

Uloga vitamina D u patogenezi i liječenju kroničnih bolesti jetre

Rosan, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:887208>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tin Rosan

Uloga vitamina D u patogenezi i liječenju kroničnih bolesti jetre

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu pod vodstvom mentorice prof.
dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

KRATICE:

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroksi vitamin D

24,25(OH)₂D – 24,25-dihidroksi vitamin D

25(OH)D – 25-hidroksi vitamin D

7-DHC – 7-dehidrokolesterol (engl. *7-dehydrocholesterol*)

ACLD – uznapredovala kronična bolest jetre (engl. *advanced chronic liver disease*)

AIH – autoimuni hepatitis (engl. *autoimmune hepatitis*)

ALD – alkoholna bolest jetre (engl. *alcoholic liver disease*)

ALT – alanin transaminaza

AST – aspartat transaminaza

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

Ca – kalcij

CYP24A1 – citokrom P450 24A1 enzim

CYP27B1 – citokrom P450 27B1 enzim

DAA – antivirusni lijekovi s izravnim djelovanjem (engl. *direct-acting antiviral medications*)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FGF23 – čimbenik rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor 23*)

HBeAg – hepatitis B e antigen

HBV – hepatitis B virus

HCC – hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)

HCV – hepatitis C virus

HLA – humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

HRC – histidinom bogat protein koji veže kalcij (engl. *histidine-rich calcium binding protein*)

HVPG – gradijent jetrenog venskog tlaka (engl. *hepatic venous pressure gradient*)

IFN – interferon

IFN α – interferon alfa

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IR – inzulinska rezistencija (engl. *insulin resistance*)

IJ – internacionalne jedinice

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MED – minimalna eritemska doza (engl. *minimal erythema dose*)

mmHg – milimetri žive

μ g - mikrogram

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis*)

ng/mL – nanogram po mililitru

nmol/L – nanomol po litri

PBC – primarni bilijarni kolangitis (engl. *primary biliary cholangitis*)

PEG-IFN α – pegilirani interferon alfa

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*)

PTH – paratireoidni hormon

SI – standardizirane jedinice

SVR – održivi virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*)

TGF- β – transformirajući faktor rasta beta

Th1 – Th1 podvrsta limfocita

Th2 – Th2 podvrsta limfocita

Th9 – Th9 podvrsta limfocita

Th17 – Th17 podvrsta limfocita

TLR – toll-like receptor (engl. *toll-like receptor*)

TNF- α – tumorski faktor nekroze alfa

TSH – tireotropni hormon

UV – ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*)

VD – vitamin D

VDBP – protein koji veže vitamin D (engl. *vitamin D binding protein*)

VDR – receptor za vitamin D

VEGF – faktor rasta vaskularnog endotela (engl. *vascular endothelial growth factor*)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod	1
2. Vitamin D	2
2.1. Općenito o vitaminu D	2
2.2. Sinteza i metabolizam vitamina D	3
2.3. Djelovanja vitamina D	5
2.3.1. Homeostaza kalcija i fosfata	5
2.3.2. Aktivnost vitamina D u drugim tkivima i u bolestima	5
2.4. Optimalan unos, pohrana i suplementacija vitaminom D	6
3. Suvišak i intoksikacija vitaminom D.....	8
4. Nedostatak vitamina D	9
5. Kronične bolesti jetre i vitamin D	11
5.1. Patogenetski mehanizmi nedostatka vitamina D u kroničnim bolestima jetre	14
5.2. Uloga vitamina D u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre	16
5.3. Uloga vitamina D u virusnim hepatitisima	17
5.3.1. Kronični hepatitis B.....	17
5.3.2. Kronični hepatitis C.....	17
5.4. Uloga vitamina D u hepatocelularnom karcinomu	18
5.5. Uloga vitamina D u autoimunim bolestima jetre	20
5.6. Uloga vitamina D u pacijenata s alkoholnom bolesti jetre	22
5.7. Uloga vitamina D u pacijenata s transplantiranom jetrom	22
6. Zaključak	23
7. Zahvale	25
8. Literatura	26
9. Životopis	32

SAŽETAK

Tin Rosan

Uloga vitamina D u patogenezi i terapiji kroničnih bolesti jetre

Vitamin D je ključni nutrijent s brojnim pleiotrofnim učincima na zdravlje i razne kronične bolesti. Hormonska uloga očituje se ne samo djelovanjem na klasične ciljne organe uključene u homeostazu kalcija, već i djelovanjem na brojna druga tkiva i ciljne organe. Posljednjih desetljeća zabilježen je eksponencijalni porast zanimanja za vitaminom D, posebice jer se nedostatak vitamina D povezuje s višestrukim bolestima, a globalno se bilježi da postoji visok nedostatak vitamina D. Mjerenje 25(OH)D u serumu služi za biokemijsku procjenu vitaminskog statusa jer odražava zalihe tog vitamina u tijelu. Prema Smjernicama za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostataka vitamina D u odraslih koncentracija 25(OH)D u plazmi manja od 50 nmol/L definira se kao nedostatak (deficit), 50-75 nmol/L kao manjak (insuficijenciju), a koncentracija veća od 75 nmol/L odražava adekvatnu razinu vitamina D. Suplementi vitamina D najčešće su korištena strategija za postizanje odgovarajućeg vitaminskog statusa u organizmu. Vitamin D₂ i D₃ još uvijek su najčešći oblici suplementacije vitaminom D. Osim nedovoljnog stvaranja vitamina D u koži te nedovoljnog unosa hranom ili suplementima, različite bolesti i lijekovi mogu dovesti do nedostatka vitamina D. Čak 93% bolesnika s kroničnom bolešću jetre ima nedovoljnu razinu vitamina D, a gotovo jedna trećina njih pokazuje ozbiljan deficit. Niske razine vitamina D zbog ograničenog izlaganja sunčevoj svjetlosti uobičajene su među pacijentima s kroničnim bolestima i vjerojatno su važan uzrok nedostatka vitamina D kod završnog stadija bolesti jetre. Drugi uzroci niske razine vitamina D mogu uključivati smanjenu jetrenu hidroksilaciju, povećan ekstrahepatičan unos vitamina D u masno tkivo, oslabljenu crijevnu apsorpciju i smanjeni unos hranom. Brojni patofiziološki mehanizmi leže u pozadini nedostatka vitamina D u bolesnika s kroničnim bolestima jetre. Cilj ovog preglednog rada je opisati ulogu vitamina D na nastanak i progresiju kroničnih jetrenih bolesti te istražiti ulogu suplementacije vitaminom D na ishode najčešćih kroničnih jetrenih bolesti.

Ključne riječi: 25(OH)D, nedostatak vitamina D, kronične bolesti jetre, suplementacija

SUMMARY

Tin Rosan

The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of chronic liver diseases

Vitamin D is a crucial nutrient with numerous pleiotropic effects on health and various chronic diseases. Its hormonal role is manifested not only by its action on classical target organs involved in calcium homeostasis but also by its effects on numerous other tissues and target organs. Over the past decades, there has been an exponential increase in interest in vitamin D, particularly because vitamin D deficiency is associated with multiple diseases, and there is a global prevalence of vitamin D deficiency. Measuring 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the serum serves as a biochemical assessment of vitamin status as it reflects the body's vitamin D stores. According to the guidelines for the prevention, recognition, and treatment of vitamin D deficiency in adults, a concentration of 25(OH)D in the plasma of less than 50 nmol/L is defined as a deficiency, 50-75 nmol/L as an insufficiency, and a concentration greater than of 75 nmol/L reflects an adequate vitamin D level. Vitamin D supplements are commonly used to achieve an appropriate vitamin status in the body. Vitamin D₂ and D₃ are still the most common forms of vitamin D supplementation. In addition to inadequate synthesis of vitamin D in the skin and insufficient intake through food or supplements, various diseases, conditions, and medications can lead to vitamin D deficiency. As much as 93% of patients with chronic liver disease have insufficient levels of vitamin D, and nearly one-third of them show severe deficiency. Low levels of vitamin D due to limited sunlight exposure are common among patients with chronic diseases and are likely an important cause of vitamin D deficiency in cirrhosis and end-stage liver disease. Other causes of low vitamin D levels may include reduced hepatic hydroxylation, increased extrahepatic uptake of vitamin D in adipose tissue, impaired intestinal absorption, and decreased dietary intake. There are numerous pathophysiological mechanisms underlying vitamin D deficiency in patients with chronic liver diseases. The aim of this review is to describe the role of vitamin D on the onset and progression of chronic liver diseases and to investigate the role of vitamin D supplementation on the outcomes of the most common chronic liver diseases.

Keywords: 25(OH)D, vitamin D deficiency, chronic liver diseases, supplementation

1. Uvod

Vitamin D je ključni nutrijent s mnogim pleiotrofnim učincima na zdravlje i razne kronične bolesti. Osim uloge u metabolizmu kalcija i kostiju, prepoznato je da vitamin D također regulira proliferaciju i diferencijaciju stanica te ima imunomodulatorna, protuupalna i antifibrotička svojstva. Ovi učinci relevantni su u patogenezi i liječenju mnogih uzroka kronične bolesti jetre. (1)

Nedostatak vitamina D jedno je od najčešćih medicinskih stanja. Približno milijarda ljudi danas ima niske razine vitamina D te se s pravom govori o pandemiji hipovitaminoze D. (2,3) Njegov nedostatak prisutan u svim dobnim skupinama, spolovima, etničkim pripadnostima i socioekonomskim uvjetima, čini ga velikim javnozdravstvenim problemom. (3)

Postoje brojni patofiziološki mehanizmi koji leže u pozadini nedostatka vitamina D u bolesnika s kroničnim bolestima jetre. Činjenica je da svi pacijenti s bolešću jetre, bez obzira na osnovnu etiologiju, imaju sniženu razinu vitamina D. (4) Tako je nedostatak vitamina D često prisutan kod kronične bolesti jetre uključen je u patogenezu inzulinske rezistencije, ključnog čimbenika u razvoju nealkoholne masne bolesti jetre NAFLD-a (1), kao i u razvoju raka jetre, gdje je pokazan izravan antiproliferativni, antiangiogenetski, proapoptotski i prodiferencijativni učinak na stanice raka jetre. (5)

2. Vitamin D

2.1. Općenito o vitaminu D

Vitamin D organski je spoj s važnom ulogom u metaboličkim putevima, a ubraja se u skupinu vitamina topljivih u mastima (uz vitamine A, E i K). Prirodni oblik vitamina D, kolekalciferol ili vitamin D₃, nastaje djelovanjem ultraljubičastog (UV) zračenja na 7-dehidrokolesterol (7-DHC), metabolit kolesterola koji se nalazi u koži. Aktivni oblik vitamina D je 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) i stvara se reakcijama hidroksilacije u jetri i bubrezima. Postoji i sintetski oblik vitamina D (ergokalciferol ili vitamin D₂), a karakterizira ga manja potentnost od endogenog vitamina D₃. (6)

Vrlo mali broj namirnica prirodno sadrži vitamin D, tako da je dermalna sinteza glavni prirodni izvor vitamina. Vitamin D iz prehrane ili dermalne sinteze je biološki neaktivan i zahtijeva enzimsku pretvorbu u aktivne metabolite, kao što je 1,25(OH)₂D. (7) Glavni izvori vitamina D u hrani su riba i meso, a u nekim zemljama su kruh i mliječni proizvodi obogaćeni vitaminom D. U Velikoj Britaniji se tako njime dodatno obogaćuju margarina, a u Sjevernoj Americi te nekim zemljama Europe i mlijeko. Učinak neadekvatnog unosa vitamina D prehranom te nedovoljnog izlaganja Sunčevoj svjetlosti i UV zračenju rezultira manjkom vitamina D (deficijencija vitamina D). Nedostatak vitamina D uzrokuje rahitis u djece i osteomalaciju u odraslih ljudi, a patogeneza deficijencije vitamina D važna je u mehanizmu nastanka i progresije drugih bolesti. (6)

Posljednjih desetljeća zabilježen je eksponencijalni porast zanimanja za vitaminom D, posebice jer se nedostatak vitamina D povezuje s višestrukim bolestima, a globalno se bilježi da postoji visok nedostatak vitamina D. Potvrđena je i uloga vitamina D kao hormona u brojnim enzimskim, metaboličkim, fiziološkim i patofiziološkim procesima koji se odnose na mnoge organe i sustave u ljudskom tijelu. Tome pridonosi i činjenica da se od ostalih vitamina izdvaja po mogućnosti sinteze u ljudskom organizmu, dok se velika većina unosi isključivo prehranom. (3)

Vitamin D veže se za receptor vitamina D (VDR) u svom aktivnom obliku kao 1,25(OH)₂D. VDR se kao i kod drugih steroidnih hormona nalazi u jezgri ciljnih stanica i studije pokazuju da postoji čak 900 gena koji su pod utjecajem 1,25(OH)₂D i da gotovo sva tkiva posjeduju VDR. Hormonska uloga očituje se ne samo djelovanjem na klasične ciljne organe uključene u homeostazu kalcija (crijevo, bubreg, kost i paratiroidna žlijezda), već i djelovanjem na brojna druga tkiva i ciljne organe (primjerice mišići, gušterača, koža i imunološki sustav). (8)

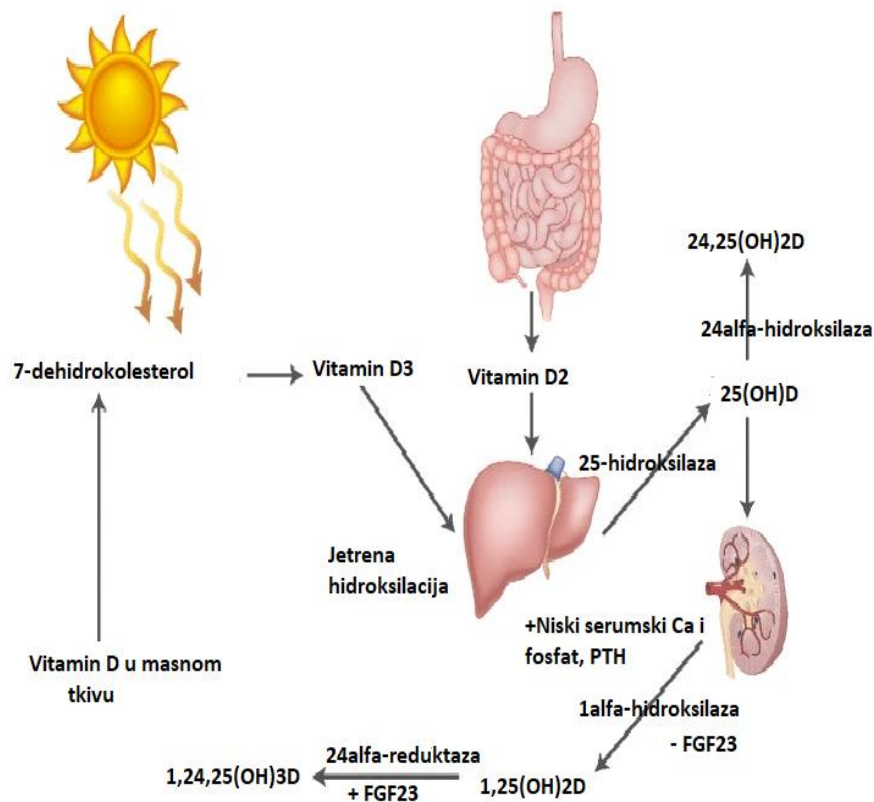
2.2. Sinteza i metabolizam vitamina D

Sinteza vitamina D₃ odvija se u koži gdje se provitamin D₃ (7-DHC), pretvara u previtamin D₃ kao odgovor na izlaganje sunčevoj svjetlosti (UV zračenju). Zatim se vitamin D₃, dobiven izomerizacijom termički nestabilnog previtamina D₃ u epidermalnim bazalnim slojevima ili crijevnom apsorpcijom hrane obogaćene dodatkom D₂ (ergokalciferol), veže na protein koji veže vitamin D (VDBP) u krvotoku te se transportira u jetru. Endogeni i egzogeni oblici vitamina D metaboliziraju se na isti način. Vitamin D₂ i D₃ hidroksiliraju se pomoću jetrene 25-hidroksilaze, a zatim se 25-hidroksikolekalciferol (kalcifediol ili kalcidiol) hidroksilira u bubregu pomoću 1 α -hidroksilaze (*Slika 1*). Tako nastaje aktivni metabolit 1,25(OH)₂D (kalcitriol) koji ima različite učinke na različita ciljna tkiva, ali prvenstveno djeluje u crijevima, kostima i bubrezima. (6,8)

Dva glavna metabolita vitamina D su 25(OH)D, koji ima poluživot od dva do tri tjedna i glavni je cirkulirajući spoj te 1,25(OH)₂D, koji ima poluživot od samo četiri do osam sati i aktivni spoj jer stupa u interakciju s VDR kako bi izvršio svoju fiziološku funkciju i regulirao vlastitu razinu putem mehanizma negativne povratne sprege. Biološku učinkovitost aktivnog metabolita 1,25(OH)₂D objašnjava i činjenica da je afinitet VDR-a za 1,25(OH)₂D čak 1.000 puta veći nego za 25(OH)D. (3,8)

Sinteza 1,25(OH)₂D iz 25(OH)D stimulirana je djelovanjem paratiroidnog hormona (PTH), a suprimira je povećanje serumske koncentracije kalcija, fosfata i sam 1,25(OH)₂D (*Slika 1*). Bubrežne tubularne stanice sadrže osim 1 α -hidroksilaze i 24 α -hidroksilazu, koja hidroksilacijom 25(OH)D proizvodi neaktivni metabolit 24,25(OH)₂D. Zanimljivo je da se 1 α -hidroksilaza također eksprimira i u drugim tkivima osim bubrega, kao što su gastrointestinalni trakt, krvožilno tkivo, dojke, koža, osteoblasti i osteoklasti. Regulacija aktivnosti 1 α -hidroksilaze uglavnom ovisi o koncentraciji PTH, serumskog kalcija, fosfora i faktora rasta fibroblasta 23 (FGF23). FGF23 ograničava aktivnost 1 α -hidroksilaze, čime inhibira bubrežnu proizvodnju 1,25(OH)₂D, dok istovremeno povećava proizvodnju 24 α -hidroksilaze i 24,25(OH)₂D. S druge strane 1,25(OH)₂D stimulira FGF23 koji smanjuje bubrežnu reapsorpciju fosfata suprotstavljajući se povećanju gastrointestinalne apsorpcije izazvane 1,25(OH)₂D, a aktivnost 24 α -hidroksilaze je smanjena povećanjem PTH. (3)

Međutim, čak nekoliko čimbenika može utjecati na učinkovitost ove sinteze. To su primjerice dob, boja kože (količina melanina), godišnje doba, vrijeme, geografska širina, nadmorska visina, doba dana, odjeća, izložena površina tijela, navike na odmoru, korištenje kreme za sunčanje i tip kože (primjerice starenje smanjuje sposobnost sinteze vitamina D u koži). Dugotrajno izlaganje sunčevoj svjetlosti ne će proizvesti toksične količine vitamina D zbog fotokonverzije previtamina D₃ u lumisterol i tahisterol, koji nemaju poznate endokrine funkcije. Povećanje proizvodnje melanina izlaganjem sunčevoj svjetlosti osigurava još jedan mehanizam kojim se može spriječiti prekomjerna proizvodnja vitamina D₃. Međutim, produljena izloženost UV zrakama dovodi do opekлина od sunca i oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNK). (3,6)



Slika 1: Sinteza vitamina D. Prilagođeno prema: Lim, L.Y., Chalasani, N. Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep 14, 67–73 (2012).

2.3. Djelovanja vitamina D

2.3.1. Homeostaza kalcija i fosfata

Aktivni metabolit vitamina D djeluje primarno u crijevima, bubregu i kostima putem VDR-a u jezgrama ciljnih stanica. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pospješuje stvaranje kalbindina, bjelančevine koja veže kalcij i omogućuje apsorpciju kalcija u crijevima. U crijevima se pospješuje i apsorpcija fosfata, a u bubrezima se smanjuje izlučivanje kalcija i fosfata mokraćom. (9)

Za homeostazu kalcija i fosfata važan je i učinak vitamina D u kostima, gdje se u manjim količinama potiče mineralizacija kosti, a u većim količinama $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulira resorpciju kosti putem osteoklasta. Njegov učinak na resorpciju je simultan s PTH, a također je bitan i za indukciju diferencijacije zrelih osteoblasta od prekursora. (3,9) $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se veže na VDR u parotidnim žlijezdama gdje inhibira stvaranje i izlučivanje PTH. Uz njega, sekrecija PTH regulirana je koncentracijama serumskog kalcija i fosfata. (8)

2.3.2. Aktivnost vitamina D u drugim tkivima i u bolestima

Aktivnost vitamina D u tijelu objašnjava se s prisutnošću VDR-a u većini tkiva: koža, skeletni mišići, gušterača, imunološke stanice, mozak, masno tkivo, dojke, krvožilno tkivo, kao i u brojnim stanicama raka i placente. Aktivacijom VDR-a vezanjem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regulira se djelovanje supresorskih T i B limfocita te makrofaga, sinteza citokina i modulira procese stanične apoptoze. Osim važnog učinka na imunološki sustav, bitni su i antimetastatski učinci na različite stanice raka, učinci na funkciju mišića, zdravlje majke/djeteta, mogući zaštitni učinci protiv kardiovaskularnih bolesti, metaboličkih poremećaja i komplikacija u trudnoći. (3)

Deficit vitamina D u organizmu povećava sklonost razvitku infekcija, kako bakterijskih tako i virusnih. Suficijentna koncentracija vitamina D u organizmu važna je i u prevenciji određenih autoimunih bolesti (multipla skleroza, reumatoidni artritis, šećerna bolest tip 1), dok se antitumorski učinak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ objašnjava njegovim djelovanjem preko VDR-a na regulaciju funkcije gena odgovornih za proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu i angiogenezu. (8)

Vitamin D se pokazao ključnim za prevenciju i liječenje osteoporoze, što odgovara njegovoj centralnoj ulozi u homeostazi kalcija i fosfata. Dokazani su i antihipertenzivni učinci vitamina D. Metaanalize su pokazale da se u bolesnika s deficitom vitamina D i povišenim krvnim tlakom, nakon nadomjesne terapije vitaminom D smanjuje sistolički tlak za 2-6 mmHg. U Crohnoj bolesti, ulceroznom kolitisu, neliječenoj celijakiji i drugim malapsorpcijskim sindromima se prema intervencijskim studijama smanjuju vrijednosti markera upalne aktivnosti

primjenom vitamina D. Nealkoholni steatohepatitis (NASH), različite kronične bolesti jetre i hipotireoza također su povezani s deficitom vitamina D. Postoji negativna korelacija između vitamina D i tireotropnog hormona (TSH). (10)

Deficit vitamina D povezan je s povećanim rizikom od razvoja depresije i anksioznosti, a osobe s ovim psihijatrijskim stanjima često imaju niske razine ovog vitamina u serumu. Vitamin D se istražuje zbog svojih potencijalnih antidepresivnih i anksiolitičkih učinaka, osim u smanjenju simptoma depresija navodi se i mogući neizravni učinak u prevenciji samoubojstva i pokušaja samoubojstva. (11,12)

Čest nedostatak vitamina D se može naći i u psorijazi. Pritom se u terapiju bolesti uvode analogi vitamina D, najčešće kalcipotriol. Mehanizam djelovanja sastoji se od stimulacije diferencijacije i inhibicije proliferacije keratinocita, čime se smanjuje deskvamacija i debljina plaka na psorijazom zahvaćenoj koži. (6)

2.4. Optimalan unos, pohrana i suplementacija vitaminom D

Glavni izvor vitamina D u organizmu je endogeni vitamin D₃ koji se stvara u koži. Samo 30% čini egzogeni vitamin D (2 ili 3) koji se unosi hranom, dok se 70% stvara djelovanjem UV zračenja na nepokrivene dijelove kože. (6) Izlaganje UV zračenju, koje iznosi 25% minimalne eritemske doze (MED) na oko četvrtini površine kože (lice, šake i ruke) proizvelo bi ekvivalent od 1000 IJ vitamina D, a petnaest minuta izlaganja suncu u podne na cijelom tijelu tijekom ljeta (približno 1 MED) je ekvivalent 10.000 IJ (250 µg) kolekalciferola. (3)

Mjerenje 25-hidroksivitamina D u serumu služi za biokemijsku procjenu vitaminskog statusa jer odražava zalihe tog vitamina u tijelu. Pohranjuje se u masnom tkivu i jetri, a u slučaju nedostatka vitamina D u prehrani i/ili nemogućnosti sinteze istog, u jetri postoje zalihe vitamina D za 3 do 4 mjeseca. (6,9) Od ukupne koncentracije 25(OH)D u serumu za VDBP vezano je 85–90%, za albumin 10-15%, a manje od 1% slobodno cirkulira. Koncentracija 1,25(OH)₂D u serumu se ne koristi za procjenu vitaminskog statusa jer je većinom niska i usko regulirana pa se pravo stanje teško može protumačiti. (3,13)

Mišljenja o optimalnoj koncentraciji 25(OH)D u serumu jako se razlikuju među institucijama i znanstvenim društvima. Nedostatak vitamina D povijesno se definirao kao razine 25(OH)D u cirkulaciji niže od 20 ng/mL. Prema Institutu za medicinu, preporučene razine od najmanje 20 ng/mL (50 nmol/L) zadovoljavaju potrebe najmanje 97,5% svjetske populacije, dok drugi autori (prema Smjernicama za kliničku praksu endokrinološkog društva) definiraju nedostatak

vitamina D kao koncentracija 25(OH)D od 21-29 ng/mL, a proglasili su optimalnu razinu 25(OH)D većom od 30 ng/mL (75 nmol/L). (2,14)

Prema standardiziranim jedinicama (SI) koncentracija 25(OH)D u serumu se izražava u nmol/L. Osim u nmol/L koncentraciju 25(OH)D možemo izražavati i u ng/mL gdje 2,5 nmol/L približno odgovara 1 ng/ml (1 ng/ml = 2,496 nmol/L).

Prema Smjernicama za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostataka vitamina D u odraslih navode se podaci da je koncentracija 25(OH)D u plazmi manja od 50 nmol/L (20 ng/mL) definirana kao nedostatak (deficit) vitamina D, koncentracija 25(OH)D 50-75 nmol/L (20-30 ng/mL) predstavlja manjak (insuficijenciju) vitamina D, dok koncentracija 25(OH)D veća od 75 nmol/L (30 ng/mL) odražava adekvatnu razinu vitamina D. Uz to navodi se podatak o potencijalno povoljnim učincima koncentracije 25(OH)D 100-125 nmol/L (40-50 ng/mL) kod malignih bolesti. (10) Provedene epidemiološke studije su potvrdile pozitivnu povezanost viših koncentracija vitamina D i većeg unosa vitamina D s nižom incidencijom kolorektalnog karcinoma uz ovisnost o dozi i postignutoj koncentraciji vitamina D. Prema tome je optimalna koncentracija 25(OH)D za prevenciju kolorektalnog karcinoma oko 100 nmol/L. (8)

Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji prema Institutu za medicinu su da se zdravim odraslim osobama starosti 18 – 70 godina daje 600 internacionalnih jedinica (IJ), a onima starijim od 70 godina 800 IJ vitamina D. Za pacijente koji su u riziku od nedostatka vitamina D, preventivna doza iznosi od 1500 do 2000 IJ gdje je gornja granica dopuštenog unosa 4000 IJ. Veće se doze primjenjuju u terapijske svrhe u pacijenta s dokazanim nedostatkom vitamina D, u pretilih, žena u postmenopauzi s osteoporozom te onih koji su na terapiji glukokortikoidima. (10)

Suplementi vitamina D najčešće su korištena strategija za postizanje odgovarajućeg vitaminskog statusa u organizmu. Vitamin D₂ (ergokalciferol) i D₃ (kolekalciferol) još uvijek su najčešći oblici suplementacije vitaminom D. Međutim, od nedavno se govori o mogućoj i prikladnoj uporabi kalcifediola, koji je 25 α -hidroksilirani metabolit vitamina D. Kalcifediol je topljiviji od kolekalciferola u organskim otapalima zbog svoje visoke polarnosti, ima bolju bioraspoloživost i oralno primijenjen kalcifediol pokazuje mnogo kraće vrijeme poluživota od oralnog kolekalciferola. Sukladno se tome oralni kalcifediol pokazao oko tri do pet puta jači od oralnog kolekalciferola i k tome ima veću stopu intestinalne apsorpcije, pa njegova uporaba rezultira bržim povećanjem 25(OH)D. (14)

Kao suplement koristi se i kalcitriol, aktivni oblik vitamina D, koji je koristan kod bolesnika sa smanjenom sintezom kalcitriola i teškim sekundarnim hiperparatireoidizmom, zbog kroničnog zatajenja bubrega ili kod genetske bolesti, rahitisa tipa 1 ovisnog o vitaminu D. (3)

3. Suvišak i intoksikacija vitaminom D

U kontekstu povećane svijesti o suplementaciji vitaminom D, upotreba vitamina D bez recepta u visokim dozama otkrila je mogućnost komplikacija. U slučaju visokih razina 25(OH)D opisanih kao hipervitainoza (suvišak vitamina D) >250 nmol/L (100 ng/mL) i intoksikacija za razine iznad >375 nmol/L (150 ng/mL), pojavljuju se simptomi hiperkalciurije i hiperkalcemije. (15)

Intoksikacija vitaminom D uglavnom se javlja nakon neodgovarajuće primjene preparata vitamina D, a ne zbog prehrane ili izlaganja sunčevoj svjetlosti. Može se pojaviti kod ljudi na dijeti koji konzumiraju velike doze suplemenata ili kod pacijenata koji uzimaju nadomjesnu terapiju vitaminom D zbog malapsorpcije, bubrežne osteodistrofije, osteoporoze ili psorijaze. Trovanje vitaminom D dokumentirano je kod odraslih koji su uzimali više od 60 000 IJ dnevno, a također je opisana hipervitainoza D zbog pogrešaka u proizvodnji, formulaciji ili receptu gdje je mlijeko nenamjerno pretjerano obogaćeno vitaminom D. Bitno je naglasiti da dugotrajno izlaganje kože sunčevoj svjetlosti ne stvara toksične količine vitamina D₃ zbog fotokonverzije previtamina D₃ i vitamina D₃ u neaktivne metabolite. Više studija je pokazalo da produljeno izlaganje kože sunčevoj svjetlosti rezultira maksimalnom razinom 25(OH)D u serumu do 80 ng/mL (200 nmol/L). (7,16)

Hiperkalcemija može uzrokovati gastrointestinalne simptome (anoreksiju, mučninu, povraćanje, zatvor), kao i slabost i umor. U teškim slučajevima može izazvati poliuriju, polidipsiju, zatajenje bubrega, ektopične kalcifikacije, kao i depresiju, zbunjenost, stupor ili komu. Trajna hiperkalcemija može dovesti do bolova u kostima zbog demineralizacije i urolitijaze. Stoga hiperkalciurija, koja se javlja pri puno nižim razinama 25(OH)D, može biti znak toksičnosti vitamina D, osobito kada se propisuje zajedno s dodacima kalcija, kao što se često događa u žena u postmenopauzi. (3)

Postoji određena povratna regulacija jetrene 25-hidroksilaze, a jetra ima sposobnost metabolizirati 25(OH)D u neaktivan metabolit. To se postiže sustavom citokrom P450, a pojačava se alkoholom, barbituratima i fenitoinom. Međutim, to je nedovoljno za sprječavanje intoksikacije vitaminom D nakon uzimanja velikih količina vitamina D. Iako je jetra uobičajeni sustav za skladištenje vitamina D, u slučaju kada se unesu velike količine vitamina D, veliki dio se pohranjuje u masnom tkivu. Kako adipociti postaju zasićeni, vitamin D ostaje u serumu i pretvara se u toksične razine 25(OH)D. (7)

4. Nedostatak vitamina D

U SAD-u, Kanadi i Europi 20-100% starijih muškaraca i žena ima manjak vitamina D. Djeca te mladi i sredovječni odrasli pod jednako su visokim rizikom za nedostatak i insuficijenciju vitamina D. Nedostatak vitamina D čest je u Australiji, na Bliskom istoku, u Indiji, Africi i Južnoj Americi. (2) Nedostatak vitamina D tradicionalno se smatrao neuobičajenim u Africi, ali sustavna analiza afričkih zemalja pokazala je da je ozbiljan nedostatak vitamina D prisutan kod čak 18% svih Afrikanaca, s većom prevalencijom u nekim skupinama zbog posebnih kulturoloških ponašanja. (3)

Istraživanja provedena u Hrvatskoj također su pokazala vrlo loš status vitamina D u žena u postmenopauzi (bilo da su liječene ili nisu liječene zbog osteoporoze), a utvrđeni status vitamina D lošiji je nego u većini europskih zemalja. Tome zasigurno pridonosi i zemljopisni položaj hrvatske točnije od 42. do 46. stupnja sjeverne zemljopisne širine, što onemogućava stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju suncu od listopada do ožujka. Također, hrana se u Hrvatskoj uobičajeno ne obogaćuje vitaminom D i prosječna konzumacija ribe, kao prirodnog izvora vitamina D je malena. (8)

Vjerojatnost nastanka manjka vitamina D u organizmu isključivo je povezana s izloženosti sunčevoj svjetlosti tijekom godine. S većom udaljenosti od ekvatora, smanjuje se intenzitet UV zračenja te se na geografskoj širini iznad 50 vitamin D uopće ne sintetizira zimi. Stoga su bitne zalihe vitamina D koje se stvore tijekom ljetnih sunčanih mjeseci i troše u zimskim mjesecima kada nema dovoljno sunčeve svjetlosti. Prema tome je manjak vitamina D češći u zimu i proljeće, a rjeđi u ljeto i jesen. (6)

Osim nedovoljnog stvaranja vitamina D u koži te nedovoljnog unosa hranom ili suplementima, razlikujemo različite bolesti i stanja kao i lijekove koji mogu dovesti do nedostatka vitamina D. Među njima su česti malasporpcijski poremećaji (celijakija, kronični pankreatitis, upalne bolesti crijeva), pretilost, nefrotski sindrom, teško oštećenje jetre, primarni hipoparatiroidizam, nasljedno oštećenje gena za 1 α -hidroksilazu te mutacije gena za VDR (vitamin D neovisan/otporan rahitis tip II). Lijekovi koji induciraju jetrene enzime mogu ubrzati razgradnju vitamina D, povećavajući rizik od nedostatka vitamina D. To su primjerice: fenobarbital, karbamazepin, rifampin, spironolakton, deksametazon, nifedipin i klotrimazol. (3,8)

Nedostatak vitamina D dovodi do D abnormalnosti u metabolizmu kalcija, fosfora i kostiju. Dolazi do povećanja razine PTH (sekundarni hiperparatiroidizam) koji održava serumski kalcij u normalnom rasponu na račun mobilizacije kalcija iz kostura i povećanja trošenja fosfora u bubrezima. Posljedično uzrokuje generalizirano smanjenje mineralne gustoće kostiju, što

rezultira osteopenijom i osteoporozom. U male djece koja imaju malo minerala u kostima, ovaj defekt rezultira različitim deformacijama kostura (rahitis). U odraslih su epifizne ploče zatvorene, a u kostima postoji dovoljno minerala da se spriječi deformacije kostura, tako da ovaj defekt mineralizacije, često ostaje neotkriven (osteomalacija). Manjak vitamina D kod odraslih u pravilu ne uzrokuje simptome, a dijagnoza se postavlja mjerenjem različitih biokemijskih pretraga (koncentracije 25(OH)D, PTH, kalcija, fosfata i alkalne fosfataze u serumu). Kod djece s rahitisom se patognomonično mogu naći promjene po tipu rahitične krunice (zadebljanje hrskavično-koštanih spojeva rebara), kraniotabes (omekšanje kostiju lubanje) te kasnije zatvaranje prednje fontanele, a često uz hipotoniju i slabost mišića. (2,6)

Za razvoj osteomalacije protektivan faktor je bolja prehrana u razvijenim zemljama, dok su joj podložniji: stariji, slabije pokretne osobe, žene muslimanske vjeroispovijesti koje nose hidžab i pokrivaju velik dio kože te osobe s malapsorpcijom. Osteomalacija i rahitis nastaju zbog teškog deficita vitamina D, gdje se zbog sekundarnog hiperparatiroidizma povećano resorbira kost što u konačnici vodi do progresivne demineralizacije skeleta. Oba stanja se značajno poboljšaju nakon uvođenja terapije vitaminom D. (6)

5. Kronične bolesti jetre i vitamin D

Prevalencija nedostatka vitamina D u pacijenata s bolešću jetre iznosi do 68% uglavnom zbog pretjerane konzumacije alkohola i kroničnog hepatitisa C. (17) Međutim ukoliko se radi o bolesnicima s kroničnim hepatitisom C prevalencija insuficijencije ili deficita vitamina D je viša (92%). (18) Obje studije identificirale su cirozu kao čimbenik rizika za nedostatak vitamina D. Navedeno podržava ranija opažanja koji ukazuju na univerzalnu prisutnost nedostatka vitamina D u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre koji čekaju na transplantaciju jetre. (19) Danas se zna da je u bolesnika s kroničnim bolestima jetre prevalencija deficita vitamina D praktički univerzalna, pri čemu čak 93% bolesnika s kroničnom bolešću jetre ima nedovoljnu razinu vitamina D, a gotovo jedna trećina njih pokazuje ozbiljan deficit. (4)

Niske razine vitamina D zbog ograničenog izlaganja sunčevoj svjetlosti uobičajene su među pacijentima s kroničnim bolestima i vjerojatno su važan uzrok nedostatka vitamina D kod ciroze i završnog stadija bolesti jetre. Drugi uzroci niske razine vitamina D u bolesnika s kroničnom bolešću jetre mogu uključivati smanjenu jetrenu hidroksilaciju, povećan ekstrahepatičan unos vitamina D u masno tkivo, oslabljenu crijevnu apsorpciju i smanjeni unos hranom. (19)

U početku se vjerovalo da su nedostatak i insuficijencija vitamina D prisutni samo u bolesnika s kroničnim kolestatskim poremećajima jetre, no danas je poznato da su vrlo česti u svim oblicima kronične bolesti jetre. Oštećena jetrena hidroksilacija vitamina D u bolesnika s parenhimskom i kolestatskom bolešću jetre opisana je 70-ih godina prošlog stoljeća. (19) Također, jetra je središnji organ u aktivaciji vitamina D. Nadalje, vitamin D-vezujući protein može biti negativno pogođen u kroničnoj jetrenoj bolesti. Nedavna studija je pokazala da u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom, osobito u bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B, postoji pojačana regulacija CYP24A1 uključena u razgradnju vitamina D. (20) Stoga bi nedostatak 25(OH)D mogao biti rezultat neravnoteže između proizvodnje i razgradnje vitamina D.

Poremećena intestinalna apsorpcija česta je u bolesnika s kolestatskim bolestima jetre, kao što je primarna bilijarna ciroza (PBC), zbog nedostatka apsorpcije vitamina D topljivog u mastima i prekinute enterohepatičke cirkulacije. Poremećena intestinalna apsorpcija vitamina D također može biti rezultat propisivanja kolestiramina za liječenje svrbeža i hiperkolesterolemije u ovih bolesnika. (19,21)

Najznačajniji učinci vitamina D u kroničnim bolestima jetre sažeti su u *Tablica 1* te će detaljnije biti prikazani u nastavku teksta.

ULOGA VITAMINA D U KRONIČNIM BOLESTIMA JETRE

Patogenetski mehanizmi nedostatka vitamina D u kroničnim bolestima jetre:

- **Visoka ekstremitetna VDR-a** u: zvjezdastim jetrenim stanicama i drugim **neparenhimskim stanicama** (Kupfferove stanice, kolangiociti) te u stimuliranim hepatocitima (primjerice u NAFLD-u)
- **Fibroza i upala** kao osnova kroničnih jetrenih bolesti

Kronične bolesti jetre i stanja koja se povezuju s nedostatkom vitamina D:

- Nealkoholna masna bolest jetre (**NAFLD**)
- **Kronični hepatitis B i C**
- Hepatocelularni karcinom (**HCC**)
- Autoimune bolesti jetre (**PBC, PSC i AIH**)
- Alkoholna bolest jetre (**ALD**)
- **Pacijenti s transplantiranom jetrom**

Slika 2: Uloga vitamina D u kroničnim bolestima jetre.

Tablica 1: Najznačajniji učinci vitamina D u kroničnim bolestima jetre.

Bolest	Učinak nedostatka vitamina D
NAFLD	<ul style="list-style-type: none"> - nedostatak vitamina D čest je kod odraslih s NAFLD-om (22–24) - niska razina 25(OH)D povezana s težinom fibroze u bolesnika s NAFLD-om (22–24) - postoji negativna korelacija između razine vitamina D i pretilosti, intolerancije na glukozu, IR-e, metaboličkog sindroma, BMI-a te vrijednosti AST-a i ALT-a (4,25–28)
Kronični hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> - nedostatak vitamina D čest je kod pacijenata zaraženih HBV-om (29) - niska razina 25(OH)D korelira s većom replikacijom HBV-a (29) - pacijenti zaraženi genotipom B imaju veću prevalenciju nedostatka vitamina D nego oni zaraženi genotipom C (30)
Kronični hepatitis C	<ul style="list-style-type: none"> - većina pacijenata zaraženih s HCV-om ima niske razine vitamina D (31) - nedostatak vitamina D smatra se potencijalnim prediktorom nepovoljnog odgovora na liječenje HCV-a temeljenog na IFNα (32)
HCC	<ul style="list-style-type: none"> - postoji obrnuti odnos između vrijednosti vitamina D u serumu i rizika od razvoja HCC-a (33,34) - nedostatak 1,25(OH)$_2$D povezan je s uznapredovalim stadijima HCC-a i posljedično, lošijom prognozom (20)
PBC	<ul style="list-style-type: none"> - postoji korelacija između VDR polimorfizama i osjetljivosti na PBC u različitim etničkim skupinama (20,35,36) - početne razine vitamina D predviđaju kasniji odgovor na terapiju ursodeoksiholnom kiselinom (20) - ishodi poput smrtnosti i transplantacije jetre, bili češći u bolesnika s niskom razinom 25(OH)D (20)
PSC	<ul style="list-style-type: none"> - ozbiljan nedostatak vitamina D u trenutku pojave PSC-a i trajni nedostatak u longitudinalnim procjenama značajno se povezuje sa smrtnošću povezanom s jetrom ili potrebom za transplantacijom jetre (37)
AIH	<ul style="list-style-type: none"> - bolesnici s niskim razinama 25(OH)D imaju teški oblik autoimunog hepatitisa i uznapredovali fibrozu jetre ili češće ne reagiraju na terapiju glukokortikoidima (38)
ALD	<ul style="list-style-type: none"> - niže razine vitamina D u serumu kod bolesnika s ALD-om (1,39) - postoji značajnu povezanost između ozbiljnog nedostatka 25(OH)D (<10 ng/mL) i viših razina AST-a i HVPG-a (40) - pacijenti s teškim nedostatkom vitamina D pokazali su povećanu smrtnost unutar jedne godine (40)

Pacijenti s transplantiranom jetrom	- nedostatak vitamina D je učestao nalaz prije transplantacije jetre, ali čak i nakon transplantacije, što sugerira da niske razine vitamina D uočene prije transplantacije možda nisu povezane s osnovnom bolešću jetre (19)
-------------------------------------	---

5.1. Patogenetski mehanizmi nedostatka vitamina D u kroničnim bolestima jetre

Razine receptora za vitamin D (VDR) niske su u normalnoj jetri. Hepatociti, obično izražavaju vrlo nisku razinu receptora za vitamin D ili ih uopće nemaju. Prema tome u nestimuliranim hepatocitima prisutna je niska ekspresija, a unutar bilijarnih epitelnih, Kupfferovih i drugih tipova neparenhimskih stanica visoka ekspresija VDR (*Slika 2*). Međutim, bitno je istaknuti da je VDR visoko izražen u neparenhimskim jetrenim stanicama kao što su jetrene zvjezdaste stanice i sinusoidne endotelne stanice, koje imaju važnu ulogu u razvoju tumora jetre. Ključnim se pokazao VDR/Smad genomski krug u zvjezdastim stanicama koji se snažno suprotstavlja TGF- β signalizaciji, najsnažnijem profibrogenom patogenetskom mehanizmu u jetri. (5,41) Definirana je uloga VDR-a kao endokrine kontrolne točke za modulaciju odgovora na zacjeljivanje rana u jetri i VDR liganda kao potencijalne terapije za fibrozu jetre. (4)

Fibroza jetre je odgovor zacjeljivanja rana na kroničnu ozljedu jetre i karakterizirana je nakupljanjem izvanstaničnog matriksa u velikim količinama u jetri i predstavlja zajedničku patološku osnovu svih kroničnih bolesti jetre (*Slika 2*). Aktivacija zvjezdastih stanica jetre ključni je čimbenik okidača fibroze jetre, stoga se vjeruje da sprječavanje proliferacije i aktivacije jetrenih zvjezdastih stanica može usporiti napredak jetrene fibrogeneze. Transformirajući faktor rasta (TGF)- β smatra se najjačim staničnim citokinom koji dovodi do fibroze jetre. TGF- β može potaknuti aktivaciju zvjezdastih stanica jetre i stimulirati proizvodnju izvanstaničnog matriksa, kao i inhibirati razgradnju proteina izvanstaničnog matriksa. Put TGF- β /Smad igra ključnu ulogu u regulaciji kronične ozljede jetre i sudjeluje u progresiji bolesti od početne fibroze jetre do raka jetre. Histidinom bogat protein koji veže kalcij (HRC) je protein sarkoplazmatskog retikuluma, koji je u rezultatima jednog istraživanja pokazao da potiče napredak jetrene fibroze i da je njegova uloga značajna zbog prekomjerne ekspresije u cirozi i hepatocelularnom karcinomu u regulaciji i aktivaciji jetrenih zvjezdastih stanica. Osim toga, razina HRC-a pozitivno je povezana s veličinom tumora hepatocelularnog karcinoma. Dokazano je u konačnici da HRC doprinosi aktivaciji i proliferaciji jetrenih zvjezdastih stanica kroz aktivaciju puta TGF- β /Smad i vitamin D može dalje inhibirati TGF- β /Smad inhibicijom HRC-a kako bi se spriječila aktivacija jetrenih zvjezdastih stanica u jetrenoj fibrozi. Stoga bi VD mogao biti obećavajući terapijski pristup za ranu fazu fibroze jetre i u prevenciji napredovanja fibroze dalje u cirozu jetre, čak i zatajenje jetre i HCC. Uobičajene bolesti koje

uzrokuju fibrozu jetre uključuju virusni hepatitis (uglavnom hepatitis B i C), alkoholnu bolest jetre, bolest masne jetre (NAFLD), autoimunu bolest jetre, kolestazu, parazitsku infekciju i brojne druge. Fibroza je histološki reverzibilna, a ako se aktivno liječenje provodi tijekom tog razdoblja, fibroza jetre se može poništiti. (42,43)

Osim antifibrogenog učinka, za patogenezu kroničnih jetrenih bolesti važan je i učinak vitamina D na imunološki sustav. Vezanjem aktivnog metabolita vitamina D na VDR potiče se odgovarajući urođeni imunološki odgovor izlučivanjem antibakterijskih proteina (katelicidin i beta-defensin), pogoduje kemotaksiji i fagocitozi makrofaga te inhibiraju sintezu žučnih kiselina štiteći tako hepatocite od njih. U tom smislu, primjenom 1,25(OH)₂D smanjuje se ekspresija nekoliko TLR-ova koji su povezani s upalom i fibrozom jetre te se smanjuje proizvodnja proupalnih citokina. Što se tiče stečenog imuniteta, čini se da vitamin D kontrolira pretjerani imunološki odgovor smanjujući ekspresiju molekula HLA kompleksa klase II i molekula kostimulatora te modulirajući odgovor T stanica. Pokazalo se da aktivacija naivnih T stanica ovisi o vitaminu D te inhibira razvoj Th1 i Th9 te povećava broj Th2 stanica. Ova sposobnost moduliranja adaptivnog imunološkog sustava može objasniti povezanost između nedostatka vitamina D i rizika od autoimunih bolesti i oštećenja jetre. (4,44)

Osim spomenutih jetrenih zvjezdastih stanica i inhibicijskog učinka VDR agonista smanjenjem TGF-β/Smad signalizacije, druge stanice u jetri također su od patogenetskog značaja u razvitku kroničnih jetrenih bolesti zbog nedostatka vitamina D. U Kupfferovim stanicama u jetri pronađena je najobilnija ekspresija VDR-a. Aktivacijom VDR-a u Kupfferovim stanicama smanjuje stupanj aktivacije izazvane lipopolisaharidima smanjenjem izlučivanja interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1) i tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF-α). Kako je proupalni milje u jetri povezan s kancerogeneom, ovi mehanizmi mogu djelomično objasniti antikancerogena svojstva vitamina D. Isto tako zdravi hepatociti ne izražavaju značajnu količinu VDR, ekspresija se može promijeniti kod određenih bolesti gdje postaju stimulirani hepatociti. Hepatocitna ekspresija VDR-a bila je inducirana kod NAFLD-a i smanjena kod nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) ili kroničnog hepatitisa C. Navodi se da bi aktivacija VDR-a u hepatocitima mogla potaknuti nakupljanje lipida i pridonijeti razvoju steatoze. Ekspresija VDR-a u kolangiocitima je visoka i njihova aktivacija regulira ekspresiju antimikrobnog peptida katelicidina u stanicama bilijarnog epitela, a ursodeoksikolna kiselina i vitamin D induciraju ekspresiju katelicidina kroz VDR-ovisan mehanizam. Dokazano je i da odsutnost VDR-a pogoršava kolestatsku ozljedu jetre kod miševa prekidom spajanja bilijarnih epitelnih stanica. (5,35)

5.2. Uloga vitamina D u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je danas najčešća kronična bolest jetre u kliničkoj praksi i predstavlja veliki zdravstveni problem u cijelom svijetu. Češća je u zapadnim zemljama, a procjenjuje se da pogađa približno 30% odraslih osoba u općoj populaciji. NAFLD je jetrena manifestacija metaboličkog sindroma i nije jedinstvena bolest već uključuje niz progresivnih stanja, kao što su jednostavna steatoza, steatohepatitis (NASH), fibroza (s različitim stupnjevima težine) i ciroza. (45,46)

Nekoliko studija je pokazalo negativnu korelaciju između razine vitamina D i pretilosti, intolerancije na glukozu, inzulinske rezistencije (IR), metaboličkog sindroma i indeksa tjelesne mase (BMI). (4,25–28) U prilog ovoj hipotezi, neke studije pokazuju da primjena vitamina D poboljšava izlučivanje inzulina i da njegova primjena smanjuje IR u pacijenata sa završnom fazom bubrežne bolesti. (47) Nadalje, nedostatak vitamina D povezan je sa sustavnim povećanjem markera upale, a sustavna upala može igrati središnju ulogu u patogenezi i napredovanju NAFLD-a. (48–51) Povećanje visceralne adipoznosti potiče oslobađanje masnih kiselina i proupalnih citokina i aktivira puteve upale u jetri, potičući izlučivanje proupalnih citokina što dovodi do oštećenja jetre. (4)

Vitamin D regulira upalu masnog tkiva, fibrozu jetre, aberantno nakupljanje masti u jetri i otpornost na inzulin. (13) Mnoge studije i metaanalize (22–24) pokazuju da je nedostatak vitamina D čest kod odraslih s NAFLD-om i niska razina 25(OH)D bila je povezana s težinom fibroze u bolesnika s NAFLD-om. Razina 25(OH)D također je u obrnutoj korelaciji s aspartat transaminazom (AST) i alanin transaminazom (ALT). (13) Vitamin D u plazmi bio je značajno niži u bolesnika s nealkoholnim steatohepatitisom u usporedbi sa samom steatozom. U štakorskom modelu NAFLD-a, primjena vitamina D smanjila je jetrene enzime, ublažila upalu i fibrozu jetre te poboljšala profile lipida. U usporedbi s konvencionalnom terapijom vitaminom D, nanoemulzija vitamina D bila je bolja u prevenciji oštećenja jetre izazvanih prehranom s visokim udjelom masti. (52) Drugi autori izvijestili su da nema značajne povezanosti između niske razine 25(OH)D i rizika za NALFD u odraslih, dok su u djece i adolescenata podaci rijetki. (13)

Osim njegovih potencijalnih učinaka na imunološke i upalne procese, potrebne su studije kako bi se ispitalo smanjuje li vitamin D oksidativni stres kod NAFLD-a. (53) Do danas je nekoliko studija na životinjama pokazalo da bi vitamin D mogao imati neke koristi, kao što je jedna studija koja je otkrila da vitamin D smanjuje TNF- α i markere oksidativnog stresa u masnom tkivu štakora na prehrani s visokim udjelom masti. (54) Trenutačno nema uvjerljivih podataka koji bi poduprli upotrebu vitamina D za poboljšanje ishoda NAFLD-a. Provedena interventna

klinička ispitivanja nisu otkrila nikakav koristan učinak suplementacije vitaminom D kod pacijenata s NAFLD-om. Unatoč tome, osobe s nedostatkom treba liječiti, s obzirom na dobro utvrđene dobrobiti za mišićno-koštani sustav. (53)

5.3. Uloga vitamina D u virusnim hepatitisima

5.3.1. Kronični hepatitis B

Unatoč padu incidencije infekcija virusom hepatitisa B (HBV) zbog uspješnih kampanja cijepljenja tijekom posljednjih desetljeća, kronična HBV infekcija predstavlja javnozdravstveni teret i značajan uzrok ciroze u odraslih. (13) Nedostatak vitamina D čest je kod pacijenata zaraženih HBV-om, a niska razina 25(OH)D korelira s većom replikacijom HBV-a. (29) Kalcitriol (1,25(OH)₂D) izravno inhibira aktivnost HBV-a ciljajući glavni promotor HBV-a, ometajući proizvodnju virusnog proteina i brzinu replikacije HBV-a. (29,55,56) Pacijenti s dovoljnom razinom vitamina D također pokazuju bolji virološki odgovor na anti-HBV terapiju zbog potencijalne imunomodulacijske sposobnosti 25(OH)D da inaktivira imunološke gene domaćina svojim intracelularnim VDR putevima. (20) Nasuprot tome, neke studije nisu identificirale vezu između vitamina D i HBV DNK, dok je u drugima identificiran značajan odnos između početnih razina vitamina D i HBV DNK, ali to više nije bilo značajno nakon korekcije za dob, spol, HBeAg i HBV genotip. (21)

Čini se da na progresiju bolesti jetre u bolesnika s kroničnim hepatitisom B također presudno utječu različiti virusni čimbenici, posebice infektivni genotipovi HBV-a. Genotipovi C i B glavni su uzroci kroničnog hepatitisa B i posljedične ciroze i HCC-a u istočnoj Aziji. Nedavne studije pokazuju da su pacijenti zaraženi genotipom B imali veću prevalenciju nedostatka vitamina D nego oni zaraženi genotipom C. (30)

Što se tiče uloge genetike vitamina D u ishodu HBV infekcije, studije pokazuju povoljne ishode liječenja interferonom (IFN) u bolesnika s različitim genotipom CYP27B1 i VDR polimorfizmom. (13)

5.3.2. Kronični hepatitis C

Hepatitis C je upalna bolest jetre koju karakterizira infekcija hepatocita hepatotropnim, jednolančanim RNA virusom poznatim kao HCV. Procjenjuje se da je oko 170 milijuna ljudi diljem svijeta zaraženo HCV-om. (32) Kronična infekcija virusom hepatitisa C (HCV)

predstavlja javnozdravstveni problem zbog velikog broja zaraženih i povećanog rizika od ciroze jetre i HCC-a. (13)

Pretpostavlja se da HCV smanjuje proizvodnju 7-dehidrokolesterola, prekursora endogenog vitamina D. Nalazi jedne studije potvrdili su da je većina pacijenata imala niske razine vitamina D, što ukazuje na to da HCV snižava razine u serumu i mijenja metabolizam lipida. (31) U manjem broju studija nađeno je da nema povezanosti između razine vitamina D u serumu i upalne aktivnosti ili stupnja fibroze jetre u bolesnika s kroničnom HCV infekcijom. (57)

Niska razina 25(OH)D bila je povezana s ozbiljnošću fibroze u bolesnika s HCV-om i s neadekvatnim odgovorom na terapiju temeljenu na IFN-u, a teški nedostatak vitamina D povezan je s ekstrahepatičnim manifestacijama HCV-a, uključujući miješanu krioglobulinemiju i vaskulitis. (13,52)

Prije pojave antivirusnih lijekova s izravnim djelovanjem (DAA – *direct-acting antiviral medications*), koji su osigurali >90% stopu izlječenja kod HCV-pozitivnih pacijenata, terapija HCV-a temeljila se na IFN-u: razne metaanalize pokazale su bolji virološki odgovor u HCV-pozitivnih pacijenata s visokim razinama vitamina D u serumu, ali su pronađeni kontradiktorni rezultati u ulozi vitamina D suplementacija na virološki odgovor i stupanj fibroze jetre. (20) Kombinirana terapija pegiliranim (PEG)-IFN α /ribavirinom bila je standard skrbi za HCV pacijente. Nekoliko je istraživača izvijestilo o pozitivnoj korelaciji između VD statusa i stopa održivog virološkog odgovora (SVR) na ovu standardnu terapiju PEG-IFN α /ribavirinom za HCV pacijente te se stoga nedostatak vitamina D smatra potencijalnim prediktorom nepovoljnog odgovora na liječenje HCV-a temeljenog na IFN α . (32) U mnogim zemljama ovo je još uvijek odobreno za liječenje djece mlađe od 12 godina. (13) S druge strane, studije nisu pokazale značajne promjene u serumskim markerima jetrene fibrogeneze nakon obnove vitamina D u pacijenata koji su bili podvrgnuti terapiji DAA. (20)

5.4. Uloga vitamina D u hepatocelularnom karcinomu

Hepatocelularni karcinom (HCC), koji potječe iz epitela hepatocita i čini 80% primarnih karcinoma jetre, nalazi se na četvrtom mjestu u uzroku smrti povezanih s tumorom na globalnoj razini. Oko 80% HCC-a nalazi se u bolesnika s cirozom jetre, a etiološki se najčešće povezuje s virusnim hepatitisom B i C. (58) Učestalost HCC-a kod pacijenata s hepatitisom B je 200 puta veća nego kod neinficiranih ljudi, a pacijenti s hepatitisom C imaju peterostruko veću šansu za razvoj HCC-a nego pacijenti s hepatitisom B. (59) Drugi slučajevi ciroze jetre koja su također povezani s HCC-om, ali su u kliničkoj praksi manje česti uzrok su nealkoholni

steatohepatitis, hemokromatoza, alkoholna bolest jetre, nedostatak alfa-1 antitripsina i autoimuni hepatitis. (58)

Nedostatak vitamina D javlja se u 90% bolesnika s HCC-om i predstavlja epifenomen u kontekstu kronične bolesti jetre u uznapredovalom stadiju (ACLD – *advanced chronic liver disease*). Posljednjih godina dokazana su antikancerogena svojstva vitamina D, također u kontekstu HCC-a. (20) U metaanalizama nađen je obrnuti odnos između vrijednosti vitamina D u serumu i rizika od razvoja HCC. (33,34) Nasuprot tome, jedna studija je izvjestila kako su više vrijednosti 25(OH)D povezane s povećanim rizikom od HCC-a, iako smatra se da genetske varijacije povezane s metabolizmom vitamina D mogu utjecati na odgovor tumora i preživljavanje. (20)

Osim već spomenutih mehanizama jetrene fibroze, postoje brojni drugi mehanizmi u patogenezi nedostatka vitamina D u razvoju HCC-a. Studije pokazuju da bi kolekalciferol mogao biti uključen u kontrolu oksidativnog stresa i prema tome u zaštiti od karcinogeneze. (60) Nadalje, čini se da 25(OH)D mogao smanjiti ekspresiju TGF β aktiviranjem kaspaze 3 i vraćanjem njezine ekspresije, prvobitno izgubljene u tumorima jetre. 1,25(OH) $_2$ D također inhibira stvaranje novih krvnih žila, sprječavajući neoangiogenezu koja je u osnovi hepatokarcinogeneze posredovane faktorom rasta vaskularnog endotela (VEGF). (20) U konačnici, neke *in vivo* studije pokazale su da vitamin D može regulirati napredovanje HCC-a putem aktivacije apoptoze, smanjujući oksidativni stres i upalu. (61)

Nadalje, čini se da je nedostatak 1,25(OH) $_2$ D povezan s uznapredovalim stadijima HCC-a i posljedično, lošijom prognozom. (20) Također jedna studija tvrdi da teški nedostatak vitamina D korelira s najvećim rizikom smrtnosti u pacijenata s HCC-om. (52)

Međutim, iako su osnovne studije provedene na staničnim linijama ili životinjama pružile uvjerljive dokaze da vitamin D igra važnu ulogu u razvoju raka jetre, rezultati iz kliničkih opservacijskih studija su obećavajući, premda još uvijek neuvjerljivi. (5) Studije o učinku suplementacije vitaminom D su bile usmjerene na kratkoročne ishode kroničnih bolesti jetre te stoga ne postoje pouzdani podaci o učinku suplementacije vitaminom D na pojavu ili preživljenje raka jetre. (5) Iako poznato je da potencijalna terapijska uloga suplementacije vitaminom D ograničena rizikom opasne hiperkalcijemije, stoga su se posljednjih godina analozi vitamina D proučavali kako bi se smanjio ovaj rizik. (20) Potrebno je još kliničkih studija kako bi se razjasnila uloga vitamina D u bolesnika s rakom jetre. (5)

5.5. Uloga vitamina D u autoimunim bolestima jetre

Poznata je uloga vitamina D u imunološkom sustavu te njegovom učinku na imunološke stanice putem VDR-a. VDR također igra ulogu u diferencijaciji i proliferaciji imunoloških stanica, a neki VDR polimorfizmi povezani su s primarnim bilijarnim kolangitisom i autoimunim hepatitisom. (20) Budući da se čini da je učestalost autoimunih bolesti veća u sjevernim zemljama, gdje je izloženost sunčevoj svjetlosti manja, čini se da postoji veza između niske razine vitamina D i autoimunih bolesti. Tako je primarni bilijarni kolangitis (PBC) rašireniji u Skandinaviji, Sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi, što sugerira da je smanjenje sunčeve svjetlosti s povećanjem geografske širine povezano sa nižim razinama vitamina D, potencijalnog faktora rizika za razvoj PBC-a s epidemiološkog stajališta. (19)

Niske razine vitamina D povezane su s brojnim autoimunim bolestima, kao što su dijabetes melitus tipa 1, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis i multipla skleroza. Nasuprot tome, malo se zna o povezanosti između vitamina D i autoimunih bolesti jetre: primarni bilijarni kolangitis (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) i autoimuni hepatitis (AIH). (20)

Dobro je poznato da pacijenti s kolestatskom bolešću jetre imaju slabu apsorpciju i masti i vitamina topivih u mastima uključujući vitamin D. Niske razine vitamina D mogu dovesti do sekundarnog hiperparatiroidizma kod ovih pacijenata što rezultira jetrenom osteodistrofijom. (19) U Smjernicama za liječenje osteoporoze povezane s kroničnim jetrenim bolestima analizirane su studije koje su istraživale mnoge različite doze i oblike suplementacije vitamina D kod pacijenata s PBC-om, ali ne postoje rezultati u kojima se poboljšala mineralna gustoća kostiju. (62) Unatoč izostanku konkretnih dokaza o pozitivnom učinku suplementacije preporučuje se mjerenje razine vitamina D zajedno s drugim vitaminima topivim u mastima i osiguravanje nadoknade vitamina D pacijentima s kroničnom kolestazom. (19,63)

Nedostatak vitamina D znatno je češći u bolesnika s PBC-om nego u zdravih kontrolnih osoba. Ove rezultate potvrdilo je nekoliko studija, a kako je PBC autoimuna bolest posredovana Th1, čini se da agonisti VDR inhibiraju proupalne, patogene T stanice kao što su Th1 i Th17 stanice i pogoduju razvoju Th2 i T regulatornih stanica. (20,64) Više studija pokazalo je korelaciju između VDR polimorfizama i osjetljivosti na PBC u različitim etničkim skupinama. (20,35,36) Neke studije (36) istaknule su značajnu povezanost u učestalosti VDR polimorfizma (BsmI) između pacijenata s PBC-om i kontrolne skupine, a druge studije (35) otkrile su povezanost zaštitnog VDR polimorfizma (BsmI). Nedavnom metaanalizom zaključeno je da povezanost između polimorfizama osjetljivih na PBC i VDR ostaje kontroverzna. (20) Posljednjih godina, studije su utvrdile da su niske razine vitamina D značajno povezane s glavnim pokazateljima disfunkcije jetre u pacijenata s PBC-om. (41) Istaknuto je i da početne razine vitamina D

predviđaju kasniji odgovor na terapiju ursodeoksikolnom kiselinom te da su ishodi povezani s jetrom, poput smrtnosti i transplantacije jetre, bili češći u bolesnika s niskom razinom vitamina D. (20)

Relativno je manje podataka i radova objavljeno u domenama primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i autoimunog hepatitisa. Malo se zna o korelaciji između razine vitamina D u serumu i PSC. (41) Ipak provedena su istraživanja na životinjama gdje je nađeno da nedostatak receptora za vitamin D (VDR-a) može potaknuti trajni upalni odgovor u primarnom bilijarnom kolangitisu. (65) Nadalje, put vitamina D/VDR utjecao je na opseg ozljeda i fibroze u mišjem modelu sklerozirajućeg kolangitisa (Abcb4 knockout miševi). Miševi na dijeti s malo vitamina D pokazali su višu razinu fibroze. Nasuprot tome, VDR nokaut miševi imali su povećanu razinu kolestatske ozljede jetre i značajno smanjenje životnog vijeka. (5) Ozbiljan nedostatak vitamina D u trenutku pojave PSC-a i trajni nedostatak u longitudinalnim procjenama bili su značajno povezani sa smrtnošću povezanom s jetrom ili potrebom za transplantacijom jetre. Stoga bi se bolesnici s PSC-om trebali podvrgnuti rutinskoj procjeni razine vitamina D, što bi mogao biti prognostički biomarker. (37)

Mnoga su istraživanja pokazala važnost vitamina D u autoimunom hepatitisu, budući da ti pacijenti imaju visoku prevalenciju nedostatka vitamina D. (66) Dobro je poznato da bolesnici s niskim razinama 25(OH)D imaju teški oblik hepatitisa i uznapredovalu fibrozu jetre ili češće ne reagiraju na terapiju glukokortikoidima. (38) Što se tiče negenomske uloge vitamina D u AIH, on sudjeluje u regulaciji signalnih putova fosfataze 1 mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK), čime se regulira proizvodnja citokina. Vitamin D pruža zaštitu od oksidativnih oštećenja uzrokovanih proizvodnjom nitrita, smanjuje stupanj peroksidacije lipida i stimulira jetreni antioksidativni sustav. (13) Također, opisana je i povezanost između VDR Fok polimorfizama i autoimunog hepatitisa. (35,41)

Analozi vitamina D koji su neovisni o jetrenoj hidroksilaciji predstavljaju priliku za istraživanje te nadopunjuju trenutno liječenje autoimunog hepatitisa. Stoga se razvijaju analozi vitamina D koji će imati snažni agnostički učinak i niske hiperkalcemične posljedice u usporedbi s 1,25-dihidroksivitaminom D. Vjeruje se da će ti lijekovi također pojačati imunosupresivne učinke standardne glukokortikoidne terapije u AIH-u. (67)

Zaključno, trenutačni dokazi upućuju na usku korelaciju između autoimunih kolestatskih bolesti jetre i niskih razina vitamina D. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila ili uzročna uloga manjka vitamina D u autoimunim bolestima jetre, čime bi se identificirao potencijalni novi terapijski cilj ili njegovu primjenjivost kao inovativnog markera teške i uznapredovale autoimune bolesti jetre. (20)

5.6. Uloga vitamina D u pacijenata s alkoholnom bolesti jetre

Konzumacija alkohola značajan je čimbenik rizika za mnoge bolesti (primjerice osteoporozu), a pretjerana konzumacija alkohola je štetna prvenstveno za jetru te u konačnici vodi u alkoholnu bolest jetre (ALD). (20,68) ALD čini spektar bolesti zahvaćene jetre koji varira od ranog ili asimptomatskog ALD-a do alkoholnog steatohepatitisa i ciroze jetre. (20)

Nekoliko je studija pokazalo niže razine vitamina D u serumu kod bolesnika s ALD-om i drugim kroničnim bolestima jetre. (1,39) Jedna prospektivna studija (40) koja je uključila 324 bolesnika s ALD-om pokazala je značajnu povezanost između ozbiljnog nedostatka 25(OH)D (<10 ng/mL) i viših razina aspartat aminotransferaze (AST) i povećanog hepatičnog venskog tlaka (HVPG). Nadalje, u ovoj kohorti, pacijenti s teškim nedostatkom vitamina D pokazali su povećanu smrtnost unutar jedne godine. Unatoč tome, potrebne su daljnje studije na većim kohortama kako bi se definirala patogenetska i prognostička uloga vitamina D u ALD-u i njegova uloga suplementacije u smrtnosti od svih uzroka, smrtnosti povezanoj s jetrom i ukupnom preživljenju. (20)

5.7. Uloga vitamina D u pacijenata s transplantiranom jetrom

Vrlo malo je dostupnih istraživanja o ulozi vitamina D u pacijenata s transplantiranom jetrom. Dobro je poznato da je nedostatak vitamina D učestao nalaz prije transplantacije jetre, međutim razine vitamina D ostaju niske čak i nakon transplantacije, što sugerira da niske razine vitamina D uočene prije transplantacije možda nisu povezane s osnovnom bolešću jetre. (19) U štakorskom modelu transplantacije jetre, jedna je studija (69) ispitala učinak dodatka vitamina D na odbacivanje kod životinja koje su primale imunosupresivnu terapiju na bazi ciklosporina te oni štakori koji su primali dodatak vitamina D imali znatno manju učestalost histološki dokazanog odbacivanja u usporedbi sa štakorima koji nisu primali vitamin D. (70) Ipak određene studije su pokazale da većina je pacijenata imala nisku razinu 25(OH)D prije transplantacije, dok je nakon transplantacije nedostatak vitamina D bio rijedak, a navodi se i da niska razina 25(OH)D prije transplantacije jetre može biti povezana s epizodama odbacivanja. (13) U svakom slučaju potrebna su daljnja istraživanja kako bi se jasnije definirala uloga suplementacije vitamina u populaciji transplantiranih pacijenata. Međutim, s izrazito povećanim rizikom od prijeloma nakon transplantacije, sigurno je liječiti sve ljude koji imaju manjak vitamina D u ovoj populaciji i terapijski cilj treba biti postizanje suficijentne razine 25(OH)D u serumu. (41)

6. Zaključak

Istražujući dostupnu literaturu o ulozi vitamina D u patogenezi i terapiji kroničnih bolesti jetre mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- 1) Vitamin D je ključni nutrijent i njegova uloga je puno veća od već dobro poznate uloge u homeostazi kalcija i fosfata. On regulira proliferaciju i diferencijaciju stanica te ima imunomodulatorna, protuupalna i antifibrotička svojstva, a VDR se nalaze u mnogim tkivima i organima što govori o njegovom pleiotropnom učinku. Za kronične bolesti jetre važni su njegovi antifibrotički i imunomodulatorni učinci.
- 2) Nedostatak vitamina D je široko rasprostranjen u svijetu. Za patogenezu kroničnih bolesti jetre bitan je nedostatak vitamina D i postoje mnogi dokazi u literaturi o učinku nedostatka vitamina D u pojedinim jetrenim bolestima poput NAFLD-a, kroničnih hepatitisa B i C, HCC-a, PBC-a, PSC-a, AIH-a, alkoholne bolesti jetre te nakon transplantacije jetre.
- 3) U ovom su radu prikazane negativne korelacije serumskih koncentracija 25(OH)D i određenih kliničkih nalaza u pacijenata s NAFLD-om, a u patogenezi se značajnom pokazala i sistemska upala. Iako dosadašnja ispitivanja nisu otkrila nikakav koristan učinak suplementacije vitaminom D kod pacijenata s NAFLD-om, ona se svejedno preporuča zbog korisnih mišićno-koštanih učinaka.
- 4) Kronični hepatitisi B i C povezani su s niskim razinama 25(OH)D, međutim dokazi o pozitivnom učinku suplementacije vitaminom D u kroničnim hepatitisima B su još uvijek neuvjerljivi. Potvrđena je negativna prediktivna vrijednost serumskih vrijednosti vitamina D i odgovora na terapiju PEG-IFN α /ribavirin u kroničnom hepatitisu, no za nove DAA još nema konkretnih podataka.
- 5) Antifibrotički učinak vitamina D posebice se istraživao u pacijenata s HCC-om jer je preduvjet za razvoj tumora upravo fibroza jetre. Potvrđena je negativna korelacija vrijednosti vitamina D u serumu i rizika od razvoja HCC-a, a nedostatak vitamina D korelira s uznapređovalom bolešću i lošijom prognozom, štoviše teški nedostatak vitamina D povezuje se s najvećim rizikom od smrtnosti. Što se tiče suplementacije vitaminom D, dosadašnje studije su bile usmjerene na kratkoročne ishode kroničnih bolesti jetre, stoga ne postoje pouzdani podaci o učinku suplementacije vitaminom D na pojavu ili preživljenje raka jetre.

- 6) U autoimunim bolestima jetre također je nađena poveznica s niskim razinama vitamina D. Kod PBC-a niske razine vitamina D povezuju se s većom smrtnosti i potrebom za transplantacijom jetre. Manje je istraživanja o ulozi vitamina D u PSC-u i AIH-u, iako se i tamo spominju lošiji ishodi u pacijenata s niskim serumskim koncentracijama 25(OH)D. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila uloga manjka vitamina D u autoimunim bolestima jetre, s ciljem identifikacije potencijalnog terapijskog učinka ili njegove primjene kao inovativnog markera teške i uznapredovale autoimune bolesti jetre.
- 7) U alkoholnoj bolesti jetre također su potvrđene niske razine vitamina D. Unatoč već dobro poznatom mehanizmu pretjerane konzumacije alkohola u razvoju ALD-a, malo je podataka o patogenetskom mehanizmu nedostatka vitamina D u ALD-u. Stoga su potrebne daljnje studije na većim kohortama kako bi se definirala patogenetska i prognostička uloga vitamina D u ALD-u te istražili benefiti suplementacije vitaminom D.
- 8) Nedostatak vitamina D učestao je nakon transplantacije jetre, iako sadašnja otkrića sugeriraju da niske razine vitamina D nisu povezane s osnovnom bolešću jetre. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se jasnije definirala uloga suplementacije vitaminom D u populaciji transplantiranih pacijenata. Budući da transplantirani pacijenti imaju izrazito povećan rizik od prijeloma nakon transplantacije, sigurno je liječiti sve ljude koji imaju manjak vitamina D u ovoj populaciji i terapijski cilj treba biti postizanje suficijentne razine 25(OH)D u serumu.

7. Zahvale

Zahvalio bih se prije svega svojim prijateljima, što su mi bili podrška za vrijeme cijelog mog školovanja i oslonac kada mi je bilo najpotrebnije.

Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Anni Mrzljak na mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada kao i svim prošlim i budućim suradnjama.

Zahvaljujem mojim kolegicama i kolegama iz Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju na timskom radu i što dijele moj entuzijizam za ovo područje. Hvala mentorima Sekcije, prof. dr. sc. Anni Mrzljak i izv. prof. dr. sc. Nevenu Baršiću, na pomoći u provođenju svih aktivnosti Sekcije.

Hvala svim docentima i profesorima Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su mi pomogli u stjecanju znanja i održavali nam kvalitetnu nastavu u posljednjih 6 godina.

Za kraj želio bih se zahvaliti svojoj obitelji. Hvala mama i tata na svemu što ste napravili za mene, hvala mom psu Grgi što me svakodnevno usređuje svojim postojanjem i hvala onima koji nisu više s nama jer vjerujem da s ponosom gledaju na sav moj dosadašnji trud.

8. Literatura

1. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012 Oct 1;57(4):897–909.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
3. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021 Apr 20;11(4):255.
4. Iruzubieta P, Terán Á, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2014 Dec 27;6(12):901–15.
5. Markotić A, Kelava T, Markotić H, Silovski H, Mrzljak A. Vitamin D in liver cancer: novel insights and future perspectives. *Croat Med J.* 2022 Apr;63(2):187–96.
6. Ralston S, Anić B, Dušek T, Angus BJ, Britton R, Altabas V, et al. Davidsonove osnove interne medicine. 23. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022...str. 713,1049-1052
7. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. ur. Motil KJ, Rubinow K. UpToDate (Internet); 2023 (pristupljeno 31.5.2023). Dostupno na: www.uptodate.com
8. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić Ž, Anić B. VITAMIN D: VITAMIN PROŠLOSTI, HORMON BUDUĆNOSTI. *Liječnički Vjesn.* 2011 Jun 30;133(5–6):0–0.
9. Guyton AC, Hall JE, Kukulja Taradi S, Andreis I, Taradi M. Medicinska fiziologija: udžbenik. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 884,1007-1009
10. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E, et al. SMJERNICE ZA PREVENCIJU, PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE NEDOSTATKA VITAMINA D U ODRASLIH. *Liječnički Vjesn.* 2016 Jun 30;138(5–6):0–0.
11. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 25;23(13):7077.
12. Somoza-Moncada MM, Turrubiates-Hernández FJ, Muñoz-Valle JF, Gutiérrez-Brito JA, Díaz-Pérez SA, Aguayo-Arelis A, et al. Vitamin D in Depression: A Potential Bioactive Agent to Reduce Suicide and Suicide Attempt Risk. *Nutrients.* 2023 Apr 4;15(7):1765.
13. Pop TL, Sîrbe C, Bența G, Mititelu A, Grama A. The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 14;23(18):10705.

14. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients*. 2019 May 6;11(5):1016.
15. Bucurica S, Prodan I, Pavalean M, Taubner C, Bucurica A, Socol C, et al. Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Pathology in Hospitalized Patients. *Diagn Basel Switz*. 2023 Mar 6;13(5):998.
16. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557876/>
17. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr 1;5(4):513–20.
18. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep 1;55(9):2624–8.
19. Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Feb;14(1):67–73.
20. Ravaioli F, Pivetti A, Di Marco L, Chrysanthi C, Frassanito G, Pambianco M, et al. Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 12;23(16):9016.
21. Silva M, Gomes S, Peixoto A, Torres-Ramalho P, Cardoso H, Azevedo R, et al. Nutrition in Chronic Liver Disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22(6):268–76.
22. Liu T, Xu L, Chen FH, Zhou YB. Association of serum vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;32(2):140–7.
23. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(3):246–54.
24. Wang X, Li W, Zhang Y, Yang Y, Qin G. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17221–34.
25. Y S, L W, Ag P, Lc DG, C Z, Je M, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jun 26];36(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613602/>
26. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Tagliaferri A, et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Mar 11;13:57.

27. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Apr;2(4):298–306.
28. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009 Feb;139(2):329–34.
29. Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, et al. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology.* 2013;58(4):1270–6.
30. Hoan NX, Tong HV, Song LH, Meyer CG, Velavan TP. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 28;24(4):445–60.
31. Clark PJ, Thompson AJ, Vock DM, Kratz LE, Tolun AA, Muir AJ, et al. Hepatitis C virus selectively perturbs the distal cholesterol synthesis pathway in a genotype-specific manner. *Hepatology.* 2012 Jul;56(1):49–56.
32. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. *Nutrients.* 2020 Mar 30;12(4):962.
33. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLOS ONE.* 2017 Feb 16;12(2):e0170791.
34. Zhang Y, Jiang X, Li X, Găman MA, Kord-Varkaneh H, Rahmani J, et al. Serum Vitamin D Levels and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutr Cancer.* 2021 Sep 14;73(8):1–9.
35. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002;35(1):126–31.
36. Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K, Shibuya A, Miyakawa H, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese and Italian populations. *J Hepatol.* 2009 Jun;50(6):1202–9.
37. Ebadi M, Rider E, Tsai C, Wang S, Lytvyak E, Mason A, et al. Prognostic Significance of Severe Vitamin D Deficiency in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Nutrients.* 2023 Jan 22;15(3):576.
38. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2014 Dec;59(12):3035–42.
39. Sandoval C, Farías J, Zamorano M, Herrera C. Vitamin Supplements as a Nutritional Strategy against Chronic Alcohol Consumption? An Updated Review. *Antioxid Basel Switz.* 2022 Mar 16;11(3):564.

40. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2013 Aug 1;59(2):344–50.
41. Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2017 Apr 1;1863(4):907–16.
42. Chen T, Zuo X, Wang S, Yu P, Yuan J, Wei S, et al. The effect of vitamin D supplementation on the progression of fibrosis in patients with chronic liver disease: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(19):e20296.
43. Lu W, Li X, Liu N, Zhang Y, Li Y, Pan Y, et al. Vitamin D alleviates liver fibrosis by inhibiting histidine-rich calcium binding protein (HRC). *Chem Biol Interact.* 2021 Jan 25;334:109355.
44. Khan MA, Dar HA, Baba MA, Shah AH, Singh B, Shiekh NA. Impact of Vitamin D Status in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(5):574–80.
45. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr 1;62(1):S47–64.
46. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 26;22(5):2350.
47. Mak RH, Wong JH. The vitamin D/parathyroid hormone axis in the pathogenesis of hypertension and insulin resistance in uremia. *Miner Electrolyte Metab.* 1992;18(2–5):156–9.
48. Dt N, Al S, Jj M, Jd H. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? *Am J Med [Internet].* 2010 Apr [cited 2023 Jun 26];123(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362753/>
49. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 23;168(12):1340–9.
50. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med Lond Engl.* 2006;6(1):19–25.
51. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016 Sep;65(3):589–600.
52. Koop AH, Mousa OY, Pham LE, Corral-Hurtado JE, Pungpapong S, Keaveny AP. An Argument for Vitamin D, A, and Zinc Monitoring in Cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2018 Oct 16;17(6):920–32.
53. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver—Correlation or Cause? *Nutrients.* 2018 Apr 16;10(4):496.

54. Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluiian G, Nameni G, Shahabi P. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: the Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation*. 2017 Oct;40(5):1688–97.
55. Hoan NX, Khuyen N, Binh MT, Giang DP, Van Tong H, Hoan PQ, et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus - related liver diseases. *BMC Infect Dis*. 2016 Sep 23;16(1):507.
56. Chen EQ, Bai L, Zhou TY, Fe M, Zhang DM, Tang H. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep*. 2015 Oct 21;5(1):15441.
57. Oliveira K da S, Buss C, Tovo CV. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):57–9.
58. Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: A review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(11):1597–603.
59. Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):439–52.
60. Karmakar R, Banik S, Chatterjee M. Inhibitory effect of vitamin D3 on 3’ methyl-4-dimethyl-amino-azobenzene-induced rat hepatocarcinogenesis: a study on antioxidant defense enzymes. *J Exp Ther Oncol*. 2002;2(4):193–9.
61. Chen J, Katz LH, Muñoz NM, Gu S, Shin JH, Jogunoori WS, et al. Vitamin D Deficiency Promotes Liver Tumor Growth in Transforming Growth Factor- β /Smad3-Deficient Mice Through Wnt and Toll-like Receptor 7 Pathway Modulation. *Sci Rep*. 2016 Jul 26;6:30217.
62. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*. 2002 Feb;50 Suppl 1(Suppl 1):i1-9.
63. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
64. Ebadi M, Ip S, Lytvyak E, Asghari S, Rider E, Mason A, et al. Vitamin D Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Nutrients*. 2022 Feb 19;14(4):878.
65. Kempinska-Podhorodecka A, Milkiewicz M, Wasik U, Ligocka J, Zawadzki M, Krawczyk M, et al. Decreased Expression of Vitamin D Receptor Affects an Immune Response in Primary Biliary Cholangitis via the VDR-miRNA155-SOCS1 Pathway. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2):289.
66. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Nov;37(5):535–45.
67. Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb;64(2):324–44.

68. Kizilgul M, Ozcelik O, Delibasi T. Bone health and vitamin D status in alcoholic liver disease. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2016 Jul;35(4):253–9.
69. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):887–93.
70. Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, Mazzucchelli L, Stahel PF, Schilling MK, et al. 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *HepatoL Baltim Md*. 2001 Nov;34(5):926–34.

9. Životopis

Tin Rosan rođen je 8. kolovoza 1998. godine u Zagrebu. Završio je prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju u Zagrebu i upisao studij medicine na Sveučilištu u Zagrebu u akademskoj godini 2017./2018. Od početka studija je vanjski suradnik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a tijekom 3. i 4. godine studija aktivni član. Član je udruge studenata medicine CroMSIC i bio je u sklopu njihove organizacije na dvije profesionalne razmjene, u Kataloniji i Srbiji. Od 4. godine je član Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju, a tijekom 5. i 6. godine bio je predsjednik Sekcije. Dobitnik je Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2019./2020. te posebne Dekanove nagrade za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta u vođenju projekta „Budi mRAK“. U 2018./2019. godini dobitnik je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u organizaciji kongresa Croatian Student Summit 15 (CROSS 15), a u 2022./2023. dobio je u istoj kategoriji nagradu za organizaciju konferencije „Brain-gut Axis“. Također, u istoj godini dobitnik je Rektorove nagrade za veliki timski znanstveni rad „Usporedba mentalnog zdravlja između studenata završnih godina integriranih sveučilišnih studija na Kineziološkom i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu“. U slobodno vrijeme voli putovati, uživati u šetnjama sa svojim psom i kuhati. Autor je nekoliko prikaza slučaja i znanstvenih radova, a karijeru bi volio nastaviti u jednoj od grana interne medicine. Također, volio bi se baviti i znanošću te jednog dana predavati na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.