

VISOKA MEDICINSKA ŠKOLA ZDRAVSTVA DOBOJ

Fizioterapija i radna terapija 240 ECTS

Promocija zdravlja i prevencija bolesti



## VITAMIN D KAO FAKTOR PREVENCIJE OSTEOPOROZE

*Diplomski rad*

Student:

Ćurić Berina F49/21

Mentor:

Doc. dr Milena Todorović

Doboj, juni 2025. godine

VISOKA MEDICINSKA ŠKOLA ZDRAVSTVA DOBOJ

Fizioterapija i radna terapija 240 ECTS

Promocija zdravlja i prevencija bolesti



## **VITAMIN D KAO FAKTOR PREVENCIJE OSTEOPOROZE**

*Diplomski rad*

Student:

Ćurić Berina F49/21

Mentor:

Doc. dr Milena Todorović

Doboj, juni 2025. Godine

## **BIBLIOGRAFSKA KARTICA RADA**

Naziv predmeta iz kojeg se piše rad:

Promocija zdravlja i prevencija bolesti

Naziv ustanove u kojoj je rad urađen:

Visoka medicinska škola zdravstva, sa sjedištem u Doboju

Naziv studijskog smijera:

Fizioterapija i radna terapija 240 ECTS

Ime i prezime mentora rada:

Doc. dr Milena Todorović

Datum odbrane rada:

\_\_\_\_\_

Članovi komisije za odbranu rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
UVOD .....	2
1. OSTEOPOROZA.....	3
1.1. Definicija i patofiziologija.....	3
1.2. Epidemiološki podaci .....	4
1.3. Faktori rizika za nastanak osteoporoze.....	5
1.4. Prevencija i liječenje.....	5
2. VITAMIN D .....	7
2.1. Metabolizam vitamina D .....	7
2.2. Izvori vitamina D.....	9
2.3. Deficit vitamina D .....	10
2.4. Klasična i neklasična funkcija vitamina D .....	12
3. UTICAJ VITAMINA D NA KOŠTANO ZDRAVLJE.....	14
3.1. Veza između vitamina D i gustine kostiju.....	14
3.2. Vitamin D i smanjenje rizika od prijeloma .....	15
3.3. Preporučene dnevne doze .....	15
3.4. Interakcije, nuspojave i kontraindikacije za primjenu vitamina D.....	16
ZAKLJUČAK .....	18
LITERATURA.....	19

## **SAŽETAK**

**Naslov rada:** Vitamin D kao faktor prevencije osteoporoze

**Cilj rada:**

Cilj ovog rada je analizirati ulogu vitamina D u prevenciji osteoporoze, s naglaskom na njegovu ulogu u metabolizmu kostiju, regulaciji kalcija i fosfata, te održavanju mineralne gustoće kostiju. Također, rad nastoji istaknuti značaj pravovremenog prepoznavanja i tretiranja deficita vitamina D kao jednog od ključnih faktora u očuvanju koštanog zdravlja.

**Metodologija:**

Rad se temelji na kvalitativnoj analizi dostupne naučne i stručne literature. Pregledani su rezultati kliničkih studija, smjernice zdravstvenih organizacija, kao i recentni naučni radovi iz oblasti endokrinologije, nutricionizma i reumatologije. Poseban fokus stavljen je na epidemiološke podatke o učestalosti osteoporoze i hipovitaminoze D u općoj populaciji, naročito kod žena u postmenopauzi.

**Rezultati:**

Deficit vitamina D identificiran je kao značajan rizični faktor za razvoj osteoporoze, jer doprinosi smanjenju apsorpcije kalcija, povećanoj aktivnosti osteoklasta i slabljenju koštane mase. Studije pokazuju da suplementacija vitaminom D, naročito u kombinaciji s kalcijem, smanjuje rizik od prijeloma, poboljšava mineralnu gustoću kostiju i generalno doprinosi prevenciji osteoporoze, posebno kod rizičnih grupa.

**Zaključak:**

Vitamin D ima ključnu preventivnu ulogu u razvoju i progresiji osteoporoze. Njegov nedostatak je čest i često zanemaren javnozdravstveni problem. Pravilna edukacija stanovništva, uvođenje sistematskog praćenja statusa vitamina D te pravovremena suplementacija mogu znatno doprinijeti smanjenju prevalencije osteoporoze i poboljšanju kvalitete života starije populacije.

**Ključne riječi:** Vitamin D, osteoporoza, deficit, prevencija, osteoporotski prijelom

## UVOD

Osteoporoza je hronična, progresivna bolest skeletnog sistema koja dovodi do smanjenja koštane mase i narušavanja mikroarhitekture kostiju, što rezultira povećanim rizikom od prijeloma. Kao jedan od vodećih uzroka morbiditeta kod starije populacije, osteoporoza predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem širom svijeta. Prema dostupnim podacima, svaka treća žena starija od 50 godina suočava se s osteoporotičnim prijelomom, a procjenjuje se da u Bosni i Hercegovini više od 160.000 žena pati od ovog oboljenja.

U etiologiji osteoporoze učestvuju brojni rizični faktori, među kojima se posebno ističu spol, dob, genetska predispozicija, hormonski status, fizička neaktivnost, loše prehrambene navike i nedostatak esencijalnih nutrijenata, prije svega kalcija i vitamina D. Vitamin D, iako klasifikovan kao vitamin, funkcioniše kao hormon sa širokim spektrom bioloških funkcija. Ključna uloga mu je u regulaciji homeostaze kalcija i fosfata, što je od presudne važnosti za pravilnu mineralizaciju kosti i očuvanje njihove čvrstoće.

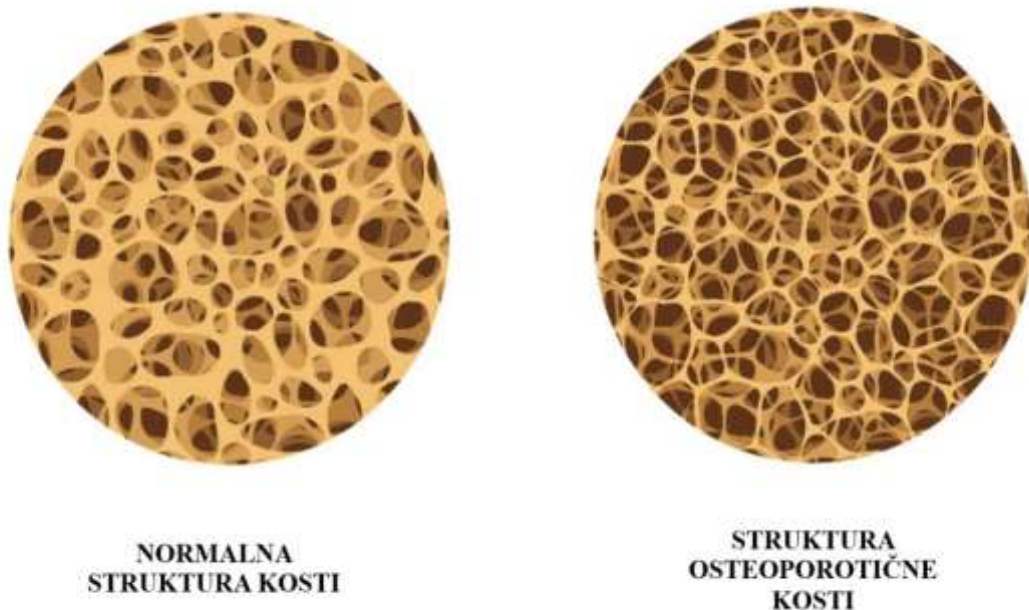
Uzimajući u obzir epidemiološke trendove starenja stanovništva i sve veću učestalost deficita vitamina D, posebno u sjevernim geografskim područjima, jasno je da adekvatna suplementacija ovog vitamina može igrati ključnu ulogu u prevenciji osteoporoze. S tim u vezi, ovaj rad ima za cilj da sistematski prikaže ulogu vitamina D u održavanju zdravlja kostiju, mehanizme njegovog djelovanja, preporučene dnevne doze i dokaze o njegovoj efikasnosti u smanjenju rizika od osteoporotskih prijeloma.

# 1. OSTEOPOROZA

## 1.1. Definicija i patofiziologija

Osteoporozna je sistemska bolest kostiju karakterizirana smanjenjem koštane gustoće (BDM – bone mineral density) i propadanjem mikroarhitekture kostiju, što rezultira povećanim rizikom od prijeloma. Različiti oblici bolesti su primarna osteoporozna, koja uključuje postmenopauzalnu, starosnu (senilnu) i idiopatsku osteoporozu; te sekundarna osteoporozna, koja nastaje tokom neke osnovne bolesti ili terapije lijekovima.

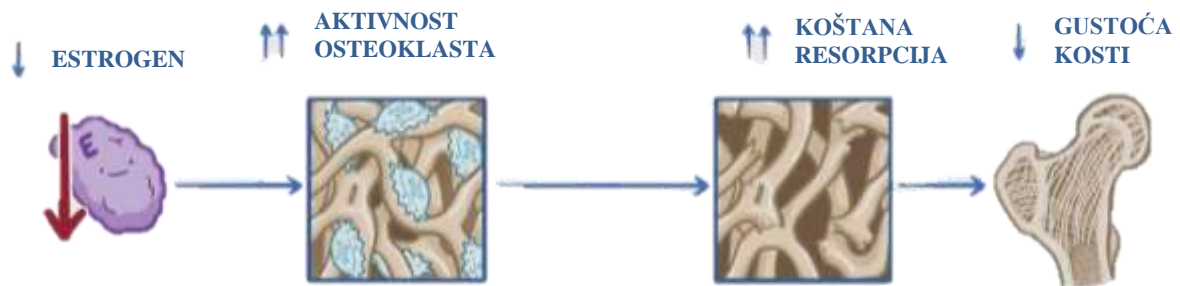
Primarna osteoporozna javlja se zbog ubrzanog gubitka koštane mase kod žena nakon menopauze, te se označava kao postmenopauzalna ili se javlja kao senilna osteoporozna kod žena i muškaraca starijih od 70 – 75 godina. Sekundarna osteoporozna može biti posljedica čitavog niza hroničnih bolesti i/ili uzimanja određenih lijekova, naročito kortikosteroida. Bez obzira na uzrok, osteoporotični prijelomi se najčešće javljaju na kuku [1].



Slika 1.1. slikovni prikaz gradivne razlike između zdrave i oboljene kosti  
(slika preuzeta sa: <https://centraloregonradiology.com/what-is-a-dexa-scan/osteoporosis/>)

Patofiziološki, osteoporozna nastaje zbog poremećaja ravnoteže između koštane resorpcije i koštane formacije. U zdravoj kosti proces razgradnje i stvaranja nove kosti je izbalansiran, ali

kod osteoporoze dolazi do ubrzanе resorpcije i smanjene formacije, što dovodi do gubitka koštane mase i oštećenja strukture. Gubitak koštane mase počinje nakon dostizanja vršne koštane mase u kasnim dvadesetim godinama, a u žena se značajno ubrzava nakon menopauze zbog pada estrogena, hormona koji ima zaštitnu ulogu na koštani metabolizam. Osteociti i osteoblasti reaguju na mehanička opterećenja kostiju, a nedostatak takvih podražaja može dodatno pogoršati stanje [2].



Slika 1.2. opisuje patofiziologiju nastanka primarne osteoporoze; usljed pada estrogena kod žena dolazi do povećane aktivnosti osteoklasta (ćelija koje vrše razgrdanju kosti), nakon čega slijedi povećana koštana resorpcija, te se manifestuje smanjenom gustinom kostiju.

## 1.2. Epidemiološki podaci

Osteoporoza je jedna od najčešćih metaboličkih bolesti u razvijenom svijetu s ogromnim javnozdravstvenim značenjem. Procjenjuje se da najmanje 200 miliona žena u svijetu boluje od osteoporoze, a u Evropi preko 30% žena starijih od 50 godina ima dijagnosticiranu osteoporozu prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Broj osteoporotičnih prijeloma u Evropi 2000. godine procijenjen je na 3,79 miliona, s najčešćim lokacijama prijeloma na kičmenom stubu, kuku i bedrenoj kosti. Doživotni rizik prijeloma kod žena starijih od 50 godina iznosi preko 40%, što je veće od ukupnog rizika za karcinome dojke, jajnika i endometrijuma zajedno [3].

Prema podacima Zavoda za statistiku u BiH ima oko 540.000 žena u postmenopauzalnoj dobi. Ukoliko se primjeni svjetski standard da je osteoporoza zasigurno pristuna kod 30% žena starijih od 50 godina, dolazi se do zaključka da u BiH trenutno ima oko 162.000 žena oboljelih od osteoporoze, a zbog produljenja životnog vijeka i žena i muškaraca predviđa se da će do 2025. godine biti oko 60% više osoba s osteoporozom. Naglasak je na činjenici da se unatoč adekvatnom liječenju prijeloma, u čak 80% slučajeva ne prepozna osteoporoza niti se

liječi, iako učinkovito liječenje osteoporoze smanjuje rizik nastanka nove frakture za 30 do 70% [4].

### **1.3. Faktori rizika za nastanak osteoporoze**

Najvažniji faktori rizika za osteoporotske prijelome povezani su najviše s niskom koštanom masom a to su:

- Ženski spol,
- Bijela ili žuta rasa,
- Prerana menopauza,
- Primarna ili sekundarna amenoreja,
- Hipogonadizam kod muškaraca i sl.

Također, postoje faktori rizika koji su promjenljivi, poput:

- Dugotrajna imobilizacija;
- Nizak unos kalcija i vitamina D;
- Niska tjelesna težina;
- Pušenje, pretjeran unos alkohola, kafe i gaziranih napitaka;
- Pretjeran unos određenih lijekova koji štete gustoći kostiju, npr. kortikosteroidi;
- Slabovidnost i rizik od pada;
- Skliski podovi, neadekvatne stepenice ili stambeni prostor, slabo osvjetljenje.

Sekundarni oblici osteoporoze povezani su sa mnogim oboljenjima poput, oboljenja koštane srži, gastrointestinalnog sistema, endokrinološkog sistema, bubrežna oboljena, oboljenja vezivnog tkiva i dr.

### **1.4. Prevencija i liječenje**

Prevencija osteoporoze započinje već u mladosti postizanjem što veće vršne koštane mase pravilom prehranom bogatom kalcijem i vitaminom D, te redovnom tjelesnom aktivnošću, posebno vježbama snage koje podstiču koštanu izgradnju. Tokom života treba izbjegavati pušenje i pretjeranu konzumaciju alkohola, kao i predugo sjedenje i imobilizaciju.

Tjelesna aktivnost povećava koštanu masu u doba razvoja, te je posebno važna za postizanje vršne koštane mase. U starijih ljudi tjelesna aktivnost ima skromnije djelovanje, ali se svakako preporučuje jer uz ostale mjere usporava i/ili zaustavlja gubitak koštane mase. Također, tjelesna aktivnost poboljšava mišićnu snagu i koordinaciju, te smanjuje rizik od pada i prijeloma. Vrstu tjelesne aktivnosti treba prilagoditi psihofizičkim sposobnostima bolesnika.

Vrlo je važno ukloniti faktore koji pogoduju gubitku koštane mase. Pušači trebaju prestati pušiti. Unos alkohola, kafe i gaziranih napitaka treba svesti na najmanju mjeru. Kad god je to moguće treba izbjegavati imobilizaciju, jer je ona vrlo važan uzrok gubitka koštane mase. Potreban je oprez primjene lijekova za koje se zna da negativno djeluju na proces koštane predgradnje i doprinose smanjenju mineralne gustoće i kvalitete kosti.

Cilj liječenja je uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta sa svrhom povećanja gustine kostiju i smanjenjem rizika prijeloma. A kada će liječenje početi zavisi od dobi, gustoće koštane mase, prisutnosti prijeloma te ostalih faktora rizika.

Dvije su temeljne grupe lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze: antiresorptivni i anabolički. Antiresorptivni lijekovi suprimiraju djelovanje osteoklasta i na taj način smanjuju razgradnju kosti, dok osteoanabolici potiču izgradnju nove kosti [1].

## 2. VITAMIN D

Vitamin D je liposolubilni vitamin (rastvorljiv u mastima) koji ima ključnu ulogu u homeostazi kalcija i fosfata, te u održavanju zdravlja koštanog sistema. Iako se naziva vitaminom, vitamin D djeluje poput hormona, jer se sintetizira u koži pod utjecajem ultraljubičastog (UVB) zračenja, a zatim se u jetri i bubrezima aktivira u svoj biološki aktivni oblik – kalcitrol.

Posotoje dva glavna oblika vitamina D:

- Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) – biljnog porijekla, unosi se hranom i suplementima,
- Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol) – životinjskog porijekla i najčešće se stvara u koži pod djelovanjem sunca.

Vitamin D ima višestruke biološke funkcije. Najvažnija je regulacija apsorpcije kalcija i fosfata u crijevima, čime direktno utječe na mineralizaciju kosti. Nedostatak vitamina D dovodi do smanjenje apsorpcije kalcija, sekundarnog hiperparatireoidizma, povećane razgradnje kostiju i, u krajnjem slučaju, do osteomalacije kod odraslih i rahitisa kod djece.

### 2.1. Metabolizam vitamina D

Vitamin D ima ključnu ulogu u očuvanju zdravlja kostiju, a razumijevanje njegovog metabolizma razvijeno je tek početkom 20.vijek, kada je otkriveno da ima dvostruko porijeklo – endogeno (sintezom u koži) i egzogeno (unosom putem hrane). Tada je prepoznat i terapijski učinak izlaganja sunčevim UV zrakama u liječenju rahitisa.

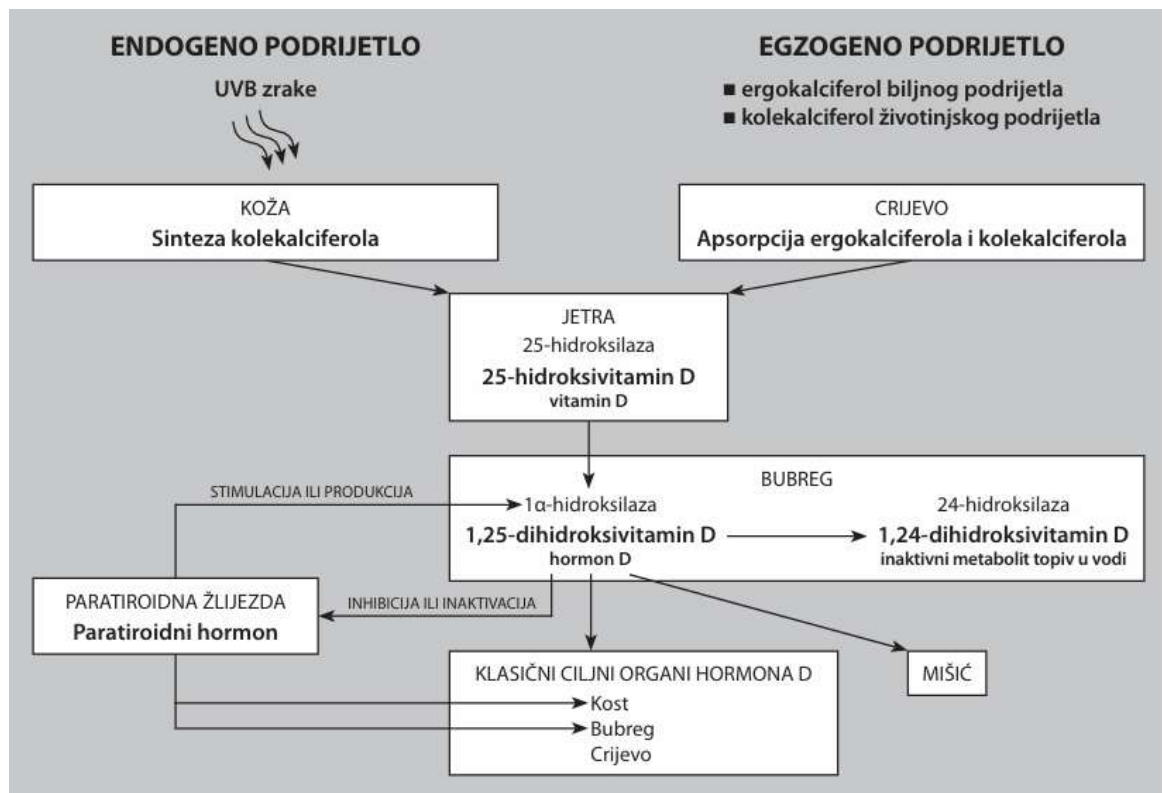
Metabolizam vitamina D uključuje više od 40 poznatih metabolita. U organizam se može unijeti vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol), biljnog porijekla; i vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol), životinjskog porijekla. Nakon apsorpcije putem hilomikrona, vitamin D ulazi u limfni sistem, a zatim i u krvotok.

Glavni izvor vitamina D ipak je endogena sinteza vitamina D<sub>3</sub> u koži, koja pokriva oko 80 – 90% ukupnih potreba organizma. Ova sinteza započinje kada UVB zračenje djeluje na 7 – dehidroholesterol (provitamin D<sub>3</sub>), koji se fotohemijomskom reakcijom pretvara u previtamin D<sub>3</sub>

(prekolekalciferol), a zatim se termalnom izomeracijom pretvara u aktivni oblik – kolekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>). Dio ovog vitamina pohranjuje se u masnom tkivu kao rezerva.

Nakon sinteze ili apsorpcije, vitamin D se u krvi prenosi vezan za *vitamin D binding protein* (DBP), plazmatski protein sličan albuminu. Prva hidroksilacija događa se u jetri pomoću enzima 25 – hidroksilaze, gdje se vitamin D pretvara u 25 – hidroksivitamin D, koji je glavni cirkulirajući i najčešće korišteni pokazatelj stanja vitamina D u organizmu. On ima poluživot oko 15 dana i njegova koncentracija korelira s pojavom rahitisa, osteomalacije i sekundarnog hiperparatiroidizma.

Druga hidroksilacija odvija se u bubrezima djelovanjem enzima 1 $\alpha$  – hidroksilaze, pri čemu nastaje 1,25 – dihidroksivitamin D, poznat kao kalcitrol, koji predstavlja biološki aktivan oblik vitamina D, odnosno njegov hormonski oblik. Njegovo stvaranje potiče paratiroidni hormon (PTH), dok ga inhibiraju visoke koncentracije kalcija i samog 1,25 dihidroksivitamina D. On predstavlja aktivni oblik vitamina D tj. hormon D. Aktivni oblik ima kraći poluživot (oko 15 sati), a njegovo djelovanje završava inaktivacijom u bubrezima putem enzima 24 – hidroksilaze koji ga pretvara u 24,25 – dihidroksivitamin D, vodotopivi oblik koji se izlučuje urinom. Slika 2.1. prikazuje metabolizam vitamina D.



Slika 2.1. metabolizam vitamina D (slika preuzeta sa: <https://hrcak.srce.hr/file/203179>)

Hormon D u tkivima djeluje vežući se za receptor vitamina D u ćeliji, koji je gotovo svugdje prisutan u organizmu, što mu daje obilježja pravog steroidnog hormona i upućuje na to da njegova uloga nije ograničena samo na metabolizam kalcija [5].

## 2.2. Izvori vitamina D

Iako se smatra da je glavni izvor vitamina D ultraljubičasto (UV) zračenje iz sunčeve svjetlosti, sve je više rasprava o tome da li je izloženost sunčevom svjetlu dovoljna za održavanje optimalnog statusa vitamina D. Podaci Nacionalne ankete o prehrani i ishrani u Velikoj Britaniji (za uzraste 4 – 18 godina, 19 – 64 godine i 65+ godina) pokazuju visoku prevalenciju hipovitaminoze D, posebno kod mladih odraslih osoba.

Efikasnost UV zračenja zavisi od niza faktora:

- Oblaci, ozon i zagađenje zraka apsorbuju veliki dio UV zraka.
- Na sjevernim geografskim širinama, u periodu od kraja oktobra do kraja marta, sunčevo zračenje ne sadrži UVB talasne dužine potrebne za sintezu vitamina D.
- I u mjesecima kada je UVB prisutan, većina sinteze se dešava između 11:00 i 15:00 sati [6].

Na sintezu vitamina D iz UVB zračenja dodatno utiču i:

- Kreme sa zaštitnim faktorom – kada se nanesu na kožu apsorbuju UVB zračenje zbog toga dolazi do izrazitog smanjenja prodiranja UVB fotona u epidermis i kao rezultat toga proizvodnja pre-kolekalciferola se značajno smanjuje.
- Staklo – potpuno apsorbuje UVB zrake i zbog toga izlaganje kože sunčevoj svjetlosti koja je prošla kroz staklo neće podstaći sintezu vitamina D u koži.
- Odjeća - također apsorbuje UVB, pa koža prekrivena odjećom ne može proizvoditi vitamin D.

Kada je riječ o prehrambenim izvorima vitamina D, oni su vrlo ograničeni. Najznačajniji su: ribe (posebno masne ribe poput lososa, sardina i harige); jaja; obogaćeni proizvodi poput margarina, žitarica za doručak i nekih pekarskih proizvoda [6].

Međutim nedavne promjene u EU regulativi dovele su do toga da su neki proizvođači uklonili vitamin D iz svojih proizvoda, što dodatno smanjuje unos ovog vitamina hranom.

### 2.3. Deficit vitamina D

Nedostatak vitamina D predstavlja čest i klinički značajan poremećaj, koji se često manifestira nespecifičnim simptomima poput bolova u kostima i mišićima, mišićne slabosti i grčeva u ekstremitetima, osjećaja umora te parestezija. Ovakvi simptomi nerijetko dovode do diferencijalnodijagnostičke zabune s reumatskim bolestima, polimijalgijom reumatikom ili malignim procesima, što dodatno otežava pravovremenu dijagnozu.

U savremenoj literaturi još uvijek ne postoji konsenzus o jasno definisanoj granici između dovoljne i nedovoljne koncentracije vitamina D. Najčešće se stanje vitamina D procjenjuje mjerenjem koncentracije 25 – hidroksivitamina D u serumu, ali ostaje upitno da li se deficit treba definirati na osnovu populacijskih referentnih vrijednosti, patofizioloških pokazatelja poput koncentracije paratiroidnog hormona, prisutnosti hipokalcijemije i/ili povišene alkalne fosfataze, ili čak prema prisustvu funkcionalnih promjena na nivou ciljanih tkiva – kostiju i mišića [7].

Neki autori smatraju da je koncentracija 25 – dihidroksivitamina D ispod 50 nmol/L dijagnostički prag za deficit, dok drugi predlažu viši prag od 80 nmol/L, budući da niže vrijednosti ne osiguravaju potpunu supresiju PTH niti optimalnu apsorpciju kalcija.

- Ekološki faktori deficita vitamina D

Nedostatak vitamina D najčešće je posljedica kombinacije više faktora, uključujući:

1. Starosnu dob – starenje kože smanjuje sposobnost sinteze vitamina D tokom opadanja koncentracije 7 – dehidroholesterola, prekursora vitamina D. Tako koža sedamdesetogodišnje osobe proizvodi tek trećinu količine vitamina D u odnosu na dvadesetogodišnjaka. Također, starije osobe se manje izlažu suncu, što povećava rizik od deficita. Istraživanja su pokazala značajnu negativnu koleraciju između dobi i koncentracije 25 – dihidroksivitamina D, pri čemu je identifikovana kritična tačka značajnog pada vrijednosti nakon 59. godine života.

2. Spol, pigmentacija i UVB izloženost – ženski spol i tamniji ten predstavljaju dodatne faktore rizika zbog smanjenje efikasnosti sinteze vitamina D u koži. Melanin funkcionira kao prirodni UVB filter, dok staklo, plastika, odjeća te kreme za sunčanje znatno umanjuju prodiranje UVB zraka, čime se smanjuje i dermalna sinteza vitamina D.
  3. Godišnje doba i geografska širina – geografska lokacija i doba godine snažno utiču na stvaranje vitamina D u koži. Na geografskim širinama iznad 35° sjeverno i južno, sinteza vitamina D tokom zimskih mjeseci (od oktobra do marta) gotovo je onemogućena, bez obzira na izlaganje suncu.
  4. Prehrambeni unos – prirodni izvori vitamina D u prehrani su ograničeni, s najznačajnijim količinama prisutnim u masnoj ribi (losos, haringa, tuna). Ostale namjernice sadrže zanemarljive količine vitamina D, zbog čega se u pojedinim zemljama sjeverne hemisfere uvodi obogaćivanje hrane vitaminom D.
  5. Pretilost – kod osoba s povećanim udjelom masnog tkiva dolazi do „zarobljavanja“ vitamina D u adipocitima, što smanjuje njegovu bioraspoloživost. Gojazne osobe pokazuju niže koncentracije 25 – dihidroksivitamina D i povišene vrijednosti PTH u serumu. Također, njihova koža nakon UVB izlaganja proizvodi značajno manju količinu vitamina D<sub>3</sub> u poređenju s osobama normalne tjelesne mase, iako je kapacitet kože za sintezu jednak. Zbog toga se kod gojaznih osoba preporučuje primjena većih nadomjesnih doza vitamina D.
- Patofiziološke osnove i dodatni uzroci deficita

Uz navedene faktore, postoje i brojni medicinski uzroci deficita vitamina D, koji se mogu sistematizovati u nekoliko kategorija:

1. Samnjen unos i/ili sinteza – neadekvatan unos putem hrane, nedovoljno izlaganje suncu, upotreba UVB blokirajućih sredstava, te smanjena sinteza u koži tokom starosti ili hrnoičnih bolesti.
2. Poremećena apsorpcija – bolesti poput celijakije, hroničnog pankreatitisa, Crohnove bolesti i drugih malapsorptivnih sindroma smanjuju resorpciju vitamina D u crijevima.
3. Poremećaju hidroksilacija – hepatična i renalna insuficijencija utiču na metabolizam vitamina D smanjujući sposobnost njegove aktivacije u kalcidol i calcitrol.

4. Genetski poremećaj i rezistencija- mutacije receptora na 1,25 – dihidroksivitamin D mogu uzrokovati kliničke slike kao što su rahitis tipa II, neodgovaranje tkiva na prisutnost hormona itd.
5. Povećana razgradnja i gubitak – lijekovi poput antiepileptika, glukokortikoida i rifampicina ubrzavaju razgradnju vitamina D, dok nefrotski sindrom i peritonealna dijaliza mogu uzrokovati gubitak vezanog oblika vitamina D [8].

#### **2.4. Klasična i neklasična funkcija vitamina D**

Vitamin D ima ključnu ulogu u regulaciji homeostaze kalcija i mineralizaciji skeleta. Njegova klasična funkcija ogleda se prvenstveno u održavanju koncentracije kalcija u serumu unutar fiziološkog raspona. To se postiže putem povećane apsorpcije kalcija i fosfata, što je od presudne važnosti za pravilan razvoj i održavanje mineralne gustoće kostiju. U dječijem uzrastu, deficit vitamina D, uz posljedični manjak kalcija, uzrokuje poremećaj kalcifikacije hrskavice, što dovodi do razvoja rahitisa. Kod odraslih, isti patofiziološki mehanizam dovodi do osteomalacije, budući da novonastala koštana matrica (osteoid) ostaje nedovoljno mineralizovana.

Hronični nedostatak vitamina D rezultira i kompenzatornim povećanjem lučenja paratireoidnog hormona (PTH), kao odgovor na snižene serumske vrijednosti  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i kalcija. Povećana koncentracija PTH potiče ubranu razgradnju koštanog tkiva i njegovu resorpciju, što za posljedicu ima gubitak koštane mase i dodatno doprinosi razvoju osteoporoze. I osteomalacija i osteoporoza značajno povećavaju rizik od fraktura, naročito prijeloma kuka.

Osim pomenutih učinaka, vitamin D ima i neklasične funkcije. Iako su crijeva, kosti i bubrezi klasične ciljane stanice vitamina D, receptor za vitamin D (VDR) identificiran je i u mnogim drugim tkivima, uključujući srce, kožu, skeletne mišiće, prostatu, maternicu, melanocite, debelo crijevo i jetru. Brojna tkiva, među kojima su koža, prostata, debelo crijevo i dojka, posjeduju enzimsku sposobnost pretvaranja  $25(\text{OH})\text{D}$  u njegov aktivni oblik –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Keratinociti kože jedine su ćelije u organizmu koje sadrže čitav metabolički put, počevši od 7 – dehidroholesterola (7-DHC) do konačnog produkta  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , čime predstavljaju i mjesto sinteze i cilj djelovanja ovog hormona.

Aktivni oblik vitamina D u koži regulira proliferaciju ćelija (pri čemu niske doze stimuliraju, a visoke inhibiraju proliferaciju), diferencijaciju te apoptozu keratinocita i drugih ćelija.

Pozitivni efekti analoga vitamina D kod dermatoloških oboljenja sa poremećajem proliferacije rezultat su njegovih antiproliferativnih i prodiferencirajućih svojstava.

Dodatno, novija istraživanja sugeriraju da metaboliti vitamina D mogu imati protektivnu ulogu u kontekstu dijabetesa tipa 1, putem smanjene aktivnosti dendritičnih ćelija i Th1 limfocita, uz istovremenu promociju Th2 odgovora i inhibiciju antigene prezentacije od strane makrofaga. Ekološke studije pokazale su povezanost između smanjenog izlaganja sunčevoj svjetlosti, većih geografskih širina i smanjene sinteze vitamina D u koži s povećanom učestalošću i smrtnošću od karcinoma debelog crijeva, dojke, prostate, kao i od malignih limfoma. Također, niži rizik od razvoja multiple skleroze povezuje se s većim izlaganjem suncu tokom perioda puberteta, što dodatno potvrđuje značaj vitamina D u imunološkoj homeostazi [7].

### 3. UTICAJ VITAMINA D NA KOŠTANO ZDRAVLJE

#### 3.1. Veza između vitamina D i gustine kostiju

Vitamin D ima ključnu ulogu u zdravlju kostiju putem više mehanizama. On stimulira formiranje koštane matrice i sazrijevanje kosti, a istovremeno pojačava aktivnost osteoklasta. Postoje podaci koji ukazuju na to da može uticati i na diferencijaciju prekursora koštanih ćelija. U saradnji sa paratireoidnim hormonom, vitamin D reguliše metabolizam kalcija i fosfora, pri čemu potiče apsorpciju kalcija iz crijeva i bubrežnih tubula.

Istraživanja pokazuju da frakcijska apsorpcija kalcija raste s povećanjem koncentracije 25(OH)D u serumu, sve do vrijednosti od 80 nmol/L, nakon čega se dostiže plato. Nedostatak vitamina D, čak i blagi, može imati negativne posljedice na mineralnu gustoću kostiju (BMD). Trogodišnja prospektivna kohortna studija na 171 zdravoj djevojčici u dobi od 9 do 15 godina u Finskoj pokazala je da one s izraženim nedostatkom vitamina D (25(OH)D < 20 nmol/L) imaju za 4% manji prirast BMD-a u poređenju s onima koje imaju koncentracije  $\geq$  37,5 nmol/L. Posebno je značajno da je prilagođena promjena u BMD lumbalne kičme bila 27% veća kod djevojčica koje su bile u najvišem tercilu unosa vitamina D u odnosu na one iz najnižeg tercila, što ukazuje na doza-odgovor odnos. Efekti su bili prisutni samo kod djevojčica u postpubertetskoj fazi, dok se razlika nije bilježila kod mlađih djevojčica (<12 godina).

U drugoj značajnoj studiji, koja je uključivala 212 adolescentnih djevojaka s adekvatnim unosom kalcija (prosječna dob 11,4 godina), suplementacija vitaminom D (5 mg/dan ili 10 mg/dan) dovela je do porasta mineralne mase femura za 14,3% i 17,2% u poređenju s placebo grupom. Slična razlika zabilježena je i u BMD lumbalne kičme, a suplementacija je također značajno smanjila resorpciju kosti, mjereno izlučivanjem deoksimiridinolina u urinu. Međutim, statistička značajnost je postignuta samo analizom zasnovanom na usklađenosti (eng. per-protocol), ne i metodom intention-to-treat.

Nadalje, status vitamina D se generalno procjenjuje koncentracijom 25(OH)D u serumu, koji pokazuje tendenciju opadanja s godinama. Kako starimo, opada sposobnost kože da sintetiše vitamin D, dok je i apsorpcija u crijevima manje efikasna. Ovo, zajedno sa smanjenim izlaganjem suncu i prehranbenim unosom, doprinosi opadanju koštane mase. Nedostatak

vitamina D dodatno stimulira lučenje paratireoidnog hormona (PTH), što povećava resorpciju kostiju i rizik od prijeloma, čak i pri normalnim vrijednostima BMD-a, zbog erozije mikroarhitekture kosti.

### **3.2. Vitamin D i smanjenje rizika od prijeloma**

Vitamin D igra važnu ulogu u prevenciji i liječenju osteoporoze, te smanjenju rizika od padova i prijeloma, posebno u osoba starije dobi. Ključna funkcija vitamina D je povećanje apsorpcije kalcija u crijevima, što je osnovni preduslov za održavanje koštane mase. Prva linija zaštite od osteoporoze uključuje adekvatan unos vitamina D i kalcija, uz tjelesnu aktivnost i pravilnu prehranu.

Preporučena dnevna doza za žene u postmenopauzi s osteoporozom je 800–2000 IJ vitamina D i 800–1200 mg kalcija, od čega se preporučuje da barem polovina dolazi iz hrane. Supstitucija vitaminom D3 pokazala se efikasnom u povećanju gustoće kostiju, poboljšanju mišićne funkcije te smanjenju učestalosti padova i prijeloma kod starijih i institucionalizovanih osoba.

U osoba starijih od 65 godina, dnevna doza vitamina D od 700–1000 IJ neophodna je za održavanje koncentracije 25(OH)D u krvi iznad 60 nmol/L, što smanjuje relativni rizik od pada za 23%. Dnevna doza od najmanje 1000 IJ potrebna je da bi se postigla koncentracija 25(OH)D od  $\geq 75$  nmol/L, koja je povezana sa smanjenim rizikom od nevertebralnih prijeloma za 20%, te prijeloma kuka za 18%.

Međutim, vrlo visoke godišnje doze, poput 500.000 IJ vitamina D3 oralno, povezane su s povećanjem učestalosti padova i prijeloma, što naglašava važnost umjerenog i kontinuiranog doziranja.

### **3.3. Preporučene dnevne doze**

a) Za opću populaciju (prema IOM):

- Djeca do 1 godine: 400 IJ/dan;
- Osobe 1–70 godina: 600 IJ/dan;
- Osobe starije od 70 godina: 800 IJ/dan.

- b) Za pacijente u riziku od deficita (prema Endocrine Society):
- Odrasli (bilo koje dobi): 1500–2000 IJ/dan;
  - Pretili (BMI > 30): 2–3 puta veće doze od standardnih za dob;
  - Gornja tolerabilna granica: 4000 IJ/dan.
- c) Za trudnice i dojilje:
- Preporučena doza: 600 IJ/dan;
  - Gornja granica: 4000 IJ/dan [9].

U Evropi, preporučeni dnevni unos za odrasle od 18–64 godine iznosi 0–400 IJ, dok je za osobe starije od 65 godina preporuka 400 IJ dnevno. Kod novorođenčadi koja se isključivo doje, Američka akademija za pedijatriju preporučuje 400 IJ/dan, sve dok ne počnu unositi 1000 ml obogaćenog mlijeka dnevno [7].

Prema podacima, oralna doza od 100 IJ vitamina D3 povećava koncentraciju 25(OH)D u krvi za 1,75–2,5 nmol/L. Za dostizanje koncentracije od 100 nmol/L, potreban je kumulativni unos vitamina D od 1500 IJ dnevno, ali ne rjeđe od jednom mjesečno. Kod ozbiljnih deficita (25(OH)D < 50 nmol/L) preporučuje se primjena 50.000 IJ vitamina D2 ili D3 jednom sedmično tokom 6–8 sedmica, a zatim održavanje s dozom od 800–2000 IJ dnevno [8].

Toksične vrijednosti su koncentracije 25(OH)D > 375 nmol/L, koje mogu izazvati hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju. Intoksikacija vitaminom D usljed sunčanja nije moguća zbog fotodegradacije viška vitamina D u neaktivne [8].

### **3.4. Interakcije, nuspojave i kontraindikacije za primjenu vitamina D**

- Interakcije i kontraindikacije vitamina D

Do sada nije zabilježena nijedan lijek čija bi primjena bila strogo kontraindicirana uz uzimanje pripravaka vitamina D. Međutim, poznato je da vitamin D može interferirati s određenim vrstama lijekova, posebno onima čiji se metabolizam odvija preko enzimskog sistema citohroma P450. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na lijekove koji se metaboliziraju putem ovog sistema.

Kombinacija dodataka vitamina D s pripravcima koji sadrže aluminij i magnezij, kao što su sukralfat i antacidi, može dovesti do pretjeranog nakupljanja ovih minerala u organizmu, čime se povećava rizik od toksičnih učinaka. Antikoagulansi i antiaritmici, uključujući blokatore

kalcijskih kanala, lijekovi su čije djelovanje može biti smanjeno istodobnom primjenom dodatka vitamina D.

Vitamin D također može utjecati na vrijednosti krvnog pritiska i glukoze u krvi, što zahtijeva oprez prilikom istovremene primjene vitamina D i antihipertenziva ili antihiperглиkemika. Osim što vitamin D može modificirati terapijski učinak lijekova, njihova primjena može pozitivno ili negativno utjecati na koncentracije cirkulirajućeg vitamina D u organizmu. Lijekovi poput statina i tiazidnih diuretika mogu povisiti razine vitamina D u krvi, ali njihova kombinacija s dodacima kalcija i vitamina D može uzrokovati hiperkalcemiju, posebno kod osoba s bubrežnom disfunkcijom, hiperparatiroidizmom i starijih osoba. Međutim, najnovija metaanaliza nije potvrdila značajnu povezanost između uzimanja statina i razine vitamina D.

Snižavanje koncentracije vitamina D u krvi može uzrokovati primjena antikonvulziva, pripravaka na bazi mineralnih ulja te sekvestranata žučnih kiselina, koji općenito smanjuju apsorpciju vitamina topljivih u mastima. Trenutno nema dovoljno dokaza o utjecaju inhibitora lipaze, antimikrobnih sredstava, antiretroviralnih lijekova i antagonista H<sub>2</sub>-receptora na koncentracije 25-hidroksivitamina D u krvi. Potrebne su dodatne kvalitetne studije kako bi se razjasnile potencijalne interakcije vitamina D s lijekovima, osobito onima koji se metaboliziraju putem citohroma P450 3A4.

- Nuspojave i intoksikacija vitaminom D

Do viška vitamina D u organizmu ne može doći tokom prekomjernog izlaganja suncu, već isključivo zbog pretjeranog peroralnog unosa. Prve mjerljive posljedice intoksikacije uključuju hiperkalcemiju i hiperkalcemiju, koje se javljaju pri koncentracijama 25(OH)D višim od 220 nmol/L, dok se izraziti toksični učinak bilježi pri koncentracijama većim od 375 nmol/L u krvi.

Hipervitaminoza D može nastati nakon unosa od 50.000 do 100.000 IU vitamina D dnevno tokom barem mjesec dana. Akutna intoksikacija manifestira se kao klinička slika hiperkalcemije, uključujući simptome poput konfuzije, poliurije, polidipsije, mučnine, povraćanja i mišićne slabosti. Hronične posljedice uključuju nefrokalcinozu i demineralizaciju kostiju [9].

## ZAKLJUČAK

Osteoporoza predstavlja značajan javnozdravstveni problem, naročito u populaciji starijih osoba, s velikim rizikom od prijeloma kostiju koji znatno umanjuju kvalitet života i povećavaju smrtnost. Patofiziološki, bolest je rezultat poremećaja ravnoteže između resorpcije i formacije kosti, pri čemu deficit vitamina D igra ključnu ulogu u nastanku i progresiji osteoporoze. Vitamin D, kao hormon sa višestrukim funkcijama u regulaciji kalcijuma i fosfora, direktno utiče na mineralnu gustoću kostiju, a njegov nedostatak vodi do smanjene apsorpcije kalcija, sekundarnog hiperparatireoidizma i posljedičnog gubitka koštane mase.

Epidemiološki podaci potvrđuju visoku prevalenciju osteoporoze i deficita vitamina D, posebno u postmenopauzalnoj ženskoj populaciji, s trendom povećanja oboljelih usljed demografskih promjena. Prevencija i liječenje osteoporoze moraju uključivati adekvatan unos vitamina D i kalcija, redovnu tjelesnu aktivnost, kao i eliminaciju modifikabilnih faktora rizika poput pušenja i dugotrajne imobilizacije. Suplementacija vitaminom D dokazano poboljšava koštanu mineralnu gustoću, smanjuje rizik od padova i prijeloma, naročito u starijoj populaciji.

Iako su preporučene doze vitamina D jasno definirane, važno je naglasiti potrebu za individualiziranim pristupom, uzimajući u obzir starost, tjelesnu masu i postojeće zdravstvene probleme, kako bi se izbjegle neželjene posljedice hipervitaminoze. Interakcije vitamina D s određenim lijekovima i moguće nuspojave zahtijevaju dodatnu pažnju u kliničkoj praksi.

Zaključno, vitamin D ima ključnu ulogu u očuvanju koštanog zdravlja i prevenciji osteoporoze. Njegova adekvatna suplementacija i pravilne mjere prevencije trebaju biti sastavni dio strategije javnog zdravlja s ciljem smanjenja tereta ove bolesti u populaciji.

## LITERATURA

1. Klobučar Majanović, S., Crnčević Orlić, Ž., Jurišić Eržen, D., et al. (2011). Terapijski pristup osteoporozu. KBC Rijeka. Preuzeto sa linka: <https://hrcak.srce.hr/file/106891>
2. Boonen, S., Vanderschueren, D., Haentjens, P., & Lips, P. (2006). Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *Journal of Internal Medicine*. Preuzeto sa linka: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x>
3. Grazio, S. (2006). Epidemiologija osteoporoze. *Reumatizam*, 53(2), 18–31. Preuzeto sa linka: <https://hrcak.srce.hr/125825>
4. Zavod za javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine. (2016). Svjetski dan osteoporoze 2016: Volite svoje kosti, zaštitite svoju budućnost. <https://www.zzjzfbih.ba/svjetski-dan-osteoporoze-2016-volite-svoje-kosti-zastitite-svoju-buducnost/>
5. Laktašić-Žerjavić, N. (2014). Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze. *Reumatizam*, 61(2), 80–88. Preuzeto sa linka: <https://hrcak.srce.hr/file/203179>
6. Lanham-New, S. A. (2008). Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proceedings of the Nutrition Society*. Preuzeto sa linka: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18412990/>
7. Poduje, S., Sjerobabski-Masneć, I., & Ozanić-Bulić, S. (2008). Vitamin D—the true and the false about vitamin D. *Collegium Antropologicum*, 32(Suppl 2), 159–162. Preuzeto sa linka: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138020/>
8. Laktašić-Žerjavić, N., Koršić, M., Crnčević-Orlić, Ž., & Anić, B. (2011). Vitamin D: Vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječnički vjesnik*, 133(5–6). Preuzeto sa linka: <https://hrcak.srce.hr/171765>
9. Vranešić Bender, D., Giljević, Z., Kušec, V., Laktašić Žerjavić, N., Bošnjak Pašić, M., Vrdoljak, E., ... & Krznarić, Ž. (2016). Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječnički vjesnik*, 138(5–6). Preuzeto sa linka: <https://hrcak.srce.hr/172851>

Internet izvori i slike:

1. Central Oregon Radiology. (n.d.). *What is a DEXA scan?*  
<https://centraloregonradiology.com/what-is-a-dexa-scan/osteoporosis/>
2. Osmosis. (n.d.). *Osteoporosis: Clinical sciences.*  
[https://www.osmosis.org/learn/Osteoporosis: Clinical sciences](https://www.osmosis.org/learn/Osteoporosis:_Clinical_sciences)