

UVODNIK EDITORIAL

Medicinski fakultet Novi Sad
Zavod za fiziologiju

Uvodnik
Editorial
UDK 612.015.6:577.161.2

FIZIOLOŠKI ZNAČAJ VITAMINA D

VITAMINE D – PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE

Nada NAUMOVIĆ

Sažetak – Vitamin D je po većini karakteristika hormon i kao takav obezbeđuje regulaciju homeostaze kalcijuma i fosfata; zdravlje (građu i funkciju) kostiju, mišića (srčanog i skeletnih) i kože; regulaciju metabolizma (insulin i glukoza u krvi); regulaciju imunološkog odgovora (pri infekcijama i u autoimunim bolestima); prevenciju karcinoma i regulaciju kognitivnih funkcija i poremećaja raspoloženja (depresija, demencija...).

Ključne reči: D Vitamin; Fiziologija; Receptori Kalcitriola; D Vitamin + fiziologija; Ergokalciferol; Holekalciferol

Uvod

Naučna saznanja o vitaminu D toliko su opsežna i intrigantna da preplavljaju stručne medicinske časopise. Njegova mnogostruko korisna dejstva u očuvanju zdravlja predstavljaju jednu od vodećih tema u savremenom svetu, pogotovo imajući u vidu uznemirujuću činjenicu da kod preko 50% ljudi postoji deficit vitamina D u organizmu.

Istorijski, u razvoju naučne misli o vitaminu D može da se izdvoji nekoliko ključnih imena i naučnih otkrića [1]: Elmer McCollum izolovao ga je iz ribljeg ulja i dao naziv D vitamin (1922); Adolf Windaus je izolovao 3 oblika: D₁, D₂ i D₃ (1928. godine Nobelova nagrada); Hector de Luca sa saradnicima (1968-1971) otkrio je i opisao put sinteze u organizmu i povezanost sa parathormonom u održavanju homeostaze kalcijuma; Mark Haussler je 1975. godine otkrio receptor za vitamin D.

Dalja istraživanja pokazala su da je vitamin D hormon po svojim hemijskim osobinama, načinu i regulaciji sinteze i deponovanja u organizmu, postojanju receptora na ciljnim ćelijama i plejotropnim efektima [1,2]. Naziv vitamin je zadržan samo iz istorijskih razloga. Vitamini D je liposolubiln, ima steroidnu strukturu (sekosteroid), slično polnim hormonima i hormonima kore nadbubrežne žlezde. Javlja se u više hemijskih oblika, a najveći biološki značaj imaju D₂ (ergokalciferol) i D₃ (holekalciferol) [1,3]. Sintetizuje se u organizmu iz svog prekursora, 7-dehidroholesterol, koji 80% nastaje u koži pod dejstvom ultravioletnih (UV) zraka (230-315 nm) u plazma membrani epidermalnih keratinocita i dermalnih fibroblasta, a 20% se unosi oralno u hrani i/ili suplementima [1,4]. Pri tome nastaje prehormon, koji se preko krvi prenosi u jetru, gde se odigrava metabolička konverzija u kalcidiol ili 25-hidroksi-holekalciferol [25(OH)D₃]. Sinteza holekalciferola u koži je uslovljena insolacijom, koja zavisi od geografske širine, godišnjeg doba, doba dana, količine

ozona u stratosferi, oblačnosti, zagađenja atmosfere, albeda tj. refleksivnosti površine, fototipa kože, tj. količine melanina u koži (više melanina - manja sinteza), odeće i upotrebe zaštitne kreme (zaštitni faktor ≥ 15 - prekid sinteze) [5].

Vitamin D se u formi kalcidiola deponuje u jetri (2-4 meseca), a 25(OH)D₃ putem krvi (dospeva do proksimalnih tubula bubrega, gde se stvara aktivna forma 1,25-dihidroksi-holekalciferol [1,25(OH)₂D₃] [3,4]. Sinteza vitamina D je regulisana negativnom povratnom spregom i stimulisana je hipokalcemijom, hiperfosfatemijom i delovanjem parathormona (PTH) (aktivira α -hidroksilazu).

U plazmi se nalazi 45-80 nmol/l vitamina D i transportuje se većinom vezan za protein plazme transkalciferin i u maloj količini slobodan. Optimalni nivo vitamina D u plazmi je 80 nmol/l. Za očuvanje zdravlja neadekvatna količina D₃ za odrasle je <15 ng/ml (37,5 nmol/l), a za decu <11 ng/ml (27,5 nmol/l) [1,3].

Receptor za vitamin D (VDR) se nalazi u većini organa. Sada je poznato da je VDR prisutan u ćelijama kostiju, mišića, masti, srca, kože, tankog i debelog creva, bubrega, mozga, prostate, gonada i dojki, B ćelijama endokrinog pankreasa, T- i B-limfocitima, monocitima i dendritičnim ćelijama [6]. Receptor je u ćelijskom jedru, na hromozomu 12 [1]. Zbog takve lokacije receptora, vitamin D ima plejotropne efekte i ne deluje kao drugi vitamini samo na biohemijske procese već reguliše transkripciju velikog broja gena i sintezu ćelijskih proteina [2].

Uloge vitamina D u organizmu

Održavanje homeostaze kalcijuma i fosfata

U održavanju homeostaza kalcijuma i fosfata je primarna uloga vitamina D zajedno sa PTH. U crevima, kompleks vitamin D-VDR povećava apsorpciju Ca²⁺ jer stimuliše sintezu i aktivnost Ca²⁺ vezujućeg proteina na luminalnoj membrani i Ca²⁺ pumpe

Skraćenice

D3	– D vitamin
UV	– ultravioletni
25(OH)D ₃	– 25-hidroksiholekalciferol
1,25 (OH) ₂ D ₃	– 1,25-dihidroksiholekalciferol
PTH	– parathormon
VDR	– vitamin D receptor

na bazolateralnoj membrani ćelija crevnog zida. U bubrežima povećava reapsorpciju Ca²⁺, tako što podstiče sintezu i aktivnost proteina koji čine kanale za difuziju na luminalnoj membrani i Ca²⁺ ATP-azne pumpe i 3Na⁺/1Ca²⁺ antiportere na bazolateralnoj membrani tubulskih ćelija. U kostima, osteoblasti imaju VDR. Njegova aktivacija vitaminom D u osteoblastima podstiče nastanak parakrinih signala (citokina) koji reaktiviraju osteoklaste, da po potrebi oslobađaju Ca²⁺ iz kostiju u krv. Takođe, vezivanjem za VDR dovodi do mineralizacije kostiju, jer povećava aktivnost alkalne fosfataze i osteokalcina u procesu ugradnje Ca²⁺ u kosti i stvaranja hidroksiapatita, koji čini više od polovine koštanog matriksa, deluje na koštanu gustinu i daje čvrstinu kostima, prevenirajući nastanak osteoporoze [7]. Za postizanje maksimalne čvrstine neophodni su D i K vitamini i Ca²⁺ (optimalan unos 800 mg/dan, od 11. do 24. godine, kod trudnica i dojilja >1200-1500 mg/dan). U slučaju njihovog deficita nastaje osteoporoza, najčešća metabolička bolest kostiju, u kojoj kosti gube masu i čvrstinu, pa postaju sklonije prelomima (najčešće kuk, ručje, kičma), koji često (1 od 8) nastaju kod Evropljana, starijih od 50 godina.

Delovanje na građu i funkciju mišića

D vitamin deluje i na sve tri vrste mišića u organizmu: kardiomiocite, skeletne i glatke mišićne ćelije, pa čak i ćelije miometrijuma i endometrijuma. Kod starijih osoba, posebno preko 65 godina, deficit vitamina D dovodi do redukcije mišićne mase i snage, a nastaje usled smanjenja unosa vitamina D u hrani, slabijeg izlaganja sunčevoj svetlosti, redukovane debljine kože, smanjene intestinalne resorpcije i oslabljenog metaboličkog puta sinteze vitamina [8,9]. U plazmi se nalazi 1000 puta veća koncentracija 25(OH)D₃ nego 1,25(OH)₂D₃, postoji njihovo kompetitivno vezivanje za VDR [9,10]. Kompleks D₃-VDR menja metabolizam mišićne ćelije: pokreće nekoliko puteva sekundarnih glasnika i u jedru prouzrokuje DNK sintezu, transkripciju gena i stvaranje različitih VDR [10]. Tako dolazi do proliferacije i diferencijacije zrele mišićne ćelije i sledstvenog povećanja mase i snage mišića [8,11].

Delovanje na srce

Homeostaza kalcijuma je neophodna i za inotropno, dromotropno, batmotropno i luzotropno svojstvo miokarda [12], te na taj način obezbeđuje fiziološko funkcionisanje kardiomiocita, ali i procese reparacije nakon ishemije. Vitamin D, takođe, dovodi do negativne regulacije gena za renin, pa time smanjuje krvni pritisak, tj. rizik od hipertenzije, a na taj način i od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja [2,6].

Imunomodulatorni efekti vitamina D rezultat su njegovog delovanja na proliferaciju, diferentovanje i apoptozu T- (posebno T-helper tipa) i B-limfocita i smanjenja produkcije interferona i proinflamatornih citokina u monocitima [6]. Posebno se, opisuje dejstvo D vitamina na maturaciju, diferenciranje i migraciju dendritičnih ćelija, koje su važne komponente imunološkog sistema, jer hvataju antigene i procesiraju ih limfocitima, uz stvaranje citokina, koji započinju imunološki odgovor T-limfocita [1,6,13]. U autoimunim bolestima, kao što su multipla skleroza, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, Kronova bolest, psorijaza, fibromialgija dendritične ćelije dovode do povećanja tolerancije T-limfocita prema auto-antigenima i zato minimiziraju autoimune reakcije [13]. Istraživanja su pokazala da je D vitamin značajan u lečenju različitih infekcija, čak i tuberkuloze i lepre, jer makrofagi, aktivirani delovanjem vitamina stvaraju antibakterijske peptide slične cathelicidinu (*cathelicidin*) i redukuju produkciju proinflamatornih citokina [14].

Delovanje na masno tkivo i metabolizam

U masnom tkivu kompleks vitamin D-VDR inhibiše stvaranje faktora adipogeneze, kao što je aktivator peroksizoma, zbog toga pri njegovom deficitu dolazi do povećane diferencijacije preadipocita u adipocite i stvaranja novog masnog tkiva (posebno visceralnog i supkutanog). U interakciji sa genetskim i spoljašnjim uticajima, u masnom tkivu može doći do hipertrofije adipocita, hipoksije i različitih procesa stresa i inflamacije, koji dovode do disfunkcionalnosti masnog tkiva, sa polimorfizmom VDR i smanjenjem bioraspoloživosti D₃ [15]. Zbog toga nastaju metabolički poremećaji, kao što je insulinska rezistencija, dijabetes tip 2, masna jetra, hipertenzija, dislipidemija, ateroskleroza, demencija i neke maligne bolesti [16].

Delovanje na insulin i glukozu u krvi

Vitamin D povećava sekreciju i senzitivnost insulina (stvaranje GLUT 4 enzima začajnog za preuzimanje glukoze iz krvi), pa pri njegovom deficitu postoji povećana incidencija dijabetesa melitusa tipa 2 [15,17].

Antikancerogeno delovanje

Pošto vitamin D ima antiproliferativni i prodiferencirajući efekat, koristan je u prevenciji karcinoma. Istraživanja su sprovedena kod karcinoma mokraćne bešike, debelog creva, tj. kolona i rektuma, dojke, ovarijuma i prostate [18,19].

Delovanje na mozak

Vitamin D je značajan u prevenciji mentalnih oboljenja. Nedvosmisleno je pokazano da pri njegovom deficitu nastaju kognitivni poremećaji i depresivna raspoloženja [20]. U neuronima i glia ćelijama nalazi se VDR, čija aktivacija utiče na gene koji kontrolišu biosintezu sintetaze azot-monoksida, enzima uključenih u stvaranje glutaciona (detoksikujuće i neuroprotektivno delovanje), tirozin-hidroksilaze, enzima koji regulišu biosintezu moždanih monoamina; stvaranje neurotransmitera serotonina; sintezu fakto-

ra rasta nerava (deluje na razvoj mozga, smanjuje mitozu ćelija i povećava njihovu diferencijaciju) [20,21].

Kako da se obezbedi optimalna količina D vitamina u organizmu

Najvažnije je izlaganje kože suncu. U našim krajevima od maja do oktobra je dovoljan dnevni boravak na suncu 5 do 15 minuta (stvari se 20 000 IU). U hrani se najviše vitamina D nalazi u morskoj ribi (losos, skuša, tunjevina, sardine), junećoj jetri, žumancu jajeta, suvom voću, zelenom lisnatom povrću (i vitamin K), hlebu od celog zrna žita, pahuljicama žitarica, fortificiranim namirnicama (margarin, mleko, sir, puding). D vitamin iz hrane, ili nastao pod dejstvom UV zraka, ne može da prouzrokuje intoksikaciju organizma [1,4,5,11]. Suplementi D vitamina mogu biti prirodni dijetetski ili sintetski farmakološki preparati. Optimalna dnevna količina vitamina D može da se obezbedi i iz do 2 kafene kašičice ribljeg ulja (10 µg tj. 400 IU) ili kapsule ribljeg ulja (5 µg ili 200 IU vitamina D) [1,6,11,20].

Preporuke o doziranju

Postoje različiti stavovi o potrebnim dozama suplementa D₃. Pri insuficijentnom sunčevom svetlu, odraslima se daje u dozi 800-1000 IU/dan (utvrđeno je da do 4000 IU nema štetnih efekata), a 200-400 IU/dan novorođenčadi, deci i adolescentima [20]. Po drugim izvorima, deci ispod godinu dana treba da se daje 1000-2000 IU/dan, a adolescentima i odraslima 600-800 IU/dan [21]. Bolesnicima koji imaju neko od oboljenja u kojem D vitamin može da dovede do poboljšanja daju se i veće doze, na primer 5000 IU [21].

Toksična dejstva

Pri suplementaciji, prekomeran unos vitamina D može da deluje toksično i da prouzrokuje hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju, prekomernu supresiju lučenja PTH, ekstraskelne kalcifikacije (bubrezi, miokard, zalisici, zid krvnih sudova), uz simptome: muka, povraćanje, gubitak apetita, konstipacija, opšta slabost i gubitak težine, anoreksija, mentalni poremećaji, konfuzija, srčana aritmija. Da bi se izbegla štetna dejstva pri primeni visokih doza vitamina D, neophodno je svaka 2 do 3 meseca praćenje nivoa kalcijuma i fosfata u plazmi, terapiju treba prekinuti ako je nivo kalcijuma >2,54 mmol/l i fosfata >1,49 mmol/l [1,6,20,21].

Interakcije sa lekovima

Antiepileptici, antacidi, lekovi koji snižavaju holesterol u krvi, kortikosteroidi i antikoagulansi mogu da umanje apsorpciju, sintezu i aktivnost vitamina D, a D₃ može da smanji efikasnost antagonista kalcijuma [3,6].

Zaključak

Vitamin D je po većini karakteristika hormon i kao takav obezbeđuje homeostazu kalcijuma i fosfata, očuvanje gustine i čvrstine kostiju, građe i funkcije mišića (srčanog i skeletnih) i kože, regulaciju metabolizma (masnog tkiva i lipida, insulina i glukoze u krvi), imunomodulaciju (pri infekcijama u autoimunim bolestima), prevenciju karcinoma i regulaciju kognitivnih funkcija i poremećaja raspoloženja (depresija, demencija).

Literatura

- Petronijević M. Vitamin D: vitamine i hormon. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petromjević M, eds. Vitamin D analozi za zdrave kosti, za zdrav život Beograd; 2009:11-31.
- Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis cc. Vitamins as hormones. Horm Metab Res 2007;39:71-84.
- Lips P. Vitamin D physiology. Progress Biophys Molec Biol 2006;92:4-8.
- Holick M. Vitamin D: millennium perspective. J Cell Biochem 2005;88:296-307.
- Kandolf-Sekulović L, Zečević R. U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. Sinteza, metabolizam i efekti vitamina D u koži. Beograd; 2009:31-47.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1678S-88S.
- Ilić J, Kovačević B, Babić Lj J, Ćurić N, Radosavljević J. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis. Med Pregl 2005; 58(7-8):393-9.
- Samson MM, Meeuwse IBAE, Crowe A, Duursma SA, Verhaar HJJ. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. Age Ageing 2000;29:235-42.
- Janssen H CJP, Samson M M, Verhaar H JJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people Am J Clin Nutrition 2002;75(4):611-5.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. Histochem J 2001;33:19-24.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃ 1α-hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:888-94.
- Đukanović N, Jakovljević V, Mujović MV. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. Med Pregl 2009;62(11-12):55-68.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007;66:1137-42.
- Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D serum level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008;37:113-9.
- Alvarez AJ, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucoseliomeostasis. Intem J Endocr 2010, Hindawi Publ Co.
- Blucher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;1179(6):241-50.
- Miller JL. Insulin resistance syndrome. Description, pathogenesis and management. Arh Dis Child 2003;88(7):595-600.
- Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. Proc Nutr Soc 2008;67:115-27.
- National Cancer Institute; US National Institutes of Health [homepage on the Internet] Rew 2009. Vitamin D and cancer

prevention: strengths and limits of the evidence. Available from: <http://www.cancer.gov/cancerotopics/factsheet/prevention/vitaminD>.

20. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Etab* 2002;13(3):100/5.

21. Lambert-GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and seson on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002;360(9348):1840-2.

22. Institute of Medicine Standing Committeeon the Scientific Eavluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In: Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesim, vitamin D and fluoride. Nat Acad Press. Washington DC 1997.

23. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Vitamin D. In: Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Nat Acad Press. Washington DC 2006.

Summary

Vitamin D is a hormone by its chemical, characteristics, the pathway and regulation of synthesis, storage, specific receptor in the target cells and their mechanisms. Vitamin D as a hormone regulates calcium and phosphates homeostasis, and maintains density and strength of bones, it also regulates the following: re-

gulates composition and function of muscles (heart and skeletal) and of skin, metabolism (fat tissue and blood lipids, insulin and blood sugar), immune functions (in infection and autoimmune diseases), and it prevents cancer diseases and regulates cognitive functions and mood-disorders (depression, dementia).

Key words: Vitamin D; Physiology; Receptors, Calcitriol; Vitamin D + physiology; Ergocalciferols; Cholecalciferol

Rad je primljen 31. V 2010.

Prihvaćen za štampu 31. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:301-304.