeprav se vitamin D lahko uporablja v terapevtske ali preventivne namene pri številnih boleznih, jasnih smernic, ki bi podpirale dodajanje vitamina D ali natančno definirale zaželene koncentracije v serumu, ni.

### ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, supplementation, reference value, immunomodulator, immune system, vitamin D receptor

The regulation of calcium and phosphorus as well as bone metabolism are the most recognised roles of vitamin D. The vitamin D receptor is found in essentially every tissue in the human body, and there is increasing research that shows vitamin D's important role in pathogenesis, and the prevention or improvement of many diseases. Vitamin D is related to neurodegenerative diseases, skin and oral cavity diseases, autoimmune diseases, the immune system, carcinogenesis, cardiovascular diseases and others. In some diseases like systemic lupus erythematosus and a few oral cavity diseases, vitamin D supplementation is already advised systematically. Meanwhile for some other diseases, such as multiple sclerosis, the controversy about vitamin D supplementation still remains unsolved. Vitamin D reduces the risk of viral infections through mechanisms that can

<sup>1</sup> Petra Devetak, dr. med., Oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; petradevetak@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Doc. dr. Maja Šikić Pogačar, univ. dipl. inž. živ. tehnol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

be grouped into three categories: maintenance of a physical barrier (i.e. strengthening tight junctions between the cells), enhancement of natural cellular immunity (i.e. through induction and microbicidal action of some of the antimicrobial peptides, such as human cathelicidin LL-37 and  $\beta$ -defensin), and adjustment of adaptive immunity (i.e. repressing the expression of inflammatory cytokines). Despite the fact that vitamin D could be used for therapeutic or preventive purposes for many diseases there are still no specific guidelines supporting vitamin D supplementation. In addition, the desirable serum concentrations are not well defined yet.

## UVOD

Vitamin D (kalciferol) ni ena molekula, ampak je skupina kemično sorodnih spojin (tabela 1). Po svoji kemijski strukturi spadajo te spojine med sekosteroidne molekule, ki se razlikujejo le po stranski verigi in so topne v maščobah. Pri človeku sta najpomembnejši obliki vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol) in D<sub>2</sub> (ergokalciferol) (1). Vir vitamina D<sub>2</sub> so rastlinska živila, medtem ko se vitamin D<sub>3</sub> nahaja v živilih živalskega izvora (npr. ribje olje ali jajčni rumenjaki). Največ vitamina D<sub>3</sub> pridobimo preko sinteze v koži iz predhodnika 7-dehidroholesterol.

Doslej najbolj znana vloga vitamina D je uravnavanje kalcija in fosforja v telesu ter presnova kosti. Z dodajanjem vitamina D vsakodnevni prehrani so že v preteklosti tako skoraj izkoreninili rahitis (1, 2). V zadnjih nekaj letih je vitamin D ponovno deležen večje pozornosti, saj so ugotovili, da pomembno vpliva tudi na druge organske sisteme. Vedno bolj ga povezujejo z raz-

vojem različnih bolezni, kot so avtoimunske bolezni, bolezni kože, okužbe, nevrogeno degenerativne bolezni, bolezni srca in žilja in drugih organskih sistemov, opisujejo pa tudi njegovo vlogo pri karcinogenezi. Ugotovili so namreč, da imajo številni zdravi otroci in odrasli pomanjkanje vitamina D, nekateri strokovnjaki pa govorijo celo o pandemiji pomanjkanja. Kljub temu pa se v praksi vitamin D še vedno največkrat uporablja sistematsko le pri dojenčkih in otrocih za preprečevanje rahitisa, pri starostnikih pa za preprečevanje ali zdravljenje osteoporoze. Pri drugih starostnih skupinah se vitamin D v praksi zelo redko nadomešča (3, 4). Številne raziskave so v zadnjem desetletju opisale povezavo med serumsko koncentracijo in/ali nadomeščanjem vitamina D s pojavnostjo in potekom bolezni današnjega časa (1, 5–14).

Namen tega članka je predstaviti nekaj velikokrat neomenjenih vlog vitamina D pri različnih organskih sistemih.

**Tabela 1.** Pregled oblik in okrajšav za oblike vitamina D.

Oblika	Okrajšava za obliko
Ergokalciferol	vitamin D <sub>2</sub>
Holekalciferol	vitamin D <sub>3</sub>
Kalciferol	vitamin D
Kalcidiol	25(OH)D
Kalcitriol	1,25(OH) <sub>2</sub> D

## SINTEZA IN PRESNOVA VITAMINA D V TELESU

Vitamini skupine D so sestavljeni iz štirih obročev in stranske verige, ki je vezana na sterolno skupino. Obstajata dve osnovni obliki vitamina D, to sta ergokalciferol (vitamin D<sub>2</sub>), ki se nahaja v rastlinah, kvasu in gobah, ter holekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>), ki se nahaja v živilih živalskega izvora. Obe spojini sta biološko neaktivni. Aktivna oblika pri ljudeh je 1,25-dihidroksivitamin D, ki nastane iz provitamina D<sub>3</sub> (7-dehidroholesterol) (1, 2).

Provitamin D<sub>3</sub> je prisoten v bazalnih in trnastih epitelnih celicah v povrhnjici in fibroblastih v usnjici. Medtem ko smo izpostavljeni sončni svetlobi (ultravijolični (UV) žarki B-valovne dolžine 290–315 nm), se provitamin D<sub>3</sub> pretvori v vitamin D<sub>3</sub>. Ta se pri normalni telesni temperaturi po izomerizaciji sprosti v medceličnino in nato v krvni obtok (1). Vitamin D<sub>3</sub> se potem hidroksilira v jetrih (in drugih tkivih) v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oz. kalcidiol in nato še v ledvicah (in drugih tkivih) v 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) oz. kalcitriol, ki je aktivna oblika vitamina D. Obe obliki se lahko potem presnovita v 24- in 23-hidroksilno obliko, nastaneta 24,25(OH)<sub>2</sub>D in 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D (ali 1,23,25(OH)<sub>3</sub>D) (15). Vitamin D in njegovi presnovki se po krvi do tarčnih celic prenašajo preko beljakovine, ki veže vitamin D (angl. *vitamin D binding protein*).

1,25(OH)<sub>2</sub>D vpliva na druga tkiva preko genomске in zunajgenomske poti (1). Pri genomski poti se 1,25(OH)<sub>2</sub>D kot ligand veže na jedrni receptor za vitamin D (angl. *vitamin D receptor*, VDR), ki je član družine receptorjev za steroidne hormone (2, 17). Na VDR vezan 1,25(OH)<sub>2</sub>D lahko vpliva na izražanje tarčnih genov. VDR tvori tudi homo- ali heterodimere z enim od treh retinoidnih receptorjev X (angl. *retinoid X receptor*, RXR). VDR-homodimer ali VDR-RXR-heterodimer se veže na specifične ojačevalne molekule, kar vodi v s 1,25(OH)<sub>2</sub>D

posredovano transaktivacijo (2). Ob vezavi 1,25(OH)<sub>2</sub>D se lahko poveča izražanje številnih genov, kot so geni za osteokalcin, receptorski aktivator jedrnega dejavnika ligand κB (angl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL), citokrom P450 24A1, zmanjša pa se izražanje genov, kot sta npr. gena za paratiroidni hormon (PTH) in citokrom P450 27B1. Znano je, da 1,25(OH)<sub>2</sub>D preko vezave na VDR vpliva na izražanje preko 200 na vitamin D odzivnih genov (1).

1,25(OH)<sub>2</sub>D preko zunajgenomskih poti deluje tako, da se veže na disulfidno membransko izomerazo družine A, član 3 (angl. *membrane associated protein disulfide isomerases, member 3*). Po vezavi pride do aktivacije proteaz in celičnih kinaz, čemur sledi sproščanje prostaglandinov. Nato sledi aktivacija znotrajceličnih signalnih poti, kot sta z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*, MAP-kinaza) ali kinaza hitro napredujočega fibrosarkoma (angl. *rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, RAF-kinaza). To se dogaja v različnih celicah kot npr. v enterocitih, monocitih, v gladkomišičnih celicah žilne stene, osteoblastih in hondrocitih. Učinki genomске poti so vidni po urah do dneh, medtem ko so učinki zunajgenomske poti hitrejši, nastopijo v sekundah ali minutah (1).

Čeprav koncentracijo 1,25(OH)<sub>2</sub>D v obtoku regulirata občutnični hormon (angl. *parathyroid hormone*, PTH) in serumska koncentracija ioniziranega kalcija, na znotrajcelično koncentracijo večinoma vpliva razpoložljivost serumske koncentracije 25(OH)D ter razgradnja 25(OH)D in 1,25(OH)<sub>2</sub>D preko hidroksilacije na mestih ogljikovih atomov C-24 in C-23 s pomočjo specifične 24-hidroksilaze. Zaščitni mehanizem odstranjevanja presežka 1,25(OH)<sub>2</sub>D v neaktivne presnovke je prisoten v jetrih. Biološko neaktivni 24-hidroksilirani produkti se izločajo kot kalcitrijska kislina in drugi v žolč. Do inaktivacije 1,25(OH)<sub>2</sub>D prihaja tudi v ledvicah in v črevesnih celicah.

Stranska veriga  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  se v ledvicah oksidira, pri čemer prav tako nastanejo kalcitrojska kislina,  $1,25$ -hidroksiholekalciferol- $26$ ,  $23$ -lakton ali kalcitetrol (16).

Za določanje vitamina z laboratorijskimi preiskavami krvi merijo  $25(\text{OH})\text{D}$ , ki je glavna neaktivna oblika vitamina D, ki kroži po telesu. Ameriško endokrinološko združenje (US Endocrine Society) je serumске vrednosti  $25(\text{OH})\text{D} > 75$  nmol/l opredelilo kot normalno koncentracijo v serumu, mejne vrednosti so  $50$ – $75$  nml/l, pomanjkanje vitamina D je pri koncentracijah  $30$ – $50$  nmol/l, hudo pomanjkanje, povezano z osteomalacijo, pa je opredeljeno pri koncentraciji  $< 30$  nmol/l (17).

Kljub temu da se danes za ovrednotenje statusa vitamina D v telesu uporabljajo meritve  $25(\text{OH})\text{D}$ , pa obstaja nekaj omejitev pri vrednotenju rezultatov, saj so le-ti marsikdaj odvisni od pridruženih obolenj. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem so ob nadomeščanju z vitaminom  $\text{D}_3$  ugotavljali povišanje vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}$ , ne pa tudi vrednosti aktivnih presnovkov  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  in  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Pri ledvičnih bolnikih je namreč pretvorba  $25(\text{OH})\text{D}$  v  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  slabša oz. zmanjšana in raven  $25(\text{OH})\text{D}$  ne predstavlja realne ocene statusa vitamina D v telesu. Poleg pridruženih boleznih pa na raven  $25(\text{OH})\text{D}$  vpliva tudi prisotnost določenih alelov pri določenih genih, ki kodirajo beljakovine, ki so vpletene v presnovo vitamina D, kot so npr.  $7$ -dehidroholesterol reduktaza in posamezni geni za PTH, ki uravnavajo nastajanje  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , in drugi.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pa se v telesu nahaja v veliko nižjih koncentracijah kot  $25(\text{OH})\text{D}$ , njegova koncentracija je veliko bolj spremenljiva kot pa koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$ , ki ima dolgo razpolovno dobo. Zaradi tega nekateri priporočajo dopolnitev z dodatnimi meritvami, kot je npr. biološko razpoložljiv vitamin D, ki predstavlja delež vitamina D, ki ni vezan na beljakovino, ki veže vitamin D (18).

## ORGANSKI SISTEMI

### Koža

Pomanjkanje vitamina D povezujejo s tveganjem za nastanek psoriaze in atopijskega dermatitisa. Nadomeščanje vitamina D ima ugoden vpliv na njun potek (6, 9, 19). Pri psoriazi vitamin D deluje preko več poti. Plazmocitoidne dendritične celice, ki pri psoriazi spodbudijo kaskado vnetja, izražajo VDR ter encima citokrom P450 27B1 in citokrom P450 24A1, ki sta povezana s presnovo vitamina D (9). Pri psoriazi nadomeščanje vitamina D plazmocitoidnim dendritičnim celicam onemogoči zmožnost sprožitve proliferacije celic T in izločanja interferona gama ( $\text{IFN-}\gamma$ ) (19). Poleg tega vitamin D poveča izražanje beljakovine pozne kornificirane ovojnice (angl. *late cornified envelope protein*, LCE) v keratinocitih, kar normalizira delovanje povrhnjice (20).

Nekatere raziskave so potrdile povezavo med atopijskim dermatitisom in pomanjkanjem vitamina D ter izboljšanjem boleznih ob nadomeščanju (6, 9, 21). Vitamin D naj bi pri atopijskem dermatitisu deloval preko protimikrobnih beljakovin. Di Filippo in sodelavci pa menijo, da vitamin D pri atopijskem dermatitisu deluje tudi preko uravnoteženja s celicami T pomagalkami tipa 1 in tipa 2 posredovanega citokinskega neravnovesja (6, 21). Nekateri avtorji zato predlagajo nadomeščanje vitamina D kot terapijo pri zdravljenju atopijskega dermatitisa (6). Prisotnost VDR so dokazali v jedrih povrhnjičnih epitelnih celic, določene polimorfizme VDR pa so odkrili pri atopijskem dermatitisu in nekaterih drugih alergijskih boleznih (18, 22). Vitamin D uravnava tudi proliferacijo, diferenciacijo in apoptozo, povezujejo ga z imunomodulatorno vlogo. Razzaghi in sodelavci so raziskovali vpliv nadomeščanja vitamina D na celjenje ran pri bolnikih z diabetičnim stopalom (7). Ugotovili so, da je v primerjavi s kontrolno skupino, ki je jemala placebo, prišlo v testni skupini, ki je 12 tednov jemala vitamin D, do statistično pomembnega zmanj-

šanja velikosti, torej dolžine, širine in globine ran. V isti raziskavi so bolniki prejeli vitamin D na dva tedna po 50.000 mednarodnih enot (nem. *Internationale Einheit*, IE). Raziskovalci si zmanjšanje velikosti kronične rane razlagajo s posrednim delovanjem vitamina D preko izboljšanja homeostaze glukoze, holesterola, sedimentacije in C-reaktivne beljakovine (7). Vitamin D vpliva na diferenciacijo keratinocitov tudi neposredno preko VDR-receptorja (22). Xie in sodelavci so pri miših z izbitim genom VDR opazili zmanjšano povrhnjično diferenciacijo in ravni involukrina, profilagrina ter lorikrina (23).

V kohortni raziskavi so Blay in sodelavci ugotovili, da pri bolnikih z manjšimi opeklinami (v povprečju 4–5 % celotne telesne površine) pomanjkanje vitamina D podaljša čas bolnišnične oskrbe (24). Bolniki z opeklinami in pomanjkanjem vitamina D, ki so potrebovali zdravljenje v intenzivni enoti, pa so v intenzivnih enotah ostajali dlje časa v primerjavi s tistimi, ki so imeli zadostno koncentracijo vitamina D. Prav tako so ti bolniki imeli več zapletov, kot sta okužba in propad presadkov (24).

## Ustna votlina

Pomanjkanje vitamina D so opazili tudi pri številnih boleznih ustne votline, kot so ponavljajoče aftozno vnetje ustne sluznice, Behçetova bolezen in Sjörgenov sindrom, ustni ploščatocelični karcinom, vnetje obzobnih tkiv in druge. Pri periodičnem vročinskem sindromu z aftami, vnetjem žrela in vnetjem vratnih bezgavk (angl. *periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*, PFAPA) nadomeščanje 400 IE vitamina D na dan v zimskih mesecih izboljša potek bolezni pri bolnikih s polno razvito klinično sliko (1). Pri vnetju obzobnih tkiv pa so odkrili prisotnost posebnih alelov VDR-gena, ki vplivajo na pogostost ali na povečano tveganje za razvoj kroničnega peridontitisa. Vitamin D na boleznih ustne votline deluje preko uravnavanja

imunskega sistema in homeostaze kalcija in presnove kosti, saj naj bi nizka kostna masa povečevala tveganje za razvoj vnetja obzobnih tkiv (1, 11). Vitamin D na zdravje ustne votline vpliva tudi z uravnavanjem sinteze protimikrobnih peptidov (11).

## Imunski sistem

Vitamin D vpliva na imunski sistem prek več mehanizmov. Zavira proliferacijo celic T pomagalk tipa 1 in s tem sproščanje vnetnih citokinov, kot so interleukin 2 (IL-2), dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  in IFN- $\gamma$ . Stimulira proliferacijo celic T pomagalk tipa 2 in s tem tudi sproščanje protivnetnih citokinov, kot sta interleukin 4 (IL-4) in interleukin 10 (IL-10) (25). Vitamin D vpliva na raven metaloproteaz v zunajceličnem prostoru, v makrofagih pa poveča sintezo protimikrobnih beljakovin, kot sta defenzin  $\beta$ 2 in katelicidin (26). Poveča tudi kemotakso, avtofagijo in fagolizosomsko vezavo ostalih celic prirojene imunosti (slika 1). Kadar so monociti izpostavljeni nekaterim patogenom, pride do povečanega izražanja citokroma P450 27B1 in VDR, kar poveča sintezo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na mestu okužbe kot tudi odziv nanj. Makrofagi, ki nastanejo, se zaradi interleukina 15 (IL-15) na vitamin D odzovejo s protimikrobno aktivnostjo, medtem ko vitamin D na fagocite, ki so nastali zaradi IL-10, nima vpliva (27). Vitamin D zavira tudi sintezo imunoglobulinov E (IgE) v celicah B, zanimivo pa je, da lahko celice B samostojno proizvajajo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , tako da bi morda dodajanje predhodnih oblik vitamina D lahko delovalo imunomodulatorno prek učinka na celice B. Pomanjkanje vitamina D poveča odpornost na glukokortikoide, kar vodi v povečano porabo glukokortikoidov v telesu, to pa naj bi povzročalo zmanjšano pljučno delovanje pri odraslih in otrocih, ki imajo pomanjkanje vitamina D (28). Pomanjkanje vitamina D je znano pri astmatikih, nadomeščanje vitamina D pa naj bi vodilo v izboljšanje bolezni (29, 30).

Pomanjkanje vitamina D je povezano tudi z višjim tveganjem za okužbe dihal, kot so npr. okužba z respiratornim sincicijskim virusom, tuberkuloza in gripa (13). Camargo in sodelavci so dokazali, da preventivno nadomeščanje vitamina D (1.000–4.000 IE dnevno) zmanjša tveganje za okužbo dihal (31). Več raziskav je raziskovalo nadomeščanje vitamina D in tveganje za okužbo z virusom gripe. Zaključili so, da vitamin D v zadostni koncentraciji zmanjšuje tveganje za okužbo z virusom gripe, vendar je za potrditev potrebnih še več raziskav (14, 31, 32). Zanimiva je vloga vitamina D pri trenutni pandemiji koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), pri kateri je neposreden vzrok smrti razvoj težke oblike atipične pljučnice (32). Obstaja več mehanizmov, s katerimi lahko vitamin D zmanjša tveganje za okužbo, kot so proženje katelicidinov in defenzinov, kar lahko zmanjša hitrost pomnoževanja virusa in vodi v znižanje koncentracije provnetnih citokinov, kar bi sicer vodilo v vnetje, poškodbo sluznice pljuč in na koncu v pljučnico, pa tudi v zvišanje koncentracije protivnetnih citokinov (14). Nekateri avtorji za zmanjševanje tveganja za okužbo s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) in za preprečevanje težjega poteka bolezni predlagajo uporabo visokih odmerkov vitamina D v kratkem času, in sicer 200.000–300.000 IE. Takšne odmerke bi dosegli z jemanjem kapsul s 50.000 IE. (14). Pri visokih odmerkih je potrebna previdnost, saj lahko ob hkratnem uživanju že nižjih koncentracij kalcija pride do življenjsko ogrožajočih zapletov, kot je hiperkalcemija. Ob nadomeščanju vitamina D se dostikrat priporoča hkratno uživanje magnezija, ki je vpleten v aktivacijo vitamina D (14). Incidenca in prevalenca okužbe s SARS-CoV-2 sta povezani s serumsko koncentracijo vitamina D (32). Zato se tudi vsem zaposlenim, ki delajo v bolnišnici in so izpostavljeni

povečanemu tveganju za okužbo s SARS-CoV-2, priporoča nadomeščanje z namenom zvišanja serumske koncentracije vitamina D (32).

Zaradi številnih podatkov o ugodnih učinkih vitamina D na zmanjšanje pojavljanja virusnih okužb dihal (vključno z zmanjšanjem tveganja za okužbo s SARS-CoV-2 in blaženjem poteka COVID-19) so bila v oktobru 2020 predstavljena Priporočila za nadomeščanje vitamina D v času pandemije. Avtorji slovenskih priporočil svetujejo nadomeščanje vitamina D v obliki vitamina D<sub>3</sub> z namenom zmanjšanja pojavljanja okužb s SARS-CoV-2 in z namenom blaženja poteka bolezni pri že okuženih bolnikih, še posebno pri tistih s pomanjkanjem vitamina D (33). Zdravim posameznikom v obdobju dihalnih okužb (od oktobra do aprila) svetujejo zagotavljanje dnevnega vnosa vitamina D<sub>3</sub> v odmerku 800–2.000 IE na dan. Posameznikom, ki spadajo v visoko ogroženo skupino za pomanjkanje vitamina D in hkrati v skupino z visokim tveganjem za višjo obolevnost in smrtnost zaradi COVID-19, svetujejo skozi celo leto zagotavljanje vnosa vitamina D<sub>3</sub> v nekoliko višjem odmerku, in sicer v odmerku 1.000–2.000 IE na dan ali 10.000–14.000 IE enkrat na teden. Nadalje pri posameznikih, ki so zboleli za COVID-19, svetujejo nadomeščanje najprej 4 dni 14.000 IE vitamina D<sub>3</sub> za normalizacijo ravni 25(OH)D in nato 2.000 IE vitamina D<sub>3</sub> na dan ali enkrat tedensko 14.000 IE vitamina D<sub>3</sub> (33).

Utemeljitev avtorjev smernic temelji na nedavni nacionalni raziskavi Nutrihealth, v kateri so določali preskrbljenost z vitaminom D v krvi 280 odraslih in starejših posameznikov (125 oseb, starih 18–64 let, in 155 starejših oseb, starih 65–74 let). V raziskavi so ugotovili, da okoli 80 % odraslih prebivalcev Slovenije v jesensko-zimskem obdobju (od novembra do aprila) ni zadostno preskrbljenih z vitaminom D, približno 40 % pa jih je imelo hudo pomanjkanje (34).

Nizke serumske koncentracije vitamina D so značilne za marsikatero avtoimunsko bolezen, med drugimi tudi revmatoidni artritis (RA) in sistemski eritematozni lupus (SLE) (35, 36). V raziskavi sta Lee in Bae ugotovila statistično pomembno znižano koncentracijo vitamina D pri bolnikih z RA v primerjavi s kontrolno skupino, ob tem pa so odkrili negativno povezanost koncentracije vitamina D z aktivnostjo bolezni (35). Pri SLE se priporoča sistematsko nadomeščanje vitamina D, saj naj bi preko svoje imunomodulatorne vloge med drugim zmanjševal nastanek brazgotine (10). Zaradi krepitve imunskega sistema priporočajo nadomeščanje vitamina D pri bolnikih s sepso in pri kritično bolnih, saj se s tem zmanjša smrtnost. Enotnih priporočil glede odmerjanja in ciljnih vrednosti ni, vendar se kot ciljne vrednosti predlagajo serumske koncentracije 40–50 ng/ml (12). Pri neaktiviranih limfocitih T so koncentracije VDR tako nizke, da jih ni mogoče zaznati, medtem ko se ob aktivaciji limfocitov T izražanje VDR bistveno poveča. Poleg vpliva na celice T pomagalka tipa 1 in tipa 2 pa naj bi vitamin D na živalskem modelu imel vpliv tudi na celice T pomagalka tipa 17. Pri tem naj bi šlo za zmanjševanje izražanja interleukina 17 (IL-17), ki igra vlogo tudi pri črevesni vnetni bolezni (37).

### Centralni živčni sistem

Vitamin D pomaga pri uravnavanju nevrotrpina, diferenciaciji in zorenju živčnih celic, tako da nadzoruje sintezo rastnih dejavnikov (npr. živčni rastni dejavnik (angl. *neural growth factor*, NGF) in rastni dejavnik glialnega izvora (angl. *glial cell line-derived growth factor*, GDNF), nevromodulatorjev (acetilholin, dopamin,  $\gamma$ -aminomaslena kislina (angl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) ter vpliva na septohipokampusno pot (slika 1). VDR se nahaja na živčnih celicah in na celicah glije, najbolj pa je izražen v hipokampusu, hipotalamusu,

talamusu, subkortikalnih sivih jedrih in v področju črnega jedra (lat. *substantia nigra*). Pomanjkanje vitamina D je dejavnik tveganja za nastanek nekaterih neurodegenerativnih bolezni, kot je multipla skleroza (MS), polimorfizem gena za VDR pa opisujejo pri Alzheimerjevi bolezni (38). Glede nadomeščanja vitamina D pri MS so mnenja deljena. Nekateri MS zdravijo z zelo visokimi odmerki vitamina D, in sicer 40.000–300.000 IE dnevno, kar je opisano v Protokolu Coimbra (angl. *Coimbra Protocol*) (39). V tem protokolu se poleg izjemno visokih odmerkov vitamina D dodajajo tudi drugi dodatki, pogoj za zdravljenje pa je dobro sodelovanje bolnika, saj je zaradi izjemno visokih odmerkov potrebno skrbno spremljanje s strani zdravnika in upoštevanje pravil, kot je prepoved uživanja hrane, bogate s kalcijem, kot so sezam, mlečni izdelki in drugo, saj lahko v nasprotnem primeru pride do hiperkalcemije, ki je tudi eden od znakov hipervitaminoze oz. zastrupitve z vitaminom D. Hipervitaminoza se lahko odraža kot kognitivne motnje, apatija, zmedenost, depresija, psihoza, v skrajnih primerih pa tudi kot koma. Med težavami prebavi izstopajo bruhanje, neješčnost in zaprtost, možne pa so tudi motnje srčnega ritma, skrajšan interval QT in dvig spojnice ST. Hipervitaminoza se na ledvicah lahko odraža kot hiperkalcemija, povečano izločanje urina, povečan občutek žeje, dehidracija in ledvična odpoved. Zaradi hiperkalcemije pa obstaja nevarnost tudi za ledvične kamne in obsejno nalaganje kalcija. Med znanstvenimi objavami je standardiziranih oz. nadzorovanih raziskav malo, tiste, ki so, pa so narejene na osnovi manjših odmerkov do 40.000 IE dnevno in kažejo na to, da vitamin D v odmerkih, manjših kot 40.000 IE dnevno, nima vpliva na potek MS (40). Vpliv višjih oz. izjemno visokih odmerkov (1.000 IE/kg telesne teže/dan) še ni bil raziskan.

## Srce in žilje

Pomanjkanje vitamina D so našli pri aterosklerozi, hipertrofiji levega prekata, poslabšanju sladkorne bolezni, arterijski hipertenziji in povišani vrednosti lipidov, vendar pa nadomeščanje vitamina D ni izboljšalo poteka naštetih bolezni (41). Poroča se torej o zmanjševanju tveganja za nastanek bolezni srca in žilja v smislu preventivnega učinka, čeprav so Razzaghi in sodelavci v svoji raziskavi, ko so bolnikom z diabetičnim stopalom dodajali vitamin D, opisovali izboljšanje homeostaze glukoze in povišane vrednosti lipidov (7). Na žilje deluje vitamin D zaščitno, saj ugodno deluje na endotelijsko okvaro, preprečuje preoblikovanje žilja in srčne mišice, znižal pa naj bi tudi arterijsko hipertenzijo (slika 1). Ob nadomeščanju vitamina D se zmanjša tveganje za aterosklerozo, zmanjša pa se tudi odpornost na inzulin in s tem tveganje za nastanek sladkorne bolezni, ki je eden od dejavnikov tveganja za nastanek bolezni srca in žilja (42).

## Karcinogeneza

Vitamin D lahko uravnava celoten proces nastanka tumorja, in to od začetka do tvorbe zasevkov ter medsebojnih vplivov med celicami in njihovim mikrookoljem. Uravnava torej proliferacijo, diferenciacijo, apoptozo, avtofagijo, epitelno-mezenhimsko preobrazbo in uravnavanje celičnega mikrookolja, kot je npr. zaviranje rasti žilja (slika 1).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  deluje v smeri diferenciacije in zavira proliferacijo, pomanjkanje pa povezuje tudi z rakom na debelem črevesju, rakom na dojki, jajčnikih in prostati (43, 44). Dodajanje  $1\alpha$ -hidroksiholekalciferola je pri melanomskih celicah *in vitro* in *in vivo* delovalo proti delitvi, in sicer na ravni uravnavanja ključnih nadzornih molekul celičnega cikla. Prav tako so pri bolnikih z melanomom odkrili znižane serumske vrednosti  $25(\text{OH})\text{D}$  (8).

## ZAKLJUČEK

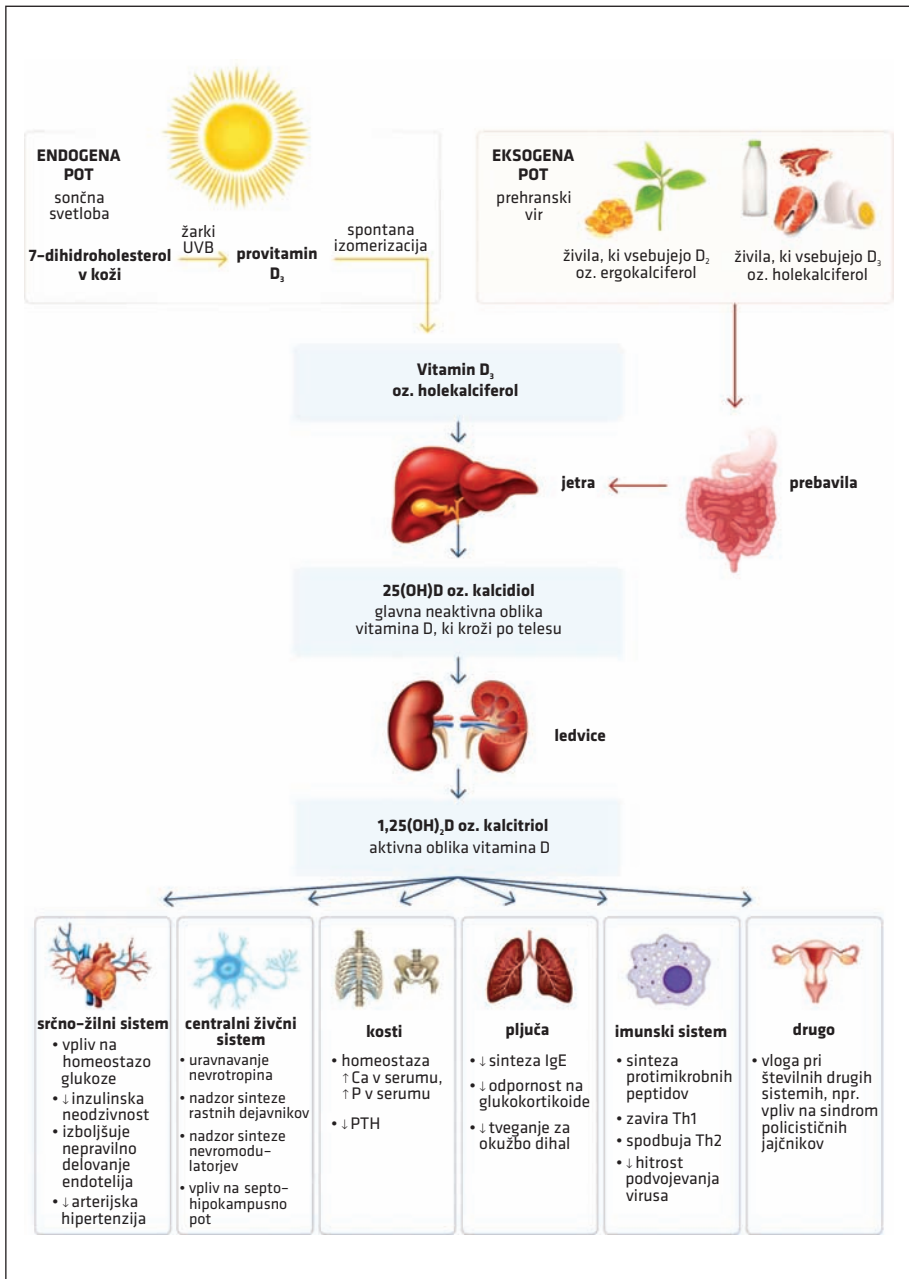
V današnjem času ne govorimo več o epidemiji pomanjkanja vitamina D na izolira-

**Slika 1.** Presnova vitamina D. Glavni vir vitamina D je endogena sinteza vitamina v koži pod vplivom ultravijoličnih žarkov B. Prvi korak v tem procesu je fotokonverzija 7-dehidroholesterol in toplotna izomerizacija v vitamin  $\text{D}_3$ . Vitamin D, sintetiziran v koži, nato preide v krvni obtok, vezan na beljakovino, ki veže vitamin D. Del vitamina D, nastalega v koži, se sekvestrira in shranjuje v maščobnem tkivu za kasnejšo uporabo. Proces aktivacije vitamina D vključuje nekaj reakcij hidroksilacije na različnih mestih, ki potekajo v različnih organih. Prva hidroksilacija se dogaja na ogljikovem atomu C-25 v jetrih, pri čemer nastane  $25(\text{OH})\text{D}$ , ki je glavna oblika vitamina D v krvnem obtoku. Za razliko od  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ima  $25(\text{OH})\text{D}$  dolg razpolovni čas – 15 dni in je zato boljši pokazatelj serumske koncentracije vitamina D. Uporablja se kot pokazatelj zaloga vitamina D v telesu. Za presnovo vitamina D v tarčnih tkivih sta ključna dva encima:  $1\alpha$ -hidroksilaza (citokrom P450 27B1), ki katalizira hidroksilacijo  $25(\text{OH})\text{D}$  v  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , in 24-hidroksilaza (citokrom P450 24A1), ki katalizira začetno reakcijo presnove  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  v manj aktivne presnovke. Druga hidroksilacija se dogaja v ledvičnih proksimalnih tubulih na ogljikovem atomu C-1 zaradi delovanja encima,  $1\alpha$ -hidroksilaze, pri čemer nastane  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Na dinamiko pretvorbe vpliva njegova lastna koncentracija, paratiroidni hormon ter koncentracija kalcija in fosfata v serumu.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  predstavlja najbolj aktivno obliko vitamina D v telesu. Vitamin D, ki se zaužije, v tankem črevesju s pasivno difuzijo preide v enterocite, od koder s hilomikroni po limfi potuje do jeter. Prehrana in dodatki k prehrani so edini vir vitamina D v primeru pomanjkanja sončne svetlobe. Število izdelkov, ki naravno vsebujejo vitamin D, je zelo omejeno. To so večinoma živila živalskega izvora (največ vitamina  $\text{D}_3$  je v maslnih ribah, kot so losos in sardine, v ribjih jetrih, rumenjaku, jajcih, mleku in mlečnih izdelkih). Živila rastlinskega izvora vsebujejo vitamin  $\text{D}_2$  (večinoma gobe šitake, šampinjoni itd.). Aktivacijska pot vitamina  $\text{D}_2$  je podobna kot za vitamin  $\text{D}_3$ , vendar ima le 25–30 % biološke aktivnosti vitamina  $\text{D}_3$ . Živilskim izdelkom se dodajata tako vitamin  $\text{D}_2$  kot vitamin  $\text{D}_3$  (največkrat so to kosmiči za zajtrk, mleko, maslo, margarina, pomarančni sok). Prehranski vnos vitamina D je majhen in pokriva le 20 % dnevnih potreb. UVB – ultravijolični žarki B, Ca – kalcij, P – fosfor, PTH – paratiroidni hormon, IgE – imunoglobulini tipa E, Th1 – celice T pomagalke tipa 1, Th2 – celice T pomagalke tipa 2. ►



nih področjih, temveč o pandemiji pomanjkanja vitamina D ne glede na podnebje. Do pomanjkanja je prišlo zaradi več razlogov, ki jih lahko delimo v pet skupin dejavnikov tveganja (4). V najpomembnejšo skupino

dejavnikov tveganja sodi nezadostna izpostavljenost sončni svetlobi, kar je predvsem posledica načina življenja in okolja, ki je vezano na zaprte oz. notranje prostore. Ljudje se vedno manj gibamo na prostem



in smo vedno manj izpostavljeni neposredni sončni svetlobi. Kadar pa smo izpostavljeni sončni svetlobi, nosimo pokrivala in smo zaščiteni s kremo za sončenje. V prvo skupino dejavnikov tveganja spada tudi onesnaženost zraka z delci, ki zmanjšujejo dostop UV-žarkov do kože. V drugo skupino dejavnikov tveganja za pandemijo pomanjkanja vitamina D pa sodi nizka raven UV-sevanja. Dejavniki tveganja v tej skupini so npr. življenje na višjih nadmorskih višinah, zimski čas ali gibanje na prostem izven časovnega obdobja med 10. in 15. uro, ko je UV-sevanje najmočnejše. To časovno obdobje sovпада tudi s povprečnim delovnim časom. V tretjo skupino spadajo fiziološki dejavniki, kot je temneje pigmentirana koža, pri čemer sam pigment zmanjšuje količino UV, ki pride do celic, kjer se odvija pretvorba provitamina  $D_3$  v vitamin  $D_3$ . Težavo predstavljajo tudi malabsorpcijski sindromi, višanje povprečne starosti prebivalstva, sama sinteza pa je okrnjena v primeru ledvične in/ali jetrne odpovedi. V četrto skupino spada nizek vnos vitamina D, ki je, kljub temu da s hrano sicer prejmemo le manjši delež vitamina D, tudi lahko dejavnik tveganja za pandemijo pomanjkanja. V peto skupino dejavnikov tveganja spadajo nekatera zdravila, kot so antiepileptiki, nekateri antibiotiki, anti-retrovirusna zdravila in glukokortikoidi (4).

Glede na pandemijo pomanjkanja vitamina D pri zdravi populaciji vseh starosti se poraja vprašanje o nadomeščanju vita-

mina D, ne le zaradi uravnavanja presnove fosforja, kalcija in kostne gostote, temveč tudi zaradi pomembne vloge vitamina D pri boleznih srca in žilja, nalezljivih, imunskih, presnovnih, degenerativnih in rakavih obolenjih. Referenčne vrednosti, kot jih poznamo oz. uporabljamo danes, so bile postavljene na osnovi odgovora PTH. Se pa koncentracija vitamina D, ki je optimalna za zdravje kosti, lahko razlikuje od tiste, ki je potrebna za ostale funkcionalne potrebe posameznika (presnovne, imunske in potrebe srca in žilja). Posledično je pri vitaminu D še vedno veliko nejasnosti in tako še niso jasno definirane koncentracije, ki pomenijo pomanjkljivo, nezadostno ali optimalno koncentracijo vitamina D v serumu takrat, ko bi želeli vitamin D uporabiti za npr. uravnavanje imunosti ali zaščito srca in živčevja. Tako kot se pojavljajo vprašanja glede ustrezno visokih odmerkov pri MS (Protokol Coimbra), se ta vprašanja porajajo pri marsikateri bolezni, kot so npr. atopijski dermatitis, sindrom PFAPA, SLE, kjer je izboljšanje bolezni ob dodajanju vitamina D dokazano, vendar pa priporočeni odmerki še niso jasno definirani (1, 6, 10). Zaradi velikih razlik v funkcionalnih potrebah po vitaminu D med posamezniki bo treba v prihodnosti ne le raziskati in ugotoviti ciljne vrednosti vitamina D za izboljšanje poteka ali celo preprečitev nastanka posameznih bolezni, temveč tudi opredeliti odmerke vitamina D za največjo možno fiziološko korist pri vsakem posamezniku.

## LITERATURA

1. Botelho J, Machado V, Proença L, et al. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1471.
2. Do-Houn K, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 575.
3. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106 (1): 14-29.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153-65.
5. Ashtari F, Toghiani N, Zarkesh-Esfahani SH, et al. High dose vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res*. 2016; 38 (10): 888-92.
6. Bawany F, Beck LA, Järvinen KM. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (3): 860-75.
7. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017; 31 (4): 766-72.
8. Spath L, Ulivieri A, Lavra L, et al. Antiproliferative effects of  $1\alpha$ -OH-vitD<sub>3</sub> in malignant melanoma: Potential therapeutic implications. *Sci Rep*. 2017; 7: 40370.
9. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31 (2): 74-86.
10. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019; 96: 1-13.
11. Uwitonze AM, Murererehe J, Ineza MC, et al. Effects of vitamin D status on oral health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 190-4.
12. Takeuti FAC, Guimaraes FSF, Guimaraes PSF. Applications of vitamin D in sepsis prevention. *Discov Med*. 2018; 25 (140): 291-7.
13. Marik PE, Kory P, Varo J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020; 6: 100041.
14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988.
15. Bikle DD. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc*. 2020; 4 (2): bvx038.
16. Wimalawansa SJ. Biology of Vitamin D. *J Steroids Horm Sci*. 2019; 10 (1): 1-8.
17. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (6): 1618.
18. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, et al. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55 (1): 3-26.
19. Karthaus N, van Spruiel AB, Looman MWG, et al. Vitamin D controls murine and human plasmacytoid dendritic cell function. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (5): 1255-64.
20. Karrys A, Rady I, Chamcheu RN, et al. Bioactive dietary VDR ligands regulate genes encoding biomarkers of skin repair that are associated with risk for psoriasis. *Nutrients*. 2018; 10 (2): 174.
21. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166 (2): 91-6.
22. Zhang L, Zhang S, He C, et al. VDR gene polymorphisms and allergic diseases: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020; 49 (1-2): 166-77.
23. Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol*. 2002; 118 (1): 11-6.
24. Blay B, Thomas S, Coffey R, et al. Low vitamin D level on admission for burn injury is associated with increased length of stay. *J Burn Care Res*. 2017; 38 (1): e8-13.
25. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47 (4): 508-10.
26. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 9 (9): CD008422.

27. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1656.
28. Worm M, Heine G, Radbruch A. Immunomodulation by vitamin D. *Allergol Select*. 2018; 2 (1): 62-6.
29. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An overview of data from the past 5 years. *Clin Ther*. 2017; 39 (5): 917-29.
30. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: Mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 2018; 153 (5): 1229-39.
31. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (2): 311-7.
32. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988.
33. Združenje endokrinologov Slovenije: Priporočila za nadomeščanje vitamina D3 [internet]. Združenje endokrinologov Slovenije; c2020 [citirano 14 Dec 2020]. Dosegljivo na: <https://endodiab.si/2020/11/02/priporocila-za-nadomescaanje-vitamina-d3/>
34. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth study: Seasonal variation in vitamin D status among the Slovenian adult and elderly population. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1838.
35. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (5): 827-33.
36. Wang XR, Xiao JP, Zhang JJ, et al. Decreased serum/plasma vitamin D levels in SLE patients: A meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018; 24 (37): 4466-73.
37. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, et al. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2663.
38. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: A rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2245.
39. Coimbra Protocol: General Information [internet]. Sao Paulo: Coimbra Protocol; c2017 [citirano 27 Mar 2020]. Dosegljivo na: <https://www.coimbraprotocol.com/the-protocol-1>
40. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: A critical analysis of potentials and threats. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 783.
41. Grübler MR, März W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 259-72.
42. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenko OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter Arkh*. 2018; 90 (9): 144-50.
43. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018; 50 (4): 20.
44. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzua MA, Ciudad-Cabañas MJ, et al. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018; 34 (8): 423-7.