

Imunomodulacijski učinci vitamina D u prevenciji infekcije SARS-CoV-2

Vuletić, Tara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:022855>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tara Vuletić
IMUNOMODULACIJSKI UČINCI VITAMINA D U PREVENCIJI INFEKCIJE
SARS-CoV-2



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za internu medicinu KBC-a „Rebro“ pod vodstvom prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

KRATICE

AAP – *The American Academy of Pediatrics*

ACE – angiotenzin-pretvarajući enzim

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

CD – *cluster of differentiation*

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2

CRP – C-reaktivni protein

CYP – citokrom P450

DBP – *vitamin D binding protein*, protein koji veže vitamin D

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EFSA – *European Food Safety Agency*

engl. – engleski jezik

FGF – faktor rasta fibroblasta

h – sat

INF – interferon

IL – interleukin

IU – *international unit*, međunarodna jedinica

LDH – laktat-dehidrogenaza

MHC – *major histocompatibility complex*, glavni sustav tkivne podudarnosti

OH – hidroksi-

PAMP – *pathogen-associated molecular patterns*, molekularni obrasci povezani s patogenima

PASI – *Psoriasis area and severity index*

PTH – parathormon, paratiroidni hormon

PRR – *pattern recognition receptor*, receptor prepoznavanja obrasca

RANKL – *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RDA – *recommended dietary allowance*, preporučeni dnevni unos

RNK – ribonukleinska kiselina

RR – relativni rizik

RXR – *retinoid X receptor*

SARS-CoV-2 – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

Th – *T-helper cell*, pomoćnički T-limfocit

TLR – *Toll-like receptor*

TNF – *tumor necrosis factor*, čimbenik nekroze tumora

UVB – ultraljubičasto B zračenje

VDR – *vitamin D receptor*, receptor za vitamin D

VDRE – *vitamin D responsive elements*, elementi odgovora na vitamin D

ZF – zaštitni faktor

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. VITAMIN D – STRUKTURA, SINTEZA, METABOLIZAM.....	2
2.1. Struktura i sinteza u ljudskom organizmu.....	2
2.2. Regulacija metabolizma i transport.....	2
2.3. Eliminacija i pohrana.....	2
3. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	4
3.1. Receptor za vitamin D.....	4
3.2. Autoregulacija.....	4
3.3. Učinci vitamina D u ciljnim tkivima i organima.....	4
4. IZVORI VITAMINA D.....	6
4.1. Kožna sinteza.....	6
4.2. Vitamin D u prehrani.....	6
4.3. Apsorpcija.....	7
5. OPTIMALAN DEVNI UNOS, SUPLEMENTACIJA.....	8
5.1. Odrasli, djeca i trudnice.....	8
5.2. Dojenčad.....	8
6. BIOLOŠKO-FARMAKOLOŠKA USPOREDBA KOLEKALCIFEROLA (D3) I ERGOKALCIFEROLA (D2).....	9
6.1. Izvori i apsorpcija.....	9
6.2. Metabolički putevi, kompeticija.....	9
6.3. Vežanje za DBP.....	9
7. MANJAK VITAMINA D.....	10
7.1. Uzroci manjka i ugrožene skupine.....	10
7.2. Klinička prezentacija.....	10
7.3. Genetski poremećaji koji se prezentiraju kao manjak vitamina D.....	10
8. TOKSIČNOST VITAMINA D.....	11
8.1. Uzroci otrovanja.....	11
8.2. Klinička prezentacija i zbrinjavanje.....	11
9. UČINCI VITAMINA D NA IMUNOLOŠKI SUSTAV ČOVJEKA.....	12
9.1. Uvod u imunološke učinke vitamina D.....	12
9.2. Učinci vitamina D na makrofage monocite i dendritičke stanice.....	12
9.2.1. <i>Toll-like</i> receptor.....	13
9.2.2. Interakcija aktiviranog TLR-a i vitamina D.....	13
9.2.3. Modulatorni učinak na monocite i dendritičke stanice.....	13
9.3. Utjecaj vitamina D na limfocite T.....	14
9.4. Utjecaj vitamina D na limfocite B.....	15
10. VITAMIN D KAO TERAPIJSKA OPCIJA.....	17
10.1. Psorijaza.....	17
10.2. Šećerna bolest tipa 1.....	17
10.3. Multipla skleroza.....	17
10.4. Upalne bolesti crijeva.....	18
10.5. Sepsa.....	18
11. VITAMIN D I INFEKCIJA VIRUSOM SARS-CoV-2.....	19

11.1. Prevencija infekcije virusom SARS-CoV-2.....	19
11.2. SARS-CoV-2 infekcija.....	19
11.3. COVID-19 i vitamin D.....	20
11.3.1. Utjecaj statusa vitamina D na obolijevanje od COVID-a-19 i smrtni ishod.....	20
11.3.2. Imunomodulacija vitaminom D i sprječavanje razvoja teže kliničke slike.....	21
11.3.3. Protektivni učinci na endotel.....	21
ZAKLJUČCI.....	22
REFERENCE.....	23
ZAHVALE.....	26
ŽIVOTOPIS.....	27

SAŽETAK

Imunomodulacijski učinci vitamina D u prevenciji infekcije SARS-CoV-2

Tara Vuletić

Vitamin D molekula je topiva u mastima koja iz 7-dehidrokolesterola nastaje u koži pod utjecajem UVB zračenja i unosi se prehranom u obliku kolekalciferola ili ergokalciferola. Vitamin D nastao kožnom sintezom 25-hidroksilacijom i 1-alfa-hidroksilacijom pomoću CYP2R1 i CYP27B1 enzima prelazi u metabolički aktivne oblike. U složenoj regulaciji metabolizma vitamina D sudjeluju on sam autoregulatorno, minerali kalcij i fosfor, mnogi hormoni, a najznačajnije PTH i FGF23. U plazmi se vitamin D i njegovi metaboliti nalaze vezani za protein koji veže vitamin D. Poluvijek eliminacije ovisi o afinitetu pojedinog metabolita prema DBP-u. Eliminacija se većinski odvija putem žuči, a višak je pohranjen u masnom tkivu.

Vitamin D učinke ostvaruje vežući se na unutarstanični receptor za vitamin D koji tvori heterodimer s retinoid-X receptorom i u jezgri se veže na specifične sljedove DNK u promotorskoj regiji gena, tzv. elemente odgovora. Posljedično utječe na transkripciju oko dvije stotine ciljnih gena uključujući i gen za vlastiti receptor.

Vitamin D regulira metabolizam minerala kalcija i fosfora, proliferaciju i diferencijaciju stanica uključujući stanice imunološkog sustava i maligne stanice. Prema EFDA-i optimalna razina 25-hidroksivitamina D u serumu iznosi 50nmol/L za sve dobne skupine. Preporučeni dnevni unos vitamina D iznosi 600 IU za odrasle osobe, trudnice i djecu stariju od godinu dana te 400 IU za djecu do godinu dana starosti. Manjak vitamina D javlja se zbog nedovoljne izloženosti Sunčevoj svjetlosti, nedovoljnog unosa, smanjene apsorpcije ili poremećenog metabolizma. Očituje se kao rahitis, osteomalacija ili patološkim prijelomima ovisno o životnoj dobi pacijenta.

Makrofazi, dendritičke stanice, limfociti T i limfociti B ekspimiraju VDR receptor. Vitamin D modulira odgovor urođene i stečene imunosti na antigene, kontrolira opseg upalnog odgovora, smanjuje lučenje proupalnih citokina i imunoglobulina, potiče stvaranje i lučenje baktericidnih proteina. Manjak vitamina D povezuje se sa smanjenom otpornošću na infekcije i autoimunošću. U brojnim je bolestima autoimune etiologije vitamin D pokazao potencijal kao dopuna standardnoj terapiji.

Adekvatna razina vitamina D djeluje protektivno u prevenciji akutnih respiratornih infekcija uključujući infekciju SARS-CoV-2 virusom. Taj je učinak osobito izražen u skupinama s deficijencijom vitamina D i kad se suplementacija primjenjuje u dnevnom ili tjednom režimu, ali ne i bolus dozi. Broj oboljelih veći je u hladnijem dijelu godine i među osobama tamnije puti zbog manje apsorpcije UVB.

Ulazno mjesto SARS-CoV-2 je ACE-2 na površini stanica. Virus kompromitira funkciju ACE-2 što rezultira pretjeranom vazokonstrikcijom, oštećenjem tkiva i endotela. Teški klinički oblici COVID-a obilježeni su disregulacijom imunološkog odgovora i citokinskom olujom, a primjena vitamina D pokazala se uspješnom u snižavanju razine IL-6 koji je povezan s komplikacijama i lošim ishodom bolesti. Potrebna su dodatna istraživanja za potvrdu i preciznu procjenu terapijskih učinaka i najpogodnije doze vitamina D u liječenju COVID-a 19.

Ključne riječi: vitamin D, SARS-CoV-2, COVID-19, imunomodulacija, imunološki sustav.

SUMMARY

Immunomodulatory effects of vitamin D in prevention of SARS-CoV-2 infection

Tara Vuletić

Vitamin D is a fat-soluble molecule synthesized from 7-dehydrocholesterol in the skin exposed to UVB radiation. Two forms are obtained by diet – colecalciferol and ergocalciferol. Vitamin D formed through skin synthesis undergoes 25-hydroxylation and 1-alpha-hydroxylation by CYP2R1 and CYP27B1 enzymes to be converted into metabolically active forms. Levels of minerals calcium and phosphorus and many hormones, mainly PTH and FGF23 affect vitamin D metabolism which is autoregulated as well. In plasma, vitamin D binding protein transports vitamin D and its metabolites. The elimination half-life varies depending on each metabolite affinity for DBP and takes place mostly through the bile. The excess is stored in adipose tissue. Vitamin D effects are mediated through binding to the intracellular VDR, which then forms a heterodimer with the RXR which binds to specific DNA sequences in the promoter region of the gene, the so-called response elements. Consequently, it affects the transcription of about two hundred target genes including the gene for its own receptor.

Vitamin D regulates the metabolism of the minerals calcium and phosphorus, cell proliferation and differentiation including immunological and malignant cells. According to the EFDA, the desirable serum level of 25-OH-vitamin D is 50nmol/L in all age groups. The RDA for vitamin D counts 600 IU for adults, pregnant women and all children except 400 IU for children up to one year of age. Vitamin D deficiency occurs due to insufficient exposure to sunlight, low intake, reduced absorption or impaired metabolism. It clinically manifests as rickets, osteomalacia, or pathological fractures depending on the patients' age.

Macrophages, dendritic cells, T lymphocytes, and B lymphocytes express the VDR on the surface. Vitamin D modulates the innate and acquired immune response to antigens, controls the extent of the inflammation, reduces the secretion of proinflammatory cytokines and immunoglobulins, stimulates the production and secretion of bactericidal proteins. Vitamin D deficiency is associated with reduced resistance to infections and autoimmunity. In a number of diseases of autoimmune etiology, vitamin D has shown potential as an adjuvant option to standard therapy. Adequate vitamin D levels act protectively regarding prevention of acute respiratory infections including SARS-CoV-2 infection. This effect is particularly noticeable in population with vitamin D deficiency and when supplementation is administered on a daily or weekly basis but not a bolus dose. The number of infected patients is higher during the colder part of the year and among people with darker complexion due to lower UVB absorption. The entry point of SARS-CoV-2 is ACE-2 at the cell surface. The virus compromises the function of ACE-2 resulting in excessive vasoconstriction, tissue and endothelial damage. Severe clinical forms of COVID are characterized by impaired regulation of the immune response and cytokine storm. The administration of vitamin D has been shown to be successful in lowering IL-6 levels associated with complications and poor disease outcome. Further research is needed to confirm and accurately assess the therapeutic effects of vitamin D in the treatment of COVID 19.

Key words: vitamin D, SARS-CoV-2, COVID-19, immunomodulation, immune system.

1. UVOD

Vitamin D već neko vrijeme izaziva znanstveni interes zbog svojih mnogobrojnih i iznenađujuće različitih učinaka koji su znatno obimniji od dobro poznatog i utvrđenog djelovanja na zdravlje koštanog sustava. Receptori za ovaj liposolubilni vitamin i hormon nalaze se u stanicama različitih tkiva i organa, od kosti preko endotelnih i stanica imunološkog sustava, mišića, tumorskih stanica pa do mozga. Takva raširenost VDR receptora u organizmu pozadina je širine spektra djelovanja vitamina D i razlog zašto je postao predmet interesa u istraživanju liječenja mnogih međusobno različitih bolesti. Svi njegovi učinci, kako u zdravom organizmu, tako i u bolestima, zasad nisu dovoljno istraženi i vjerujem kako će brojni zanimljivi mehanizmi djelovanja i potencijalno korisni učinci tek biti utvrđeni.

Pandemija SARS-CoV-2 postavila je izazov pred medicinsku znanost i struku, a u liječenju ove infekcije svakako vrijedi ispitati potencijal vitamina D kao imunomodulatornog sredstva koje bi djelovalo kako u prevenciji infekcije koronavirusom, tako i u liječenju COVID-19 bolesti.

Cilj ovoga rada jest sažeti i razmotriti učinke vitamina D na ljudski organizam, mehanizme iza tih učinaka i naposljetku njihovu ulogu u zdravlju i bolesti uključujući utjecaj na prevenciju zaraze SARS-CoV-2 virusom i težinu kliničke slike u oboljelih, a samim time opravdanost primjene vitamina D kao terapijske opcije u liječenju COVID-a-19.

2. VITAMIN D - STRUKTURA, SINTEZA, METABOLIZAM

2.1. Struktura i sinteza u ljudskom organizmu

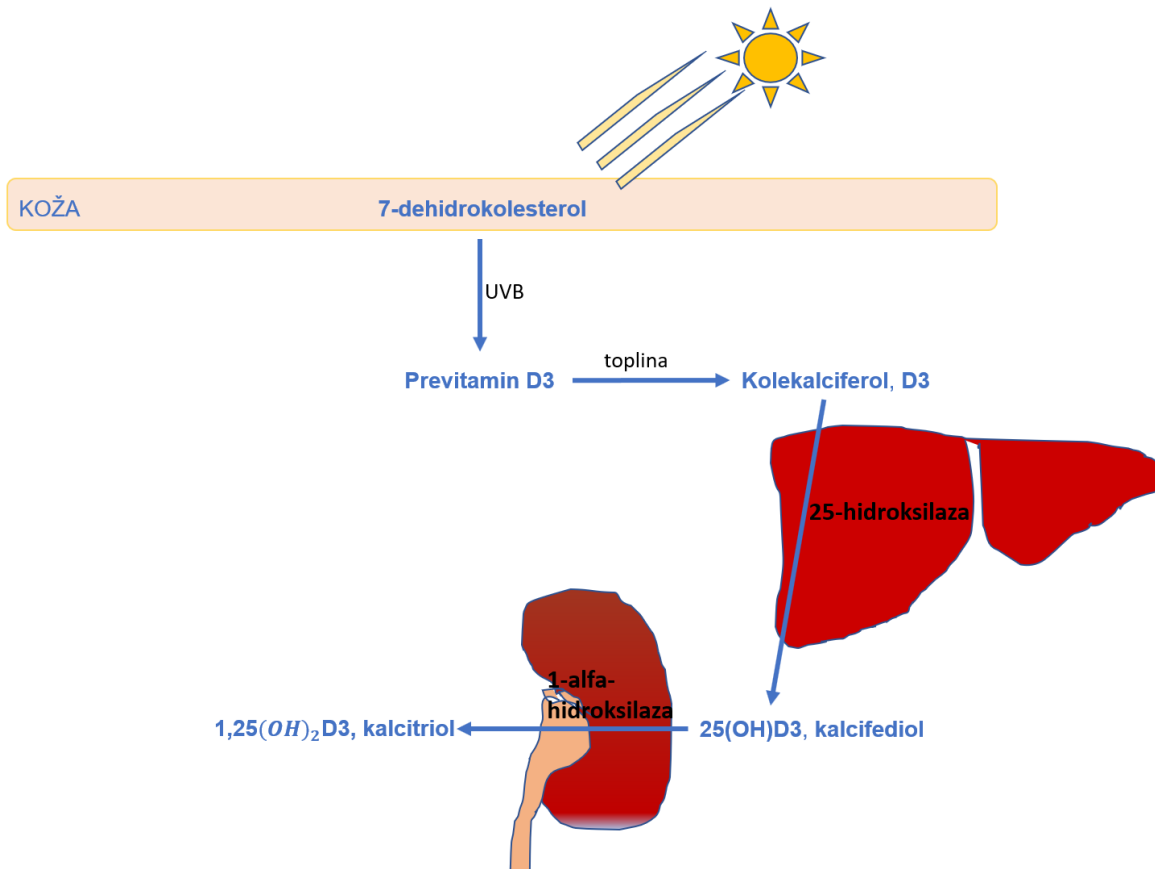
Vitamin D3 vitamin je topiv u mastima koji u prisustvu ultraljubičastog B zračenja nastaje u epidermisu kože iz endogenog 7-dehidrokolesterola. U toj reakciji nastaje prehormon pre-D3 koji pod utjecajem topline izomerizacijom prelazi u vitamin D3 (kolekalciferol), a nadalje reakcijama hidroksilacije u jetri i bubrezima nastaju aktivni metaboliti vitamina D (Slika 1). Najznačajnija 25-hidroksilaza je enzim CYP2R1, dok je najznačajnija i jedina alfa-1-hidroksilaza 25-hidroksivitamina D3 enzim CYP27B1. U jetri nastaje 25-hidroksivitamin D3 (kalcifediol), a daljnjom hidroksilacijom u bubrezima nastaju 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalcitriol) i 24,25-dihidroksivitamin D3 (sekalcifediol) te mnogi drugi manje istraživani metaboliti. (1). Reakcije hidroksilacije nisu ekskluzivno ograničene na tkiva jetre i bubrega. Ekstrahepatalna i ekstrarenalna hidroksilacija vitamina D spominju se u kasnijim poglavljima.

2.2. Regulacija metabolizma i transport

U složenoj regulaciji metabolizma vitamina D sudjeluju on sam autoregulacijom, minerali kalcij i fosfor, i mnogi hormoni među kojima se ističe PTH. PTH, za razliku od FGF23 koji djeluje inhibirajuće, djeluje tako da potiče nastajanje 1,25-dihidroksivitamina D3 u bubregu. U plazmi se vitamin D i njegovi metaboliti nalaze vezani za protein koji veže vitamin D (na engl. *DBP – vitamin D binding protein*). Uloga tog alfa-globulina jest održavanje stabilne koncentracije vitamina D u krvi i regulacija dostupnosti vitamina D ciljnim tkivima što je osobito važno u hladnije, manje sunčano doba godine kad je smanjena sinteza u koži.

2.3. Eliminacija i pohrana

Poluvijek eliminacije metabolita vitamina D ovisi o afinitetu proteina koji veže vitamin D prema određenom metabolitu. Kalcitriol se za navedeni proteinski nosač veže niskim afinitetom, pa mu poluvijek eliminacije iznosi nekoliko sati, dok za kalcifediol čiji je afinitet k nosaču viši poluvijek eliminacije u osoba uredne bubrežne funkcije iznosi 23 dana. Većina izlučenog vitamina D i njegovih metabolita eliminira iz tijela se putem žuči. Vitamin D lipofilna je molekula i njegov se višak većinski pohranjuje u masnome tkivu (1, 2).



Slika 1. Sinteza vitamina D u ljudskom organizmu (slika je nacrtana prema referencama 1. i 2.).

3. MEHANIZAM DJELOVANJA

3.1. Receptor za vitamin D

Svoje učinke vitamin D ostvaruje vežući se na unutarstanični receptor za vitamin D - *VDR* (od engl. *VDR – vitamin D receptor, calcitriol receptor*; receptor za vitamin D/kalcitriol). Receptor za vitamin D transkripcijski je čimbenik iz obitelji nuklearnih receptora. Nakon vezanja aktivnog oblika vitamina D kalcitriola, receptor za vitamin D tvori heterodimer s retinoid-X receptorom (na engl. *RXR – retinoid X receptor*). *VDR-RXR* heterodimer zatim ulazi u jezgru i veže se na točno određene slijedove DNK u promotorskoj regiji gena, tzv. elemente odgovora (na engl. *VDRE – vitamin D responsive elements*). Vezanjem za navedene slijedove DNK ostvaruje se utjecaj na regulaciju transkripcije gena nizvodno od mjesta vezanja. Otkriveno je oko dvije stotine ciljnih gena, a osobito su značajan predmet znanstveno-kliničkog interesa geni s utjecajem na metabolizam minerala, imunološki odgovor te proliferaciju i diferencijaciju stanica, uključujući stanice malignih neoplazmi (2).

3.2. Autoregulacija

Vrlo je zanimljivo što je jedan od ciljnih gena 1,25-dihidroksivitamina D3 (kalcitriola) sam *VDR* gen, dakle vitamin D3 može djelovati kao pojačivač (na engl. *enhancer*) i potaknuti transkripciju glasničke RNK za vlastiti receptor što je dokazano *in vivo* u kosti te *in vitro* u kulturi mišjih osteoblasta (3).

3.3. Učinci vitamina D u ciljnim tkivima i organima

Što se metabolizma minerala tiče, kalcitriol od svih oblika vitamina D najpotentnije potiče apsorpciju kalcija i fosfata u crijevu i resorpciju tih minerala iz kosti. U enterocitima kalcitriol pojačava ekspresiju gena za protein koji veže kalcij i protein koji je kalcijski kanal što rezultira njihovom pojačanom sintezom, a uz to modulira propusnost četkaste i bazolateralne membrane. Navedeno rezultira pojačanom apsorpcijom kalcija u crijevu i većom dostupnosti kalcija organizmu.

Učinak vitamina D na kost posredovan je djelovanjem na sintezu proteina uključenih u regulaciju mineralizacije kao što su RANKL i osteokalcin. Reapsorpciju kalcija i fosfata u bubregu snažnije potiče 25-hidroksivitamin D3 nego kalcitriol (1). Mehanizam djelovanja i učinci na imunološki sustav opisani su u zasebnom odlomku istoimenog poglavlja.

4. IZVORI VITAMINA D

4.1. Kožna sinteza

Ranije je spomenuto da u koži pod utjecajem UVB zračenja, bilo ono Sunčevo ili iz umjetnog izvora, iz 7-dehidrokolesterola nastaje previtamin D₃. Sinteza u koži primarni je izvor vitamina D za ljude. Na taj proces utječu mnogi čimbenici koji mijenjaju količinu kožom apsorbiranog UVB zračenja. Ozonski omotač apsorbira 99% Sunčeva UVB zračenja, a količina zračenja koja će doprijeti do Zemljine površine (pa tako i do ljudske kože) ovisi o kutu pod kojim Sunčeve zrake upadaju u odnosu na zenit (okomiti upad na površinu). Odmicanjem od ekvatora i povećanjem geografske širine kut upada zraka biva nepovoljniji te se više fotona UVB zračenja apsorbira tijekom prolaska kroz ozonski omotač što znači da ih je u konačnici manje dostupno za nastajanje vitamina D u koži. Ujutro prije 10h i popodne nakon 15h kut upada Sunčevih zraka također je značajno otklonjen u odnosu na zenit, slično kao zimi, te nije moguće adekvatno nastajanje vitamina D u koži.

Na apsorpciju UVB zraka kožom i njihovu dostupnost za pretvaranje 7-dehidrokolesterola u previtamin D utječu i pigmentacija kože – pigment melanin apsorbira UVB zračenje pa se u osoba bijele rase, fototipa 2 nakon primanja istovjetne količine UVB zračenja zapaža značajan porast koncentracije vitamina D u serumu, dok u osoba crne rase, fototipa 5 taj porast izostaje; korištenje krema sa zaštitnim faktorom – ispravno nanescena krema sa ZF 30 apsorbira oko 95% UVB zračenja; zagađenje zraka; nadmorska visina – viša nadmorska visina znači da je put koji Sunčeve zrake trebaju prijeći kraći, a njihova dostupnost veća; starenje – starenjem se snižava količina 7-dehidrokolesterola u koži i time kapacitet stvaranja vitamina D (4).

4.2. Vitamin D u prehrani

U prehrani vitamin D nalazimo u dva oblika: vitamin D₃ (kolekalciferol), koji osim što nastaje u koži izlaganjem UVB zračenju, nalazimo u ribljem ulju, plavoj ribi, iznutricama, mesu i žumanjku te vitamin D₂ (ergokalciferol) koji je biljnog podrijetla, a nastaje iz ergosterola. Na tržištu razvijenih zemalja dostupne su namirnice obogaćene vitaminom D (najčešće mlijeko, margarin ili maslac, žitarice).

4.3. Apsorpcija

Vitamin D unesen hranom apsorbira se u distalnom dijelu tankog crijeva s postotkom apsorpcije između 55% i 99%. Mast iz hrane i prisutnost žučnih soli poboljšavaju apsorpciju. Nema značajnije razlike u razini apsorpcije D2 i D3 oblika vitamina. Vitamin D apsorbiran u crijevu ugrađuje se u hilomikrone i zatim preko limfnog sustava ulazi u sistemski krvotok i jetru (5, 6).

5. OPTIMALAN DNEVNI UNOS, SUPLEMENTACIJA

5.1. Odrasli, djeca i trudnice

EFSA (od engl. *European Food Safety Agency*) navodi serumsku koncentraciju 25-hidroksivitamina D dobrim pokazateljem količine dostupnog vitamina D dobivenog sintezom u koži i unesene prehranom. Serumaska koncentracija 25-hidroksivitamina D kolerira s raspoloživošću aktivnih metabolita organizmu. Tijekom *EFSA*-inog panela o Dijetetskim proizvodima, prehrani i alergijama (slob.prev. s engl. *EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)*) utvrđeno je kako u svim dobnim skupinama treba težiti serumskog koncentraciji 25-hidroksivitamina D u iznosu od 50 nmol/L što se može postići dnevnim unosom 15 mikrograma ili 600 IU vitamina D za odrasle osobe, djecu stariju od godinu dana i trudnice, te 10 mikrograma ili 400 IU za djecu između 7 i 11 mjeseci starosti (6).

5.2. Dojenčad

Dojenčad koja se hrani isključivo majčinim mlijekom ne prima dovoljno vitamina D i može biti pod rizikom razvoja subkliničke deficijencije vitamina D, a pri dubljoj deficijenciji i kliničke manifestacije manjka vitamina D - rahitisa. *AAP* (od engl. *The American Academy of Pediatrics*; Američka pedijatrijska akademija) preporuča uvođenje dnevne suplementacije od 400 IU vitamina D već u prvim danima života isključivo ili djelomično dojene djece. Adaptirana mlijeka obogaćena su vitaminom D u količini potrebnoj organizmu dojenčeta (7).

6. BIOLOŠKO-FARMAKOLOŠKA USPOREDBA KOLEKALCIFEROLA (D3) I ERGOKALCIFEROLA (D2)

6.1. Izvori i apsorpcija

Kolekalciferol sterol je životinjskog podrijetla, a ergokalciferol nalazi se u biljkama, nekim gljivama i algama. Ranije je spomenuto kako su njihove razine apsorpcije u crijevu podjednake.

6.2. Metabolički putevi, kompeticija

Prema dosadašnjim spoznajama, koje bi valjalo pomnije istražiti, vitamin D2 i vitamin D3 supstrati su istim enzimima (nekim, ali ne i svim) u reakcijama hidroksilacije čiji je konačni produkt metabolički aktivan kalcitriol, 1,25-dihidroksivitamin D. Uspoređujući razine 25-hidroksivitamina u serumu nakon bolus-doze vitamina D2 i vitamina D3 uočeno je da vitamin D3 efikasnije podiže koncentraciju tog pokazatelja statusa vitamina D. Ta se razlika gubi u slučaju svakodnevne primjene. Mehanizam koji dovodi do te razlike u porastu 25-hidroksivitamina D nedovoljno je istražen, ali vjeruje se da jetrena 25-hidroksilaza ima veći afinitet za kolekalciferol (D3) nego za ergokalciferol (D2). Primjena bolus-doze ergokalciferola podiže serumsku koncentraciju 25-hidroksivitamina D2 istovremeno smanjujući koncentraciju 25-hidroksivitamina D3 što bi išlo u prilog tvrdnji da reakcije hidroksilacije vitamina D2 i D3 kataliziraju isti enzimi pa postoji fenomen kompeticije (8,9).

6.3. Vežanje za DBP

Ergokalciferol i njegovi metaboliti imaju niži afinitet prema proteinu koji veže vitamin D od kolekalciferola i njegovih metabolita, dok se za receptor za vitamin D obje forme vitamina vežu podjednakim afinitetom (2).

Zaključno, pri odabiru suplementa vitamina D literatura daje prednost kolekalciferolu (8).

7. MANJAK VITAMINA D

7.1. Uzroci manjka i ugrožene skupine

Manjak vitamina D nastaje zbog nedovoljne izloženosti Sunčevoj svjetlosti i posljedično smanjene sinteze, nedovoljnog unosa, smanjene apsorpcije ili poremećenog metabolizma zbog čega ne nastaju aktivni metaboliti. Moguća je istovremena prisutnost više uzroka. Ugrožene skupine su starije osobe zbog neadekvatne prehrane, loše uhranjenosti i nedovoljnog boravka na vanjskom prostoru te sve osobe koje mnogo borave u zatvorenom prostoru ili nose odjeću koja u potpunosti pokriva kožu. Posebnu pozornost valja obratiti na pacijente koji su pothranjeni i s razvijenom malnutricijom, pacijente s gastrointestinalnim bolestima pod rizikom za malapsorpciju, pacijente s jetrenom i/ili bubrežnom insuficijencijom. U tih je pacijenata visoko preporučljivo provjeriti vitaminski status i po potrebi uvesti primjerenu suplementaciju (10).

7.2. Klinička prezentacija

Manjak vitamina D najčešće se primjećuje kad se posljedično njemu razvije bolest ili poremećaj koštanog sustava. U razdoblju rasta i razvoja manjak vitamina D očituje se kao rahitis, a u ostalim životnim razdobljima, kad je rast kosti završen, kao osteomalacija. Osteomalacija se, osobito u starije populacije, može očitovati patološkim frakturama što znači da je prijelom nastao nakon djelovanja male sile koja ne bi oštetila adekvatno mineraliziranu kost. Nevezano za dob manjak vitamina D može se prezentirati bolovima i slabošću mišića te bolovima u kostima (5).

7.3. Genetski poremećaji koji se prezentiraju kao manjak vitamina D

Posebno se izdvajaju genetski poremećaji koje se očituju kao rahitis s ranim početkom koji ne odgovara na terapiju kalciferolom. Patofiziološki radi se o otpornosti na vitamin D uslijed mutacije alfa-1-hidroksilaze zbog čega ne nastaje metabolički aktivan 1,25-dihidroksi- oblik vitamina D (autosomno recesivno nasljedni rahitis ovistan o vitaminu D, tip I) ili o mutaciji receptora za kalcitriol (nasljedni rahitis ovistan o vitaminu D, tip II). Pacijenti zahtijevaju doživotnu nadomjesnu terapiju vitaminom D i kalcijem (11).

8. TOKSIČNOST VITAMINA D

8.1. Uzroci otrovanja

Do toksičnih učinaka vitamina D najčešće dolazi zbog prevelikog unosa prepisanog preparata vitamina D ili prevelikog unosa multivitamina iz kućne ljekarne koji u sastavu sadrže i vitamin D. Endogena hipervitaminoza uzrokovana poremećajem metabolizma vitamina D znatno je rjeđa od trovanja egzogeno unesenim vitaminom D. Hipervitaminoza zbog unosa previsoke doze vitamina D razvija se tijekom nekoliko mjeseci primjene previsokih doza vitamina D ili njegovih metabolita (2500 mikrograma ili 100000 IU dnevno za odrasle osobe) (12).

8.2. Klinička prezentacija i zbrinjavanje

Klinički simptomi javljaju se zbog hiperkalcijemije, a očituju se kao inapetencija, mučnina, povraćanje, mišićna slabost, konfuzija, dehidracija, poliurija, polidipsija, bubrežno zatajenje i nastanak kalcifikacija. Potrebno je prekinuti unos vitamina D, ograničiti unos kalcija, provesti rehidraciju i nakon toga po potrebi uvesti diuretik petlje uz održavanje adekvatne hidriranosti pacijenta. U težim slučajevima od koristi može biti primjena glukokortikoida, kalcitonina i bisfosfonata (5,12).

9. UČINCI VITAMINA D NA IMUNOLOŠKI SUSTAV ČOVJEKA

9.1. Uvod u imunološke učinke vitamina D

Govoreći o djelovanju vitamina D na ljudski organizam, u prvom se planu nalaze dobro poznati učinci na metabolizam i regulaciju homeostaze kalcija i fosfata, a posljedično zdravlje koštanog sustava. Već je spomenuto kako enterociti i koštano tkivo nisu jedine stanice i tkiva koja ekspimiraju receptor za vitamin D, naprotiv VDR se nalazi u brojnim stanicama, a neke od njih su: stanice koštane srži, mozga, kolona, dojke, stanice imunološkog sustava i maligno promijenjene stanice. Vrijedno je spomenuti da postoje ekstrarenalne stanice, među kojima su i imunološke stanice, s dokazanom aktivnošću alfa-1-hidroksilaze važne za nastanak aktivnih metabolita vitamina D. Zahvaljujući tomu imunološke stanice prilagođavaju lokalnu razinu vitamina D aktualnim potrebama.

Makrofazi, dendritičke stanice, limfociti T i limfociti B iskazuju ekspresiju VDR receptora, a makrofazi i dendritičke stanice imaju sposobnost sintetizirati alfa-1-hidroksilazu. Stanice imunološkog sustava, stoga podliježu djelovanju vitamina D, ali i utječu na njegovu lokalnu dostupnost. Vitamin D djelovanjem na imunološke stanice modulira odgovor urođene i stečene imunosti na antigene. Posredno potiče obrambeni odgovor na strane antigene, primjerice mikroorganizme, a toleranciju na vlastite antigene. Manjak vitamina D povezuje se sa smanjenom otpornošću na infekcije i izraženijim autoimunim reakcijama (13).

U sljedećim su odlomcima detaljnije opisani učinci vitamina D na pojedine stanice imunološkog sustava. Sažetak učinaka prikazan je u Tablici 1. na kraju poglavlja.

9.2. Učinci vitamina D na makrofage, monocite i dendritičke stanice

Makrofazi, monociti, dendritičke stanice i B-limfociti su antigen-prezentirajuće stanice. Ekstrarenalna 1-alfa-hidroksilaza u makrofagima i dendritičkim stanicama, za razliku od one u bubregu, nije podložna regulaciji razinom PTH-a, već njezina aktivnost ovisi o serumskoj koncentraciji 25-hidroksivitamina D i citokinima koji ju induciraju (INF-gamma, IL-1, TNF-alfa). Na taj način vitamin D u aktiviranim makrofagima i dendritičkim stanicama autokrino sam regulira nastajanje metabolički aktivnog 1,25-dihidroksi- oblika vitamina D (13).

9.2.1. Toll-like receptor

Brojne imunološke stanice uključujući makrofage i dendritičke stanice na svojoj površini eksprimiraju TLR receptore (od engl. *Toll-like receptor*). TLR receptori vrsta su PRR-a (od engl. *Pattern recognition receptor*, receptor prepoznavanja obrasca), proteina koji imaju sposobnost prepoznati i vezati se na molekule specifične za patogene mikroorganizme. Te malene molekule koje su zajedničke brojnim mikroorganizmima nazivaju se PAMP-ovima (engl. *Pathogen-associated molecular patterns*, molekularni obrasci povezani s patogenima), a neki od predstavnika su: lipopolisaharidi, endotoksini Gram-negativnih bakterija, lipoteikoična kiselina iz stanične stijenke Gram-pozitivnih bakterija, flegelini, peptidoglikan, virusne nukleinske kiseline (dvostruka RNK). Vezanje PAMP-ova za TLR receptor dovodi do njegove aktivacije i pokretanja nizvodnog signalnog puta u stanici u kojem se kaskadno stvaraju različiti proteini koji zatim djeluju na transkripciju gena uključenih u regulaciju upalnog odgovora. Konačni rezultat tih reakcija jest stvaranje citokina i baktericidnih proteina, proliferacija upalnih stanica, razvoj stečene specifične imunosti, poboljšana fagocitoza, apoptoza virusom zaraženih stanica (14).

9.2.2. Interakcija aktiviranog TLR-a i vitamina D

Opisavši osnovne funkcije TLR receptora treba se osvrnuti i na način na koji njegova aktivacija djeluje na vitamin D, a vitamin D modulira prirodni imunološki odgovor na mikroorganizme. Aktivacija TLR receptora kaskadno dovodi do pojačanog prepisivanja gena za alfa-1-hidroksilazu i VDR receptora, dakle posljedično povećava broj VDR receptora u upalnim stanicama i koncentraciju 1,25-dihidroksivitamina D. 1,25-dihidroksivitamin D veže se za VDR receptor i, u već ranije opisanom procesu, dovodi do nastajanja VDR-RXR heterodimera koji se vežu za elemente odgovora na vitamin D u promotorskoj regiji gena kodirajućih za baktericidne proteine – katelicidin i beta defenzin 4. Stimulacija transkripcije navedenih gena rezultira povećanom sintezom baktericidnih proteina koji su dio nespecifične urođene imunosti (13, 15). Transkripcija gena za katelicidin ovisna je o adekvatnima razinama 25-hidroksivitamina D (15).

9.2.3. Modulatorni učinak na monocite i dendritičke stanice

Što se tiče utjecaja vitamina D na monocite i dendritičke stanice, on umanjuje lučenje proupalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 and TNF α) iz monocita i inhibira diferencijaciju dendritičkih

stanica u potpuno zreli oblik. Nezrele dendritičke stanice u manjoj mjeri izražavaju MHC II molekule i pomoćne kostimulatorne molekule važne za njihovu funkciju antigen-prezentirajućih stanica. Na antigene prezentirane fenotipski nezrelim dendritičkim stanicama razvija se tolerancija što je važno pri prezentaciji vlastitih antigena T limfocitima. Ako se na vlastiti antigen razvije obrambeni imunološki odgovor, govorimo o autoimunosti (13).

9.3. Utjecaj vitamina D na limfocite T

Fenotipski i funkcionalno razlikujemo pomoćničke limfocite T koji na svojoj površini nose biljeg CD4, citotoksične limfocite T s njima svojstvenim CD8 biljekom i prirodno ubilačke T-stanice (od engl. *natural killer T cells*).

Funkcionalno populaciju pomoćničkih limfocita T možemo podijeliti u subpopulacije prema njihovoj ulozi tijekom upalnog odgovora. Pomoćnički limfociti T (od engl. *T helper*, skraćeno Th) fenotipa Th1 i Th17 djeluju proupalno, dok limfociti subpopulacije fenotipa regulatorni Th (Th reg) i Th2 djeluju protuupalno. Sklad između obrambenog odgovora imunološkog sustava i s druge strane regulacije intenziteta upale važan je za normalno funkcioniranje imunološkog sustava. Kad su te dvije komponente u neravnoteži dolazi do preizraženog imunološkog odgovora, razvoja autoimunosti ili pak imunokompromitiranosti (16).

Vitamin D koči proliferaciju limfocita T, njihovu stimulaciju antigenima, diferencijaciju i sazrijevanje. Pod utjecajem vitamina D omjer Th1/Th2 mijenja se u korist limfocita Th2 fenotipa, raste broj regulacijskih T-limfocita, a pada broj Th17 proupalnih limfocita T. Iz navedenih je učinaka vitamina D jasno da on usmjerava imunološki sustav prema protuupalnom stanju. Važno je istaknuti da vitamin D ne djeluje imunosupresivno, već pogoduje homeostazi imunološkog sustava optimizirajući njegovu aktivaciju (13, 16).

Vitamin D inhibira nastajanje i izlučivanje proupalnih citokina iz limfocita T – INF-gamma i IL-17, a potiče nastajanje regulatornog IL-4. Zanimljivo je da 1,25-dihidroksivitamin negativno regulira transkripciju gena za IL-2 i INF-gamma i na taj način smanjuje sintezu navedenih citokina. Na mišljem i ljudskom modelu pokazano je da nakon izlaganja T-limfocita 1,25-dihidroksivitaminu D limfociti 48-72 sati kasnije pokazuju povećane koncentracije VDR receptora što znači da je došlo do pojačane transkripcije njegova gena. Na sličan se način inducira i sinteza alfa-1-hidroksilaze (enzima CYP27B1) u mišjim CD8+ i ljudskim CD4+ limfocitima što

čini aktivni vitamin D lokalno dostupnijim. Uz te učinke zamijećeno je da je u prisutnosti aktivnog vitamina D razgradnja VDR receptora u proteosomima smanjena, a njegova stabilnost povećana (17).

9.4. Utjecaj vitamina D na limfocite B

Vitamin D priječi proliferaciju i diferencijaciju limfocita B, smanjuje sintezu i lučenje imunoglobulina (13). Vjeruje se da smanjeno lučenje imunoglobulina koje je dokazano samo u *in vitro* modelu nije rezultat izravnog djelovanja vitamina D na plazma stanice (čiji VDR status nije dovoljno istražen i zasad je nepoznat), već se događa zbog inhibicije diferencijacije i sazrijevanja aktiviranih limfocita B i posljedično smanjenog nastajanja plazma stanica. Nakon susreta s antigenom naivni B-limfocit u procesu endocitoze internalizira kompleks antigen-receptor, razgrađuje ga i antigenske peptide predočuje na svojoj površini vezane na MHC II molekulu pomoćničkom T-limfocitu. Aktivacija limfocita B pomoćničkim limfocitom T zbiva se u germinativnim središtima limfnih čvorova i slezene i omogućava diferencijaciju B-limfocita u zrelije oblike – plazmablaste, plazma stanice ili memorijske limfocite B (16, 18).

Osim smanjenog postotka i smanjenog apsolutnog broja plazma-stanica nakon *in vitro* izlaganja aktiviranih B-limfocita 1,25-dihidroksivitaminu D pronađen je i manji broj memorijskih B-limfocita u odnosu na kontrolnu skupinu (19).

Opisani *in vitro* učinci izostaju *in vivo* nakon primjene suplementacije vitamina D. Vjeruje se da od ranije postojeće plazma-stanice kompenziraju pad u brojnosti povećanom proizvodnjom i tako ukupne koncentracije imunoglobulina i koncentracije imunoglobulina G ostaju nepromijenjene.

U oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa nakon primjene vitamina D dokazana je, pak, smanjena diferencijacija limfocita B u memorijske limfocite B i smanjena produkcija protutijela na dvostruku uzvojnici DNK-a, dakle svojevrsna povoljna modulacija nepoželjnog autoimunog odgovora (16).

Tablica 1. Sažetak učinaka vitamina D na stanice imunološkog sustava*

Vrsta stanice	Učinak vitamina D
makrofag	-pojačana ekspresija 1-alfa-hidroksilaze -pojačana transkripcija gena za baktericidne proteine -smanjeno lučenje proupalnih citokina
monocit	-smanjeno lučenje proupalnih citokina
dendritička stanica	-pojačana ekspresija 1-alfa-hidroksilaze -smanjeno lučenje proupalnih citokina -inhibicija diferencijacije i maturacije -smanjena ekspresija MHCII
T-limfocit	-inhibicija proliferacije, diferencijacije i maturacije nakon izlaganja antigen -snižen Th1/T2 omjer -povećan broj regulacijskih limfocita T -smanjen broj Th17 limfocita -inhibicija stvaranja i lučenja proupalnih citokina -povećana ekspresija i stabilnost VDR-a
B-limfocit	-inhibicija proliferacije i diferencijacije -smanjeno lučenje imunoglobulina -smanjen broj memorijskih B-stanica (<i>in vitro</i> učinak)

* Tablica je načinjena prema literaturi (13., 15.-17., 19.).

10. VITAMIN D KAO TERAPIJSKA OPCIJA

U prethodnom poglavlju opisani su neki od brojnih učinaka vitamina D na imunološki sustav čovjeka. Vrijedno je, stoga zapitati se možemo li vitaminom D liječiti bolesti koje su posljedica poremećene ili nedostatne funkcije imunološkog sustava. U ovom poglavlju razmotrena je opravdanost primjene vitamina D u terapiji sljedećih bolesti i stanja: psorijaze, šećerne bolesti tipa 1, multiple skleroze, upalnih bolesti crijeva i sepse.

10.1. Psorijaza

Hiperproliferacija keratocita pod utjecajem Th1, Th17 i Th22 upalne reakcije na vlastite antigene patofiziološka je podloga psorijaze. Nedostatak vitamina D nezavisni je čimbenik rizika za razvoj ove bolesti i u osoba oboljelih od psorijaze češće je snižen nego u općoj populaciji. Iako je razlog tomu smanjeno izlaganje tih bolesnika suncu, suplementacija može biti od koristi. Različitim režimima suplementacije uočeno je poboljšanje kliničke slike i PASI indeksa (od engl. *Psoriasis area and severity index*) (20).

10.2. Šećerna bolest tipa 1

Potencijalni pozitivni učinci vitamina D u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 mogli bi se objasniti izravnom stimulacijom lučenja inzulina iz beta-stanica gušterače te smanjivanjem autoimune reakcije Th1 limfocita i citotoksičnih limfocita što je pokazano na mišjem modelu. Dugoročni učinci primjene suplementacije nisu dokazani (20). Finska je vodeća zemlja svijeta po broju novooboljelih od šećerne bolesti tipa 1. U kohortnom istraživanju provedenom u Finskoj na uzorku od 10366 djece relativni rizik djece koja su tijekom prve godine života primala 2000 IU vitamina D dnevno iznosio je 0,22 u odnosu na kontrolnu skupinu (RR=0.22; 95% CI: 0.05–0.89) (21). Sa 78-postotnom redukcijom rizika obolijevanja izgledno je kako vitamin D ima preventivnu ulogu kad je riječ o razvoju šećerne bolesti tipa 1

10.3. Multipla skleroza

Multipla skleroza upalna je bolest progresivnog karaktera koja dovodi do demijelinizacije središnjeg živčanog sustava. Nije provedena odgovarajuća randomizirana klinička studija na temelju koje bi se sa sigurnošću vitaminu D moglo pripisati pozitivne terapijske učinke, no na

temelju dostupnih informacija iz pet nezavisnih studija može se reći da njegov imunomodulatorni učinak ima neuroprotektivno djelovanje i smanjuje učestalost relapsa za 50-70% (22).

10.4. Upalne bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva zahvaćaju stijenku crijeva i nerijetko dovode do malapsorpcije koja dovodi, uostalom, i do manjka vitamina D. Oboljelima je preporučljivo provjeriti vitaminski status i po potrebi uvesti odgovarajuću suplementaciju.

Vitamin D djeluje protektivno na crijevnu sluznicu, održava ravnotežu između sluznice i crijevne flore, potiče lokalno stvaranje i lučenje antimikrobnih peptida te tako ograničava bakterijsku translokaciju (20). U prospektivnom kohortnom istraživanju provedenom na uzorku od 72719 žena pokazano je da su žene čija je plazmatska koncentracija 25-hidroksivitamina D bila u gornjoj kvartili imale znatno niži rizik za razvoj ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti u usporedbi sa ženama čiji je pokazatelj statusa vitamina D u organizmu bio u donjoj kvartili (23).

10.5. Sepsa

Sepsa je sistemski upalni odgovor organizma koji, osim što je usmjeren na uzročnika infekcije, nesvrishodno i nekontrolirano oštećuje tkiva i organe domaćina posredstvom proupalnih citokina, aktivacijom imunoloških stanica, poremećenom funkcijom endotela i poremećajima koagulacije te fibrinolize. Vitamin D je u tome stanju potencijalno višestruko koristan ako se prisjetimo njegovih učinaka – modulira i prirođeni i stečeni imunološki odgovor te djeluje protektivno na endotelne stanice. Vitamin D3 stabilizira endotel krvnih žila, 1,25-hidroksi- oblik vitamina modulira ekspresiju endotelne sintaze dušikovog oksida, a vitamin D i njegovi metaboliti umanjuju kapilarni *leak* (engl. curenje) i oštećenje tkiva tijekom upalnog odgovora (20). Navedeni učinci važni su u održavanju hemodinamike koja je tijekom septičnih stanja često ozbiljno narušena. Manjak vitamina D povezuje se sa češćim razvojem sepse i njezinim lošijim ishodima u pacijenata čije su serumske razine 25-hidroksivitamina D niske. Primjenom vitamina D3 u visokim dozama smanjena je smrtnost pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja tijekom i 28 dana nakon boravka u bolnici (20, 24, 25).

11. VITAMIN D I INFEKCIJA VIRUSOM SARS-CoV-2

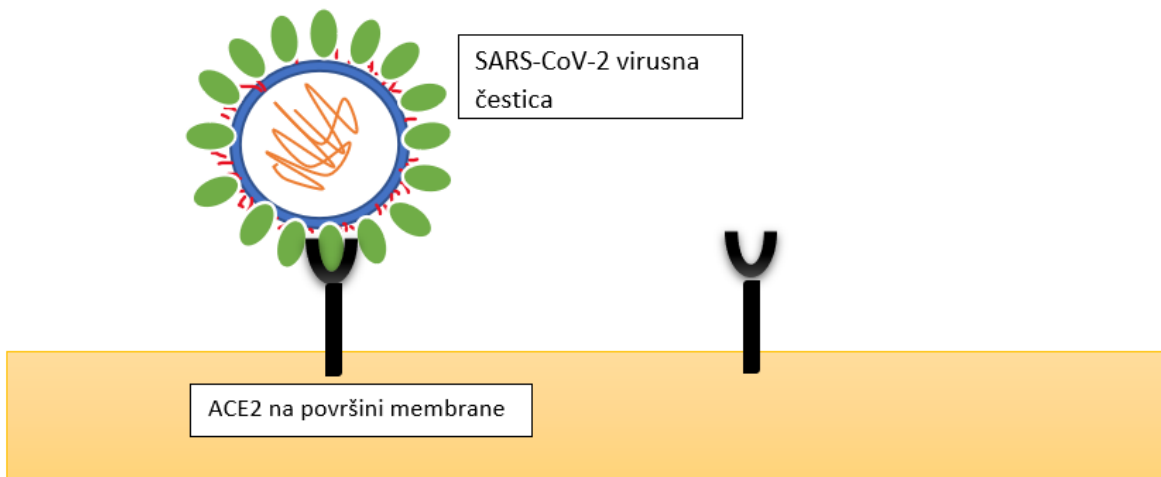
Otkad je proglašena pandemija bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom medicinska znanost i struka ulažu napore u otkrivanje učinkovitih mjera prevencije infekcije, protektivnih čimbenika za prevenciju infekcije, protektivnih čimbenika i terapijskih opcija koje bi umanjile razvoj komplikacija, teže kliničke slike i smrti oboljelih. U tim je nastojanjima uočen potencijal vitamina D kao mogućeg zaštitnog čimbenika i pri prevenciji i što se tiče tijeka bolesti i sprječavanja nastanka komplikacija i lošeg ishoda.

11.1. Prevencija infekcije virusom SARS-CoV-2

U meta-analizi 25 randomiziranih, dvostruko slijepih studija koje su obuhvatile ukupno 11321 ispitanika u dobi 0-95 godina utvrđeno je da vitamin D ima protektivnu ulogu u prevenciji akutnih infekcija dišnog sustava. Osobita korist uočena je u skupinama ispitanika koji su primali suplementaciju D2 ili D3 vitamina na dnevnoj ili tjednoj bazi i ispitanika s izraženim manjkom vitamina D, dok je protektivni učinak u prevenciji infekcija dišnog sustava izostao u skupinama ispitanika koji su vitamin D primali u bolus-dozama (26). Provedeno je istraživanje koje je za cilj imalo otkriti povezanost prosječne serumske razine vitamina D (25-hidroksi- oblika) stanovnika 20 europskih zemalja s brojem oboljelih od bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom u svakoj od tih zemalja te brojem smrtnih ishoda. Švicarska, Italija i Španjolska zemlje su čije je stanovništvo imalo najniže izmjerene serumske razine vitamina D, osobito u starijoj populaciji. Za navedene populacije ujedno je zabilježen i najveći broj oboljelih na milijun stanovnika što govori u prilog tomu da adekvatan serumski status vitamina D ima pozitivan učinak u prevenciji obolijevanja od COVID-19 bolesti (27). O učinku na smrtnost nije se mogao izvući jasan zaključak te su potrebna dodatna istraživanja.

11.2. SARS-CoV-2 infekcija

Ovaj RNK virus inficira stanice respiratornog epitela koristeći ACE-2 receptor kao ulazno mjesto u stanicu (vidi Sliku 2).



Slika 2. Ulazak virusa SARS-CoV-2 u stanicu (slika je nacrtana prema referenci 28.).

ACE-2 se osim na površini stanica dišnog sustava gusto izražen nalazi i na površini kapilarnog endotela, te ne čudi stoga da je njegova prisutnost dokazana u organima koji su bogato prožeti kapilarama – plućima, bubrezima, crijevima i mozgu. Njegova funkcija razlikuje se od funkcije ACE (ACE-1), čijim djelovanjem iz angiotenzina I nastaje biološki aktivan vazokonstriktor angiotenzin II, i upravo je suprotna – ACE-2 razgrađuje angiotenzin II na peptide koji imaju protektivno djelovanje kako na epitel, tako i endotel, uzrokuju vazodilataciju i umanjuju oštećenje tkiva (28). Disregulacija ACE-2 i gubitak ravnoteže između nastajanja i razgradnje angiotenzina II mogli bi biti dio patofiziološkog mehanizma oštećenja plućnog tkiva i krvožilja tijekom infekcije koronavirusom.

11.3. COVID-19 i vitamin D

11.3.1. Utjecaj statusa vitamina D na obolijevanje od COVID-a-19 i smrtni ishod

Sljedeća opažanja govore u prilog tomu da status vitamina D u organizmu čovjeka utječe na razvoj i tijek infekcije koronavirusom. Broj oboljelih od COVID-a-19 i umrlih osoba na sjevernoj hemisferi bio je manji tijekom ljeta nego u hladnijem, manje sunčanom dijelu godine kad je zbog

već objašnjenih čimbenika sinteza vitamina D u koži neefikasna (29). U Afroamerikanaca i Latinoamerikanaca utvrđene su niže serumske koncentracije 25-hidroksivitamina D u odnosu na Amerikance europskog podrijetla u kojih je kožna sinteza vitamina D učinkovitija zbog manje količine melanina (30). U populaciji Afroamerikanaca i Latinoamerikanaca također je zabilježena veća incidencija bolesti i veći broj fatalnih ishoda u odnosu na Amerikance svjetlije puti. Važno je zamijetiti kako se mortalitet tih dviju skupina ipak nije značajnije razlikovao nakon standardizacije po sociodemografskim čimbenicima i prisustvu komorbiditeta što ukazuje na ozbiljnost problema nejednake dostupnosti zdravstvene skrbi (31).

11.3.2. Imunomodulacija vitaminom D i sprječavanje razvoja teže kliničke slike

Teški klinički oblici COVID-a obilježeni su poremećajem regulacije imunološkog odgovora i citokinskom olujom – pretjeranim upalnim odgovorom s posljedičnim oštećenjem tkiva. IL-6 posrednik je mikrovaskularne ozljede, povećava ekspresiju ACE-2 i time vezanje i ulazak virusa u stanice, a njegove povišene razine povezuju se s lošijim ishodom infekcije koronavirusom – zatajenjem organa, potrebom za intenzivnim liječenjem i produženim liječenjem. Primjenom vitamina D u 11 je oboljelih osoba postignuto smanjenje koncentracije IL-6 (32). Rano prepoznavanje hiperinflamatornih stanja ključno je kako bi se u kritičnih pacijenata na vrijeme postavila dijagnoza, pokušalo liječenje antagonistima receptora interleukina 1 i 6 te pažljivo pratio razvoj bolesti i mogućih komplikacija. Temeljem istraživanja na uzorku od 513 pacijenata oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije utvrđeno je da su laboratorijski markeri upale (povišene serumske razine feritina, CRP-a, triglicerida, snižena koncentracija albumina, povećan broj neutrofila i monocita, a snižen broj limfocita) i tkivnog oštećenja (povišeni jetreni enzimi, troponin I, LDH i D-dimeri) te bubrežno zatajenje pogodni u svojstvu ranih pokazatelja razvoja citokinske oluje u kritično bolesnih pacijenata (33). Navedena odstupanja laboratorijskih parametara odraz su pretjeranog odgovora prirođenog imunološkog odgovora, a u tom je slučaju vrijedno razmotriti imunomodulacijske učinke vitamina D.

11.3.3. Protektivni učinci na endotel

Važna odrednica koja u citokinskoj oluji dovodi do oštećenja tkiva i teže kliničke slike jest i oštećenje endotela koje nije posredovano samo upalom, već i ranije opisanom disregulacijom

ACE-2 i posljedičnom većom osjetljivošću endotela i tkiva na nokse. Vitamin D povećava ekspresiju ACE-2 koji je vezno mjesto SARS-CoV-2 virusa, no to ne znači pogoršanje kliničke slike, već upravo suprotno jer očuvana ravnoteža vazodilatacije (ACE-2 mehanizma) i vazokonstrikcije (ACE-1 mehanizma koji prevladava u COVID-u 19) osigurava zaštitu od razvoja ARDS-a, traume endotela i tkiva uslijed pretjerane vazokontsrikcije i mikrovaskularnih tromboza (34).

ZAKLJUČCI

Tijekom ove pandemije provedena su brojna istraživanja s ciljem pronalaska tvari koja bi imala učinak u borbi protiv SARS-CoV-2 virusa. U brojnim su istraživanjima predmet interesa vitamin D i njegov protektivni učinak u prevenciji obolijevanja od koronavirusa i pozitivni utjecaj na tijek bolesti s nižom učestalošću teških oblika bolesti u pacijenata s višim serumskim koncentracijama vitamina D. Dokazani su blagotvorni učinci vitamina D na imunološki sustav čovjeka u vidu očuvanja njegove homeostaze, odgovarajućeg intenziteta aktivacije i povećane otpornosti na infekcije, a dosadašnja su klinička istraživanja pokazala njegov potencijal kao dodatne terapije autoimunih bolesti i u liječenju infekcija dišnog sustava uključujući infekciju SARS-CoV-2 virusom. Sudeći prema dosad dostupnoj literaturi vitamin D i njegov povoljan status u organizmu zaštitni su čimbenici u prevenciji obolijevanja, razvoja komplikacija i nepovoljnog ishoda infekcije koronavirusom. U nedostatku randomiziranih studija na velikim uzorcima zasad se unatoč opisanim učincima vitamin D ne preporučuje kao rutinska suplementacija u osoba pod rizikom od obolijevanja od SARS-CoV-2 infekcije ili dodatna terapija već oboljelih. Potrebno je doista potvrditi opisane učinke na većem uzorku i odrediti optimalne terapijske doze koje se prilično razlikuju u dosad dostupnim istraživanjima.

REFERENCE

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 755.-758.
2. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.
3. Lee A, Zella, Sungtae Kim, Nirupama K. Shevde, J. Wesley Pike, Enhancers Located within Two Introns of the Vitamin D Receptor Gene Mediate Transcriptional Autoregulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, *Molecular Endocrinology*, Volume 20, Issue 6, 1 June 2006, Pages 1231–1247, <https://doi.org/10.1210/me.2006-0015>
4. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51-108. doi:10.4161/derm.24494
5. Ivančević, Ž., Rumboldt, Z., Bergovec, M. & Silobričić, V. (2000) *MSD - priručnik dijagnostike i terapije*. Split, Placebo. [internetska verzija] MSD priručnik dijagnostike i terapije: Vitamin D. (Pristupljeno 13.7.2021.) Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-onjima-i-toksicnost/vitamin-d>
6. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14(10):4547, 145 pp. doi:[10.2903/j.efsa.2016.4547](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547)
7. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31101452.
8. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-1364. doi:10.3945/ajcn.111.031070
9. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, Forouhi NG, Hitman GA. Differential Effects of Oral Boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5831-5839. doi: 10.1210/jc.2019-00207. PMID: 31199458; PMCID: PMC6797055
10. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752-758. doi:10.4065/mcp.2010.0138
11. Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front Pediatr*. 2020;8:315. Published 2020 Jun 12. doi:10.3389/fped.2020.00315
12. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550. Published 2018 Sep 20. doi:10.3389/fendo.2018.00550
13. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011 Aug;59(6):881-6. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755. PMID: 21527855; PMCID: PMC3166406.
14. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Toll-like receptor; [ažurirano 06.07.2021; pristupljeno 16.07.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Toll-like_receptor#:~:text=Toll-like%20receptors%20%28TLRs%29%20are%20a%20class%20of%20proteins,that%20recognize%20structurally%20conserved%20molecules%20derived%20from%20microbes.

15. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. doi: 10.1126/science.1123933. Epub 2006 Feb 23. PMID: 16497887.
16. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1317:84-91. doi: 10.1111/nyas.12440. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24761763.
17. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4):3011-3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
18. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Plasma cell; [ažurirano 18.07.2021; pristupljeno 18.07.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Plasma_cell
19. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007 Aug 1;179(3):1634-47. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634. PMID: 17641030.
20. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/nu12072097
21. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1. PMID: 11705562.
22. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28619429.
23. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):482-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22155183; PMCID: PMC3367959.
24. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520-30. doi: 10.1001/jama.2014.13204. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1932. PMID: 25268295.
25. Martucci G, McNally D, Parekh D, Zajic P, Tuzzolino F, Arcadipane A, Christopher KB, Dobnig H, Amrein K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: a post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early deaths. *Crit Care*. 2019 Jun 4;23(1):200. doi: 10.1186/s13054-019-2472-z. PMID: 31164148; PMCID: PMC6549317.
26. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. doi:10.1136/bmj.i6583

27. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1195-1198. doi:10.1007/s40520-020-01570-8
28. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:317. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fcimb.2020.00317
29. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients.* 2020;12(11):3361. Published 2020 Oct 31. doi:10.3390/nu12113361
30. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):626-632. doi:10.1001/archinternmed.2008.604
31. Yehia BR, Winegar A, Fogel R, et al. Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2018039. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.18039
32. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-821. doi:10.1164/rccm.202005-1583OC
33. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, Bromberg M, Criner GJ; Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978237.
34. Kumar D, Gupta P, Banerjee D. Letter: does vitamin D have a potential role against COVID-19?. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):409-411. doi:10.1111/apt.15801

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori, vjeri u mene i strpljenju, zahvaljujem svojem mentoru i svim ostalim nastavnicima koji su mi tijekom obrazovanja bili inspiracija, putokaz i ohrabrenje.

ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Tara Vuletić

Kontakt – adresa elektroničke pošte: taravuletic123456@gmail.com

Obrazovanje

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2011.-2015. Peta gimnazija u Zagrebu

2003.-2011. Osnovna škola Marina Držića u Zagrebu

Strani jezici: engleski, njemački i francuski (položen DELF B2 međunarodni ispit) jezik

Postignuća

Koautor sam u članku „Mrzljak A, Skrtić A, Gasparov S, Kocman B, Jadrijević S, Vuletić T, Budimir Bekan I, Mikulić D. Traumatic Neuroma and Liver Retransplant. *Exp Clin Transplant.* 2020 Nov;18(6):749-750. doi: 10.6002/ect.2019.0316. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32281531.“